表 8－6　トリグリセリドのベースラインからの変化率（%）
－薬物動態／薬力学解析対象集団

| Geometric Mean (SD) Percent Change in Triglycerides from Baseline | | | |
|---|---|---|---|
| Day / Time | Dose of [redacted]-201038 | | |
| | Placebo (n=6) | 10 mg (n=6) | 25 mg (n=6) |
| Day 1: 0.5hr | -6 (12) | -10 (2) | -3 (17) |
| 1 hr | -10 (15) | -16 (4) | -7 (16) |
| 1.5 hr | -9 (14) | -17 (5) | -14 (13) |
| 2 hr | -12 (17) | -23 (6) | -19 (14) |
| 2.5 hr | -12 (16) | -26 (10) | -25 (14) |
| 3 hr | -11 (14) | -31 (11) | -30 (15) |
| 4 hr | -11 (16) | -32 (12) | -37 (14) |
| 8 hr | +18 (25) | -3 (24) | -24 (41) |
| 12 hr | +1 (24) | +7 (26) | +9 (60) |
| 16 hr | +2 (26) | +15 (17) | +9 (53) |
| Day 4: 0 hr | -11 (27) | +25 (9) | -12 (81) |
| Day 8: 0 hr | -7 (19) | -14 (29) | -51 (34) |
| Day 11: 0 hr | +7 (37) | -14 (21) | -53 (37) |
| Day 14: 0 hr | -10 (24) | -18 (16) | -49 (39) |
| 0.5 hr | -14 (25) | -31 (9) | -56 (32) |
| 1 hr | -16 (23) | -34 (9) | -59 (25) |
| 1.5 hr | -18 (21) | -39 (7) | -60 (26) |
| 2 hr | -20 (20) | -46 (9) | -65 (21) |
| 2.5 hr | -23 (20) | -51 (7) | -68 (16) |
| 3 hr | -23 (17) | -54 (8) | -72 (16) |
| 4 hr | -24 (18) | -59 (7) | -78 (13) |
| 8 hr | +4 (30) | -33 (19) | -80 (19) |
| 12 hr | -12 (26) | -9 (36) | -69 (36) |
| 16 hr | -11 (26) | -14 (21) | -56 (46) |
| Day 15: 0 h | -27 (17) | -32 (10) | -44 (36) |

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 11.3.4

表 8－7 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

| Geometric Mean (SD) Percent Change in LDL-C from Baseline | | | |
|---|---|---|---|
| Day / Time | Dose of [redacted]201038 | | |
| | Placebo (n=6) | 10 mg (n=6) | 25 mg (n=6) |
| Day 1: 0.5hr | -6 (8) | -6 (5) | -3 (5) |
| 1 hr | -2 (7) | 0 (6) | 0 (4) |
| 1.5 hr | -1 (7) | -1 (3) | -1 (5) |
| 2 hr | -2 (6) | -1 (5) | 0 (5) |
| 2.5 hr | -2 (8) | +1 (7) | -1 (4) |
| 3 hr | -2 (8) | +2 (7) | 0 (8) |
| 4 hr | -1 (7) | +3 (5) | -1 (8) |
| 8 hr | -12 (10) | -11 (12) | -6 (11) |
| 12 hr | -6 (8) | -9 (5) | -12 (8) |
| 16 hr | -7 (12) | -12 (8) | -28 (28) |
| Day 4: 0 hr | +6 (11) | -25 (12) | -34 (12) |
| Day 8: 0 hr | +1 (7) | -32 (14) | -67 (18) |
| Day 11: 0 hr | +2 (13) | -37 (12) | -73 (14) |
| Day 14: 0 hr | -3 (13) | -41 (15) | -78 (13) |
| 0.5 hr | -8 (11) | -40 (11) | -77 (13) |
| 1 hr | -7 (11) | -39 (12) | -74 (14) |
| 1.5 hr | -4 (10) | -37 (12) | -75 (15) |
| 2 hr | -3 (9) | -35 (11) | -75 (14) |
| 2.5 hr | -4 (9 ) | -35 (12) | -75 (14) |
| 3 hr | -3 (10) | -35 (11) | -73 (13) |
| 4 hr | -3 (9) | -34 (12) | -72 (14) |
| 8 hr | -13 (10) | -44 (13) | -74 (13) |
| 12 hr | -6 (12) | -48 (13) | -77 (12) |
| 16 hr | -14 (8) | -50 (15) | -78 (12) |
| Day 15: 0 h | +2 (9) | -34 (13) | -77 (14) |

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 11.3.2

### 8.3.7 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。

#### 8.3.7.1 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数（発現率）を表 8－8 に示す。

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、プラセボ群では 6 例中 5 例に 19 件、10 mg 群では 6 例中 5 例に 13 件、25 mg 群では 6 例中 5 例に 24 件の TEAE が認められた（5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.1.3）。

表 8－8 TEAE の発現例数（発現率）－安全性解析対象集団

| ICD-9<br>**Body system**<br>Primary term | **器官分類**<br>基本語 | 10 mg<br>N=6<br>n (%) | 25 mg<br>N=6<br>n (%) | Placebo<br>N=6<br>n (%) | Follow up<br>N=19<br>n (%) | Blinded<br>N=0<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dermatologic** | **皮膚** | **0** | **1 (16.7)** | **1 (16.7)** | **0** | **0** |
| Ecchymosis | 斑状出血 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Rash | 発疹 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| **Endocrine/Metabolic/ Electrolyte imbal.** | **内分泌／代謝／電解質不均衡** | **1 (16.7)** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Menstrual disorder | 月経障害 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Gastrointestinal** | **消化器** | **5 (83.3)** | **4 (66.7)** | **3 (50.0)** | **0** | **0** |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhea | 下痢 | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Distention abdomen | 腹部膨満 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Epigastric pain | 心窩部痛 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Eructation | おくび | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Flatulence | 放屁 | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 |
| Nausea/Vomiting | 悪心／嘔吐 | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Tongue lesion | 舌病変 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| **General** | **一般** | **0** | **2 (33.3)** | **1 (16.7)** | **0** | **0** |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Chills | 悪寒 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Local react ADH site | ADH 部位局所反応 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Pain | 疼痛 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| **Musculoskeletal/ Connective tissue** | **筋骨格／結合組織** | **1 (16.7)** | **1 (16.7)** | **1 (16.7)** | **0** | **0** |
| Musc/Skel pain | 筋肉痛／骨痛 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Musculosk chest pain | 筋骨格系胸痛 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| **Nervous system** | **神経系** | **2 (33.3)** | **1 (16.7)** | **3 (50.0)** | **0** | **0** |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 | 0 |
| **Respiratory** | **呼吸器** | **0** | **1 (16.7)** | **0** | **0** | **0** |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| **Special senses** | **特殊感覚** | **1 (16.7)** | **0** | **1 (16.7)** | **0** | **0** |
| Disturb eye other | 他の眼障害 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Taste disturbance | 味覚障害 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Overall total subjects | | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 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：5.3.3.1-7 ■145-010 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.1.3

#### 8.3.7.1.1 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 TEAE は、下痢及び放屁であり、いずれも 7 例（下痢：10 mg 群 2 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 1 例、放屁：10 mg 群 1 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例）に認められた。そのほかに高頻度に認められた胃腸障害の TEAE は、悪心／嘔吐が 5 例（10 mg 群 1 例、25 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例）、腹痛が 4 例（10 mg 群 2 例、25 mg 群 2 例）であった。胃腸障害の TEAE は、本剤 10 mg 群では 5 例に 8 件、プラセボ群では 3 例に 7 件、本剤 25 mg 群では 4 例に 16 件認められた。その発現率は 10 mg 群とプラセボ群では同程度であったが、25 mg 群では他の用量群よりも高かった。また、頭痛が 6 例（10 mg 群 2 例、25 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）に認められた。そのほかの有害事象は 1 例又は 2 例に認められ、特徴的な傾向はなかった。

#### 8.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 8.3.7.1.3 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。

#### 8.3.7.1.4 その他の重要な有害事象

ピリオド B において試験を中止した被験者はいなかった。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。

胃腸障害の TEAE は、12 例 31 件（10 mg 群 5 例 8 件、25 mg 群 4 例 16 件、プラセボ群 3 例 7 件）に認められた。

#### 8.3.7.1.5 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。

### 8.3.7.2 臨床検査値

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。

25 mg 群の 1 例において、4 日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加（66 U/L）並びに 4 日目及び 8 日目にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（それぞれ 90 及び 59 U/L）が認められた。これらの検査値は投与継続中に基準値内に回復した。

臨床検査異常値の一覧を 5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1 に示す。

**8.3.7.3 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（5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1～Appendix 12.8.1.4）。

**8.3.7.4 12 誘導心電図**

3 例で投与前又は投与後に心電図の異常が認められたが、治験担当医師により臨床的に重要な異常ではないと判定された。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（5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1 及び Appendix 12.8.2.2）。

**8.3.8 結論**

**薬物動態**

女性被験者に本剤 10 及び 25 mg を 1 日 1 回、反復経口投与したとき、血漿中ロミタピド及び代謝物濃度並びに AUC は本剤の用量に依存して増加した。

5、6、7、12、13 及び 14 日目の血漿中ロミタピドの $C_{min}$ は同程度であり、14 日間反復経口投与期間中に血漿中ロミタピドは定常状態に達することが示された。

本剤 25 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 1 及び 14 日目の血漿中ロミタピドの $AUC_{tau}$ に基づいて算出した AI の平均値（標準偏差）は 4.3（2.0）であり、ロミタピドに蓄積性があることが示唆された。血漿中ロミタピドの定常状態の $C_{ss}$ の平均値は、10 mg 群で 0.83 ng/mL、25 mg 群で 3.36 ng/mL であった。

女性被験者の血漿中ロミタピド及び代謝物の曝露量は、[redacted]203304、[redacted]203215、ロミタピド、[redacted]224433 の順で高かった。

女性被験者（本試験）と男性被験者（[redacted]145-002 試験）に本剤を 1 日 1 回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比較したとき、本剤 10 mg 群では、男性及び女性被験者の定常状態の薬物動態パラメータに差は認められなかった。一方、25 mg 群では、男性及び女性被験者の 1 日目の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータは類似したが、14 日目のロミタピドの $C_{max}$ 及び AUC は女性被験者の方がそれぞれ 2.5 倍及び 1.9 倍高かった。

薬力学

本剤 10 及び 25 mg を 1 日 1 回、反復経口投与したとき、トリグリセリド及び LDL-C は投与開始後速やかに低下し、その低下は持続した。

14 日目の空腹時のトリグリセリドは、ベースラインと比較して、10 mg 群では 18%、25 mg 群では約 50%低下した（プラセボでは 10%低下）。また、14 日目の群 8 時間後では、血清トリグリセリドは、ベースラインと比較して、10 mg 群では 33%、25 mg 群では 80%低下した。

トリグリセリド以外の脂質パラメータも、本剤投与により大きく変化し、14 日目の LDL-C のベースラインからの平均変化率は、プラセボの−3%に対して、10 mg 群では−41%、25 mg 群では−78%であった。本剤投与による 14 日目の LDL-C の低下は、14 日目の最終投与 24 時間後までほぼ一定であった。

これらの結果は、本剤が LDL-C を含む他のアテローム生成因子を低下する可能性を支持した。

安全性

本剤 10 及び 25 mg の 1 日 1 回、14 日間反復間経口投与は、安全であり、忍容性は良好であった。

胃腸障害の発現率は、本剤 10 mg 群とプラセボ群では同程度であったが、本剤 25 mg 群では用量に依存して増加した。本試験において最も多く発現した TEAE は、下痢であり、10 mg 群 2 例、25 mg 群 4 例、プラセボ群 1 例に認められた。その他の胃腸障害として、放屁、悪心／嘔吐及び腹痛が認められた。

本試験で女性被験者に本剤 10 mg を投与したとき、胃腸障害は 8 例に認められ、これは[redacted]145-002 試験で男性被験者に本剤 10 mg を投与したときの胃腸障害の発現例数（7 例）と同程度であった。しかし、本試験で女性被験者に本剤 25 mg を投与したときの胃腸障害は 16 例で認められ、男性被験者で認められた胃腸障害の発現例数（5 例）の約 3 倍であった。

本剤 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与した 1 例で、4 日目に AST の増加（66 U/L）並びに 4 及び 8 日目に ALT の増加（それぞれ 90 及び 59 U/L）が認められた。これらの検査値は投与継続中に基準値内に回復した。

臨床検査値の異常により試験を中止した被験者はいなかった。

## 9. [redacted]145-006 試験【参考資料】

5.3.3.1-8

### 9.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者に $^{14}$C-[redacted]201038（$^{14}$C-ロミタピド）を経口投与したときの[redacted]201038（ロミタピド）の分布を評価する試験<br>（[redacted]145-006） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted]. |
| 試験期間 | [redacted]年 8 月 6 日～[redacted]年 9 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。<br>・本試験の目的及び前向きな解析計画<br>・GCP 遵守<br>・適格な治験責任医師<br>・試験開始前の investigator meeting<br>・無作為化<br>・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標<br>・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 |

### 9.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人に $^{14}$C で標識したロミタピド（以下、[$^{14}$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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、単回投与試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康成人被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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<br>2. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性、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（女性の場合、スクリーニング時、試験実施施設入所時、投与前 24 時間以内に実施する妊娠検査で血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］が陰性であること）<br>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<br>4. 非喫煙者<br>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 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 除外基準<br>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<br>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<br>3. 座位での血圧が 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<br>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<br>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<br>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<br>7. ジルベール症候群の既往を有する者<br>8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者<br>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<br>10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者<br>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<br>12. 薬物乱用検査で陽性を示した者<br>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<br>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）<br>15. アルコールに対するアレルギーの既往を有する者<br>16. 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<br>17. スクリーニング前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者<br>18. 明らかな臓器機能不全、若しくは臨床的に問題となる身体所見、心電図又は臨床検査値の正常範囲からの逸脱を有する者 |
| 目標被験者数 | 6 例 |
| 被験薬、ロット番号 | [$^{14}$C]-ロミタピド<br>200 mg バイアル：N97101<br>1 バイアル中に[$^{14}$C]-ロミタピドを遊離塩基として 200 mg（321.3 μCi）含有（非標識のロミタピド及び異なる位置が $^{14}$C 標識された 2 種類の[$^{14}$C]-ロミタピドの各メシル酸塩） |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | 前日夜からの 10 時間の絶食後、各被験者に[$^{14}$C]-ロミタピドを約 50 mg（80.3 μCi）含有する溶液を、投与用カップを用いて経口投与した。その後、投与用カップ内を水 25 mL で洗浄してその洗浄液を投与し、更に水 125 mL を投与した。その後、投与 4 時間後まで絶食とした。 |
| 併用薬及び併用療法 | 本試験の 1 週間前から治験薬投与及び薬物動態用検体の採取期間中は、いかなる薬剤も使用しないように指導した。<br>本試験の退院前に、確実な排便を促すため、各被験者に対して投与 9 日目の夜にマグネシウム乳を投与した。<br>本試験期間中に他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<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br>薬物動態<br>・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<br>血漿検体採取：投与前、投与 15、30 及び 45 分後並びに投与 1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後<br>・血液中、血漿中、尿中及び糞中の総放射能<br>血液及び血漿検体採取：血漿中濃度測定用検体と同じ採取時間<br>尿検体採取（蓄尿）：投与前並びに投与 0-4、4-8、8-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168、168-192、192-216、216-240、240-264、264-288、288-312、312-336 及び 336-360 時間後<br>糞検体採取：投与前並びに投与 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144、144-168、168-192、192-216、216-240、240-264、264-288、288-312、312-336 及び 336-360 時間後<br>・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<br>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（$t_{1/2}$）<br>・尿中排泄率、糞中排泄率及び総排泄率（放射能濃度）<br>安全性<br>・有害事象（自覚症状及び他覚所見を含む）<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 9－1 のとおり |
| 解析方法 | 薬物動態<br>血漿中ロミタピド、代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）及び総放射能の薬物動態パラメータ並びに尿中及び糞中の排泄量（総放射能）の要約統計量を算出した。<br>安全性<br>被験者背景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に集計した。 |

表 9－1 試験スケジュール

| Event | Screening Days | Time in Days | | | | | | | Study Termination (Day 16)[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | -2 | 1 | 2 | 3-5 | 6-9 | 10 | 11-16 | |
| Consent | x | | | | | | | | |
| Medical History | x | | | | | | | | |
| Physical Exam | x | | | | | | | | x |
| ECG | x | | | | | | | | x |
| Clinical Labs | x | | x[a] | | | | | | x |
| Urine DrugScreen[b] | x | x | | | | | | | |
| Vital Signs[b] | x | x | | | | | | | x |
| Enter Test Facility | | x | | | | | | | |
| Drug Treatment | | | x | | | | | | |
| Adverse Event Monitoring | | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Blood Sampling for Biotransformation Profiling | | | x[c] | x[c] | | | | | |
| Blood Sampling for Drug Concentration | | | x[c] | x[c] | x[c] | | | | |
| Urine and Feces Collection | | | x[c] | x[c] | x[c] | x[c] | x[c] | x[c] | |
| Administration of Laxative | | | | | | x[e] | | | |
| Discharge | | | | | | | | | x |

a. 投与前 1 時間以内に実施した。
b. 試験開始前のスクリーニング時及び入所日に実施した。
c. 血液検体を投与前、投与後 15、30、45 分、並びに投与後 1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間に採取した。尿検体を投与前、並びに投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240、240～264、264～288、288～312、312～336 及び 336～360 時間に採取した。糞検体を投与前、並びに投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240、240～264、264～288、288～312、312～336 及び 336～360 時間に採取した。
d. 被験者は、尿中放射能が投与した総放射能の 1.5%以下、かつ、バックグラウンドの 3 倍未満まで低下したことが確認された後に退所することができることとした。
e. 投与 9 日目の夜に投与した。
出典：5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Table 5.8.1

## 9.3 成績

### 9.3.1 被験者の内訳

本試験には 6 例が組み入れられ、全 6 例が試験を完了した。

[$^{14}$C]-ロミタピドを投与した 6 例を安全性及び薬物動態解析対象集団とした。

本試験で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。

### 9.3.2 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 9－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 20～45 歳、体重及び身長の範囲はそれぞれ 65.8～94.8 kg 及び 170.2～190.5 cm であった。

**表 9－2 被験者の人口統計学的特性**
**－安全性解析対象集団/薬物動態解析対象集団**

| Characteristic | Population (n=6) |
|---|---|
| Age, years | |
| Mean (SD) | 32.0 (8.4) |
| Range | 20-45 |
| Weight, kg | |
| Mean (SD) | 81.2 (12.3) |
| Range | 65.8-94.8 |
| Height, cm | |
| Mean (SD) | 179.9 (8.41) |
| Range | 170.2-190.5 |
| Race, n (%) | |
| White | 4 (66.7) |
| Black | 1(16.7) |
| Hispanic | 0 (0) |
| Other | 1 (16.7) |
| Gender, n(%) | |
| Men | 6 (100) |
| Women | 0 (0) |

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Table 8.3.1

### 9.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

各被験者に[$^{14}$C]-ロミタピド 50 mg を単回経口投与した。

### 9.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 9.3.5 薬物動態の結果

[$^{14}$C]-ロミタピド 50 mg を単回経口投与したときの血液中、血漿中、尿中及び糞中の総放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。また、血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）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。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。

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の平均値（標準偏差）並びに放射能の尿中回収率、糞中回収率及び総回収率を表 9－3 に示す。

**表 9－3 血漿中ロミタピド（[redacted]201038）及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304及び[redacted]224433）の薬物動態パラメータ、並びに放射能の尿中回収率、糞中回収率及び総回収率［平均値（標準偏差）］－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | Analytes | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted]201038 | [redacted]203215 | [redacted]203304 | [redacted]224433 | Total Radioactivity |
| CMAX (ng/mL) | 10.7 (3.33) | 7.44 (3.70) | 68.9 (26.3) | 3.29 (1.38) | 251 (71.1)[a] |
| AUC(0-T) (ng.hr/mL) | 216 (99.9) | 128 (88.2) | 847 (448) | 21.0 (10.6) | 7649 (1415)[b] |
| AUC(INF) (ng.hr/mL) | 236 (114) | 165 (120) | 868 (460) | 32.3 (12.2) | - |
| TMAX* (hr) | 2 .00 (2.00, 5.00) | 5.50 (2.00, 6.00) | 1.50 (1.00, 3.00) | 2.50 (1.50, 4.00) | 2.50 (1.50, 5.00) |
| T-HALF (hr) | 29.2 (13.0) | - | - | - | - |
| Urinary Recovery (%) | - | - | - | - | 33.4 (4.00) |
| Fecal Recovery (%) | - | - | - | - | 59.5 (4.71) |
| Total Recovery (%) | - | - | - | - | 93.0 (3.15) |

注：カッコ内に標準偏差を示した。
a. 総放射能の $C_{max}$ は 1 mL あたりのロミタピドの ng 当量で示した。
b. 総放射能の $AUC_{0-t}$ は 1 mL あたりのロミタピドの ng 当量で示した。
* 中央値（最小値, 最大値）を示した。
出典：5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Table 11.6.1

### 9.3.6 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）及び 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。

#### 9.3.6.1 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を表 9－4 に示す。

本試験に組み入れられた 6 例中 3 例に 7 件の TEAE が認められた。

**表 9－4 TEAE－安全性解析対象集団**

| ICD-9<br>**Body system**<br>Primary term | <br>**器官分類**<br>基本語 | **[redacted] 50 mg**<br>**N = 6**<br>**n (%)** | **Follow−up**<br>**N = 6**<br>**n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Dermatologic:** | **皮膚** | **1 (16.7)** | **0** |
| Rash | 発疹 | 1 (16.7) | 0 |
| **Gastrointestinal:** | **消化器** | **3 (50.0)** | **0** |
| Abnormal stool | 異常便 | 1 (16.7) | 0 |
| Anorectal disorder | 肛門直腸障害 | 1 (16.7) | 0 |
| Diarrhea | 下痢 | 1 (16.7) | 0 |
| Flatulence | 放屁 | 1 (16.7) | 0 |
| **Nervous system:** | **神経系** | **2 (33.3)** | **0** |
| Headache | 頭痛 | 2 (33.3) | 0 |
| Overall Total Subjects | | 3 (50.0) | 0 |
| Overall Total Events | | 7 | 0 |

注：発現件数の合計が発現例数の合計を超えており、1 例に複数の事象が発現した可能性がある。
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：5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験治験総括報告書 Appendix 12.1.3

##### 9.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験において最も多く認められた TEAE は頭痛であり、2 例（被験者番号 2 及び 3）に認められた。これらの重症度は軽度又は中等度であった。

##### 9.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 9.3.6.1.3　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。

#### 9.3.6.1.4　その他の重要な有害事象

本試験では、試験の中止に至った有害事象はなかった。

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は、3 例 4 件に認められた排便時の灼熱感、下痢、粘液便及び放屁であった。

#### 9.3.6.1.5　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。

### 9.3.6.2　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 5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1 に示す。

### 9.3.6.3　バイタルサイン

試験期間を通して、[$^{14}$C]-ロミタピドの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。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（5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1、Appendix 12.8.1.3、Appendix 12.8.1.5 及び Appendix 12.8.1.6）。

### 9.3.6.4　12 誘導心電図

4 例において投与前又は投与後に心電図の異常が認められたが、治験担当医師により臨床的に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（5.3.3.1-8 [redacted]145-006 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1 及び Appendix 12.8.2.2）。

**9.3.7 結論**

<u>薬物動態</u>

[$^{14}$C]-ロミタピド 50 mg を単回経口投与したとき、投与した放射能のほぼ全てが回収された（総放射能の回収率の平均値：93.0%）。

糞中及び尿中に排泄された放射能の平均値（範囲）は、それぞれ 59.5%（53.4%～61.6%）及び 33.4%（30.1%～40.1%）であった。尿中の総放射能の平均回収率から、[$^{14}$C]-ロミタピドを経口投与したとき、投与した薬剤に伴う放射能のうち少なくとも 33.4%は体内に吸収されることが示された。

血漿中のロミタピドの AUC は血漿中の総放射能の AUC の約 3%であり、体循環中の放射能の大部分は代謝物に起因することが示唆された。

本試験の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの結果は、先に実施した単回投与用量漸増試験（[redacted]145-001 試験）の 50 mg 投与の結果と同様であった。

血漿中ロミタピドの $C_{max}$、$t_{1/2}$ 及び AUC の変動係数（%）は、それぞれ 31.1%、44.6%及び 46.3%であり、被験者間変動が大きいことが示された。血漿中の[redacted]203304 濃度は、ロミタピド濃度よりも約 4 倍高かった。一方、血漿中の[redacted]203215 濃度は、ロミタピド濃度とほぼ同程度又はわずかに低く、血漿中の[redacted]224433 濃度は、ロミタピド濃度より約 10 倍低かった。

<u>安全性</u>

[$^{14}$C]-ロミタピド 50 mg の単回投与は安全で、忍容性は良好であった。

本試験期間を通して 7 件の有害事象が認められた。これらの有害事象の重症度は、中等度の頭痛 1 件を除き、そのほかの有害事象は治験責任医師により軽度と判定された。各有害事象の発現件数は、頭痛が 2 件であり、発疹、異常便、肛門直腸障害、下痢及び放屁が各 1 件であった。

## 10. AEGR-733-010 試験【参考資料】

5.3.3.1-9

### 10.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者に放射性物質で二重標識した $^{14}$C-ロミタピドを単回経口投与したときのヒト血漿中、尿中及び糞中の代謝物を同定し、代謝物プロファイルを評価する第 1 相試験<br>（AEGR-733-010） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 11 月 24 日～[redacted]年 12 月 23 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」、「Radioactive Drugs For Certain Research Uses（21 CFR 361.1）に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 10.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 本試験の目的は以下の通りである。<br>・健康成人を対象として、$^{14}$C で二重標識したロミタピド(以下、[$^{14}$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こと<br>・[$^{14}$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こと<br>・血漿中、尿中及び糞中の総放射能を評価すること<br>・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こと |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、非盲検、非無作為化試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満の喫煙していない健康成人男性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康で喫煙していない男性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満の者<br>3. 病歴調査、身体所見、12 誘導心電図及びバイタルサイン検査の結果、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 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 4. 臨床検査（8 時間の絶食下での生化学検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）の結果が基準値内の者。ただし、治験責任医師が臨床上問題ないと判断する異常値を有する場合を除く<br>5. スクリーニング時及び試験実施施設入所時に、アルコールを含む特定の薬物（5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 Appendix A）の乱用検査が陰性の者<br>6. 肝炎ウイルスパネル（B 型肝炎ウイルス表面抗原［HBsAg］及び C 型肝炎ウイルス抗体［anti-HCV］を含む）並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査（5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験治験総括報告書 Appendix 16.1.1 Appendix A）が陰性の者<br>7. 無精子症の者、又は試験実施施設入所時から退所後 45 日までの間、以下のうちの 1 つの避妊法を使用することに同意する者<br>・殺精子剤入り男性用コンドームを使用<br>・パートナーが不妊<br>・女性パートナーが殺精子剤入りの子宮内避妊具を使用<br>・殺精子剤入り女性用コンドームを使用<br>・殺精子剤入り避妊用スポンジを使用<br>・膣内避妊具を使用<br>・殺精子剤入り避妊具を使用<br>・殺精子剤入り子宮頸管キャップを使用<br>・避妊薬（経口、埋め込み、経皮又は注射）を使用<br>8. 説明文書の内容を理解することができ、同意文書に署名する意思がある者<br>9. 1 日に 1～2 回の排便がある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝性、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、消化管、神経又は精神疾患の病歴を有する者、若しくは現在それらの疾患に罹患している者（治験責任医師による判断）<br>2. 薬剤、化合物、食物及びそのほかの物質に過敏性、耐性又はアレルギーの病歴を有する者（治験責任医師により治験への参加が承認される者を除く）<br>3　経口薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は小腸の手術歴、若しくは切除歴を有する者（虫垂切除、過敏性腸疾患又はヘルニア治療を除く）<br>4. ジルベール症候群の既往を有する者<br>5. QTcF 間隔が 450 msec 超、QTc 間隔の延長の既往又はブルガダ症候群など､治験責任医師が臨床上問題があると判断する 12 誘導心電図の異常所見を有する者又は既往歴を有する者<br>6. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に、薬物乱用の既往歴がある者<br>7. 1 週間に 14 単位以上のアルコールを飲酒する者又は試験実施施設入所前 1 年以内にアルコール依存症若しくは薬物乱用の既往歴を有する者（アルコール 1 単位 = ビール又はラガー1/2 パイント［285 mL］、ワイン 1 杯［125 mL］又は蒸留酒 1/6 gill［25 mL］） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 8. 試験実施施設入所前 12 ヵ月以内に、放射性物質で標識した治験薬を投与する 2 つ以上の他の治験に参加した者。本治験の前に参加した試験の放射性物質で標識した治験薬の投与は試験実施施設入所の 6 ヵ月以上前であり、かつ本治験の放射性物質を含む総曝露量が「21 CFR 361.1」で推奨される安全と考えられる曝露量（例：年間の全身曝露量が 5000 ミリレム未満）以内である者<br>9. スクリーニング前 30 日以内に、他の治験に参加して治験薬を投与した者<br>10. 試験実施施設入所前 12 ヵ月以内に、臨床上問題となる放射性物質の曝露を受けた者（例：複数回のレントゲン又は CT スキャン検査、バリウム検査、放射性物質曝露のモニタリングが必要な仕事に従事）<br>11. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に、タバコ又はニコチンを含有する製品（例：巻きたばこ、パイプ、葉巻、かみたばこ、ニコチンパッチ、ニコチン錠又はニコチンガム）を使用した者<br>12. 試験実施施設入所前 14 日以内（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は 30 日以内）に、何らかの処方薬の投与を受けた者。ただし、治験責任医師及び治験依頼者が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>13. 試験実施施設入所前 7 日以内に、何らかの一般薬又は非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤を含む）を使用した者。ただし、治験責任医師及び治験依頼者が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>14. 試験実施施設入所前 72 時間以内に、アルコール、グレープフルーツ又はカフェインを含有する食物又は飲料を摂取した者<br>15. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>16. スクリーニング前 30 日から退所までの間に全血献血をした者、又はスクリーニング前から退所までの間に血漿成分献血をした者<br>17. 試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に、血液製剤の投与を受けた者<br>18. 治験責任医師が本治験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考える、何らかの急性又は慢性症状、入院の予定（治験期間中の待機手術を含む）又は全ての試験手順が完了する前の旅行の予定がある者 |
| 目標被験者数 | 6 例 |
| 被験薬、ロット番号 | [$^{14}$C]-ロミタピド（約 100 μCi）を含む経口溶液（50 mg/50 mL）<br>[$^{14}$C]標識ロミタピド<br>[$^{14}$C]-AEGR-201038-05（[fluorene carboxamide carbonyl-$^{14}$C]AEGR-733：コード CFQ40965）<br>[$^{14}$C]-AEGR-201038-06（[biphenyl carboxamide carbonyl-$^{14}$C]AEGR-733：コード CFQ40966）<br>非標識ロミタピド：バッチ番号 L0109571 |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | 前日夜から 8 時間の絶食後、各被験者に[$^{14}$C]-ロミタピド溶液 50 mL（目標用量 50 mg［約 100 μCi］）を、投与用カップを用いて経口投与した。その後、投与用カップを滅菌水 25 mL で 2 回洗浄してその洗浄液を投与し、更に水 140 mL を投与した。治験薬の投与は、割り振られた被験者番号順に、座位にて行った。治験薬投与から 1 時間は、試験手順又は臨床的に必要な場合を除いて、臥位を禁止した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 本試験の組入れ 30 日前から試験期間中、他の全ての治験薬の使用を禁止した。<br>試験期間中は、医学的に緊急な場合を除いて、治験責任医師による事前の承諾なしに他の併用薬を使用することを禁止した。被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその使用理由は、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。<br>・治験責任医師が許可した場合を除いて、治験実施医療機関入所の 14 日前（酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前）から退所時（投与 7 日目）までの間の全ての処方薬の使用を禁止した。<br>・治験責任医師が許可した場合を除いて、治験実施医療機関入所の 7 日前から退所時（投与 7 日目）までの間、全ての一般用医薬品、非処方薬、又は栄養補助食品の使用を禁止した。<br>・便秘の被験者（24 時間を超えて糞検体が得られない被験者）に対しては、必要に応じて、糞検体の採取を促すために緩下剤（ドクサートナトリウム、酸化マグネシウムなど）の使用を可能とした。 |
| 評価・検査項目 | <u>有効性</u><br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br><u>薬物動態</u><br>・血漿中ロミタピド、主要代謝物（[redacted]203215［以下、M1］及び[redacted]203304［以下、M3］）及び代謝プロファイリングにおいて同定された他の代謝物濃度、並びに総放射能の測定<br>血液検体採取：投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後<br>・血漿から抽出された放射能の割合、並びに血漿たん白ペレット及びその抽出物の放射能の割合<br>・尿中の代謝物プロファイル、総放射能、並びに尿中ロミタピド、主要代謝物（M1 及び M3）濃度の測定<br>尿検体採取（蓄尿）：投与 24 時間前～0 時間、投与 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間後<br>・糞中の代謝物プロファイル及び総放射能の測定<br>糞検体採取：投与開始後 24 時間間隔（試験期間中）<br>・非標識のロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）、並びに総放射能に関する以下の薬物動態パラメータの算出<br>血漿中：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（$AUC_{inf}$）、消失速度定数（$\lambda_z$）、消失半減期（$t_{1/2}$）<br>・尿中及び糞中の実投与放射能に対する総放射能の回収率<br>標識したロミタピド及び代謝プロファイリングで同定した標識した代謝物についても同様のパラメータを算出した。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目（続き） | 安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 10－1 のとおり |
| 解析方法 | 必要に応じて、薬物動態及び安全性データに関する要約統計量を示した。仮説に基づく統計解析は実施しなかった。 |

表 10－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screening (-28 to -1) | Study Day | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | -1 | 1 | 2-3 | 4-6 | Discharge (7) |
| Consent | X | | | | | |
| Demography | X | | | | | |
| Medical History | X | X | | | | |
| Serology | X | | | | | |
| Height, Weight and BMI | X | | | | | |
| Physical Examination[a] | X | X | | | | X |
| ECG[b] | X | X | | | | X |
| Clinical Labs | X | X | | | | X |
| Urine Drug Screen | X | X | | | | |
| Start 8-hour Fast | | X | | | | |
| Vital Signs | X | X | X | X | X | X |
| Enter Study Site | | X | | | | |
| Dose Administration | | | X | | | |
| Adverse Event Monitoring | | X | X | X | X | X |
| PK Blood Samples[c] | | | X | X | X | |
| Blood Metabolite Profiling Samples[d] | | | X | X | X | |
| Urine Samples[e] | | | X | X | X | X |
| Fecal Samples[f] | | | X | X | X | X |
| Discharge | | | | | | X |

a. 入所時及び退所時に簡単な診察を実施した。
b. 治験責任（分担）医師の意見に基づき、追加で心電図検査を実施することができることとした。
c. 薬物動態用の血液検体を投与前、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間に採取した。
d. 代謝プロファイルを確認するための血液／血漿検体を投与前、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間に採取した。
e. 24 時間尿検体を投与 24 時間前～0 時間、投与後 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間に採取した。.
f. 24 時間糞検体を投与 24 時間前～0 時間、投与後 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間に採取した。

### 10.3 成績

#### 10.3.1 被験者の内訳

本試験には 6 例が組み入れられ、全 6 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。

組み入れられた全被験者を薬物動態及び安全性解析対象集団とした。

なお、治験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者を安全性解析対象集団、治験薬を投与し、かつ少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが得られた全ての被験者を薬物動態解析対象集団と定義した。

#### 10.3.2 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 10－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 21～31 歳、体重、身長及び BMI の範囲はそれぞれ 70.8～103.9 kg、172.2～191.1 cm 及び 21.0～28.7 kg/$m^2$ であった。

**表 10－2 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団**

| Demographic | | Statistic | Summary Result |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | N | 6 |
| | | MEAN | 25 |
| | | SD | 3.7 |
| | | MIN | 21 |
| | | MEDIAN | 24 |
| | | MAX | 31 |
| Weight (kg) | | N | 6 |
| | | MEAN | 80.9 |
| | | SD | 12.96 |
| | | MIN | 70.8 |
| | | MEDIAN | 75.3 |
| | | MAX | 103.9 |
| Height (cm) | | N | 6 |
| | | MEAN | 182.4 |
| | | SD | 8.04 |
| | | MIN | 172.2 |
| | | MEDIAN | 183.7 |
| | | MAX | 191.1 |
| BMI (kg/$m^2$) | | N | 6 |
| | | MEAN | 24.2 |
| | | SD | 2.65 |
| | | MIN | 21.0 |
| | | MEDIAN | 24.1 |
| | | MAX | 28.7 |
| Gender: | Male | n (%) | 6 (100.0%) |
| | Female | n (%) | 0 (0%) |
| Ethnicity: | Hispanic or Latino | n (%) | 0 (0%) |
| | Not Hispanic or Latino | n (%) | 6 (100.0%) |
| Race: | White | n (%) | 5 (83.3%) |
| | Black or African American | n (%) | 1 (16.7%) |
| | Asian | n (%) | 0 (0%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | n (%) | 0 (0%) |
| | American Indian/Alaskan Native | n (%) | 0 (0%) |
| | Other | n (%) | 0 (0%) |

出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2

### 10.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

被験者 6 例に目標用量 50 mg（約 100 μCi）の[$^{14}$C]-ロミタピドを絶食下で単回経口投与した。本剤及び放射能の実投与量を表 10－3 に示す。

[$^{14}$C]-ロミタピドの実投与量は、54.9～55.0 mg（93.1～93.3 μCi）であり、目標用量（放射能）100 μCi の 7%以内であった。薬物動態パラメータの算出には実投与量を用いた。

**表 10－3 [$^{14}$C]-ロミタピドの実投与量**

| | Dose Administered | |
|---|---|---|
| Subject | [$^{14}$C]-Lomitapide (mg) | μCi |
| 001 | 55.0 | 93.3 |
| 002 | 54.9 | 93.1 |
| 003 | 54.9 | 93.2 |
| 004 | 54.9 | 93.2 |
| 005 | 55.0 | 93.3 |
| 006 | 55.0 | 93.3 |

出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 12-1

### 10.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 10.3.5 薬物動態の結果

血漿中の非標識ロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定した。血漿中、尿中及び糞中の総放射能は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。血漿中、尿中及び糞中の代謝物（標識体の放射能）のプロファイリングは、固体シンチレータを付属したフラクションコレクターを用いた HPLC ラジオクロマトグラフィによって行った。分取した検体又は単離した代謝物の特性化及び／又は同定を行うため、放射能検出器と連動した液体クロマトグラフィ／質量分析法（LC/MS 法）及び LC/MS/MS 法で測定した。

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。

### 10.3.5.1 血漿中の非標識ロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）、並びに総放射能の薬物動態パラメータ

[$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）単回経口投与後の血漿中の非標識ロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）、並びに総放射能の薬物動態パラメータを表 10－4 に示す。

**表 10－4 [$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）単回経口投与後の血漿中の非標識ロミタピド、M1 及び M3、並びに総放射能の薬物動態パラメータ －薬物動態解析対象集団**

| Matrix | $C_{max}$ (ng/mL)[b] | $t_{max}$[a] (hr) | $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)[b] | $AUC_{inf}$ (ng•hr/mL)[b] | $t_{½}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| Unlabeled Lomitapide in Plasma | 5.98 (37.6) | 3.00 (1.00, 4.00) | 132 (40.1) | 141 (38.7) | 35.0 (15.2) |
| Total Radioactivity in Plasma | 320 (13.5) | 3.03 (2.00, 4.00) | 9702 (20.5) | 13128 (28.9) | 52.6 (16.1) |
| Unlabeled [redacted]203215 (M1) in Plasma | 6.69 (24.6) | 4.50 (1.00, 6.00) | 164 (43.5) | 170 (45.9) | 24.8 (18.6) |
| Unlabeled [redacted]203304 (M3) in Plasma | 86.2 (26.3) | 1.00 (1.00, 3.00) | 1032 (51.7) | 1056 (51.9) | 27.8 (6.5) |

幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
a. $t_{max}$ は中央値（最小値, 最大値）を示した。
b. 総放射能の単位は 1g あたりの ng 当量で示した。
出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 11-1

### 10.3.5.2 尿中及び糞中の放射能の回収率

尿中及び糞中の放射能の排泄量及び回収率を表 10－5 に示す。

**表 10－5 [$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）単回経口投与後の尿中及び糞中の排泄量及び投与放射能に対する総放射能の回収率［平均値（標準偏差）］ －薬物動態解析対象集団**

| Matrix | Total Ae (µg equivalents) | Total % Dose (%) |
|---|---|---|
| Urine | 19300 (1390) | 35.1 (2.50) |
| Feces | 29100 (1760) | 52.9 (3.21) |
| Total | 48300 (1130) | 88.0 (2.03) |

略号：Ae = 検体採取期間の放射能の排泄量
出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 11-2

### 10.3.5.3 血漿及び血漿たん白ペレットからの放射能の抽出率

血漿及び血漿たん白ペレットからの放射能の回収率を検討した。血漿検体のメタノール抽出による放射能の回収率、並びに血漿たん白ペレットのメタノール及び超音波処理による放射能の回収率を表 10－6 及び表 10－7 に示す。

**表 10－6 [$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）単回経口投与後の血漿検体のメタノール抽出による放射能回収率－薬物動態解析対象集団**

| | Distribution of Radioactivity in Methanol Extract (%) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Time Postdose (hours) | | | | | | | |
| Subject | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 |
| 001 | 91.48 | 89.86 | 88.60 | 87.16 | 84.96 | 87.91 | 80.68 | 76.95 |
| 002 | 94.85 | 93.79 | 92.99 | 91.71 | 90.52 | 88.02 | 84.48 | 73.38 |
| 003 | 96.24 | 95.48 | 94.38 | 94.36 | 92.97 | 89.84 | 87.28 | 89.53 |
| 004 | 95.78 | 94.47 | 94.29 | 93.07 | 90.25 | 89.26 | 86.55 | 87.32 |
| 005 | 95.74 | 95.12 | 92.48 | 90.92 | 90.40 | 88.86 | 86.91 | 75.69 |
| 006 | 94.50 | 96.46 | 96.04 | 96.11 | 92.41 | 90.91 | 80.27 | 56.33 |

出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 11-3

**表 10－7 [$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）単回経口投与後の血漿たん白ペレットのメタノール及び超音波処理による抽出後の放射能回収率－薬物動態解析対象集団**

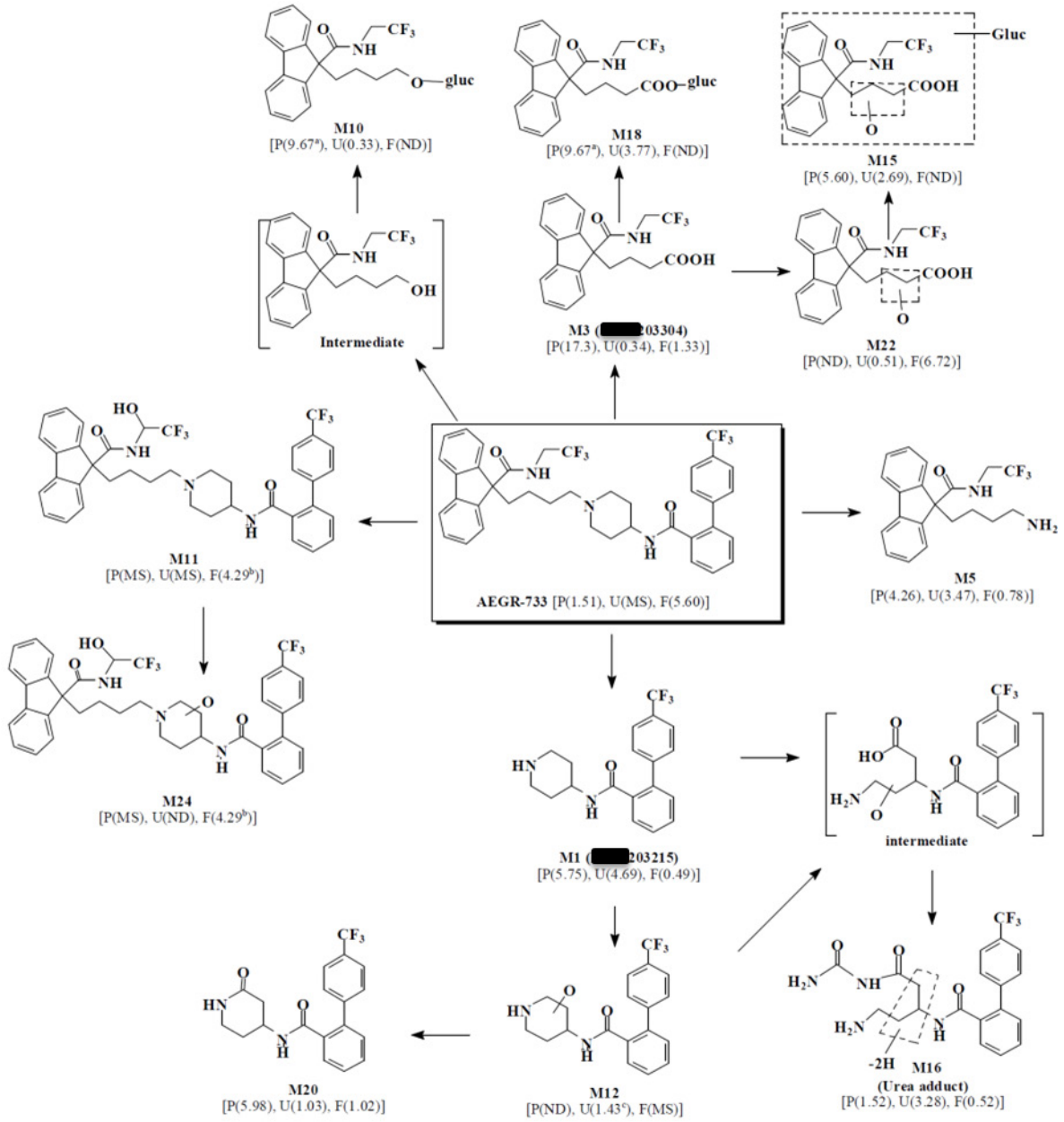
| | Percentage Overall Recovery of Radioactivity in Protein Pellet (%) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Time Postdose (hours) | | | | | | | | |
| Subject | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | Mean (SD) |
| 001 | 102.32 | 103.69 | 96.73 | 94.30 | 86.27 | 101.90 | 99.13 | 97.85 | 97.8 (5.61) |
| 002 | 95.24 | 98.78 | 95.78 | 94.66 | 97.31 | 90.61 | 119.66 | 132.20 | 103.0 (14.72) |
| 003 | 103.45 | 89.66 | 113.40 | 106.60 | 101.50 | 109.65 | 63.82 | 64.29 | 94.0 (19.78) |
| 004 | 106.00 | 105.97 | 102.07 | 87.63 | 104.12 | 91.43 | 90.00 | 73.37 | 95.1 (11.55) |
| 005 | 123.61 | 97.39 | 94.29 | 103.88 | 140.02 | 95.56 | 69.79 | 152.45 | 109.6 (27.14) |
| 006 | 107.14 | 94.15 | 105.54 | 105.00 | 122.12 | 117.06 | [a] | [a] | 108.5 (9.87) |

a. 上清中の 1 分間あたりの壊変率の推定値が低かったため、検体を分析しなかった。
出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 11-4

### 10.3.5.4 標識体の代謝物プロファイリング

予想されるヒトにおける本剤の主要代謝経路を図 10－1 に、特定された代謝物の薬物動態パラメータを表 10－8 に示す。

図 10－1　予想されるヒトにおける本剤の主要代謝経路




略号：Gluc = グルクロン酸、MS = LC/MS 法でのみ検出可能、ND = MS 法及び放射能プロファイリングでは検出不可能
［　］ヒトの検体からは検出されない推定中間体
M12 を除き、AUC0-24 の 3%超及び／又は投与量の 3%超を占める代謝物を示した。
括弧内の値は、投与量に対するヒト血漿中（P）の総放射能の AUC に占める割合、並びに尿中（U）及び糞中（F）に排泄される割合。
a.　血漿中の M18 と M10（共溶出）を合算した値を示した。
b.　糞中の M11 と M24（共溶出）を合算した値を示した。
c.　尿中の M12 と M14（共溶出）を合算した値を示した。
出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Figure 11-3

表 10－8　血漿中代謝物の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

| Matrix | $C_{max}$ (ng Eq/mL) | $t_{max}$[a] (hr) | $AUC_{0-t}$ (hr•ng Eq/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•ng Eq/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| Radiolabeled Lomitapide in Plasma | 7.64 (38.2) | 3.00 (1.00, 12.00) | 49.4 (140) | 163 (NC) | 23.3 (NC) |
| Radiolabeled [redacted]203215 (M1) in Plasma | 16.2 (15.4) | 6.00 (3.00, 12.00) | 252 (33.1) | 460 (57.0) | 17.8 (59.0) |
| Radiolabeled [redacted]203304 (M3) in Plasma | 77.8 (39.4) | 2.50 (1.00, 4.00) | 767 (34.7) | 1126 (45.0) | 13.4 (23.5) |
| Radiolabeled M5 in Plasma | 12.3 (16.1) | 5.00 (2.00, 12.00) | 195 (19.8) | 372 (50.9) | 18.0 (73.4) |
| Radiolabeled M10+M18 in Plasma[b] | 49.6 (36.0) | 1.00 (1.00, 2.00) | 427 (37.3) | 632 (72.9) | 14.2 (76.0) |
| Radiolabeled M13 in Plasma | 10.7 (15.8) | 3.00 (2.00, 6.00) | 69.9 (25.2) | 135 (46.8) | 7.44 (65.1) |
| Radiolabeled M15 in Plasma | 16.9 (26.3) | 5.00 (2.00, 12.00) | 248 (34.5) | 377 (38.2) | 16.4 (47.1) |
| Radiolabeled M16 in Plasma | 10.8 (33.0) | 4.00 (1.00, 6.00) | 67.6 (31.4) | 186 (23.4) | 10.3 (47.2) |
| Radiolabeled M17 in Plasma | 13.6 (26.9) | 4.00 (2.00, 8.00) | 90.5 (75.8) | 359 (469) | 17.8 (532) |
| Radiolabeled M20 in Plasma | 21.4 (33.3) | 3.50 (3.00, 6.00) | 258 (42.3) | 345 (44.9) | 9.64 (41.3) |

略号：NC = 算出せず、ng Eq = ng 当量
幾何平均値（CV%）を示した。
a.　$t_{max}$ は中央値（最小値, 最大値）を示した。
b.　M10 と M18 が血漿中に存在していた。数値は M10 と M18 を合算した値を示した。
出典：5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Table 11-5

**10.3.6 安全性の結果**

**10.3.6.1 有害事象**

本試験では、有害事象は認められなかった。

**10.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象**

本試験では、有害事象は認められなかった。

**10.3.6.1.2 死亡**

本試験では、死亡例は認められなかった。

**10.3.6.1.3 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。

**10.3.6.1.4 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。

**10.3.6.1.5 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。

**10.3.6.2 臨床検査値**

本試験では、臨床上問題となる臨床検査値の所見は認められなかった。

臨床検査値の一覧を 5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8 に示す。

**10.3.6.3 バイタルサイン**

本試験では、座位の収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数、呼吸数及び口腔内体温に関する明らかな傾向は認められなかった。数例では血圧及び脈拍数に一過性の変化が認められたが、治験責任医師により臨床上問題ないと判定された（5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8）。

**10.3.6.4 12 誘導心電図**

本試験では、12 誘導心電図の心電図波形において臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.3.1-9 AEGR-733-010 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8）。

**10.3.7 結論**

<u>薬物動態</u>

投与した総放射能に対する尿中及び糞中の総放射能の回収率は、それぞれ 35.1%及び 52.9%であった。尿中及び糞中の回収率の合計は約 88.0%であり、本剤の主要排泄経路は糞中であることが示された。

[$^{14}$C]-ロミタピド（実投与量約 55 mg）を単回経口投与したときの血漿中の総放射能、ロミタピド、M1 及び M3 の $T_{max}$ の中央値は、それぞれ 3.03、3.00、4.50 及び 1.00 時間であった。血漿中の総放射能、ロミタピド、M1 及び M3 の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 52.6、35.0、24.8 及び 27.8 時間であった。

血漿中の総放射能の $C_{max}$（平均値）に対する血漿中のロミタピド、M1 及び M3 の $C_{max}$（平均値）の割合は、それぞれ 1.87%、2.09%及び 26.94%であった。また、血漿中の総放射能の $AUC_{0-t}$（平均値）に対する血漿中のロミタピド、M1 及び M3 の $AUC_{0-t}$（平均値）の割合は、それぞれ約 1.36%、1.69%及び 10.64%であった。これらの結果から、体循環中に M1 及び M3 以外の代謝物の存在が示唆された。

血漿からメタノール抽出した放射能の回収率は、80.3%～96.5%であり、高い抽出率を示した。また、残りの放射能は血漿たん白ペレットからメタノール及び超音波処理で完全に抽出されたことから、[$^{14}$C]-ロミタピド又は代謝物が血漿たん白に共有結合しないことが示された。

LC/MS 法による分析では、血漿、尿及び糞検体から[$^{14}$C]-ロミタピド以外の 23 種の放射能含有化合物が検出された。各血漿検体の総放射能に対する[$^{14}$C]-ロミタピドの割合は平均値 1.51%であり、体循環中の[$^{14}$C]-ロミタピドはわずかであった。10 種類以上の代謝物が検出されたが、血漿中放射能の 10%を上回った代謝物は M3 のみであった（平均値 17.3%）。ヒトにおける他の主要な代謝物は、M1、M5、M10+M18（共溶出）、M15 及び M20 であった。血漿検体の総放射能に対する投与 0～24 時間の M1、M5、M10+M18（共溶出）、M15 及び M20 の割合は、それぞれ 5.75%、4.26%、9.67%（共溶出）、5.60%及び 5.98%であった。そのほかに微量代謝物として M2、M13、M14、M16 及び M17 が認められたが、血漿検体の総放射能に対する投与 0～24 時間のこれらの代謝物の割合は、いずれも 3%未満であった。血漿中の、M10 及び M10 と共溶出された M18 は、それぞれ微量代謝物であった。

尿中の放射能プロファイリングでは、[$^{14}$C]-ロミタピドは検出されなかった（LC/MS のトレースレベル［0.05%未満］）。投与 0～96 時間の尿中に、5 種類の代謝物（M1、M5、M15、M16 及び M18）が検出された。投与放射能に対するこれらの代謝物の割合の平均値（標準偏差）は、それぞれ 4.69%（1.23%）、3.41%（0.37%）、2.69%（0.31%）、3.28%（0.74%）及び 3.77%（1.15%）であった。尿中では M10 と M18 は個別に溶出された。投与 0～96 時間の尿中に検出されたそのほかの微量代謝物は、M3、M10、M12、M13、M14、M17、M19、M20 及び M22 であり、投与放射能に対する割合は、いずれも 2%未満であった。

糞中では、[$^{14}$C]-ロミタピドは投与 0～96 時間に投与放射能の 4.04%～7.73%（平均値 5.60%）が検出され、主要な放射能含有化合物であった。また、糞中には M11 + M24（共溶出）及び M22 の 3 種類の主要な代謝物が検出され、投与 0～96 時間の糞中の投与放射能に対する割合（標準偏差）は、それぞれ 4.29%（0.58%）（共溶出）及び 6.72%（2.00%）であった。投与 0～96 時間に糞中に検出されたそのほかの微量代謝物は、M1、M3、M5、M8、M16、M20、M21、M23、M25 及び M26 であった。これらの微量代謝物の投与放射能に対する割合は、いずれも 2%未満であった。

ヒトにおける本剤の代謝経路には、酸化（M8、M11、M23、M24、M25）、酸化 N 脱アルキル化（M1、M2、M3、M5）、そのほかの酸化（M12、M13、M20、M21、M22、M26）、グルクロン酸抱合（M10、M14、M15、M17、M18）及びピペリジン環の開環（M16、M19）がある。M3 及び M10 に代謝される前には、酸化 N 脱アルキル化の通常の代謝経路としてアルデヒド中間体を介したアルコール中間体が一時的に形成される。

<u>安全性</u>

[$^{14}$C]-ロミタピド約 55 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。本試験の期間中、有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値及び身体所見でも臨床的に重要な変化は見られなかった。

## 11. AEGR-733-017 試験【参考資料】

5.3.3.3-1

### 11.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 肝機能障害被験者及び対応する肝機能が正常な被験者を対象にロミタピドメシル酸塩の安全性及び薬物動態を比較する非盲検試験<br>（AEGR-733-017） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 2 月 9 日～[redacted]年 4 月 28 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 11.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>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、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）60 mg を投与したときの薬物動態及び安全性を比較すること。<br>副次目的<br>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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 非盲検試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 60 歳以下の男性及び女性の軽度（Child-Pugh スコア 5～6）及び中等度（Child-Pugh スコア 7～9）の肝機能障害被験者、並びに肝機能障害被験者と年齢（± 5 歳）、BMI（± 15%）及び性別が対応する肝機能正常被験者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性<br>2. 肝機能障害被験者と性別が一致し、人口統計学的特性値が肝機能障害被験者に対応（年齢：± 5 歳、BMI：± 15%）する者<br>3. スクリーニング時及び入所時に、特定の薬物乱用の血清検査の結果が陰性の者（スクリーニング時：アルコールを含まず、入所時：アルコールを含む、5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）。処方薬を投与中の肝機能障害被験者は組入れ可能とした<br>4. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br>5. 本試験の遵守事項に従う意思があり、これを遵守できる者<br>6. 女性の場合、1 年以上前に閉経した者、90 日以上前に実施した外科的手術（卵管結紮、子宮摘出など）により妊娠する可能性がない者、又は同意書への署名から試験終了までの間、有効な避妊法（ホルモン剤以外の殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、膣内避妊具、殺精子剤入り避妊具、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、男性パートナーが殺精子剤入り男性用コンドームを使用及び男性パートナーが不妊）を使用することに同意できる者<br>7. 肝機能障害被験者には以下の基準も適用した<br>・スクリーニング前 30 日以上の間、服用する薬剤を変更しないこと。服用が許容される薬剤及び禁止される薬剤は 5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Table 6-2 及び Appendix B に示す。併用薬の追加は、治験責任医師により承認される（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・肝機能以外の臨床検査値に、臨床上問題となる異常がないと治験責任医師が判断した者（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・Child-Pugh スコアが軽度及び中等度の肝機能障害被験者<br>・被験者の年齢、性別及び肝機能障害の程度を考慮して、バイタルサインの値が許容できる範囲内にあると治験責任医師が判断した者（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・スクリーニング期間から治験薬投与までの間に肝疾患の症状が悪化しない者<br>・門脈体循環短絡術歴がない者<br>・肝腎症候群の症状を示さない者<br>・12 ヵ月以内に胃腸出血又は脳症に対する治療を受けていない者<br>・肝障害による貧血の症状を示す場合、ヘモグロビン値が 9 g/dL 超かつ貧血の症状が臨床的に問題のない者<br>8. 治験責任医師及び治験依頼者が治験に参加可能と判断した、安定した肝炎患者及び肝硬変患者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 9. 対応する肝機能正常被験者には以下の基準も適用した。<br><br>・病歴調査、身体所見、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果、臨床的に問題となる所見が認められない健康状態が良好な者<br>・肝機能（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］及び総ビリルビン）検査値が正常の者<br>・肝炎検査及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査が陰性の者<br>・肝機能障害被験者と性別が一致し、人口統計学的特性値が肝機能障害被験者に対応（年齢：± 5 歳、BMI：± 15%）する者（5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Section 4）<br>・治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（生化学検査［10 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲内にある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝性、アレルギー、皮膚、肝臓（肝機能正常被験者のみ）、腎、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系について、治験責任医師が問題となる病歴を有する、若しくは現在それらの疾患を有すると判断された者（治験責任医師、治験依頼者及び／又は治験依頼者の代理の者により判断される）<br>2. 安全性に影響を及ぼす、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある肝機能以外の疾患に罹患している者（治験責任医師、治験依頼者及び／又は治験依頼者の代理の者により判断される）<br>3. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏性、不耐性又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師、治験依頼者及び／又は治験依頼者の代理の者が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>4. 経口薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は小腸の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂切除、ヘルニア治療又は胆嚢摘出を除く）<br>5. 3 ヶ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼす状態（胃切除術、活動性消化性潰瘍）にあった者<br>6. QTcF 間隔が男性では 450 msec 超、女性では 470 msec 超、若しくは QTc 間隔の延長の既往又はブルガダ症候群など、12 誘導心電図の異常所見を有する者<br>7. 入所日の前 1 年以内にアルコール依存及び薬物依存の既往のある者（肝機能正常被験者のみ）<br>8. 入所日の前 6 ヵ月以内に、タバコ又はニコチンを含有する製品を使用した者（肝機能正常被験者のみ）<br>9. 入所日の前 14 日以内に経口剤、埋め込み型、注射剤又は経皮剤のホルモン避妊薬を使用した者（女性のみ）及び入所前 14 日以内（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は 30 日以内）に、何らかの処方薬の投与を受けた者。治験責任医師及び治験依頼者が治験に参加可能と考える場合又は肝機能障害被験者の通常の治療（避妊制限以外）を除く |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 10. 入所日の前 7 日以内に一般用の非処方薬（ビタミン剤、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤を含む）を使用した者。治験責任医師、治験依頼者及び／又はモニターが許可した場合を除く<br>11. 入所日の前 30 日（又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間）以内に、他の治験に参加して治験薬を投与された者<br>12. 入所日の前 72 時間以内に、アルコール、グレープフルーツ又はカフェインを含有する食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師、治験依頼者及び／又は治験依頼者の代理の者が治験に参加可能と判断した場合を除く<br>13. 静脈からの採血が困難な者<br>14. スクリーニング前 30 日の間に全血献血を行った者､又はスクリーニング前 2 週間の間に血漿成分献血を行った者<br>15. 入所日の前 2 ヶ月以内に血液製剤の投与を受けた者<br>16. 肝機能以外に、本治験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考える、何らかの急性又は慢性症状を有すると治験責任医師、治験依頼者及び／又は治験依頼者の代理の者が判断した者<br>17. 肝臓移植歴がある者<br>18. 投与日の前 5 日以内に熱病の病歴を有する者<br>19. 妊娠中及び授乳中の女性（全ての女性被験者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を確認） |
| 目標被験者数 | 合計 32 例（各群 8 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）<br>20 mg カプセル：L0302139 |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 8 時間の絶食後に本剤 60 mg（20 mg×3 カプセル）を水 240 mL と共に単回経口投与した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 入所日の 30 日前（又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間）から試験期間中は、他の全ての治験薬の使用を禁止した。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合又は肝機能障害被験者に対する通常の治療を除いて、入所日の 14 日前（シトクロム P450［CYP］3A4 酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前）から退所（7 日目）まで、全ての処方薬の使用を禁止した。また入所の 7 日前から試験終了まで、全ての一般用医薬品及び非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤を含む）の使用を禁止した。<br>女性被験者では、入所日の 14 日前から試験期間中、避妊薬（経口、埋込み、注射又は経皮）の使用を禁止した。<br>肝機能障害被験者では、スクリーニングの前 30 日以上の間は処方されている薬剤を変更しないこととした。許容された薬剤のリストを治験責任医師に提供した。その他の併用薬は治験依頼者（又はその代理の者）及び治験責任医師によって承認された。<br>被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由は、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目 | 有効性<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br>薬物動態<br>・血漿中ロミタピド及び主要代謝物（[redacted]203215［以下、M1］及び[redacted]203304［以下、M3］）濃度の測定<br>血漿検体採血：投与前並びに投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間後<br>・血漿中ロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）の以下の薬物動態パラメータの算出<br>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（$AUC_{inf}$）、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（$\lambda_z$）、みかけのクリアランス（CL/F）<br>代謝物は $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$ のみ算出<br>・肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者から採取した血漿検体を用いた平衡透析法による $^{14}C$ で標識したロミタピド（[$^{14}C$]-ロミタピド：0.5、1、10、25 及び 50 μg/mL）の血漿たん白結合能の評価<br>安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 11－1 のとおり |
| 解析方法 | 軽度及び中等度肝機能障害被験者、並びにそれぞれに対応する肝機能正常被験者に本剤を投与したときの、薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。また、混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用いて、以下の群間の薬物動態パラメータ（自然対数変換値）の最小二乗平均値の差及びその信頼区間を算出（逆変換）した（$t_{1/2}$ 及び CL/F は対数変換しなかった）。この比の値が 66%～153%の範囲内にあるとき、比較した群間に差はないと判断した。<br>・軽度肝機能障害被験者（試験群）と対応する肝機能正常被験者（対照群）<br>・中等度肝機能障害被験者（試験群）と対応する肝機能正常被験者（対照群）<br>・中等度肝機能障害被験者（試験群）と軽度肝機能障害被験者（対照群）<br>本剤を投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は、ロミタピドの薬物動態パラメータに基づいて評価した。代謝物の薬物動態は副次的目的の評価にのみ使用した。<br>安全性データに関しては、適切な要約統計量を算出した。 |

表 11－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screen (Approx. Days -28 to -2) | Check-in (Day -1) | Day 1 | Day 2 to Day 9 | End of Study/Study Discharge (Day 10) |
|---|---|---|---|---|---|
| Confined to the Study Site | | X | X | confined for a minimum of 72 hours postdose, then confined as needed per PI, outpatient visits on Days 5, 6, & 8 | |
| Informed Consent | X | | | | |
| Demographics | X | | | | |
| Medical and Medication History | X | X[a] | X[a] | X[a] | |
| Physical Exam[b] | X | | | | X |
| Abbreviated Physical Exam | | X | | | |
| Child-Pugh Assessment (hepatically impaired subjects only), including Hepatic Encephalopathy, Ascites Evaluation, Neurological Evaluation, INR, and PT | X | | | | |
| Height, weight, and BMI | X | | | | |
| Weight and BMI | | X | | | X |
| 12-Lead ECG | X | X | | | X |
| Vital Signs[c] | X | X | X | X | X |
| HDYF? Inquiry[d] | X | X | X | X | X |
| AE Evaluations | | X | X | X | X |
| Dose | | | X | | |
| PK and Protein Binding Blood Samples[e] | | | X[e] | X[e] | X[e] |
| Clinical Laboratory Evaluations, CBC, UA | X | X | | | X |
| Hepatitis and HIV Screen | X | | | | |
| Pregnancy test (female subjects only) | X | X | | | X |
| Drug Screen[f] | X | X | | | |

略号：AE = 有害事象、BMI = 体格指数、CBC = 完全血球算定、ECG = s 心電図
HDYF? =「気分はいかがですか？」、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、INR = 国際標準比、
PI = 治験責任医師、PK = 薬物動態、PT = プロトロンビン時間、UA = 尿検査

a. 病歴の中間評価（症状のベースライン評価を含む）及びスクリーニング時に投与されていた薬剤の変更の有無の確認を実施した。
b. 詳細な診察を実施した。
c. バイタルサイン（口腔体温、呼吸数、座位血圧及び脈拍数）をスクリーニング時、入所時、投与前、投与後 1 時間に測定した。その他全ての評価日で毎日測定した。
d. バイタルサイン測定の都度「気分はいかがですか？」と質問した。
e. 直接静脈穿刺又は留置カテーテルにより血液検体を採取した。抗凝固剤である $K_3$EDTA を含有する 9 mL 採血管（栓が薄紫の Vacutainer®）に各検体を採取した。ロミタピド及び代謝物の血漿中濃度の測定のため血液検体を、投与前、並びに投与後 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間に採取した。たん白結合の評価のための血液検体も投与前に採取した。
f. 入所時はアルコール検査も実施した。

## 11.3 成績

### 11.3.1 被験者の内訳

本試験には合計 32 例が組み入れられ、全 32 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。組み入れられた被験者は、軽度肝機能障害被験者 8 例（Child-Pugh スコア：5～6）、中等度肝機能障害被験者 8 例（Child-Pugh スコア：7～9）及び対応する肝機能正常被験者 16 例であった。組み入れられた全被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

なお、本試験に組み入れられ、治験薬を投与した被験者のうち、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが得られた全ての被験者を薬物動態解析対象集団と定義し、少なくとも 1 回以上安全性評価を行った全ての被験者を安全性解析対象集団とした。

### 11.3.2 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値を表 11－2 に示す。

軽度及び中等度肝機能障害被験者、並びにそれぞれに対応する肝機能正常被験者の年齢、体重、身長、BMI、人種及び性別に大きな違いはなかった。

**表 11－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団**

| Demographic | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Mild Impairment Matched Normal (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Impairment Matched Normal (N=8) | Hepatic Impairment Total (N=16) | Normal Total (N=16) | Overall Total (N=32) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | | | |
| Mean | 51 | 51 | 53 | 52 | 52 | 51 | 52 |
| SD | 9.4 | 6.0 | 4.3 | 2.9 | 7.2 | 4.7 | 6.0 |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | |
| Mean | 26.6 | 28.4 | 30.8 | 29.7 | 28.7 | 29.0 | 28.9 |
| SD | 3.49 | 2.73 | 7.87 | 5.45 | 6.28 | 4.22 | 5.27 |
| Gender (n [%]) | | | | | | | |
| Male | 6 (75.0%) | 6 (75.0%) | 6 (75.0%) | 6 (75.0%) | 12 (75.0%) | 12 (75.0%) | 24 (75.0%) |
| Female | 2 (25.0%) | 2 (25.0%) | 2 (25.0%) | 2 (25.0%) | 4 (25.0%) | 4 (25.0%) | 8 (25.0%) |
| Race (n [%]) | | | | | | | |
| White | 8 (100.0%) | 6 (75.0%) | 7 (87.5%) | 6 (75.0%) | 15 (93.8%) | 12 (75.0%) | 27 (84.4%) |
| Black | -- | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 2 (25.0%) | 1 (6.3%) | 3 (18.8%) | 4 (12.5%) |
| Other | -- | 1 (12.5%) | -- | -- | -- | 1 (6.3%) | 1 (3.1%) |

略号：BMI = 体格指数、N = 安全性解析対象集団の被験者数、n = 被験者数、SD = 標準偏差
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-1

### 11.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

全被験者に本剤 60 mg を単回経口投与した。

### 11.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 11.3.5 薬物動態の結果

#### 11.3.5.1 ロミタピドの薬物動態

軽度又は中等度肝機能障害被験者及びそれぞれに対応する肝機能正常被験者に、本剤 60 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 11－3 に示す。また、各群間の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 11－4 に示す。

**表 11－3 軽度及び中等度肝機能障害被験者、並びに対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ －薬物動態解析対象集団**

| Parameter | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Mild Impaired Matched Normal (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Impaired Matched Normal (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.50 (46.8) | 1.45 (85.7) | 4.83 (89.2) | 1.05 (83.7) |
| $t_{max}$[a] (hr) | 4.00 (2.00-24.0) | 4.00 (1.00-8.00) | 4.00 (2.00-48.0) | 7.00 (4.00-12.0) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 95.4 (45.7) | 67.2 (50.6) | 279 (111.3) | 80.9 (42.3) |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 109 (49.0) | 74.3 (47.3) | 245[b] (54.3) | 92.9 (38.7) |
| $t_{1/2}$[c] (hr) | 80.1 (26.1) | 68.0 (29.2) | 76.5[b] (18.3) | 74.6 (23.5) |
| CL/F (L/hr) | 548 (49.0) | 807 (47.3) | 245[b] (54.3) | 646 (38.7) |

幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
a. 中央値（最小値, 最大値）を示した。
b. N = 7
c. 算術平均値（CV%）を示した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-4

**表 11－4 軽度及び中等度肝機能障害の被験者、並びに対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータの比較 －薬物動態解析対象集団**

| Comparison | Parameter | Units | Reference N | Reference Mean[a] | Test N | Test Mean[a] | Test/Reference[b] (%) | 90% Confidence Interval[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 1.45 | 8 | 1.50 | 104 | (58 , 185) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 67.2 | 8 | 95.4 | 142 | (86 , 234) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 74.3 | 8 | 109 | 147 | (100 , 216) |
| | $t_{1/2}$ | hr | 8 | 68.0 | 8 | 80.1 | 12.1[d] | (-2 , 26)[e] |
| | CL/F | L/hr | 8 | 877 | 8 | 601 | -275[d] | (-508 , -42)[e] |
| Moderate Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 1.05 | 8 | 4.83 | 461 | (258 , 823) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 80.9 | 8 | 279 | 345 | (209 , 570) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 92.9 | 7 | 245 | 264 | (178 , 392) |
| | $t_{1/2}$ | hr | 8 | 74.6 | 7 | 75.8 | 1.24[d] | (-13 , 15)[e] |
| | CL/F | L/hr | 8 | 687 | 7 | 280 | -407[d] | (-648 , -166)[e] |
| Moderate Impairment vs. Mild Impairment | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 1.50 | 8 | 4.83 | 322 | (180 , 576) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 95.4 | 8 | 279 | 293 | (177 , 483) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 109 | 7 | 245 | 224 | (151 , 333) |
| | $t_{1/2}$ | hr | 8 | 80.1 | 7 | 75.8 | -4.28[d] | (-21 , 12)[e] |
| | CL/F | L/hr | 8 | 601 | 7 | 280 | -321[d] | (-562 , -80)[e] |

a. 分散分析（ANOVA）で算出した最小二乗幾何平均値。パラメータを解析前に自然対数変換し、解析後に最小二乗幾何平均値を線形スケールに逆変換（すなわち、幾何平均値）して算出した。
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数値に対する比は線形スケールに逆変換した値で示した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比の 90%信頼区間（%）を示した。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。
d. 最小二乗平均値の差を示した。
e. 平均値の差に対する 90%信頼区間を示した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-5

### 11.3.5.2 代謝物[redacted]203215（M1）及び[redacted]203304（M3）の薬物動態

血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータを表 11－5 及び表 11－7 に示す。また、各群間の血漿中 M1 及び M3 の薬物動態パラメータの比較を表 11－6 及び表 11－8 に示す。

**表 11－5 肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータの要約－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Mild Impaired Matched Normal (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Impaired Matched Normal (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2.94 (25.3) | 2.52 (51.7) | 2.70 (27.1) | 2.14 (43.1) |
| $t_{max}$[a] (hr) | 4.00 (2.00-6.00) | 5.00 (2.00-8.00) | 4.00 (2.00-6.00) | 4.00 (2.00-6.00) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 91.8 (38.3) | 76.3 (48.3) | 99.9 (46.7) | 72.7 (64.6) |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 95.9 (36.3) | 78.5 (46.7) | 105 (47.0) | 75.4 (64.8) |

幾何平均値（CV%）を示した。
a. 中央値（最小値, 最大値）を示した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-6

**表 11－6 肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与した時の M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Comparison | Parameter | Units | N | Reference Mean[a] | N | Test Mean[a] | Test/Reference[b] (%) | 90% Confidence Interval[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 2.52 | 8 | 2.94 | 117 | (86 , 159) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 76.3 | 8 | 91.8 | 120 | (80 , 180) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 78.5 | 8 | 95.9 | 122 | (81 , 184) |
| Moderate Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 2.14 | 8 | 2.70 | 127 | (93 , 172) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 72.7 | 8 | 99.9 | 137 | (92 , 205) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 75.4 | 8 | 105 | 139 | (92 , 209) |
| Moderate Impairment vs. Mild Impairment | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 2.94 | 8 | 2.70 | 91.8 | (67 , 126) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 91.8 | 8 | 99.9 | 109 | (73 , 163) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 95.9 | 8 | 105 | 109 | (73 , 162) |

a. 分散分析（ANOVA）で算出した最小二乗幾何平均値。パラメータを解析前に自然対数変換し、解析後に最小二乗幾何平均値を線形スケールに逆変換（すなわち、幾何平均値）して算出した。
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の平均値を線形スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比の 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は、自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-7

**表 11－7 肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与した時の M3 の薬物動態パラメータの要約－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Mild Impaired Matched Normal (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Impaired Matched Normal (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 27.2 (44.8) | 28.5 (49.8) | 33.4 (33.7) | 34.9 (23.9) |
| $t_{max}$[a] (hr) | 2.00 (1.00-4.00) | 2.00 (1.00-4.00) | 2.00 (1.00-4.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 326 (40.3) | 431 (61.1) | 439 (52.7) | 531 (38.9) |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 334 (39.4) | 447 (59.6) | 442 (55.3) | 548 (38.5) |

幾何平均値（CV%）を示した。
a. 中央値（最小値, 最大値）を示した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-8

**表 11－8 肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者に本剤 60 mg を単回経口投与した時の M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Comparison | Parameter | Units | Reference N | Reference Mean[a] | Test N | Test Mean[a] | Test/Reference[b] (%) | 90% Confidence Interval[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 28.5 | 8 | 27.2 | 95.5 | (69 , 132) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 431 | 8 | 326 | 75.7 | (51 , 112) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 447 | 8 | 334 | 74.7 | (50 , 110) |
| Moderate Impairment vs. Matched Normal | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 34.9 | 8 | 33.4 | 95.7 | (69 , 132) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 531 | 8 | 439 | 82.7 | (56 , 123) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 548 | 7 | 442 | 80.7 | (54 , 121) |
| Moderate Impairment vs. Mild Impairment | $C_{max}$ | ng/mL | 8 | 27.2 | 8 | 33.4 | 123 | (89 , 169) |
| | $AUC_{0-t}$ | ng·hr/mL | 8 | 326 | 8 | 439 | 135 | (91 , 200) |
| | $AUC_{0-inf}$ | ng·hr/mL | 8 | 334 | 7 | 442 | 132 | (88 , 199) |

a. 分散分析（ANOVA）で算出した最小二乗幾何平均値。パラメータを解析前に自然対数変換し、解析後に最小二乗幾何平均値を線形スケールに逆変換（すなわち、幾何平均値）して算出した。
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は、自然対数変換値の比を線形スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比の 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は、自然対数を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-9

### 11.3.5.3 血漿たん白結合

肝機能が正常及び中等度に障害されている男性の血漿（市販品）を用いた、[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿たん白との平均結合率及び非結合率並びに透析装置からの[$^{14}$C]-ロミタピドの回収率を表 11－9 及び表 11－10 に示す。また、軽度及び中等度肝機能障害被験者、並びにそれぞれに対応する肝機能正常被験者から得られた血漿を用いて検討した[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿中たん白結合率を表 11－11 及び表 11－12 に、軽度又は中等度肝機能障害被験者とそれぞれに対応する肝機能正常被験者から得られた血漿を用いて検討した[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿中たん白結合率の比較を表 11－13 に示す。

**表 11－9　健康な男性の血漿に[$^{14}$C]-ロミタピドを添加し 37°C で 6 時間平衡透析した時の[$^{14}$C]-ロミタピドの濃度別平均結合率及び非結合率**

| | Percent of Radioactivity (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Concentration | Bound | | Unbound | Percent Recovery | |
| (μg/mL) | Mean | SD[a] | Mean | Mean | SD |
| 0.5 | 99.75 | 0.12 | 0.25 | 92.8 | 0.163 |
| 1 | 99.80 | 0.05 | 0.20 | 96.6 | 0.0228 |
| 10 | 99.73 | 0.14 | 0.27 | 96.7 | 1.30 |
| 25 | 99.79 | 0.03 | 0.21 | 91.0 | 1.77 |
| 50 | 99.84 | 0.01 | 0.16 | 96.5 | 1.56 |

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

**表 11－10　肝機能が中等度に障害された男性の血漿に[$^{14}$C]-ロミタピドを添加し 37°C で 6 時間平衡透析した時の[$^{14}$C]-ロミタピドの濃度別平均結合率及び非結合率**

| | Percent of Radioactivity (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Concentration | Bound | | Unbound | Percent Recovery | |
| (μg/mL) | Mean | SD[a] | Mean | Mean | SD |
| 0.5 | 99.91 | 0.01 | 0.09 | 90.0 | 0.247 |
| 1 | 99.92[b] | NA | 0.08 | 86.4[b] | NA |
| 10 | 99.90 | 0.01 | 0.10 | 87.9 | 0.810 |
| 25 | 99.91 | 0.00 | 0.09 | 86.9 | 0.592 |
| 50 | 99.91 | 0.00 | 0.09 | 88.6 | 0.186 |

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

表 11－11 軽度肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者から得られた血漿を用いた[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿中たん白非結合率－薬物動態解析対象集団

| Subject Number (Hepatic Impairment) | Percent of Radioactivity Unbound (%)[a] | Subject Number (Matched Healthy Control) | Percent of Radioactivity Unbound (%)[a] |
|---|---|---|---|
| 1005 | 1.08[b] | 1024 | 0.11[c] |
| 1008 | 0.97[b] | 1022 | 0.14[c] |
| 1013 | 0.05[c] | 1027 | 0.11 |
| 2001 | 0.07 | 2010 | 0.70[b, c] |
| 2002 | 0.10 | 2012 | 0.11[c] |
| 2017 | 0.08 | 2020 | 0.13 |
| 3016 | 0.10[c] | 3030 | 0.07 |
| 3028 | 0.10 | 3032 | 0.08 |
| Mean (SD) | 0.32 (0.44) | Mean (SD) | 0.18 (0.21) |
| | 0.08 (0.02)[d] | | 0.11 (0.02)[d] |

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

表 11－12 中等度肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者から得られた血漿を用いた[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿中たん白非結合率－薬物動態解析対象集団

| Subject Number (Hepatic Impairment) | Percent of Radioactivity Unbound (%)[a] | Subject Number (Matched Healthy Control) | Percent of Radioactivity Unbound (%)[a] |
|---|---|---|---|
| 1006 | 0.11 | 1021 | 0.17 |
| 1007 | 1.89[b] | 1023 | 0.11 |
| 1014 | 0.03[c] | 1026 | 0.13 |
| 2003 | 0.10 | 2009 | 1.15[b] |
| 2004 | 0.35[c] | 2011 | 0.64[b] |
| 2018 | 0.08 | 2019 | 0.12 |
| 3015 | 0.11 | 3029 | 0.32[c] |
| 3025 | 0.06 | 2031 | 0.10 |
| Mean (SD) | 0.34 (0.63) | Mean (SD) | 0.34 (0.37) |
| | 0.12 (0.11)[d] | | 0.16 (0.08)[d] |

略号：SD = 標準偏差
a. 注釈のある箇所を除き、3 値の平均値。
b. 測定値の標準偏差が異常に高値であり、精度の低い不確かな値。
c. 2 値の平均値。
d. 脚注（b）の値を除いた平均値（SD）。
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-13

表 11－13 軽度及び中等度肝機能障害被験者、並びに対応する肝機能正常被験者から得られた血漿を用いた[$^{14}$C]-ロミタピドの血漿中たん白非結合率の比較
－薬物動態解析対象集団

| Parameter | N | Test Mean (Hepatic Impairment) | N | Reference Mean (Matched Healthy Control) | Difference (Test-Reference) | 95% Confidence Interval for Difference | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild and Moderate Hepatic Impairment Versus Matched Healthy Controls | | | | | | | |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) | 16 | 0.330 | 16 | 0.262 | 0.068 | (-0.279, 0.416) | 0.682 |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) (excluding values with low precision)[a] | 10 | 0.0820 | 10 | 0.1340 | -0.0520 | (-0.1005, -0.0035) | 0.038 |
| Mild Hepatic Impairment Versus Matched Healthy Controls | | | | | | | |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) | 8 | 0.319 | 8 | 0.181 | 0.138 | (-0.296, 0.571) | 0.478 |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) (excluding values with low precision)[a] | 5 | 0.0860 | 5 | 0.1000 | -0.0140 | (-0.0641, 0.0361) | 0.481 |
| Moderate Hepatic Impairment Versus Matched Healthy Controls | | | | | | | |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) | 8 | 0.341 | 8 | 0.343 | -0.001 | (-0.665, 0.663) | 0.997 |
| Percent of Radioactivity Unbound (%) (excluding values with low precision)[a] | 5 | 0.0780 | 5 | 0.1680 | -0.0900 | (-0.1787, -0.0013) | 0.048 |

a. 本解析では、表 11－11 及び表 11－12 で「測定値の標準偏差が異常に高値であり、精度の低い不確かな値」と判断した値を除外した。

出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-14

### 11.3.6 安全性の結果

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに集計した。

#### 11.3.6.1 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概略を表 11－14 に示す。

本試験期間中に 7 例に 12 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であった。

**表 11－14　本試験で認められた TEAE の概略－安全性解析対象集団**

| | Incidences (Number of Distinct Subjects) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Subject Group | | | | | |
| | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Mild Impairment Matched Normal (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Impairment Matched Normal (N=8) | Hepatic Impairment Total (N=16) | Normal Total (N=16) |
| All treatment emergent adverse events | | | | | | |
| Mild | 4 (n=2) | 5 (n=2) | -- | 3 (n=3) | 4 (n=2) | 8 (n=5) |
| Moderate | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Severe | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Total | 4 (n=2) | 5 (n=2) | -- | 3 (n=3) | 4 (n=2) | 8 (n=5) |
| Possibly or definitely related adverse events | | | | | | |
| Total | 4 (n=2) | 5 (n=2) | -- | 2 (n=2) | 4 (n=2) | 7 (n=4) |
| Subjects discontinued due to adverse events | | | | | | |
| Total | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Subjects with serious adverse events | | | | | | |
| Total | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 12-1

#### 11.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた全ての TEAE の発現例数及び発現率を表 11－15 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 11－16 に示す。

最も多く認められた治験薬と関連のある TEAE は、腹痛、筋肉痛及び頭痛であり、各 2 例に認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現例数は、軽度及び中等度肝機能障害被験者とそれぞれ対応する肝機能正常被験者間で同様であった。

**表 11－15 全ての TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団**

| | | Number of Distinct Subjects (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Version 13.1<br>System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | Mild Hepatic Impairment N=8 | Mild Impairment Matched Normal N=8 | Moderate Hepatic Impairment N=8 | Moderate Impairment Matched Normal N=8 | Hepatic Total N=16 | Normal Total N=16 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **1 (12.5)** | **0** | **3 (18.8)** |
| Ecchymosis | 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) |
| Hyperhidrosis | 多汗症 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **2 (25.0)** | **0** | **0** | **0** | **2 (12.5)** | **0** |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **0** | **0** | **2 (12.5)** |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **0** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **2 (12.5)** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 2 (12.5) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **1 (12.5)** | **0** | **0** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Chills | 悪寒 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **1 (12.5)** | **0** | **0** | **0** | **1 ( 6.3)** | **0** |
| Rhinorrhoea | 鼻漏 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 |

出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1−2

表 11－16 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率
－安全性解析対象集団

| | | Number of Distinct Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | Mild Hepatic Impairment N=8 | Mild Impairment Matched Normal N=8 | Moderate Hepatic Impairment N=8 | Moderate Impairment Matched Normal N=8 | Hepatic Total N=16 | Normal Total N=16 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **2 (25.0)** | **0** | **0** | **0** | **2 (12.5)** | **0** |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **0** | **0** | **2 (12.5)** |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **0** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **2 (12.5)** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 2 (12.5) |
| **Skin and subcutaneous tissue Disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **2 (25.0)** | **0** | **0** | **0** | **2 (12.5)** |
| Hyperhidrosis | 多汗症 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **1 (12.5)** | **0** | **0** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Chills | 悪寒 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **1 (12.5)** | **0** | **0** | **0** | **1 ( 6.3)** | **0** |
| Rhinorrhoea | 鼻漏 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 |

出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1−3

### 11.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

### 11.3.6.1.3 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。

### 11.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止例はなく、特に着目すべき有害事象も認められなかった。

### 11.3.6.1.5 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。

**11.3.6.2 臨床検査値**

本試験では、臨床上問題となる臨床検査値の所見は認められなかった。

臨床検査値一覧を 5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8 に示す。

**11.3.6.3 バイタルサイン**

本試験では、座位の収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数、呼吸数及び口腔内体温に関する明らかな傾向は認められなかった（5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8）。

**11.3.6.4 12 誘導心電図**

本試験では、12 誘導心電図の心電図波形において臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8）。

**11.3.7 結論**

**薬物動態**

本剤 60 mg を単回経口投与したときの $T_{max}$ は 4.00～7.00 時間であり、軽度及び中等度肝機能障害被験者とそれぞれ対応する肝機能正常被験者の間に大きな違いはなかった。

軽度肝機能障害被験者の血漿中ロミタピドの曝露量（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$）の平均値は、対応する肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 4%、42%及び 47%高かった。中等度肝機能障害被験者では、対応する肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 361%、245%及び 164%高かった。軽度及び中等度肝機能障害被験者の血漿中ロミタピドの $t_{1/2}$ は、それぞれ対応する肝機能正常被験者との間に大きな違いは見られなかった。一方 CL/F は、軽度及び中等度肝機能障害被験者の方がそれぞれ対応する肝機能正常被験者より低下した。軽度又は中等度肝機能障害被験者とそれぞれ対応する肝機能正常被験者の血漿中ロミタピドの曝露量の最小二乗平均比の 90%信頼区間は、事前に規定した群間差の基準の範囲（66%～153%）に含まれなかった。中等度肝機能障害被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピドの曝露量は、軽度肝機能障害被験者よりも高かった。本剤の推奨用量は個々の患者の有効性及び安全性に準じて増減する予定であることから、軽度肝機能障害被験者で見られた曝露量のわずかな増加は臨床上重要な変化ではなく、軽度肝機能障害患者では本剤の用量を調整する必要がないと考えられた。

本剤 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中 M1 及び M3 は速やかに上昇した（$T_{max}$：それぞれ 4.00～5.00 時間及び 1～2 時間）。M1 の曝露量の平均値は、対応する肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 17%、20%及び 22%高く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 27%、37%及び 39%高かった。軽度肝機能障害被験者の血漿中 M3 の曝露量の平均値は、対応する肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 4.50%、24.3%及び 25.3%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 4.30%、17.3%及び 19.3%低かった。軽度又は中等度肝機能障害被験者とそれぞれ対応する肝機能正常被験者の血漿中 M1 及び M3 の曝露量の最小二乗平均比の 90%信頼区間は、事前に規定した群間差の基準の範囲（66%～153%）に含まれなかった。

肝機能が正常及び中等度に障害されている男性の血漿（市販品）を用いてロミタピドの血漿たん白結合能を検討した結果、ロミタピドの血漿たん白結合率は高く、血漿中の遊離型ロミタピドは約 0.1%～0.2%であった。また、ロミタピドの血漿たん白結合率は添加したロミタピドの濃度に関係なく、ほぼ一定の値を示した。

軽度肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者から本剤投与前に採取した血漿を用いたロミタピドの血漿たん白結合率は、両被験者間で大きく異ならなかった。一方、中等度肝機能障害被験者及び対応する肝機能正常被験者から本剤投与前に採取した血漿では、中等度肝機能障害被験者の方が対応する肝機能正常被験者と比較して、ロミタピドの血漿たん白結合率は低かった。ロミタピドは血漿たん白結合率が高いにもかかわらずその分布容積（[redacted]145-003 試験参照）も大きいことから、ロミタピドが血漿たん白に結合しても臓器や組織への分布に影響しないことが示唆される。すなわち、肝機能障害被験者と対応する肝機能正常被験者のロミタピドの血漿たん白結合率の若干の差は、臨床上問題となる差ではないと考えられた。

<u>安全性</u>

本試験の肝機能正常被験者及び軽度又は中等度肝機能障害被験者に対するロミタピド 60 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。

試験期間を通して、12 件の有害事象が認められた。これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であった。最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、腹痛、筋肉痛及び頭痛であった。肝機能障害被験者と対応する肝機能正常被験者で認められた治験薬と関連のある有害事象の発現例数に大きな差はなかった。本試験の期間中に、中止例、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見でも臨床上重要な変化は見られなかった。

## 12. AEGR-733-021 試験【参考資料】

5.3.3.3-2

### 12.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | ロミタピドメシル酸塩 60 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の影響を評価する第 1 相、多施設、非盲検、並行群間試験<br>（AEGR-733-021） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 6 月 28 日～[redacted]年 9 月 1 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 12.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>ロミタピドメシル酸塩（以下、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こと<br>副次目的<br>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こと |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、非盲検、単回投与、並行群間試験<br>本試験は、重度腎機能障害（血液透析を受けている末期腎不全［ESRD］）被験者を対象としたパート A 並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者を対象としたパート B の 2 つのパートで構成された。パート B は、パート A で血液透析を受けている ESRD と腎機能正常被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態に臨床上重要な差が見られた場合に実施する計画とした。パート A の結果、血液透析を受けている ESRD と腎機能正常被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態に臨床上重要な差が見られなかったため、パート B を実施しなかった。 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 65 歳以下で、血液透析を受けている ESRD の男性及び女性被験者、及び血液透析を受けている ESRD 被験者と BMI（± 15%）、年齢（± 10 歳）及び性別（100%）を対応させた腎機能正常の健康成人被験者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思がある者<br>2. 年齢 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性<br>3. 本試験の遵守事項に従う意思があり、これを遵守できる者<br>4. BMI が 18 kg/m$^2$ 以上 40 kg/m$^2$ 以下の者。血液透析を受けている ESRD 被験者は血液透析後の体重（ドライウェイト）を用いて算出した<br>5. 採血のための血管が十分に確保できる者<br>6. スクリーニング時及び入所時（Day −1）に、特定の薬物乱用の血清検査の結果が陰性の者（スクリーニング時：アルコールを含まず、入所時：アルコールを含む）。処方薬を投与中の血液透析を受けている ESRD 被験者は組入れ可能とした<br>7. 入所時（Day −1）の呼気中アルコール検査が陰性の者<br>8. 治験実施計画書に定めた食事の制限及び遵守事項を認容できる者<br>9. 妊娠する可能性がある女性の場合は、スクリーニング時及び入所時（Day −1）の血清妊娠検査が陰性の者<br>10. 女性の場合、90 日以上前に実施した外科的手術（卵管結紮、子宮摘出など）により妊娠する可能性がない者、1 年以上前に閉経した者、又は同意書への署名から試験終了までの間にホルモン剤以外の有効な避妊法（ホルモン剤以外の殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、膣内避妊具、殺精子剤入り避妊具、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、男性パートナーが殺精子剤入り男性用コンドームを使用及び男性パートナーが不妊）を使用することに同意できる者<br>11. 血液透析を受けている ESRD 被験者には以下の基準も適用した<br>・治験責任医師及び治験依頼者の判断に基づいて、被験者の治療のために必要と考えられる薬剤（治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えない薬剤）の使用を可能とした。併用禁止薬は、5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix B に示す。全ての併用薬の投与は治験依頼者及び治験責任医師により承認された（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・臨床検査値の異常を有する被験者の場合、治験責任医師が臨床的に問題でないと判断した者（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・被験者の年齢、性別及び腎機能障害の程度を考慮して、バイタルサインの値が許容できる範囲内にあると治験責任医師が判断した者（治験責任医師の判断により適切な期間観察する）<br>・入所日（Day −1）の前 12 ヵ月以内に胃腸出血に対する治療を受けていない者<br>・入所日（Day −1）の前 3 ヵ月以内の状態が安定していると治験責任医師が判断した者<br>・通常の肝機能検査で C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性の場合、治験責任医師の評価及び承認を必要とした<br>12. 腎機能正常被験者には以下の基準も適用した。<br>・病歴調査、身体所見、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果、臨床的に問題となる所見が認められない健康状態が良好な者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | ・肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面［HBs］抗原及び HCV 抗体）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査が陰性の者<br>・血液透析を受けている ESRD 被験者と性別が一致し、人口統計学的特性が血液透析を受けている ESRD 被験者に対応（年齢：± 10 歳、BMI：± 15%）する者<br>・通常の肝機能検査で HCV 陽性の場合、治験責任医師の評価及び承認を必要とした<br>・治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（生化学検査［4 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲内にある者<br>13. クレアチニンクリアランス（CRCL）値<br>・スクリーニング時に腎機能正常被験者の CRCL 値を Cockcroft-Gault 式で算出した<br>・腎機能正常被験者では CRCL が 80 mL/min 超とした<br>除外基準<br>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。<br>1. 代謝性、アレルギー、皮膚、肝臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系の病歴を有する、若しくは現在それらの疾患に罹患していると、治験責任医師が判断した者<br>2. 投与日の前 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある者<br>3. 1 週間に男性 21 単位、女性 14 単位を超えるアルコールを摂取している者（1 単位：ビール 355 mL、ワイン 120 mL、蒸留酒 45 mL）<br>4. 抗生剤の投与が必要な活動性感染症に罹患している者<br>5. 腎機能障害以外に本試験の実施に影響を及ぼす可能性のある医学的状態にあると、治験責任医師が判断した者<br>6. スクリーニング時又は入所時（Day −1）の薬物乱用の血清検査の結果が陽性の者<br>7. 入所日（Day −1）の前 30 日以内に、血清クレアチニンの排泄に影響することが知られている薬剤（トリメトプリム又はシメチジンなど）及び腎尿細管分泌の競合薬（プロベネシドなど）を使用した者<br>8. 入所日（Day −1）の前 7 日以内に一般用の非処方薬（高用量のビタミン剤、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤を含む）を使用した者。治験責任医師が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>9. 女性の場合、入所日（Day −1）の前 14 日以内に経口剤、埋め込み型、注射剤又は経皮剤のホルモン避妊薬を使用した者<br>10. 治験薬投与日（投与 1 日目）の前 10 日以内にシトクロム P450（CYP）3A4 の強力又は中程度の誘導薬又は阻害薬を使用した者<br>11. 治験薬投与日（投与 1 日目）の前 30 日以内に治験中の薬剤、生物製剤の投与又は治験中の機器を使用した者<br>12. スクリーニング前 30 日の間に全血献血を行った者、又はスクリーニング前 14 日の間に血漿成分献血を行った者<br>13. 入所日（Day −1）の前 30 日以内に血液製剤の投与を受けた者<br>14. 治験薬投与開始日（投与 1 日目）の前 48 時間から最終の薬物動態用検体採取までの間、アルコール摂取を控えることができない者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 15. 治験薬投与開始日（投与 1 日目）の前 48 時間から最終の薬物動態用検体採取までの間、カフェイン又はキサンチン含有物質の摂取を控えることができない者<br>16. 授乳中の女性<br>17. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏性、不耐性又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>18. 入所日（Day −1）の前 48 時間以内にグレープフルーツを含有する食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師が治験に参加可能と判断する場合を除く<br>腎機能正常被験者に関する他の除外基準<br>19. スクリーニング時の身体所見又は臨床検査において臨床的に問題となる所見が認められた者<br>血液透析を受けている ESRD 被験者に関する他の除外基準<br>20. ヘモグロビン値が 8.5 g/dL 未満、総白血球数が $2.5\times10^9$/L 未満、又は絶対好中球数が $1.2\times10^9$/L 未満の者<br>21. 血小板数が $90\times10^9$/L 未満の者<br>22. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及び総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超える者<br>23. 血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の者<br>24. 期待される生存期間が 3 ヵ月未満の者<br>25. 治験薬投与日（投与 1 日目）の前 14 日以内に新たな薬剤（当該被験者の腎疾患に対する薬剤を除く）を使用した者 |
| 目標被験者数 | 腎機能正常被験者：6 例<br>血液透析を受けている ESRD 被験者：6 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）<br>20 mg カプセル：L0302139 |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 約 4 時間の絶食下に本剤 60 mg（20 mg×3 カプセル）を水 240 mL と共に単回経口投与し、投与 4 時間後まで絶食とした。また、投与 1 時間前から投与 2 時間後までは飲水も禁止した（投与時の飲水を除く）。<br>血液透析を受けている ESRD 被験者では、血液透析終了後 2 時間以内、かつ投与後約 72 時間以内に次回の血液透析が行われるタイミングで本剤を投与した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 腎機能正常被験者では、本試験の組入れ前から試験終了時（投与 6 日目）まで、選択基準及び除外基準に従い併用薬の使用を禁止した。薬物療法中の血液透析を受けている ESRD 被験者では以下の通りとした。<br>・使用している薬剤を固定し、治験薬投与日（投与 1 日目）の前 14 日以内に新たな薬剤（当該被験者の腎疾患に対する薬剤を除く）の使用を開始しないこと<br>・併用薬は、治験実施計画書に示した禁止薬剤リストに含まれておらず、全ての併用薬が被験者の組入れ前に治験依頼者（又はその代理の者）及び治験責任医師によって承認されていること |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 併用薬及び併用療法（続き） | ・本試験の選択基準及び除外基準に従い、新たな処方薬又は新たな非処方薬及び栄養補助食品の使用を禁止した<br>・本試験の組入れ基準に従い、他の治験薬を投与する臨床試験への参加を禁止した。<br>・安全性を確保するため、治験責任医師の判断に従い、治験薬投与 8 時間前から投与 4 時間後まで許可された併用薬の使用を控えた。<br>被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由を、全て記録した。本試験の組入れ前から使用していた全ての薬剤の使用について、治験依頼者（又はその代理の者）及び治験責任医師による承認を受けた。 |
| 評価・検査項目 | 有効性<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br>薬物動態<br>・血漿中ロミタピド及び主要代謝物（[redacted]203215［以下、M1］及び[redacted]203304［以下、M3］）濃度の測定<br>血漿検体採取：投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、30、36、48、72、96 及び 120 時間後<br>・血漿中ロミタピド及び主要代謝物（M1 及び M3）の以下の薬物動態パラメータの算出<br>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（$AUC_{inf}$）、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 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-72}$）、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、非結合分画（Fu）、終末相における消失速度定数（$\lambda_z$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>代謝物は $AUC_{inf}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-72}$、$C_{max}$、$t_{1/2}$、$T_{max}$ のみ算出<br>安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、呼吸数、体温）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 12－1 のとおり |
| 解析方法 | 薬物動態<br>腎機能正常被験者と血液透析を受けている ESRD 被験者の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{0-72}$ 及び $C_{max}$ の自然対数変換値）を分散分析（ANOVA）法を用いて比較し、最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間（逆変換値）を算出した。評価した薬物動態パラメータの平均値の比の 90%信頼区間が事前に規定した 0.66～1.53 の範囲内に完全に含まれていない場合、血液透析を受けている ESRD 被験者と対応する腎機能正常被験者の曝露量の差が統計学的に有意であるとした。<br>M1 及び M3 については探索的な評価とし、統計学的な解析を行わなかった。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法<br>（続き） | 安全性<br>被験者の内訳、被験者背景及びベースライン特性値を一覧表に要約した。全ての試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬と関連のある TEAE、TEAE の重症度、治験薬投与中に発現した重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を被験者全体及び被験者群ごとに要約した。臨床検査（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の測定値は、実測値及びベースラインからの変化量を被験者群及び測定時点ごとに示した。 |

表 12－1　試験スケジュール

| Assessment | Screening (Day –28 to Day –2) | Day -1 | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 | Day 6[a] (Discharge) or Early Term |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| In house days | | X | X | X | X | X | X | X |
| Informed consent | X | | | | | | | |
| Medical and medication history | X | X | | | | | | |
| Physical examination | X | X | | | | | | X |
| Height, weight,[b] BMI | X | X[c] | | | | | | |
| Vital signs (BP, RR, temperature, pulse rate, and HDYF Inquiry)[d] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12-lead ECG[e] | X | X | | | | | | X |
| Hematology, chemistry, and urinalysis[f] | X | X | | | | | | X |
| Pregnancy test[g] | X | X | | | | | | |
| Hepatitis B, hepatitis C, HIV, FSH[h] | X | | | | | | | |
| Drugs of abuse | X | X | | | | | | |
| Alcohol breathalyzer | | X | | | | | | |
| Study drug administration[i, j] | | | X | | | | | |
| PK, plasma PB, blood sampling[k] | | | X | X | X | X | X | X |
| Creatinine clearance | X[l] | | | | | | | |
| Record concomitant medications | X | ----------→ | | | | | | |
| Adverse events | | ----------→ | | | | | | |

略号：BMI = 体格指数、BP = 血圧、ESRD = 末期腎不全、FSH = 卵胞刺激ホルモン、HDYF = 「気分はいかがですか」、hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、PB = たん白結合、PK = 薬物動態、RR = 呼吸数

a. Day 6 に全ての手順を終了後、被験者は退院した。
b. ESRD 被験者では、体重はドライウェイト（すなわち、血液透析後の体重）を用いた。
c. 入所時（Day −1）：体重のみ記録し、身長は記録しなかった。Day 1：投与 1 時間前及び投与 1 時間後にバイタルサインを測定した。
d. 血圧、脈拍数、呼吸数、「気分はいかがですか」の質問及び体温をスクリーニング時、投与前（Day −1）及び入所中の毎朝又は早期中止時に記録した。
e. 12 誘導心電図をスクリーニング時、Day −1 及び Day 6 又は早期中止時に実施した。
f. 臨床検査（血液検査、凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査を含む［4 時間以上の絶食下で実施］）をスクリーニング時、入所時及び Day 6 又は早期中止時に実施した。
g. 妊娠する可能性がある女性のみを対象に血清妊娠検査（hCG の感度は 5 mIU/mL 未満）を実施した。
h. 血液検体を用いた臨床検査。閉経後の女性のみを対象に卵胞刺激ホルモンを測定した。
i. 投与前後は 4 時間以上絶食した。
j. ESRD 被験者では、血液透析終了後 2 時間以内、かつ投与後約 72 時間以内に次回の血液透析が行われるタイミングで本剤を投与した。
k. 投与前（投与前 15 分以内）及び以下の評価時点の 3 分以内に薬物動態用の血液検体を採取した：投与後 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、30、36、48、72、96 及び 120 時間後。更にたん白結合評価のための血液検体（10 mL）を Day 1 に採取した。ESRD 被験者では、72 時間の薬物動態用の検体採取後に、血液透析直前及び直後の血液検体も採取した。
l. Cockcroft-Gault 式で算出したスクリーニング時のクレアチニンクリアランス値を基に、被験者を「腎機能正常被験者」又は「血液透析を受けている ESRD 被験者」のいずれかに割り付けた。

## 12.3 成績

### 12.3.1 被験者の内訳

本試験には 14 例が組み入れられ、このうちの 13 例が試験を完了した（92.9%）。血液透析を受けている ESRD 被験者 1 例（被験者番号 106）は、同意撤回のため、投与 3 日目に試験を中止した。全 14 例を安全性及び薬物動態解析対象集団とした。

### 12.3.2 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 12－2 に示す。
全体の 71.4%が男性であり、年齢範囲は 19～53 歳、BMI の平均値は 27.01 kg/m$^2$ であった。腎機能正常被験者の年齢及び BMI の平均値は、血液透析を受けている ESRD 被験者のそれぞれ± 10 歳及び± 15%以内であった。また、両群の男女比は同じであった。

**表 12－2 被験者の人口統計学的特性－安全性析対象集団**

| No. of Subjects (%) | Normal Healthy Subjects (N=7) | Subjects with ESRD[a] (N=7) | Overall (N=14) |
|---|---|---|---|
| Age (years)[b] | | | |
| Mean (SD) | 36.4 (12.61) | 35.9 (12.46) | 36.1 (12.04) |
| Minimum, maximum | 20, 53 | 19, 52 | 19, 53 |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 5 (71.4) | 5 (71.4) | 10 (71.4) |
| Female | 2 (28.6) | 2 (28.6) | 4 (28.6) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 6 (42.9) |
| Black or African American | 2 (28.6) | 4 (57.1) | 6 (42.9) |
| Multiracial | 2 (28.6) | 0 | 2 (14.3) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (14.3) | 0 | 1 (7.1) |
| Not Hispanic or Latino | 6 (85.7) | 7 (100.0) | 13 (92.9) |
| Height (cm) | | | |
| Mean (SD) | 175.07 (8.696) | 171.37 (10.021) | 173.22 (9.216) |
| Minimum, maximum | 163.8, 191.1 | 157.5, 183.5 | 157.5, 191.1 |
| Weight (kg)[c] | | | |
| Mean (SD) | 83.93 (18.990) | 80.47 (29.336) | 82.20 (23.809) |
| Minimum, maximum | 62.8, 111.1 | 45.4, 116.1 | 45.4, 116.1 |
| Body mass index (kg/m$^2$) | | | |
| Mean (SD) | 27.27 (5.276) | 26.74 (7.231) | 27.01 (6.087) |
| Minimum, maximum | 19.4, 33.5 | 18.0, 35.7 | 18.0, 35.7 |

略号：ESRD = 末期腎不全
注：割合（%）は安全性析対象集団の被験者数を分母として算出した。
a. 血液透析を受けている ESRD 被験者を示した。
b. 年齢は以下の式で算出した整数値で示した（同意日 – 生年月日/365.25）。
c. ESRD 被験者ではドライウェイト（すなわち、血液透析後の体重）を示した。
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-1

### 12.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

全 14 例に本剤 60 mg を単回経口投与した。

### 12.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 12.3.5 薬物動態の結果

腎機能正常被験者及び血液透析を受けている ESRD 被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド、並びに代謝物（M1 及び M3）の薬物動態パラメータをそれぞれ表 12－3、表 12－4 及び表 12－5 に示す。また、腎機能正常被験者及び血液透析を受けている ESRD 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 12－6 に示す。更に、血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者から得た血漿を用いて検討した、ロミタピドの血漿中たん白非結合率を表 12－7 に示す。

**表 12－3　血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者に本剤 60 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－薬物動態解析対象集団**

| Parameter (Unit) | Normal Healthy Subjects Mean (CV) (N=7) | Subjects with ESRD[a] Mean (CV) (N=7) |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 51.94 (36) | 69.76 (36)[c] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng•hr/mL) | 52.68 (18)[d] | 73.39 (41)[d] |
| $AUC_{0-72}$ (ng•hr/mL) | 41.56 (34) | 58.01 (36)[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.26 (52) | 1.89 (58) |
| $T_{max}$ (hr)[b] | 8.00 (1.00, 24.00) | 4.00 (2.00, 6.00) |
| $\lambda_z$ (1/hr) | 0.0158 (26) | 0.0171 (42)[c] |
| $t_{1/2}$ (hr) | 46.58 (28) | 47.77 (47)[c] |

略号：CV = 変動係数、ESRD = 末期腎不全、hr = 時
注：AUC 及び $C_{max}$ は幾何平均値を示した。外挿による部分が 20%を超えていたため、被験者番号 104、105、203、205 及び 206 では、ロミタピドの $AUC_{0-inf}$ は報告されなかった。被験者番号 106 は試験を早期に中止したため、最終相が特定できなかった。
a. 血液透析を受けている ESRD 被験者を示した。
b. $T_{max}$ は中央値（最小値, 最大値）を示した。
c. n = 6
d. n = 4
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-3

**表 12－4　血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者に本剤 60 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 －薬物動態解析対象集団**

| Parameter (Unit) | Normal Healthy Subjects Mean (CV) (N=7) | Subjects with ESRD[a] Mean (CV) (N=7) |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 69.93 (32) | 210.97 (42)[c] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng•hr/mL) | 73.90 (32) | 221.11 (50)[d] |
| $AUC_{0-72}$ (ng•hr/mL) | 61.85 (33) | 170.56 (48)[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2.26 (36) | 4.69 (70) |
| $T_{max}$ (hr)[b] | 6.00 (3.00, 6.00) | 6.00 (4.00, 8.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 28.74 (12) | 38.19 (41)[e] |

略号：CV = 変動係数、ESRD = 末期腎不全、h = 時
注：AUC 及び $C_{max}$ は幾何平均値を示した。外挿部分が 20%を超えていたため、被験者番号 105 では、M1 の $AUC_{0-inf}$ は報告されなかった。被験者番号 106 は試験を早期に中止したため、最終相が特定できなかった。被験者番号 104 では明確な終末相が特定できなかった。
a. 血液透析を受けている ESRD 被験者を示した。
b. $T_{max}$ は中央値（最小値, 最大値）を示した。
c. n = 6
d. n = 4
e. n = 5
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-4

**表 12－5　血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者に本剤 60 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 －薬物動態解析対象集団**

| Parameter (Unit) | Normal Healthy Subjects Mean (CV) (N=7) | Subjects with ESRD[a] Mean (CV) (N=7) |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 413.70 (21) | 456.89 (62)[c] |
| $AUC_{0-inf}$ (ng•hr/mL) | 441.58 (21)[c] | 490.49 (62)[c] |
| $AUC_{0-72}$ (ng•hr/mL) | 377.08 (22) | 408.97 (61)[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 25.72 (25) | 26.56 (41) |
| $T_{max}$ (hr)[b] | 3.00 (1.00, 4.00) | 3.00 (2.00, 4.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 32.92 (9)[c] | 32.29 (28)[c] |

略号：CV = 信頼区間、ESRD = 末期腎不全、hr = 時
注：AUC 及び $C_{max}$ は幾何平均値を示した。被験者番号 106 は試験を早期に中止したため、最終相が特定できなかった。被験者番号 202 では明確な終末相が特定できなかった。
a. 血液透析を受けている ESRD 被験者を示した。
b. $T_{max}$ は中央値（最小値, 最大値）を示した。
c. n = 6
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-5

表 12－6 血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者に本剤 60 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－薬物動態析対象集団

| Parameter (Unit) | Group | N | Mean | Ratio of Geometric LS Means (ESRD/Normal) | 90% CI of the Ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | Normal Healthy Subjects | 7 | 51.944 | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 6 | 69.757 | 1.343 | (0.955, 1.888) |
| $AUC_{0-inf}$ (ng•hr/mL) | Normal Healthy Subjects | 4 | 52.680 | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 4 | 73.388 | 1.393 | (0.882, 2.201) |
| $AUC_{0-72}$ (ng•hr/mL) | Normal Healthy Subjects | 7 | 41.557 | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 6 | 58.012 | 1.396 | (1.002, 1.944) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Normal Healthy Subjects | 7 | 1.258 | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 7 | 1.892 | 1.505 | (0.838, 2.703) |

略号：CI = 信頼区間、ESRD = 末期腎不全、LS = 最小二乗、hr = 時
注：薬物動態パラメータの自然対数値を用いて分散分析を実施した。グループ（「血液透析を受けている ESRD 被験者」及び「腎機能正常被験者」）別の腎機能を固定効果としてモデルに含めた。外挿部分が 20%を超えていたため、被験者番号 104、105、203、205 及び 206 では、ロミタピドの $AUC_{0-inf}$ は報告されなかった。被験者番号 106 は試験を早期に中止したため、最終相が特定できなかった。
a. 血液透析を受けている ESRD 被験者を示した。
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-6

表 12－7 血液透析を受けている ESRD 被験者及び対応する腎機能正常被験者から得た血漿を用いたロミタピドの血漿中たん白非結合率－薬物動態解析対象集団

| | Group | N | Mean | Difference (ESRD - Normal) | 95% CI of Difference | *P* Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Unbound Concentration (dpm/mL) | Normal Healthy Subjects | 7 | 364.43 | – | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 7 | 348.71 | -15.71 | (-98.80, 67.37) | 0.688 |
| Fraction Unbound | Normal Healthy Subjects | 7 | 0.00091 | – | – | – |
| | Subjects with ESRD[a] | 7 | 0.00096 | 0.00005 | (-0.00017, 0.00028) | 0.608 |

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

### 12.3.6 安全性の結果

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに集計した。

#### 12.3.6.1 有害事象

本試験で認められた全ての TEAE の発現例数及び発現率を表 12－8 に、治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数及び発現率を表 12－9 に示す。

本試験期間中に 14 例中 4 例（28.6%）に 4 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であり、試験終了時点までに消失した。腎機能正常被験者 3 例（42.9%）に 3 件の TEAE が認められ、そのうち 2 件（頭痛及び悪心）は治験薬と関連があるかもしれないと判断され、残りの 1 件（発疹）は治験薬とおそらく関連がないと判断された。血液透析を受けている ESRD 被験者では、1 例（14.3%）に TEAE（起立性低血圧）が認められ、治験薬とおそらく関連がないと判断された。

**表 12－8　全ての TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団**

| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | **Normal Healthy Subjects N=7**<br>**n (%)** | **ESRD on Dialysis N=7**<br>**n (%)** | **Overall N=14**<br>**n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of Unique Subjects with at Least One TEAE | | 3 (42.9) | 1 (14.3) | 4 (28.6) |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **1 (14.3)** | **0** | **1 ( 7.1)** |
| Nausea | 悪心 | 1 (14.3) | 0 | 1 ( 7.1) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **1 (14.3)** | **0** | **1 ( 7.1)** |
| Headache | 頭痛 | 1 (14.3) | 0 | 1 ( 7.1) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **1 (14.3)** | **0** | **1 ( 7.1)** |
| Rash | 発疹 | 1 (14.3) | 0 | 1 ( 7.1) |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | **0** | **1 (14.3)** | **1 ( 7.1)** |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 1 (14.3) | 1 ( 7.1) |

略号：ESRD = 末期腎不全
TEAE は、治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降に発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後に悪化したものと定義した。被験者に複数の TEAE が発現した場合、被験者の各カテゴリーでのカウントは 1 回のみとした。全体及びグループ（「血液透析を受けている ESRD 被験者」及び「腎機能正常被験者」）別の発現率は安全性解析対象集団の被験者数を分母とした。MedDRA version 13.1 を用いて有害事象（英語）を分類した。
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

表 12－9 治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

| MedDRA version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | **Not Related**<br>**n (%)** | **Unlikely Related**<br>**n (%)** | **Possibly Related**<br>**n (%)** | **Related**<br>**n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Normal Healthy Subjects (N=7)** | | | | | |
| Number of Subjects with at Least One TEAE | | 0 | 1 (14.3) | 2 (28.6) | 0 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **0** | **0** | **1 (14.3)** | **0** |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **0** | **1 (14.3)** | **0** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **1 (14.3)** | **0** | **0** |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **ESRD on Dialysis (N=7)** | | | | | |
| Number of Subjects with at Least One TEAE | | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Rash | 発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | **0** | **1 (14.3)** | **0** | **0** |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| **Overall (N=14)** | | | | | |
| Number of Subjects with at Least One TEAE | | 0 | 2 (14.3) | 2 (14.3) | 0 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **0** | **0** | **1 ( 7.1)** | **0** |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 1 ( 7.1) | 0 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **0** | **1 ( 7.1)** | **0** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 1 ( 7.1) | 0 |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **1 ( 7.1)** | **0** | **0** |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 ( 7.1) | 0 | 0 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | **0** | **1 ( 7.1)** | **0** | **0** |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 1 ( 7.1) | 0 | 0 |

略号：ESRD = 末期腎不全
TEAE は、治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降に発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後に悪化したものと定義した。被験者に複数の TEAE が発現した場合、被験者の各カテゴリーでのカウントは 1 回のみとした。全体及びグループ（「血液透析を受けている ESRD 被験者」及び「腎機能正常被験者」）別の発現率は安全性解析対象集団の被験者数を分母とした。MedDRA version 13.1 を用いて有害事象（英語）を分類した。
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

#### 12.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験期間中に最も多く認められた TEAE は頭痛、悪心、発疹及び起立性低血圧であり、いずれも 1 例に発現した。

#### 12.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 12.3.6.1.3 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。

#### 12.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止例はなく、特に着目すべき有害事象も認められなかった。

#### 12.3.6.1.5 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。

### 12.3.6.2 臨床検査値

本試験では、臨床上問題となる臨床検査値の所見は認められず、有害事象として報告された異常値もなかった。

### 12.3.6.3 バイタルサイン

血液透析を受けている ESRD 被験者の 1 例で、本剤を投与した約 1 時間後に起立性低血圧（ベースライン時の 98/52 mmHg に対して 84/52 mmHg）が発現し、TEAE として報告された。約 3.5 時間後に血圧は 106/62 mmHg に上昇し、起立性低血圧は消失したと判断された。起立性低血圧の重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬とおそらく関連がないと判断された。

投与後の各評価時点におけるバイタルサインの測定値の平均値は、ベースライン時の平均値と同様であり、バイタルサインに関して、治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった。

### 12.3.6.4 12 誘導心電図

本剤投与後（投与 6 日目／早期中止時）の 12 誘導心電図パラメータの平均値は、ベースライン値と同程度であった。治験責任医師により臨床上問題があると判断された所見、又は TEAE として報告された心電図の異常所見はなかった。

**12.3.7 結論**

<u>薬物動態</u>

腎機能正常被験者に対する血液透析を受けている ESRD 被験者の血漿中ロミタピドの $AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{0-72}$ 及び $C_{max}$ の最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.343（0.955～1.888）、1.393（0.882～2.201）、1.396（1.002～1.944）及び 1.505（0.838～2.703）であった。これらの結果は、腎機能正常被験者に対する血液透析を受けている ESRD 被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータに差がないと事前に規定した 0.66～1.53 の範囲に完全には含まれなかった。すなわち、腎機能正常被験者と比較して、血液透析を受けている ESRD 被験者の血漿中ロミタピドの曝露量は、それぞれ 34%、39%、40%及び 51%高く、統計学的に有意であった。

ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値は、腎機能正常被験者（46.6 時間）と血液透析を受けている ESRD 被験者（47.8 時間）で同程度であった。

血液透析を受けている ESRD 被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中 M1 の幾何平均値（$AUC_{inf}$：221.11 ng•hr/mL、$AUC_{0-t}$：210.97 ng•hr/mL、$AUC_{0-72}$：170.56 ng•hr/mL、$C_{max}$：4.69 ng/mL）は、腎機能正常被験者（$AUC_{inf}$：73.90 ng•hr/mL、$AUC_{0-t}$：69.93 ng•hr/mL、$AUC_{0-72}$：61.85 ng•hr/mL、$C_{max}$：2.26 ng/mL）と比較し増加した。

血液透析を受けている ESRD 被験者及び腎機能正常被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中 M3 の幾何平均値を比較したとき、血漿中 M3 の AUC の幾何平均値は、最大で 11%増加した（$AUC_{inf}$：490.49 ng•hr/mL 対 441.58 ng•hr/mL、$AUC_{0-t}$：456.89 ng•hr/mL 対 413.70 ng•hr/mL、$AUC_{0-72}$：408.97 ng•hr/mL 対 377.08 ng•hr/mL）。血漿中 M3 の $C_{max}$ の幾何平均値は、血液透析を受けている ESRD 被験者（26.56 ng/mL）及び腎機能正常被験者（25.72 ng/mL）で同程度であった。

腎機能正常被験者では、血漿中 M1 及び M3 の $T_{max}$（中央値）はそれぞれ 6 時間及び 3 時間であった。血漿中 M1 及び M3 の平均濃度は、指数関数的に低下し、投与 120 時間後には $C_{max}$ の平均値のそれぞれ約 4%及び 2%となった。

血液透析を受けている ESRD 被験者では、血漿中 M1 及び M3 の $T_{max}$（中央値）はそれぞれ 6 時間及び 3 時間であった。血漿中 M1 及び M3 の平均濃度は、指数関数的に低下し、投与 120 時間後には $C_{max}$ の平均値のそれぞれ約 12%及び 3%となった。

腎機能正常被験者又は血液透析を受けている ESRD 被験者から得た血漿を用いた *in vitro* におけるロミタピドの血漿たん白結合能に差は認められなかった。

安全性

血液透析を受けている ESRD 被験者及び腎機能正常被験者に対する本剤 60 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。

試験期間中に 14 例中 4 例（28.6%）に 4 件の TEAE が認められた。本剤投与後に TEAE が認められた被験者は、腎機能正常被験者 3 例（42.9%）及び血液透析を受けている ESRD 被験者 1 例（14.3%）であった。これらの 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がないと判断され、その重症度はいずれも軽度であり、試験終了時までに消失した。死亡例、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

血液透析を受けている ESRD 被験者の 1 例で TEAE として報告された血圧の異常値、並びに血液透析を受けている ESRD 被験者群にのみ認められた臨床検査値の異常値以外に、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図又は身体所見に治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった。

血液透析を受けている ESRD 被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ロミタピドの曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は腎機能正常被験者と比較して 40%～50%増加した。一方、ラットを用いた PK/PD モデルにより、本剤の薬理作用部位は消化管及び肝臓に限定されることが確認されている。すなわち、血液透析を受けている ESRD 被験者での血漿中ロミタピドの曝露量の増加は、薬剤の薬理作用部位ではなく全身コンポーネントで認められた変化であり、非常に低濃度で確認された影響であることから、臨床的に重要な変化ではないと考えられる。更に、血漿中ロミタピド濃度の上昇は透析直後に認められており、透析による血液濃縮は血漿中ロミタピド濃度が上昇する一因となる可能性も考えられた。本剤の推奨用量は個々の患者の有効性及び安全性に準じて増減する予定である。すなわち、血液透析を受けている ESRD 被験者で認められた血漿中ロミタピドの上昇は、有効性及び安全性に準じて個々の患者の反応性に応じて投与量を適切に調整することにより軽減されると考えらえる。このため、腎機能障害患者では本剤の用量を調整する必要がないと考えられる。

## 13. AEGR-733-002 試験【参考資料】

5.3.3.4-1

### 13.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者を対象として脂質低下療法に対する AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）の薬物動態学的薬物相互作用を評価する第 2 相、投与順固定、非盲検、探索試験（AEGR-733-002） |
| 治験責任医師 | Marina Cuchel, MD, PhD<br>Richard Dunbar, MD |
| 治験実施医療機関 | University of Pennsylvania Medical Center, General Clinical Research Centers |
| 試験期間 | 2006 年 5 月 19 日～2007 年 11 月 20 日 |
| 開発の相 | 第 2 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、ヘルシンキ宣言及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインの医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）を遵守して実施した。 |

### 13.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>7 種類のプローブ薬を用いて薬物代謝酵素シトクロム P450（CYP）アイソザイムである CYP3A4 及び 2D6 に対するロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）の影響を評価すること。<br>・CYP3A4 プローブ薬：最高血漿中濃度（$C_{max}$）、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）<br>・CYP2D6 プローブ薬：尿中デキストロメトルファン（Dx）／デキストロルファン（Dm）比<br>・ナイアシン及び代謝物：血漿中ニコチン酸（NA）及びニコチン尿酸（NUA）、並びに尿中 NA、NUA、N-メチルニコチンアミド（MNA）及び N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキシアミド（2PY）<br>副次目的<br>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以下の指標に対する影響を評価すること。<br>・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンの変化量<br>・有害事象の発現率<br>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以下の指標に対する影響を評価すること。<br>・総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、トリグリセリド、アポリポプロテイン B（Apo B）及び A1（Apo A1） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的（続き） | 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以下の指標に対する薬力学的な影響を評価すること。<br>・皮膚の潮紅（経時的な光学的測定）<br>・薬力学的評価（臨床検査）：脂肪酸及びコレステロール代謝のマーカー／調整因子、一般的なエネルギー代謝のマーカー／調整因子、炎症のマーカー／調整因子（遺伝子検査は含まず） |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、非盲検試験 |
| 対象集団 | 年齢18歳以上70歳以下の健康状態が良好な男性並びに妊娠中及び授乳中でない女性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢 18 歳以上 70 歳以下の男性及び女性<br>2. 妊娠する可能性のある女性（外科的な不妊手術を受けていない、初潮から閉経後 1 年以内の女性）は、組入れ時の妊娠検査（尿検査）が陰性であり、試験期間中及び治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで適切な薬剤以外の避妊法（例：適切なバリア避妊法［ゼリータイプの避妊剤入り膜、ゼリータイプの避妊剤入り子宮頸管キャップ、ムースタイプの避妊剤入りコンドーム、子宮内避妊具］、精管切除術を受けたパートナー又は自制できるパートナー）を使用することに同意できる者<br>3. 健康状態が良好な者<br>4. 治験審査委員会が承認した説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br>5. 試験の手順を遵守する意思のある者<br>除外基準<br>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。<br>1. 冠動脈疾患、脳血管疾患又は末梢血管疾患を含むアテローム性動脈硬化症に罹患している者<br>2. 糖尿病の既往を有する者、又はスクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL を超える者<br>3. 5 年以内に皮膚以外の悪性腫瘍の既往を有する者<br>4. クレアチニンが 1.3 mg/dL 以上の腎機能障害を有する者<br>5. 現在、活動性リウマチ疾患、呼吸器疾患又は皮膚疾患に罹患している者、若しくは炎症症状のある者<br>6. 高血圧の既往を有する者<br>7. 血液凝固障害を有する者、若しくはプロトロンビン時間又は部分トロンボプラスチン時間（PTT）が基準値上限の 1.5 倍を超える者<br>8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性であることが口頭で確認された者<br>9. 臓器移植歴のある者<br>10. 活動性の線維症又は肝硬変疾患に罹患している者（ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える）<br>11. 3 ヵ月以内に大きな外科的手術歴のある者<br>12. 現在タバコ関連製品を使用している者､又は 30 日以内に使用した者<br>13. 3 年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） | 14. 1 日 7 杯を超えるアルコール飲料を定期的に摂取している者<br>15. 試験組入れの 72 時間前から試験終了時までアルコールを摂取しないことに同意しない者<br>16. BMI が 30 kg/m$^2$ 超、又は 18.5 kg/m$^2$ 未満の者<br>17. スクリーニング前 6 週間以内に他の治験に参加した者<br>18. 重篤又は不安定な医学的又は精神的状態にある者。治験責任医師が、被験者の安全性が確保でき又は試験への参加が可能と判断した場合を除く<br>19. 現在、処方薬（経口避妊薬を含む）又は一般用の医薬品を添付文書に従い定期的に使用しており、試験組入れの 30 日以上前から試験終了時までこれらの薬剤の使用を止めることのできない者<br>20. グレープフルーツジュースを毎日摂取している者、又は組入れ時の来院（Visit 2）前 4 週間以内に CYP3A4 によって代謝される薬剤（選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗真菌薬、抗生剤など）を服用した者<br>21. スタチンによる筋肉痛の既往のある者、若しくはスタチン、エゼチミブ、本剤又はフェノフィブラートに対する過敏症を有している者 |
| 目標被験者数 | 組入れ例 129 例（試験完了例 126 例） |
| 被験薬、ロット番号 | ロミタピドメシル酸塩（5 又は 10 mg カプセル）<br>5 mg カプセル：L0108401<br>10 mg カプセル：I60214B 及び 7030202<br>アトルバスタチン 20 mg 錠：24126v、18905v、60130-P 及び 24123v<br>シンバスタチン 20 mg 錠：60321-I 及び F0905<br>エゼチミブ 10 mg 錠：5EZP564B1、5EZP578B1、4B78228、60315-G、3L67801、4A73302、3J73192<br>ロスバスタチン 20 mg 錠：103900<br>フェノフィブラート（微粉化）145 mg 錠：365162E80<br>デキストロメトルファン 30 mg/15 mg 錠：7061305<br>ER ナイアシン 1000 mg 錠：566512E85 |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 1 日目：グループ A～グループ I に各プローブ薬を投与した<br>2～7 日目：本剤 10 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回投与した<br>8 日目：各グループのプローブ薬と本剤を併用投与した<br>各グループのプローブ薬とその投与量は以下の通りであった<br>グループ A：アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg<br>グループ B：シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg<br>グループ C：エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg<br>グループ D：ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg<br>グループ E：フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg<br>グループ F：アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg<br>グループ G：ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg<br>グループ H：デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg<br>グループ I：ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 併用薬及び併用療法 | スクリーニングの前 30 日間に被験者が使用した全ての処方薬及び一般用の医薬品について、使用目的、総 1 日用量及び投与日を症例報告書（CRF）に記録した。スクリーニング来院時から試験終了時まで定期的に使用している処方薬又は一般用の医薬品（添付文書に従う）の使用を中止するように被験者に指導した。CYP3A4 で代謝されるか否か不明、若しくは CYP3A4 を誘導又は阻害する薬剤を必要に応じて使用している場合、試験実施施設入所の 72 時間前から使用しないように指導した。脂質の検査値に影響を与える薬剤は、スクリーニングの 6 週間以上前から中断した。 |
| 評価・検査項目 | 有効性<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br>薬物動態<br>・1 日目（プローブ薬単独投与）及び 8 日目（プローブ薬＋本剤併用投与）の以下の血漿中濃度の測定<br>アトルバスタチン酸、2-ヒドロキシアトルバスタチン及び 4-ヒドロキシアトルバスタチン（グループ A 及び F）、シンバスタチン酸及びラクトン体（グループ B）、総エゼチミブ及び非抱合体及び抱合体エゼチミブ（グループ C）、ロスバスタチン（グループ D 及び G）、フェノフィブリン酸（グループ E）並びに NA、NUA、MNA 及び 2PY（グループ I）<br>血漿検体採取<br>グループ A～グループ G：投与前並びに投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 及び 24 時間後<br>グループ I：投与前並びに投与 1、2、3、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16 及び 24 時間後<br>・これらの測定物質の以下の血漿中薬物動態パラメータを算出<br>$C_{max}$、$T_{max}$、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（$AUC_{inf}$）、最終相の消失速度定数（$K_{el}$）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）<br>・1 日目及び 8 日目の Dx 及び Dm の投与 8 時間後までの尿中濃度の測定、並びに投与 8 時間までの尿中排泄量（Ae）及び Dm:Dx の比を算出（グループ H）<br>尿検体採取（蓄尿）：投与前及び投与 0～8 時間後<br>・1 日目及び 8 日目の NA、NUA、MNA 及び 2PY の投与 24 時間後までの尿中濃度の測定、並びに NA、NUA、MNA 及び 2PY の時間 0 から 24 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0-24}$）を算出（グループ I）<br>尿検体採取（蓄尿）：投与前及び投与 24 時間後まで 6 時間間隔<br>安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査）<br>・脂質プロファイル、肝機能、総ビリルビン<br>・バイタルサイン（血圧、体重、身長［Visit 1 のみ］、脈拍数） |
| 評価・検査時期 | 表 13－1 のとおり |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法 | 薬物動態<br>各グループの 1 日目及び 8 日目の $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$ の自然対数変換値を用いて分散分析（ANOVA）モデル（混合モデルの最尤推定法）により、最小二乗平均値、1 日目と 8 日目の調整済み平均値の差、及び差の標準誤差を算出した。平均値の比は、薬物動態パラメータの自然対数変換値の差（8 日目－1 日目）の最小二乗平均値から算出し、その 90%信頼区間（CI）を算出した。<br>1 日目及び 8 日目の NA 及びその代謝物の $Ae_{0-24}$、及び Dm:Dx の比の対数変換値を、対応する t 検定を用いて比較した。<br>安全性<br>有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 9.0 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。併用薬は世界保健機関（WHO）医薬品辞書 Version 2006 を用いて被験者ごと及び群ごとに集計した。<br>安全性データは、群ごと及び測定時点ごとに要約し、定量データについては要約統計量（平均値、標準偏差［SD］、最小値［min］、中央値、最大値［max］、被験者数［n］）を、定性データについては割合を算出した。臨床検査値の平均値及びベースラインからの変化量の平均値を群ごと及び検査日ごとに集計した。空腹時の脂質プロファイルのベースラインからの変化率を集計した。臨床検査値の異常値をシフト表にまとめた。バイタルサインの平均値及びベースラインからの変化量の平均値を群ごと及び検査日ごとに集計した。心電図の異常値を被験者ごと及び群ごとに示した。 |

## 表 13－1　試験スケジュール

| Procedure | Visit 1<br>Screen<br>-1 to -60 days | Visit 2<br>Baseline PK<br>Day 1 | Visit 3<br>733 + probe drug PK<br>Day 8 (+ 3 days) | Visit 4<br>Safety Visit<br>Day 15 (-2 days to + 7 days) |
|---|---|---|---|---|
| Sign ICF | X | | | |
| Medical History | X | | | |
| Electrocardiogram | X | | | |
| Physical Exam[1] | | X | | |
| Vital Signs[2] | X | X | X | |
| Safety Labs[3] | X | X | X | X |
| Urine Pregnancy Test | X | X | X | X |
| Lipid Labs[4] | | X | X | |
| Statin, Fibrate, Ezetimibe, ER niacin or Dextromethorphan Administration | | X | X | |
| Dispense AERG-733 | | X | | |
| AEGR-733 Administration | | | X (Days 2 - 8; + 3 days allowed) | |
| Adverse Events | | X | X | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X |
| Pharmacokinetic Parameters[5] | | X | X | |
| Assess Ethanol Intake | X | X | X | X |

1. プローブ薬の初回投与前に診察を実施した。診察は被験者のスケジュールに従って V-1 又は V-2 のいずれかに実施した。
2. バイタルサインとして血圧、体重、身長（Visit 1 のみ）及び脈拍数を測定した。
3. Visit 1 の安全性の臨床検査には、1）包括的代謝パネル（ナトリウム、カリウム、クロル、二酸化炭素、グルコース、血中尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、総タンパク、アルブミン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、2）完全血球算定（白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球分布幅、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、3）プロトロンビン時間（PT）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）が含まれた。Visit 2 及び 3 に実施した安全性の臨床検査には、AST、ALT 及び総ビリルビンのみが含まれ、治験薬の投与直前、並びにデキストロメトルファンでは投与後 8 時間に、及びその他全てのプローブ薬では投与後 24 時間に測定した。
4. 総コレステロール（TC）、直接測定法による低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、アポリポプロテイン B（Apo B）及び A1（Apo A1）を測定した。なお、デキストロメトルファン群を除く全ての群では投与前及び投与後 24 時間に測定し、デキストロメトルファン群では投与前のみで測定した。
5. 薬物動態パラメータとして、スタチン、フィブラート又はエゼチミブとこれら代謝物の血漿中濃度を投与前並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 及び 24 時間に測定した。デキストロメトルファン群では、ベースライン及び投与 8 時間後の蓄尿検体を用いて、デキストロメトルファンからデキストロルファンへの代謝率を算出した。ナイアシン群では薬力学的評価として、皮膚の潮紅の光学的測定及び未使用血漿検体の解析を実施した。薬力学的評価（臨床検査）には、脂肪酸及びコレステロール代謝のマーカー／調整因子、一般的なエネルギー代謝のマーカー／調整因子、炎症のマーカー／調整因子が含まれた。

### 13.3 成績

#### 13.3.1 被験者の内訳

本試験には合計 129 例が組み入れられ、各投与群に割り付けられた。129 例中 126 例が試験を完了した。試験を中止した 3 例（被験者番号 AE009、AE106 及び AE116）の中止理由は同意撤回であった。このうちの 2 例（被験者番号 AE009 及び AE106）は、有害事象の発現により同意を撤回した。

被験薬を 1 回以上投与された 129 例全例を安全性解析対象集団とした。

各投与群において、全ての投与期間を完了し、薬物動態プロファイルが評価可能であった全ての被験者（125 例）を薬物動態解析対象集団とした。被験者番号 AE112 の 1 例で採血管を間違って使用したため、解析対象集団から除外した。また、他の 1 例（被験者番号 AE009）では、薬物動態解析用検体の採取が完了したのが初回投与時のみであったため、要約統計量、統計解析及び平均値の図から除外した。

アトルバスタチンを投与した 1 例（被験者番号 AE022）で、 8 日目の投与 6（血漿中濃度が 2 番目に高い被験者の濃度の 56 倍）、8 及び 10 時間後の血漿中濃度が極めて高かったため、4-ヒドロキシアトルバスタチン及び活性型アトルバスタチン代謝物の総和については、本被験者を含めた解析と除外した解析を行った。

#### 13.3.2 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 13－2 に示す。

本試験に組み入れられた全 129 例での平均年齢（範囲）は 28 歳（18～57 歳）であり、体重、身長及び BMI の平均値（範囲）はそれぞれ 70.3 kg（47.5～10.3.0 kg）、171.4 cm（149.0～198.5 cm）及び 23.8 kg/$m^2$（18.4～30.0 kg/$m^2$）であった。

表 13－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

| Trait | | Dose Group A | B | C | D | E | F | G | H | I | Overall |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | Female | 7 | 10 | 3 | 2 | 2 | 5 | 9 | 6 | 9 | 53 |
| | Male | 9 | 5 | 7 | 8 | 8 | 10 | 9 | 9 | 11 | 76 |
| Race | Asian | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 15 |
| | Black and White | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Black or African American | 2 | 2 | 1 | 4 | 2 | 1 | 5 | 2 | 4 | 23 |
| | Black or African American; White | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | European | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Hispanic | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Mexican-American | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | White/Spanish | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | White | 11 | 11 | 8 | 5 | 7 | 6 | 11 | 10 | 13 | 82 |
| Age (yr) | Mean | 26 | 29 | 29 | 31 | 24 | 27 | 31 | 27 | 29 | 28 |
| | SD | 7 | 12 | 9 | 13 | 3 | 8 | 13 | 9 | 11 | 10 |
| | Minimum | 19 | 19 | 24 | 22 | 19 | 19 | 20 | 18 | 19 | 18 |
| | Median | 24 | 24 | 27 | 25 | 24 | 25 | 25 | 25 | 26 | 25 |
| | Maximum | 46 | 56 | 51 | 52 | 30 | 53 | 57 | 53 | 54 | 57 |
| | N | 16 | 15 | 10 | 10 | 10 | 15 | 18 | 15 | 20 | 129 |

表 13－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団（続き）

| | | Dose Group | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trait | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | Overall |
| Weight (kg) | Mean | 68.1 | 61.4 | 75.8 | 77.9 | 71.3 | 71.8 | 69.0 | 71.6 | 70.5 | 70.3 |
| | SD | 13.4 | 10.5 | 12.9 | 13.0 | 11.7 | 11.9 | 16.0 | 13.1 | 12.7 | 13.3 |
| | Minimum | 50.9 | 47.9 | 52.4 | 54.6 | 57.2 | 53.1 | 47.5 | 52.2 | 54.4 | 47.5 |
| | Median | 63.7 | 63.2 | 74.5 | 81.1 | 68.2 | 71.7 | 64.3 | 73.5 | 69.8 | 69.0 |
| | Maximum | 103.0 | 87.0 | 95.8 | 99.4 | 87.0 | 100.3 | 100.4 | 100.0 | 96.6 | 103.0 |
| | N | 16.0 | 15.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 15.0 | 18.0 | 15.0 | 20.0 | 129.0 |
| Height (cm) | Mean | 172.9 | 163.6 | 176.8 | 174.2 | 169.6 | 173.9 | 170.8 | 173.1 | 170.7 | 171.4 |
| | SD | 10.4 | 7.2 | 12.2 | 7.0 | 7.1 | 9.5 | 9.7 | 11.7 | 8.1 | 9.7 |
| | Minimum | 149.0 | 152.5 | 161.5 | 160.5 | 155.5 | 156.0 | 159.0 | 152.5 | 154.9 | 149.0 |
| | Median | 171.8 | 163.0 | 177.3 | 175.3 | 171.8 | 173.5 | 167.0 | 173.0 | 169.0 | 170.5 |
| | Maximum | 187.5 | 179.0 | 198.5 | 182.3 | 177.0 | 191.0 | 187.0 | 188.1 | 191.0 | 198.5 |
| | N | 16.0 | 15.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 15.0 | 18.0 | 15.0 | 20.0 | 129.0 |
| BMI (kg/m^2) | Mean | 22.6 | 22.9 | 24.2 | 25.7 | 24.8 | 23.7 | 23.5 | 23.9 | 24.2 | 23.8 |
| | SD | 2.8 | 3.2 | 3.1 | 4.0 | 4.0 | 3.2 | 3.9 | 3.4 | 3.7 | 3.5 |
| | Minimum | 19.2 | 19.0 | 19.5 | 19.1 | 18.4 | 18.8 | 18.5 | 19.8 | 19.2 | 18.4 |
| | Median | 22.2 | 22.9 | 24.3 | 27.3 | 25.9 | 24.1 | 22.5 | 24.3 | 24.4 | 23.2 |
| | Maximum | 30.0 | 29.8 | 29.2 | 29.9 | 29.1 | 29.9 | 29.9 | 29.5 | 29.7 | 30.0 |
| | N | 16.0 | 15.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 15.0 | 18.0 | 15.0 | 20.0 | 129.0 |

注：グループ A = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ B = シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ C = エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg
グループ D = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ E = フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg
グループ F = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ G = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ H = デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg
グループ I = ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14-1-3

### 13.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

全 129 例に被験薬を 1 回以上投与した。129 例中 126 例には、1 日目及び 8 日目にプローブ薬を投与し、2 日目から 8 日目に本剤を投与した。

試験を中止した 3 例のうち、被験者番号 AE009（グループ A）には、アトルバスタチン 20 mg を 1 回のみ投与した。被験者番号 AE106（グループ G）には、ロスバスタチン 20 mg を 1 回のみ投与した。被験者番号 AE116（グループ G）には、ロスバスタチン 20 mg を 1 回と本剤 60 mg を 6 回投与した。

完了例のうち 7 例（被験者番号 AE011、AE046、AE047、AE079、AE130、AE115 及び AE2220）では、試験期間中に未投与の日があった。

### 13.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 13.3.5 薬物動態の結果

アトルバスタチン 20 mg、エゼチミブ 10 mg、シンバスタチン 20 mg、ロスバスタチン 20 mg、フェノフィブラート（微粉化）145 mg 又は ER ナイアシン 1000 mg を単独投与及び本剤 10 又は 60 mg と併用投与したときの血漿中の各測定物質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。

各グループの 1 日目（プローブ薬を単独投与）と 8 日目（本剤をプローブ薬と併用投与）の血漿中の各測定物質の薬物動態パラメータを 5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 11.4.1.1:1～Table 11.4.1.8:4 に、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の比（%）の平均値及びその 90% CI を表 13－3 に示す。$K_{el}$ が算出できなかった測定物質があったため、1 日目及び 8 日目の曝露量の変化は、$AUC_{0-t}$ を主要パラメータとして評価した。

デキストロメトルファン 30 mg を単独投与及び本剤 60 mg と併用投与したときの、Dm 及び Dx の投与 8 時間後までの尿中排泄量並びに Dm と Dx の比を表 13－4 に示す。また、ER ナイアシン 1000 mg を単独投与及び本剤 10 mg と併用投与したときの NA、NUA、MNA 及び 2PY の時間 0 から 24 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0-24}$）を表 13－5 に示す。

表 13－3　プローブ薬単独投与と本剤をプローブ薬と併用投与したときの血漿中の各測定物質の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の比較－薬物動態解析対象集団

| AEGR-733 Dose | Analyte | $C_{max}$ % MR (90% CI) | $AUC_{0-t}$ % MR (90% CI)* |
|---|---|---|---|
| 10 mg | Atorvastatin Acid (Group A) | 119.18 (99.89, 142.19) | 110.97 (98.42, 125.12) |
| | 2-OH-Atorvastatin (Group A) | 101.57 (76.13, 135.50) | 100.80 (87.27, 116.43) |
| | 4-OH-Atorvastatin (Group A)** | 97.43 (75.94, 125.02) | 140.76 (106.28, 186.43) |
| | Sum of Active Atorvastatin Moieties (Atorvastatin acid + 2-OH + 4-OH metabolites) Group A** | 112.17 (88.93, 141.49) | 104.63 (92.76, 118.02) |
| 10 mg | Simvastatin Acid (Group B) | 134.95 (111.30, 163.63) | 138.76 (109.65, 175.61) |
| | Simvastatin (lactone) (Group B) | 165.15 (136.68, 199.56) | 162.25 (143.19, 183.86) |
| 10 mg | Total Ezetimibe (Group C) | 102.70 (74.10, 142.34) | 105.71 (92.62, 120.66) |
| | Unconjugated Ezetimibe (Group C) | 107.78 (75.85, 153.14) | 118.33 (95.90, 146.01) |
| | Conjugated Ezetimibe (Group C) | 102.74 (73.45, 143.72) | 104.08 (92.26, 117.43) |
| 10 mg | Rosuvastatin (Group D) | 106.13 (76.02, 148.17) | 102.05 (86.00, 121.10) |
| 10 mg | Fenofibric Acid (Group E) | 70.64 (59.64, 83.65) | 89.62 (82.76, 97.04) |
| 10 mg | NA (Group I) | 111.24 (61.17, 202.29) | 110.22 (78.28, 155.18) |
| | NUA (Group I) | 85.04 (65.06, 111.16) | 79.15 (59.82, 104.72) |
| | 2PY (Group I) | 98.28 (88.28, 109.42) | 96.10 (86.51, 106.76) |
| | MNA (Group I) | 105.01 (92.90, 118.69) | 135.84 (110.52, 166.97) |
| 60 mg | Atorvastatin Acid (Group F) | 163.24 (134.45, 198.20) | 152.32 (133.76, 173.45) |
| | 2-OH-Atorvastatin Acid (Group F) | 101.41 (86.12, 119.42) | 107.27 (97.17, 118.42) |
| | 4-OH-Atorvastatin Acid (Group F) | 138.46 (116.66, 164.32) | 149.05 (106.73, 208.16) |
| | Sum of Active Atorvastatin Moieties (Group F) | 138.34 (119.74, 159.83) | 128.77 (115.29, 143.81) |
| 60 mg | Rosuvastatin (Group G) | 103.81 (81.57, 132.10) | 132.21 (111.56, 156.70) |

*　パラメータの自然対数変換値に対する分散分析（ANOVA）の結果を示した。
グループ A = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ B = シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ C = エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg
グループ D = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ E = フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg
グループ F = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ G = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ H = デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg
グループ I = ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg
**　血漿中濃度の時間推移が変則的であったため、1 例（被験者番号 AE022）を除外した。
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Synopsis

表 13－4 デキストロメトルファン（Dx）単独投与と本剤を Dx と併用投与したときの尿中の Dx とデキストロルファン（Dm）の排泄量の比較－薬物動態解析対象集団

| PK Parameter | Means Day 8 | Means Day 1 | p-value |
|---|---|---|---|
| Ae Dm/Dx | 0.076 | 0.055 | 0.2093 |
| log(Dm/Dx) | -1.770 | -1.716 | 0.5619 |

Day 8：デキストロメトルファン 30 mg を本剤 60 mg と併用して単回経口投与（グループ H の 8 日目）
Day 1 ：デキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与（グループ H の 1 日目）
対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table14.2.8.6

表 13－5 ER ナイアシン（NA）単独投与と本剤を NA と併用投与したときの尿中の NA 及びその代謝物（NUM、2PY、MNA）の排泄量－薬物動態解析対象集団

| Analyte | $Ae_{0\text{-}24}$ (mg) Day 8 Arithmetic Mean ± SD (N) | $Ae_{0\text{-}24}$ (mg) Day 1 Arithmetic Mean ± SD (N) | p-value |
|---|---|---|---|
| NA | 5.13 ± 5.13 | 4.74 ± 4.19 | 0.8154 |
| | (20) | (20) | |
| NUA | 53.81 ± 53.81 | 61.98 ± 23.72 | 0.3100 |
| | (20) | (20) | |
| 2PY | 208.27 ± 208.27 | 214.05 ± 67.25 | 0.7327 |
| | (20) | (20) | |
| MNA | 119.10 ± 119.10 | 94.25 ± 41.06 | 0.1647 |
| | (20) | (20) | |

Day 8：ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg
Day 1：ER ナイアシン 1000 mg
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table11.4.1.9:1

### 13.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 9.0 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。

#### 13.3.6.1 有害事象

本試験における試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を表 13－6 に示す。

本試験では 129 例中 87 例（67%）に 246 件の TEAE が認められた。本剤 10 mg を投与したときの TEAE の発現率（30%～60%）に比べて、本剤 60 mg を投与したとき（73%～83%）、並びに ER ナイアシン 1000 mg と本剤 10 mg を併用投与したとき（90%）では TEAE の発現率が高かった。2 例が被験薬と関連がないと考えられる TEAE のため、同意撤回し試験を中止した。

## 表 13－6　被験者に認められた TEAE－安全性解析対象集団

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group n (%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | TOTAL |
| Number of Subjects Dosed | | 16 (100) | 15 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 15 (100) | 18 (100) | 15 (100) | 20 (100) | 129 (100) |
| Number of Subjects with Adverse Events | | 8 ( 50) | 8 ( 53) | 6 ( 60) | 3 ( 30) | 6 ( 60) | 12 ( 80) | 15 ( 83) | 11 ( 73) | 18 ( 90) | 87 ( 67) |
| Number of Subjects without Adverse Events | | 8 ( 50) | 7 ( 47) | 4 ( 40) | 7 ( 70) | 4 ( 40) | 3 ( 20) | 3 ( 17) | 4 ( 27) | 2 ( 10) | 42 ( 33) |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | | | | | | | | | | |
| Palpitations | 動悸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10) | 2 ( 2) |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | | | | | | | | | | |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7) | 0 | 1 ( 1) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 0 | 0 | 3 (30) | 1 (10) | 0 | 0 | 1 ( 6) | 1 ( 7) | 0 | 6 ( 5) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 0 | 2 (13) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 4 (20) | 7 ( 5) |
| Abnormal faeces | 異常便 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13) | 0 | 1 ( 7) | 4 (20) | 8 ( 6) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 ( 7) | 1 (10) | 0 | 0 | 1 ( 7) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 2) |
| Diarrhoea | 下痢 | 3 (19) | 4 (27) | 1 (10) | 0 | 3 (30) | 7 (47) | 10 (56) | 4 (27) | 2 (10) | 34 (26) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Eructation | おくび | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Faeces discoloured | 変色便 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Faeces hard | 硬便 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Flatulence | 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 3 (20) | 2 (11) | 1 ( 7) | 2 (10) | 9 ( 7) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Haemorrhoids | 痔核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Nausea | 悪心 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 2 (20) | 2 (13) | 3 (17) | 3 (20) | 2 (10) | 13 (10) |
| Stomach discomfort | 胃不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (33) | 3 (17) | 4 (27) | 1 ( 5) | 13 (10) |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7) | 2 (11) | 0 | 1 ( 5) | 5 ( 4) |
| **General disorders and administration site conditions** | **全身障害および投与局所様態** | | | | | | | | | | |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5) | 1 ( 1) |
| Chills | 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (25) | 5 ( 4) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 ( 40) | 0 | 6 ( 5) |
| Feeling hot | 熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) |
| Infusion site haemorrhage | 注入部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Infusion site pain | 注入部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Malaise | 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 1 ( 7) | 0 | 2 ( 2) |
| Puncture site pain | 穿刺部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Venipuncture site swelling | 静脈穿刺部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 1 ( 1) |

表 13－6　被験者に認められた TEAE－安全性解析対象集団（続き）

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group n (%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | TOTAL |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **傷害、中毒および処置合併症** | | | | | | | | | | |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | | | | | | | | | | |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7) | 0 | 2 ( 2) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 1 ( 7) | 0 | 2 ( 2) |
| Groin pain | 鼠径部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5) | 1 ( 1) |
| Musculoskeletal chest pain | 筋骨格系胸痛 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Neck pain | 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | | | | | | | | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 2 (11) | 2 (13) | 2 (10) | 7 ( 5) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 2 (13) | 1 (10) | 2 (20) | 0 | 1 (7) | 2 (11) | 0 | 3 (15) | 11 ( 9) |
| Paraesthesia | 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 (65) | 13 (10) |
| Syncope | 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5) | 1 ( 1) |
| Syncope vasovagal | 血管迷走神経性失神 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | | | | | | | | | | |
| Anxiety | 不安 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Renal and urinary disorders** | **腎および尿路障害** | | | | | | | | | | |
| Chromaturia | 着色尿 | 1 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | | | | | | | | | | |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15) | 3 ( 2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | | | | | | | | | | |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 (55) | 11 ( 9) |
| Rash | 発疹 | 0 | 2 (13) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) |

## 表 13－6　被験者に認められた TEAE－安全性解析対象集団（続き）

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group n (%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | TOTAL |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | | | | | | | | | | |
| Flushing | 潮紅 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 (85) | 17 (l3) |

a.　MedDRA Version 9.0 を用いて有害事象を分類した。
グループ A = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ B = シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ C = エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg
グループ D = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ E = フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg
グループ F = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ G = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ H = デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg
グループ I = ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.3

#### 13.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も多く認められた TEAE は下痢であり、34 例（26%）に 41 件（重症度が高度：6 件、中等度：6 件、軽度：29 件）認められた（本剤 10 mg：0%～30%、本剤 60 mg：27%～56%）。本剤との因果関係は、24 件がおそらく関連あり、14 件が関連があるかもしれない、及び 3 件がおそらく関連なしと判定された。また、悪心及び胃不快感が、それぞれ 13 例（10%）に認められた。胃不快感は 14 件発現し、その重症度は、12 例が軽度であり、2 例が中等度であった。本剤との因果関係は、8 例がおそらく関連あり、5 例が関連があるかもしれない、及び 1 例がおそらく関連なしと判定された。悪心は 13 件発現し全て軽度であった。本剤との因果関係は、10 件がおそらく関連あり、及び 3 件が関連があるかもしれないと判定された。これらの TEAE は、本剤 60 mg を投与したときにより多く認められた。更に、潮紅が 17 例（13%）に 27 件、錯覚感が 13 例（10%）に 17 件発現したが、いずれも本剤との因果関係が関連なしと判定された。本試験で認められたその他の TEAE は、11 例（9%）以下であった。

本剤との因果関係別 TEAE の一覧を表 13－7 に示す。

**表 13－7 本剤との因果関係別 TEAE－安全性解析対象集団**

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group | Relationship to Drug n (%) None | Unlikely | Possible | Probable | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Subjects with Adverse Events | | | 30 (34) | 11 (13) | 39 (45) | 37 (43) | 87 (100) |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | | | | | | |
| Palpitations | 動悸 | I | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) | 0 | 2 ( 2) |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | | | | | | |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | H | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | C | 0 | 0 | 3 ( 3) | 0 | 3 ( 3) |
| | | D | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | G | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| | | H | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Abdominal pain | 腹痛 | G | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | B | 0 | 0 | 2 ( 2) | 0 | 2 ( 2) |
| | | G | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| | | I | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) | 2 ( 2) | 4 ( 5) |
| Abnormal faeces | 異常便 | A | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | F | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) | 2 ( 2) |
| | | H | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| | | I | 1 ( 1) | 0 | 0 | 3 ( 3) | 4 ( 5) |
| Constipation | 便秘 | B | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | C | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | F | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Diarrhoea | 下痢 | A | 0 | 0 | 3 ( 3) | 0 | 3 ( 3) |
| | | B | 0 | 1 ( 1) | 3 ( 3) | 0 | 4 ( 5) |
| | | C | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | E | 0 | 0 | 2 ( 2) | 1 ( 1) | 3 ( 3) |
| | | F | 0 | 0 | 2 ( 2) | 6 ( 7) | 7 ( 8) |
| | | G | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 7 ( 8) | 10 (11) |
| | | H | 0 | 0 | 0 | 4 ( 5) | 4 ( 5) |
| | | I | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) | 2 ( 2) |
| Dyspepsia | 消化不良 | A | 0 | 1 ( 1) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Eructation | おくび | A | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Faeces discoloured | 変色便 | A | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Faeces hard | 硬便 | D | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |

表 13－7 本剤との因果関係別 TEAE－安全性解析対象集団（続き）

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group | Relationship to Drug n (%) None | Unlikely | Possible | Probable | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Flatulence | 鼓腸 | E | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| | | F | 0 | 0 | 0 | 3 ( 3) | 3 ( 3) |
| | | G | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 2 ( 2) |
| | | H | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| | | I | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 2 ( 2) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | A | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) |
| Haemorrhoids | 痔核 | G | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Nausea | 悪心 | A | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | E | 0 | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 2 ( 2) |
| | | F | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) | 2 ( 2) |
| | | G | 0 | 0 | 0 | 3 ( 3) | 3 ( 3) |
| | | H | 0 | 0 | 1 ( 1) | 2 ( 2) | 3 ( 3) |
| | | I | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) | 2 ( 2) |
| Stomach discomfort | 胃不快感 | F | 0 | 0 | 2 ( 2) | 3 ( 3) | 5 ( 6) |
| | | G | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 3 ( 3) |
| | | H | 0 | 0 | 1 ( 1) | 3 ( 3) | 4 ( 5) |
| | | I | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Vomiting | 嘔吐 | A | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| | | F | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | G | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) | 2 ( 2) |
| | | I | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **General disorders and administration site conditions** | **全身障害および投与局所様態** | | | | | | |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | I | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Chills | 悪寒 | I | 5 ( 6) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 6) |
| Fatigue | 疲労 | H | 0 | 0 | 4 ( 5) | 2 ( 2) | 6 ( 7) |
| Feeling hot | 熱感 | F | 0 | 0 | 2 ( 2) | 0 | 2 ( 2) |
| Infusion site haemorrhage | 注入部位出血 | F | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Infusion site pain | 注入部位疼痛 | G | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Malaise | 倦怠感 | G | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| | | H | 0 | 1 ( 1) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Puncture site pain | 穿刺部位疼痛 | E | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Venipuncture site swelling | 静脈穿刺部位腫脹 | G | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **傷害、中毒および処置合併症** | | | | | | |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | C | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | | | | | | |
| Arthralgia | 関節痛 | D | 0 | 1 ( 1) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| | | H | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Back pain | 背部痛 | G | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | H | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Groin pain | 鼠径部痛 | I | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Musculoskeletal chest pain | 筋骨格系胸痛 | A | 0 | 1 ( 1) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Neck pain | 頚部痛 | G | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | | | | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | E | 0 | 1 ( 1) | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| | | G | 2 ( 2) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) |
| | | H | 0 | 2 ( 2) | 0 | 0 | 2 ( 2) |
| | | I | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) | 0 | 2 ( 2) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | E | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| Headache | 頭痛 | B | 0 | 1 ( 1) | 1 ( 1) | 0 | 2 ( 2) |
| | | C | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| | | D | 0 | 2 ( 2) | 0 | 0 | 2 ( 2) |
| | | F | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| | | G | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) | 0 | 2 ( 2) |
| | | I | 2 ( 2) | 0 | 1 ( 1) | 0 | 3 ( 3) |
| Paraesthesia | 錯感覚 | I | 13 (15) | 0 | 0 | 0 | 13 (15) |

表 13－7 本剤との因果関係別 TEAE－安全性解析対象集団（続き）

| Adverse Event[a] | 有害事象 | Dose Group | Relationship to Drug n (%) None | Unlikely | Possible | Probable | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Syncope | 失神 | I | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| Syncope vasovagal | 血管迷走神経性失神 | C | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | | | | | | |
| Anxiety | 不安 | A | 1 ( 1) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1) |
| **Renal and urinary disorders** | **腎および尿路障害** | | | | | | |
| Chromaturia | 着色尿 | A | 0 | 0 | 1 ( 1) | 0 | 1 ( 1) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | | | | | | |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | I | 2 ( 2) | 0 | 1 ( 1) | 0 | 3 ( 3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | | | | | | |
| Pruritus | そう痒症 | I | 11 (13) | 0 | 0 | 0 | 11 (13) |
| Rash | 発疹 | B | 2 ( 2) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 2) |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | | | | | | |
| Flushing | 潮紅 | I | 17 (20) | 0 | 0 | 0 | 17 (20) |

a. MedDRA Version 9.0 を用いて有害事象を分類した。
同一の用量内で同一の有害事象が複数回発現し、これらの事象の治験薬との因果関係が複数のカテゴリに分類された被験者では、該当する因果関係のカテゴリーでそれぞれカウントした。
グループ A = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ B = シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ C = エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg
グループ D = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg
グループ E = フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg
グループ F = アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ G = ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg
グループ H = デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg
グループ I = ER ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.5

### 13.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

### 13.3.6.1.3 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。

### 13.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、その他の重要な有害事象は認められなかった。

### 13.3.6.1.5 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。

### 13.3.6.2 臨床検査値

投与後の各評価時点における安全性評価のための臨床検査値の平均値は、いずれも基準値の範囲内であった。臨床検査値に治験薬投与後の明らかな傾向は認められなかった。臨床検査値の一覧を 5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2.1～Table 14.3.2.4 に示す。

#### 13.3.6.2.1 脂質パラメータ

TC、HDL-C、LDL-C、VLDL、トリグリセリド、Apo A1 及び Apo B のベースラインからの変化量及び変化率を表 13－8～表 13－14 に示す。

本剤 60 mg を投与した群では、投与 7 日後に TC、LDL-C、トリグリセリド、Apo A1 及び Apo B が顕著に低下した。本剤 60 mg を投与した群では、投与 7 日後に HDL-C が基準値下限未満に低下した。

表 13－8 TC のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 151.31 | 118.93 | -30.93 | -20.08% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 157.60 | 124.93 | -32.67 | -19.52% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 167.80 | 129.40 | -38.40 | -22.64% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 179.50 | 119.50 | -60.00 | -33.18% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 145.40 | 122.30 | -23.10 | -14.99% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 159.40 | 78.79 | -78.29 | -50.38% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 171.06 | 81.41 | -84.29 | -49.16% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 147.00 | 87.93 | -56.29 | -37.16% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 161.40 | 134.10 | -27.30 | -16.63% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:1

表 13－9 HDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 54.06 | 47.71 | -5.50 | -10.29% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 57.73 | 47.20 | -10.53 | -18.09% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 51.20 | 43.40 | -7.80 | -15.16% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 56.60 | 44.80 | -11.80 | -21.17% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 54.00 | 48.10 | -5.90 | -10.12% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 52.07 | 40.50 | -12.79 | -24.72% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 50.94 | 37.12 | -12.41 | -24.70% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 48.21 | 37.07 | -9.71 | -21.31% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 51.65 | 44.25 | -7.40 | -15.01% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:2

表 13－10 LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 84.56 | 56.86 | -27.14 | -30.99% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 84.87 | 62.13 | -22.73 | -26.43% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 99.70 | 71.50 | -28.20 | -28.36% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 104.30 | 60.70 | -43.60 | -41.74% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 76.50 | 59.30 | -17.20 | -20.12% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 90.53 | 30.29 | -57.93 | -66.02% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 101.11 | 35.24 | -61.65 | -63.20% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 84.14 | 41.33 | -41.50 | -46.07% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 91.15 | 71.75 | -19.40 | -20.89% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:3

表 13－11 VLDL のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 12.69 | 14.36 | 1.71 | 18.55% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 15.00 | 15.60 | 0.60 | 71.84% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 16.90 | 14.50 | -2.40 | -13.13% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 18.60 | 14.00 | -4.60 | -21.05% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 14.90 | 14.90 | 0.00 | 0.92% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 16.80 | 8.00 | -7.57 | -6.13% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 19.00 | 9.06 | -10.24 | -15.35% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 14.64 | 9.53 | -5.07 | -19.82% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 18.60 | 18.10 | -0.50 | 0.40% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:4

表 13－12 トリグリセリドのベースラインからの変化量及び変化率
－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Median Day 1 Value (mg/dL) | Median Day 8 Value (mg/dL) | Median of Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Median of Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 61.00 | 60.50 | -0.50 | -2.22% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 60.00 | 65.00 | 15.00 | 23.44% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 75.50 | 78.50 | 11.50 | 13.36% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 72.50 | 62.00 | -2.50 | -5.44% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 53.50 | 77.00 | 6.50 | 9.84% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 73.00 | 37.00 | -37.00 | -52.47% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 61.50 | 40.00 | -22.00 | -36.84% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 62.50 | 50.00 | -19.50 | -35.50% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 73.50 | 69.50 | -4.00 | -7.13% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:5

表 13－13 Apo A1 のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 124.44 | 112.27 | -11.40 | -9.09% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 127.53 | 110.87 | -16.67 | -12.69% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 126.00 | 112.40 | -13.60 | -10.68% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 133.90 | 113.70 | -20.20 | -15.03% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 123.70 | 116.70 | -7.00 | -4.44% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 126.07 | 88.07 | -38.00 | -30.73% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 118.72 | 84.76 | -32.35 | -27.27% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 133.43 | 96.50 | -34.09 | -26.25% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 136.50 | 120.40 | -16.10 | -11.61% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:6

表 13－14 Apo B のベースラインからの変化量及び変化率－安全性解析対象集団

| Dose Group | | Day 1 Value (mg/dL) | Day 8 Value (mg/dL) | Absolute CFB* on Day 8 (mg/dL) | Percent CFB* on Day 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 20 mg Atorvastatin with 10 mg AEGR-733 | 63.25 | 49.40 | -13.93 | -20.58% |
| B | 20 mg Simvastatin with 10 mg AEGR-733 | 63.93 | 51.73 | -12.20 | -15.51% |
| C | 10 mg Ezetimibe with 10 mg AEGR-733 | 71.60 | 56.80 | -14.80 | -20.62% |
| D | 20 mg Rosuvastatin with 10 mg AEGR-733 | 73.40 | 47.10 | -26.30 | -35.44% |
| E | 145 mg Micronized Fenofibrate with 10 mg AEGR-733 | 61.40 | 47.10 | -14.30 | -20.44% |
| F | 20 mg Atorvastatin with 60 mg AEGR-733 | 63.80 | 23.13 | -40.67 | -63.47% |
| G | 20 mg Rosuvastatin with 60 mg AEGR-733 | 69.78 | 27.24 | -41.06 | -59.36% |
| H | 30 mg Dextromethorphan with 60 mg AEGR-733 | 67.36 | 33.00 | -34.09 | -46.48% |
| I | 1000 mg ER Niacin with 10 mg AEGR-733 | 70.15 | 57.85 | -12.30 | -17.56% |

* CFB = ベースラインからの変化
出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 12.4.2.1.2:7

**13.3.6.3 バイタルサイン**

8 日目のバイタルサインの平均値は、いずれも基準値の範囲内であった。8 日間の治験薬投与中に血圧、脈拍数又は体重の変化は認められなかった（5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14.3.8.1、Table 14.3.8.2 及び Appendix 6.2.9.1）。

**13.3.7 結論**

**薬物動態**

本剤は CYP3A4 に対する中程度の用量依存的な阻害作用を有することが示された。CYP3A4 の基質でないロスバスタチンの曝露量に変化は認められなかった。また、本剤は CYP2D6 に対し影響を及ぼさなかった。本試験で評価した他の抗高脂血症薬であるフェノフィブリン酸、エゼチミブ及びナイアシンは、CYP3A4 の基質ではなく、本剤併用投与による影響はわずかであった。

本剤は低用量（10 mg）で、CYP3A4 により主に代謝される HMG CoA 還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンの曝露量にほとんど影響を及ぼさなかった。一方、本剤の高用量（60 mg）をアトロバスタチンと併用投与したとき、1 日目と 8 日目のアトルバスタチン酸の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の比の平均値がそれぞれ 163%及び 152%であり、本剤とアトルバスタチンの用量依存的な相互作用が示唆された。

シンバスタチンと本剤 10 mg を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量が増加（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の比の平均値：それぞれ 135%及び 139%）し、シンバスタチンはアトルバスタチンよりも CYP3A4 阻害による影響を受けやすいことが示された。

本剤の 10 mg はロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかったが、本剤の高用量（60 mg）を併用投与したときロスバスタチンの AUC が若干（30%）増加した。ロスバスタチンの代謝に CYP 酵素が関連しないことを考慮すると、本剤の高用量で認められたロスバスタチンの曝露量への影響には、OATP1B を介した肝臓への取り込み阻害が関連する可能性があり、本剤は胆汁排泄に影響する可能性が推察された。

本剤 60 mg は、CYP2D6 で代謝される Dx とその代謝物である Dm の比に影響を及ぼさなかった。本試験に組み入れられた全ての被験者は CYP2D6 の Extensive metabolizer（EM）であることを考慮すると、本剤は CYP2D6 に影響しないと推察された。

フェノフィブラートと本剤 10 mg を併用投与したとき、フェノフィブリン酸の曝露量が若干低下したが、臨床上問題となる変化ではなかった。フェノフィブラートはプロドラックであり、肝臓及び血漿中のエステラーゼで速やかにフェノフィブリン酸に代謝される。

フェノフィブラートは colestepol やコレスチラミンとの併用により、その吸収が低下することが報告されている。

エゼチミブと本剤 10 mg を併用投与したとき、エゼチミブの曝露量に対する影響は認められなかった。

ナイアシンと本剤 10 mg を併用投与したとき、血漿中の NA 及び代謝物の曝露量、並びに尿中の代謝物に一貫した影響は認められなかった。

<u>安全性</u>

健康成人被験者における本剤反復投与後の抗高脂血症薬の併用投与は、安全であり、忍容性が概して良好であった。

本試験で、重篤な有害事象は認められなかった。被験薬と関連がないと考えられる有害事象のため、2 例が同意撤回により試験を中止した。被験薬を投与した 129 例中 87 例（67%）に 246 件の TEAE が認められた。本剤 10 mg を投与したときの有害事象の発現率（30%～60%）に比べて、本剤 60 mg を投与したとき（73%～83%）、並びに ER ナイアシン 1000 mg と本剤 10 mg を併用投与したとき（90%）では有害事象の発現率が高かった。最も多く認められた有害事象は、下痢であり、全被験者の 26%に認められた（本剤 10 mg : 0%～30%、本剤 60 mg : 27%～56%）。次いで、悪心及び胃不快感がそれぞれ 10%に認められ、本剤 60 mg を投与したときに多く認められた。

全投与群で、ベースラインと比較して 8 日目の TC が低下（平均値 : −14.99%～−50.38%）した。TC のベースラインからの平均値の低下は、アトルバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 8 日目に最大（−50.38%）となり、次いで、ロスバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与（−49.16%）及びデキストロメトルファン 30 mg と本剤 60 mg を併用投与（−37.16%）の順で低下した。他のプローブ薬と本剤を併用投与したときの TC の平均値の低下は、−14.99%～−33.18%の範囲であった。

全投与群で、ベースラインと比較して 8 日目の HDL-C が低下（平均値 : −10.12%～−24.72%）した。ベースラインからの HDL-C の平均値の低下は、アトルバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 9 日目で最大（−24.72%）となり、次いで、ロスバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの低下（−24.70%）が大きかった。他のプローブ薬と併用投与したときの HDL-C の平均値の低下は、−10.12%～−21.31%の範囲であった。アトルバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 9 日目の HDL-C の平均値（36.40 mg/dL）、並びにロスバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 8 日目及び 9 日目の HDL-C の平均値（基準値下限の 0.86 倍）は、基準値下限未満に低下した。

全投与群で、ベースラインと比較して 8 日目の LDL-C が低下（平均値：−20.12%～−66.02%）した。ベースラインからの LDL-C の平均値の低下は、アトルバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与及びロスバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 8 日目で最大（それぞれ−66.02%及び−63.20%）であった。次いで、デキストロメトルファン 30 mg と本剤 60 mg を併用投与したときでは−46.07%、ロスバスタチン 20 mg と本剤 10 mg を併用投与したときでは−41.74%であった。他のプローブ薬と併用したときの LDL-C の平均値の低下は−20.12%～−30.99%の範囲であった。

本剤 60 mg を投与したときのベースラインから 8 日目までのトリグリセリドの低下（中央値：−21.56%～−40.11%）は、本剤 10 mg を投与したとき（中央値：−7.13%～+23.44%）と比べて、顕著であった。HDL-C と同様、トリグリセリドの変化は、MTP 阻害剤の投与量及び曝露期間に依存した。先に実施した MTP 阻害剤の試験では、トリグリセリドの低下は高用量の投与でより大きく、かつ速やかであった。低用量の投与では、投与 1 週目のトリグリセリドの値は、ほとんど変化がないか、又はわずかに増加し、その後、徐々に低下した。これらの結果は、本試験のトリグリセリドに対する本剤 10 mg と 60 mg の影響の差を示していると考えられる。

アトルバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与、若しくはロスバスタチン 20 mg 又はデキストロメトルファン 30 mg と本剤 60 mg を併用投与したとき、ベースラインから 8 日目までの Apo A1 及び Apo B の変化量及び変化率の平均値が最大であった。

これらのリポプロテインの変化は、7 日間のみの本剤の投与で見られた結果であり、投与期間がより長期になる抗高脂血症薬による臨床治療において認められる臨床所見を正確に反映したものではない可能性があることを考慮することが重要である。

本剤を投与したときの肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン）に、治験薬投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。しかし、ロスバスタチン 20 mg と本剤 10 mg を併用投与したときの 1 例、ロスバスタチン 20 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 2 例、及びデキストロメトルファン 30 mg と本剤 60 mg を併用投与したときの 2 例の合計 5 例（4%）で、有害事象ではないものの、治験責任医師が臨床的に重要と判断した ALT 及び AST の上昇が認められた。デキストロメトルファンと本剤 60 mg を併用投与した 1 例（8 日目及び 9 日目の ALT 及び AST 上昇）を除いて、他の被験者の ALT 及び AST の上昇は 15 日目に認められたものであった。個々の ALT 及び AST の上昇の程度は、いずれも基準値上限の 2.3 倍以下であり、再検査時までに許容可能な範囲に回復した。

安全性評価のバイタルサインに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

## 14. AEGR-733-013 試験【参考資料】

5.3.3.4-2

### 14.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者を対象としてMTP阻害剤であるロミタピドがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第1相、非盲検、2期逐次試験（AEGR-733-013） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年11月18日～[redacted]年12月27日 |
| 開発の相 | 第1相 |
| GCP準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第21条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国21 CFRの各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）、並びに該当する日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 14.2 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）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こと<br>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（INR）に対する定常状態下のロミタピドの影響を、INRの時間曲線下面積（$AUC_{INR}$）及びINRの最大値（$INR_{max}$）を指標として評価すること |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、反復投与、2期逐次、非盲検試験 |
| 対象集団 | 年齢18歳以上55歳以下、BMI 18.5 kg/m$^2$以上30 kg/m$^2$未満、体重110ポンド（50 kg）を超える、喫煙していない健康成人男性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | <u>選択基準</u><br>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。<br>1. 年齢が18歳以上55歳以下であり、喫煙していない健康な男性<br>2. BMIが18.5 kg/m$^2$以上30 kg/m$^2$未満であり、体重が110ポンド（50 kg）を上回る者<br>3. 既往歴、血圧及び脈拍数を含む身体所見、12誘導心電図、及び臨床検査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がなく、健康状態が良好な者<br>4. 本剤又はワルファリンに対する過敏症又は不耐性の既往がない者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 5. 試験実施施設入所前 6 週間以内に血液凝固障害の既往、若しくは出血性素因又は歯肉出血を含む明らかな出血エピソードがない者<br>6. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（血液生化学［8 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲内にある者<br>7. スクリーニング時及び試験実施施設入所時の薬物乱用検査が陰性の者<br>8. 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面［HBs］抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体［anti-HCV］）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陰性の者<br>9. 無精子症、又は試験実施施設入所日から試験終了 90 日後まで本試験で定められた方法（パートナーが不妊、殺精子剤入り子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、殺精子剤入り膜、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、膣内避妊具、若しくは経口剤、埋め込み型、経皮剤又は注射剤の避妊薬を女性パートナーが使用）で避妊を行うことに同意する者<br>10. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系の問題となる病歴を有する、若しくは現在それらの疾患に罹患していると、治験責任医師が判断した者<br>2. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏性、不耐性又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師が許可した場合を除く<br>3. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は腸管の手術、若しくは摘出歴がある者（虫垂炎、過敏性腸炎又はヘルニア修復術を除く）<br>4. ジルベール症候群の者<br>5. QTcF 間隔が 450 msec 超、若しくは QTc 間隔の延長の既往又はブルガタ症候群など、治験責任医師が臨床的に問題である 12 誘導心電図の異常所見を有すると判断した者<br>6. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者<br>7. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している、若しくは試験実施施設入所前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物／化学物質乱用の明らかな既往がある者（1 単位：ビール又はラガー1/2 パイント［285 mL］、ワイングラス 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1/6 gill［25 mL］）<br>8. 入所日の前 6 ヵ月以内に、タバコ関連製品又はニコチン含有製品（シガレット、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<br>9. スクリーニング前 30 日以内に、治験薬を投与する他の治験に参加した者<br>10. 試験実施施設入所前 14 日以内（5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix B に示す酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日以内）に、処方薬／処方製品を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 11. 試験実施施設入所前 7 日以内に、非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤など）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>12. 試験実施施設入所前 72 時間以内に、アルコール、グレープフルーツ又はカフェインを含有する食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>13. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>14. スクリーニングの 30 日前から試験終了時までの間に全血献血する者、又はスクリーニングの 2 週間前から試験終了時までの間に血漿成分献血する者<br>15. 試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に、血液製剤の投与を受けた者<br>16. 治験責任医師が本治験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考える何らかの急性又は慢性の疾患に罹患している者、試験の全ての手順が完了する前に入院（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 |
| 目標被験者数 | 16 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）<br>20 mg カプセル：L0302139<br>ワルファリンナトリウム（10 mg 錠）<br>10 mg 錠：8K38995A |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 本試験は、投与期 A 及び投与期 B の 2 期から成る。<br>投与期 A：ワルファリン 10 mg を水 240 mL と共に単回経口投与した（1 日目）。<br>投与期 B：本剤 60 mg（20 mg×3 カプセル）を 9 日目から 20 日目まで、1 日 1 回 12 日間反復経口投与した。14 日目は、ワルファリン 10 mg を本剤 60 mg と水 240 mL と共に単回経口投与した。<br>1 日目及び 14 日目は、前日夜の投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。また、投与前の 1 時間及び投与後 2 時間、摂水を禁止した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 試験組入れの 30 日前から試験期間中は、他の全ての治験薬の服用を禁止した。試験実施施設入所（Day −1）の 14 日前（5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix B に示すシトクロム P450［CYP］3A4 酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前）から退所時までの間、全ての処方薬の服用を禁止した。また、試験実施施設入所（Day −1）の 7 日前から退所時までの間、全ての非処方薬及び栄養補助食品の服用を禁止した。<br>医学的に緊急な場合を除いて、試験期間中は、治験責任医師による事前の承認なしに他の併用薬を使用することを禁止した。<br>治験責任医師が承認した場合を含めて、被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由を、全て原資料及び CRF に記載した。 |
| 評価・検査項目 | <u>有効性</u><br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br><u>薬物動態</u><br>・血漿中 R-及び S-ワルファリン濃度の測定<br>血漿検体採取：1 日目及び 14 日目のワルファリン投与前、投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目<br>（続き） | ・血漿中 R-及び S-ワルファリンの以下の薬物動態パラメータの算出<br>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（$AUC_{inf}$）、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）、終末相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相におけるみかけの消失速度定数（$\lambda_z$）<br>薬力学<br>・プロトロンビン時間及び INR の測定<br>血液検体採取：スクリーニング時、試験実施施設入所日（Day −1）、ワルファリンの投与前、投与 1、2、4、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後<br>・以下の薬力学パラメータを算出<br>INR、プロトロンビン時間、$AUC_{INR}$、プロトロンビン時間の時間曲線下面積（$AUC_{PT}$）、$INR_{max}$、プロトロンビン時間の最大値（$PT_{max}$）<br>安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 14－1 のとおり |
| 解析方法 | 全体<br>必要に応じて、薬物動態、薬力学及び安全性データについて要約統計量を適切に示した。<br>薬物動態<br>ワルファリンの各光学異性体の $C_{max}$、$T_{max}$、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{inf}$ の要約統計量を算出した。分散分析（ANOVA）モデルを用いて、ワルファリン単独投与時と本剤との併用投与時の薬物動態パラメータ（各光学異性体の AUC 及び $C_{max}$ の対数変換値）の最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間（CI、逆対数）を算出した。90%CI が基準値（80%～125%）に完全に含まれている場合、本剤はワルファリンの薬物動態に影響を与えないと判断した。<br>薬力学<br>測定時点ごとにプロトロンビン時間及び INR を要約した。$AUC_{INR}$、$INR_{max}$、$AUC_{PT}$、$PT_{max}$ の要約統計量を算出した。ANOVA モデルを用いて、ワルファリン単独投与時及び本剤との併用投与時の $AUC_{INR}$ 及び $INR_{max}$ の対数変換値の最小二乗平均値の差及びその 90%CI（逆対数）を算出した。90%CI が基準値（80%～125%）に完全に含まれている場合、本剤はワルファリンの薬力学特性に影響を与えないと判断した。 |

表 14－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screening (Day -28 to -2) | Study Days | | | | | | Study Discharge Day 21 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Check-in (Day -1) | Day 1 | Days 2 to 8 | Days 9 to 13 | Day 14 | Days 15 to 20 | |
| Confined to Study Site | | X | X | X | X | X | X | |
| Discharge | | | | | | | | X |
| Informed Consent | X | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | |
| Medical History | X | X[a] | | | | | | |
| Physical Exam | X | X[b] | | | | | | X[b] |
| 12-Lead ECG | X | X | | | | | | X |
| Vital Signs | X | X | X | | X | X | X | X |
| Adverse Event Monitoring | | X | X | X | X | X | X | X |
| Warfarin Dose | | | X | | | X | | |
| Lomitapide Dose | | | | | X | X | X | |
| PK Blood Samples [c] | | | X | X | | X | X | X |
| PD Blood Samples [d] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry, Complete Blood Counts, Urinalysis | X | X | X | | X[e] | X | X[f] | X |
| Hepatitis & HIV Screen | X | | | | | | | |
| Drug Screen | X | X | | | | | | |

a. 病歴の中間評価を実施した。。
b. 簡略した診察を実施した。
c. 薬物動態用の血液検体を各投与期のワルファリン投与前、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。
d. 薬力学（プロトロンビン時間［PT］及び国際標準比［INR］）評価のための血液検体をスクリーニング時、入所日（Day −1）並びにワルファリン投与前、投与後 1、2、4、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。また、Day 9 の安全性評価のための臨床検査用検体を用いて PT 及び INR を測定した。
e. 臨床検査は Day 9 のみで実施した。
f. Day 17 のみで実施した。

## 14.3 成績

### 14.3.1 被験者の内訳

本試験には 16 例が組み入れられ、全 16 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。組み入れられた全被験者を薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とした。

### 14.3.2 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 14－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 20～55 歳、体重、身長及び BMI の範囲はそれぞれ 59.1～93.7 kg、165.6～184.7 cm 及び 21.4～28.3 kg/$m^2$ であった。

**表 14－2 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団**

| Demographic | | Statistic | Summary Result |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | N | 16 |
| | | MEAN | 36 |
| | | SD | 11.0 |
| | | MIN | 20 |
| | | MEDIAN | 38 |
| | | MAX | 55 |
| Weight (kg) | | N | 16 |
| | | MEAN | 77.5 |
| | | SD | 10.08 |
| | | MIN | 59.1 |
| | | MEDIAN | 77.3 |
| | | MAX | 93.7 |
| Height (cm) | | N | 16 |
| | | MEAN | 175.8 |
| | | SD | 5.65 |
| | | MIN | 165.6 |
| | | MEDIAN | 176.6 |
| | | MAX | 184.7 |
| BMI (kg/$m^2$) | | N | 16 |
| | | MEAN | 25.0 |
| | | SD | 2.45 |
| | | MIN | 21.4 |
| | | MEDIAN | 25.3 |
| | | MAX | 28.3 |
| Gender: | Male | n (%) | 16 (100.0%) |
| Ethnicity: | Hispanic or Latino | n (%) | 1 (6.3%) |
| | Not Hispanic or Latino | n (%) | 15 (93.8%) |
| Race: | White | n (%) | 12 (75.0%) |
| | Black or African American | n (%) | 4 (25.0%) |

出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 14-1-2

### 14.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本剤 60 mg を 1 日 1 回 12 日間（9 日目～20 日目）反復経口投与した（本剤の合計投与量 720 mg）。1 日目及び 14 日目にワルファリン 10 mg を単回経口投与した（ワルファリンの合計投与量 20 mg）。

### 14.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 14.3.5 薬物動態の結果

ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリン 10 mg を併用投与したときの R-及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータを表 14－3 に示す。また、ワルファリンを単独投与したとき、又は本剤と併用投与したときの R-及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較を表 14－4 及び表 14－5 に示す。

**表 14－3　ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下で併用投与したときの R-及び S-ワルファリンの薬物動態パラメーター薬物動態解析対象集団**

| | Treatment (Analyte) | | | |
|---|---|---|---|---|
| Parameter | 10 mg Warfarin [Warfarin R(+)] (N=16) | 10 mg Warfarin + 60 mg Lomitapide [Warfarin R(+)] (N=16) | 10 mg Warfarin [Warfarin S(-)] (N=16) | 10 mg Warfarin + 60 mg Lomitapide [Warfarin S(-)] (N=16) |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | 25367 (13.0) | 31177 (15.9) | 17088 (26.7) | 21760 (30.1) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 28336 (13.6) | 36213 (18.3) | 18722 (31.0) | 24371 (36.8) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 517 (14.9) | 589 (13.5) | 524 (14.4) | 603 (14.6) |
| $t_{max}$[a] (hr) | 1.50 (1.00-4.13) | 1.05 (1.00-4.05) | 1.00 (1.00-4.00) | 1.05 (1.00-4.05) |
| $t_{½}$ (hr) | 54.2 (21.0) | 60.6 (15.7) | 56.3 (18.5) | 58.5 (25.6) |

幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a.　中央値（最小値 - 最大値）を示した。
出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 11-1

**表 14－4　ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下で併用投与したときの R-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Warfarin) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 16 | 589 | 16 | 517 | 114 | (107.16 , 121.11) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 16 | 31177 | 16 | 25367 | 123 | (118.09 , 127.91) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 16 | 36213 | 16 | 28336 | 128 | (122.18 , 133.68) |

a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は、自然対数変換値の平均値を直線スケール(すなわち、幾何平均値)に逆変換することにより算出した。「併用投与(Combination)」とは本剤とワルファリンの併用投与。
b. パラメータの平均値の比：比の推定値を算出するため、パラメータの自然対数変換値の平均値の差を累乗した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比（%）に対する 90%信頼区間を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 11-2

**表 14－5　ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下で併用投与したときの S-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Warfarin) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 16 | 603 | 16 | 524 | 115 | (105.59 , 125.38) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 16 | 21760 | 16 | 17088 | 127 | (122.85 , 131.99) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 16 | 24371 | 16 | 18722 | 130 | (124.64 , 135.95) |

a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は、自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換することにより算出した。
「併用投与（Combination）」は本剤とワルファリンの併用投与。
b. パラメータの平均値の比：比の推定値を算出するため、パラメータの自然対数変換値の平均値の差を累乗した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比（%）に対する 90%信頼区間を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 11-3

### 14.3.6 薬力学の結果

ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリン 10 mg を併用投与したときの薬力学パラメータを表 14－6 に示す。また、ワルファリンを単独投与したとき、又は本剤と併用投与したときの $AUC_{INR}$ 及び $INR_{max}$ の比較を表 14－7 に示す。

**表 14－6　ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下で併用投与したときの薬力学パラメーター－薬力学解析対象集団**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| Parameter | 10 mg Warfarin (N=16) | 10 mg Warfarin + 60 mg Lomitapide (N=16) |
| $AUC_{PT}$ (hr·sec) | 2028 (128) | 2166 (262) |
| $PT_{max}$ (sec) | 13.1 (1.43) | 16.2 (4.13) |
| $AUC_{INR}$ (hr) | 192 (12.4) | 207 (25.2) |
| $INR_{max}$ | 1.24 (0.15) | 1.56 (0.41) |

略号：PT = プロトロンビン時間、INR = 国際標準比
算術平均値（標準偏差）を示した。
出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 11-4

**表 14－7　ワルファリン 10 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下で併用投与したときの $AUC_{INR}$ 及び $INR_{max}$ の比較－薬力学解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Warfarin) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{INR}$ (hr) | 16 | 205 | 16 | 192 | 107 | (104.30 , 110.11) |
| $INR_{max}$ | 16 | 1.51 | 16 | 1.24 | 122 | (113.88 , 131.59) |

略号：PT = プロトロンビン時間、INR = 国際標準比
a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は、自然対数変換値の平均値を直線スケール(すなわち、幾何平均値)に逆変換することにより算出した。「併用投与(Combination)」とは本剤とワルファリンの併用投与。
b. パラメータの平均値の比：比の推定値を算出するため、パラメータの自然対数変換値の平均値の差を累乗した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 11-5

### 14.3.7 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 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。

#### 14.3.7.1 有害事象

本試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を表 14－8 に示す。

試験期間中、6 例に 21 件の TEAE が認められ、その重症度はいずれも軽度であった。ワルファリン又は本剤と関連があると考えられる TEAE は認められなかった。

**表 14－8　TEAE－安全性解析対象集団**

| MedDRA Vversion 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | **Number of distinct subjects (%)**<br>**Treatment period A**<br>**N = 16** | **Treatment period B**<br>**N = 16** | **Overall**<br>**N = 16** |
|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **0** | **3 (18.8)** | **3 (18.8)** |
| Chapped lips | 口唇のひび割れ | 0 | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| **Infections and infestations** | **感染症および寄生虫症** | **0** | **3 (18.8)** | **3 (18.8)** |
| Rhinitis | 鼻炎 | 0 | 3 (18.8) | 3 (18.8) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **0** | **2 (12.5)** | **2 (12.5)** |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| Throat irritation | 咽喉刺激感 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **1 ( 6.3)** | **1 ( 6.3)** | **2 (12.5)** |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) | 2 (12.5) |
| **Eye disorders** | **眼障害** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Photophobia | 羞明 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **1 ( 6.3)** | **1 ( 6.3)** |
| Chills | 悪寒 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **傷害、中毒および処置合併症** | **0** | **1 ( 6.3)** | **1 ( 6.3)** |
| Skeletal injury | 骨格損傷 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Arthralgia | 関節痛 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Renal and urinary disorders** | **腎および尿路障害** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Polyuria | 多尿 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | **0** | **1 ( 6.3)** | **1 ( 6.3)** |
| Phlebitis | 静脈炎 | 0 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) |

出典：5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2

#### 14.3.7.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も多く認められた有害事象は鼻炎であり、3 件報告された。また、頭痛、咳嗽及び口唇のひび割れが各 2 件報告された。

#### 14.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 14.3.7.1.3 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。

#### 14.3.7.1.4 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。

#### 14.3.7.1.5 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。

### 14.3.7.2 臨床検査値

試験期間中に、コレステロール及びトリグリセリドを除く血液生化学検査、血液学及び尿検査に一定の傾向は認められなかった。

本試験期間中にコレステロールの平均値がわずかに低下した（ベースライン時［Day −1］：174 mg/dL、14 日目：84 mg/dL）。17 日目では、コレステロールの平均値は更に 73 mg/dL にまで低下し、試験終了時（21 日目：68 mg/dL）まで持続した。

同様にトリグリセリドの中央値も試験期間中に徐々に低下し（ベースライン時［Day −1］：99 mg/dL、14 日目：41 mg/dL、17 日目：52 mg/dL）、その低下は試験終了時（21 日目：40 mg/dL）まで持続した。

本剤を単独投与又は本剤とワルファリンを併用投与した 5 例では、トリグリセリドが基準値範囲（35～150 mg/dL）未満となった。これらの変化は、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され、有害事象としては報告されなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、ビリルビン及びアルカリホスファターゼなどの肝機能検査値の上昇は認められなかった。

臨床検査値の要約を 5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Tables 14.3.4-1～Tables 14.3.4-8 に示す。

**14.3.7.3 バイタルサイン**

座位での収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数並びに口腔内体温に明らかな傾向は認められなかった。数例では、いくつかの測定時点において血圧及び脈拍数の一過性の変化が認められたが、治験責任医師により臨床的に問題があると判断された所見はなかった（5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-9）。

**14.3.7.4 12 誘導心電図**

スクリーニング時、試験実施施設入所時（Day −1）及び試験終了時（21 日目）に実施した 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（5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-10）。

**14.3.8 結論**

**薬物動態**

本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリンを併用投与したとき、R-ワルファリンの $AUC_{inf}$ が増加したが、$C_{max}$ は増加しなかった。S-ワルファリンでは、$AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ のいずれも増加した。

ワルファリンを単独投与したとき（1 日目）、及び本剤と併用投与したとき（14 日目）の R-ワルファリンの $T_{max}$ の中央値はそれぞれ 1.50 及び 1.05 時間であった。14 日目の R-ワルファリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は、1 日目に比べてそれぞれ約 1.14 倍及び 1.28 倍に増加した。R-ワルファリンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、1 日目（54.2 時間）と 14 日目（60.6 時間）で同程度であった。これらの結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリン 10 mg を併用投与したときの R-ワルファリンの曝露量は､ワルファリンを単独投与したときと比較して増加することが示唆された。ワルファリンを単独投与したとき、及び本剤と併用投与したときの R-ワルファリンの $AUC_{inf}$ の幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値（90%CI）が 128%（122.18%～133.68%）であり、本剤とワルファリンを併用投与したときの $AUC_{inf}$ は、ワルファリンを単独投与したときよりも増加した。一方、ワルファリンを単独投与したとき、及び本剤と併用投与したときの R-ワルファリンの $C_{max}$ の幾何平均値の比(併用投与／単独投与）の点推定値（90%CI）は 114%（107.16%～121.11%）であり、ワルファリンを単独投与したときと本剤とワルファリンを併用投与したときの R-ワルファリンの $C_{max}$ は同程度であった。

ワルファリンを単独投与したとき（1 日目）、及び本剤と併用投与したとき（14 日目）の S-ワルファリンの $T_{max}$ の中央値はそれぞれ 1.00 及び 1.05 時間であった。14 日目の S-ワルファリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は、1 日目に比べてそれぞれ約 1.15 倍及び 1.30 倍に

増加した。S-ワルファリンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、1 日目（56.3 時間）と 14 日目（58.5 時間）で同程度であった。これらの結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリン 10 mg を併用投与したときの S-ワルファリンの曝露量は、ワルファリンを単独投与したときと比較して増加することが示唆された。ワルファリンを単独投与したとき、及び本剤と併用投与したときの S-ワルファリンの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値（90%CI）はそれぞれ 130%（124.64%～135.95%）及び 115%（105.59%～125.38%）であり、ワルファリンを単独投与したときと比較して $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ が増加した。

<u>薬力学</u>

本剤の反復投与による血漿中ロミタピドの定常状態下でワルファリンを併用投与したときの $AUC_{PT}$ 及び $AUC_{INR}$ は、ワルファリンを単独投与したときと比較してそれぞれ約 1.07 倍及び 1.08 倍に増加した。同様に、本剤と併用投与したときの $PT_{max}$ 及び $INR_{max}$ は、ワルファリンを単独投与したときと比較してそれぞれ約 1.24 倍及び 1.26 倍に延長した。ワルファリンを単独投与したとき、及び本剤と併用投与したときの $INR_{max}$ の幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値（90%CI）は 122%（113.88%～131.59%）であり、ワルファリンを本剤と併用投与したとき、$INR_{max}$ が有意に延長することが示唆された。一方、$AUC_{INR}$ の幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値（90%CI）は 107%（104.30%～110.11%）であり、ワルファリンを単独投与したときと本剤と併用投与したときの $AUC_{INR}$ は同程度であった。

<u>安全性</u>

本剤 60 mg の 1 日 1 回の単独投与（9 日目～13 日目及び 15 日目～20 日目）、又はワルファリン 10 mg の単回投与との併用は安全であり、忍容性は良好であった。本試験において、被験薬と関連のある有害事象は認められなかった。また、心電図、バイタルサイン又は身体所見において臨床的に問題となる所見は認められなかった。試験期間中にコレステロールの平均値及びトリグリセリドの中央値が低下し、5 例ではトリグリセリド値の基準値下限未満への低下が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。ALT、AST、GGT、LDH、アルカリホスファターゼ及びビリルビンなどの臨床検査値に一定の傾向は認められなかった。

## 15. AEGR-733-015 試験【参考資料】

5.3.3.4-3

### 15.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康女性被験者を対象として Ortho Cyclen®の薬物動態に対するロミタピドの影響を評価する二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験<br>（AEGR-733-015） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 2 月 22 日～[redacted]年 6 月 23 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 15.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人女性を対象に、ロミタピドメシル酸塩（以下、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（Ortho Cyclen®、以下、OC 錠）の薬物動態に対する影響を評価すること。<br>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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、無作為化、3 投与期（ピリオド 1、2 及び 3）、二重盲検、2 期（ピリオド 2 及び 3）クロスオーバー試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 40 歳以下、BMI 18.5 kg/m$^2$ 超 30 kg/m$^2$ 以下、体重 110 ポンド（50 kg）を超える喫煙していない健康成人女性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢 18 歳以上 40 歳以下の喫煙していない女性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 超 30 kg/m$^2$ 以下で、体重 110 ポンド（50 kg）を上回る者<br>3. 既往歴、血圧及び脈拍数を含む身体所見、12 誘導心電図、及び臨床検査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がなく、健康状態が良好な者<br>4. 本剤又は OC 錠に対する過敏症又は不耐性の既往がない者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 5. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（血液生化学［8 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値の範囲内にある者<br>6. スクリーニング時及び試験実施施設入所時の薬物（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）の乱用検査（アルコールを除く）が陰性の者<br>7. 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原［HBsAg］及び C 型肝炎ウイルス抗体［anti-HCV］）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）が陰性の者<br>8. 妊娠する可能性がある者。本剤によって OC 錠の作用が通常よりも減弱する可能性があるため、スクリーニング時から本剤又は対応するプラセボの最終投与 2 ヵ月後までの間はバリア法（ホルモン剤以外の殺精子剤入り子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、殺精子剤剤入り膜、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、殺精子剤入り男性用コンドームを男性パートナーが使用、パートナーが不妊、自制［試験期間中に禁欲を報告し、更に他のバリア避妊法を使用することに合意する者］）による避妊を合わせて行う必要がある。スクリーニング時及び入所時の妊娠検査が陰性の者<br>9. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系の問題となる病歴を有する者、若しくは現在それらの疾患に罹患していると治験責任医師が判断した者<br>2. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏性、不耐性又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師が許可した場合を除く<br>3. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂炎、過敏性腸炎又はヘルニア修復術を除く）<br>4. ジルベール症候群の者<br>5. QTcF が 470 msec 超、若しくは QTc 延長又はブルガタ症候群の既往など、臨床上問題となる 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<br>6. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者<br>7. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又はピリオド 1 の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にアルコール依存症又は薬物／化学物質の乱用の明らかな既往がある者（1 単位：ビール又はラガー1/2 pint［285 mL］、ワイングラス 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1/6 gill［25 mL］） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 8. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ関連製品又はニコチン含有製品（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、ニコチンガム等）を使用した者<br>9. スクリーニング前 30 日以内に治験薬を投与する他の治験に参加した者<br>10. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 14 日以内に OC 錠を除く処方薬／処方製品（セントジョーンズワートを含むシトクローム P450［CYP］3A4 酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日以内：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>11. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 10 日以内又は本試験の同意書に署名した日以降に埋め込み型、注射剤又は経皮剤の避妊薬を使用した者<br>12. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 7 日以内に一般用の非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤など）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>13. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 72 時間以内にアルコール、グレープフルーツ（スターフルーツを含む）又はカフェイン含有の食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>14. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>15. スクリーニングの 30 日前から試験終了時までの間に全血献血する者、又はスクリーニングの 2 週間前から試験終了時までの間に血漿成分献血する者<br>16. ピリオド 1 の試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者<br>17. 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に罹患している者、試験の全ての手順が完了する前に入院（試験期間中の待機手術を含む）すること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 |
| 目標被験者数 | 28 例（完了例 22 例以上） |
| 被験薬、ロット番号 | ロミタピドメシル酸塩（20 mg、5 mg カプセル）<br>20 mg カプセル：L0302139<br>5 mg カプセル：L0302138<br>Ortho Cyclen®錠（OC 錠、1 錠中にエチニールエストラジオール 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg 含有）：0MM017 |
| 対照薬、ロット番号 | 対応するプラセボカプセル：L0204713 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | 各被験者の連続する 3 月経周期（ピリオド 1、2 及び 3 の各 1 日目から 28 日目）の間、OC 錠を 1 日 1 回、毎朝 10 時 30 分までのほぼ同じ時刻（± 30 分）に投与した。各被験者の月経周期に関わらず、全被験者は同日にピリオド 1 の投与を開始した。休薬期間は設定しなかった。<br>ピリオド 2 及び 3 の 14 日目から 21 日目に、各被験者に対する割付けに従って、OC 錠及び本剤 50 mg（20 mg × 2 カプセル及び 5 mg × 2 カプセル）又は対応するプラセボを、上体を起こした状態で水 240 mL と共に 1 日 1 回投与した。本剤又は対応するプラセボは OC 錠投与後 15 分以内に投与した。21 日目（経時的に薬物濃度測定用検体を採取する日）は、臨床的に必要な場合を除いて、投与後 1 時間は横臥を禁止した。ピリオド 3 の 14 日目から 21 日目では、ピリオド 2 で投与した本剤又はプラセボと異なる薬剤を投与した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 試験組入れの 30 日前から試験期間中、他の全ての治験薬の使用を禁止した。ピリオド 1 の試験実施施設入所（Day −1）の 14 日前（セントジョーンズワートを含む CYP3A4 酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）から試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）までの間、OC 錠を除く全ての処方薬の使用を禁止した。また、ピリオド 1 の試験実施施設入所（Day −1）の 7 日前から試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）までの間、全ての一般用の非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤など）の使用を禁止した。<br>ピリオド 1 の試験実施施設入所（Day −1）の 10 日前又は同意書へ署名した時点から試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）までの間、経皮剤、埋め込み型又は注射剤の避妊薬の使用を禁止した。<br>医学的に緊急な場合を除いて、試験期間中、治験責任医師による事前の承認なしに他の併用薬の使用を禁止した。<br>治験責任医師が承認した場合を含めて、被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由を、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。 |
| 評価・検査項目 | <u>有効性</u><br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br><u>薬物動態</u><br>・血漿中 ethinyl estradiol（EE）、17-deacetyl norgestimate（17-DNE）、ロミタピド及びロミタピドの主要代謝物（[redacted]203215［以下、M1］及び[redacted]203304［以下、M3］）濃度の測定<br>血漿検体採取：<br>ピリオド 2 及び 3 の 19 日目から 21 日目の投与前並びに 21 日目の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後<br>・血漿中 EE、17-DNE、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<br>ピリオド 2 及び 3 の 19 日目から 21 日目のトラフ濃度（$C_{trough}$）並びに 21 日目の最高血漿中濃度（$C_{max}$）、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（$AUC_{0-t}$） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目（続き） | 安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 15－1 のとおり |
| 解析方法 | OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したときの EE 及び 17-DNE の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$）の対数変換値を用いて、分散分析（ANOVA）モデルにより、両投与条件下の EE 及び 17-DNE の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$）の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。各薬物動態パラメータの 90%信頼区間が、同等性基準である 80%～125%の範囲に含まれるかを検討することで、OC 錠中の EE 及び 17-DNE の薬物動態に対する本剤又はプラセボ投与の影響を評価した。<br>安全性データについて、連続変数のパラメータでは要約統計量を算出し、カテゴリカルパラメータでは頻度及び割合を算出した。 |

## 表 15－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screening (Days -28 to-2) | Study Period 1 (Days 1 to 28) [a] | Study Periods 2 and 3 (Days 1 to 28) [a] | | | | | | Study Completion (Day 28 [b]) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Day(s) | | | | | | |
| | | Check-in (Day -1) | 13 (Check-in) | 14-18 | 19 | 20 | 21 | 22 | |
| Confinement/Inpatient [c] | | | X | X | X | X | X | X [d] | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | |
| Medical History | X | X [e] | X [e] | | | | | | |
| Physical Exam [f] | X | X | X | | | | | | X |
| 12-Lead ECG | X | X | X | X [gh] | | | | X | X |
| Vital Signs | X | X | X | X [h] | X [h] | X [h] | X [h] | X | X |
| Adverse Events/Experiences | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| OC Dose [ac] | | | X | X | X | X | X | X | X |
| Lomitapide or Matching Placebo Dose [i] | | | | X | X | X | X | | |
| PK Blood Samples | | | | | X [j] | X [j] | X [jk] | X [k] | |
| Clinical Laboratory Evaluations | X | X | X | X [gh] | | | | X | X |
| Hepatitis & HIV Screen | X | | | | | | | | |
| Drug Screen (includes alcohol at Check-in) | X | X | X | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test [l] | X | X | X | | | | | | X |
| FSH and Estradiol Test | X | | | | | | | | |

a. ピリオド 1 の Day 1～28、並びにピリオド 2 及び 3 の Day 1～13 及び Day 23～28、被験者は外来にて自身で経口避妊薬を服薬した。治験実施医療機関入所中、被験者は経口避妊薬 1 錠を 1 日 1 回服薬した。
c. 被験者に Ortho Cyclen®（OC）を 1 箱ずつ、3 回［1 回目：ピリオド 1 の Day −1、2 回目：ピリオド 1 の Day 28、3 回目：ピリオド 2 の退所日（Day 22）］処方した。
d. 全ての安全性評価と薬物動態用の血液検体採取後、被験者は本剤又はプラセボ投与（Day 22）後 24 時間が経過するまで治験実施機関に滞在した。
f. 詳細な診察（婦人科診察［双合診及び乳房検診］を含む）をスクリーニング時に実施した。簡略した診察（全身状態、皮膚、胸部／肺、心血管及び腹部の診察を含む）を、各期の入所日及び試験終了時（ピリオド 3 の Day 28）に実施した。
g. ピリオド 2（サイクル 2）の Day 14 のみ実施した。
h. 12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査を投与前に実施した。
i. 経口避妊薬の投与直後（15 分以内）に絶食下で本剤 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回単回経口投与した。
j. ethinyl estradiol（EE）、17-deacetyl norgestimate（17-DNE）、ロミタピド及びロミタピドの主要代謝物（M1 及び M3）のトラフ濃度測定用の検体を投与前に採取した。
k. EE、17-DNE、ロミタピド、M1 及び M3 の血漿中濃度測定用検体を Day 21 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間（Day 22）に採取した。
l. 血清妊娠検査でのヒト絨毛性ゴナドトロピンの感度は 5 mIU/mL 以上とした。

**15.3 成績**

**15.3.1 被験者の内訳**

本試験には 28 例が組み入れられ、全 28 例者が治験実施計画書に従ってピリオド 1 の投与を完了した。ピリオド 2 の開始時来院時に、28 例を無作為割り付けした。27 例がピリオド 2 を完了し、23 例がピリオド 3 を完了した。試験を中止した 5 例の内訳は、ピリオド 2 の入所日（13 日目）の前に中止した 1 例（同意撤回）、ピリオド 3 の入所日（13 日目）の前に中止した 1 例（同意撤回）、ピリオド 3 の入所日（13 日目）以降に中止した 3 例（同意撤回 1 例、治験責任医師の判断 1 例、その他 1 例）であった。

組み入れた被験者のうち、ピリオド 2 に本剤又はプラセボの 1 回以上投与した被験者を安全性解析対象集団とした。また、ピリオド 2 に本剤又はプラセボを投与し、いずれかの測定物質の薬物動態パラメータが得られた被験者を薬物動態解析対象集団とした。ピリオド 2 の入所日（13 日目）の前に試験を中止した 1 例（被験者番号 018：本剤又はプラセボ未投与）は、安全性又は薬物動態解析対象集団には含めなかった。

### 15.3.2 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 15－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 23～40 歳、体重、身長及び BMI の範囲はそれぞれ 50.9～82.5 kg、146.8～172.4 cm 及び 19.2～29.9 kg/m$^2$ であった。

**表 15－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団**

| Demographic | | Statistic | Summary Result |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | N | 27 |
| | | MEAN | 31 |
| | | SD | 5.0 |
| | | MIN | 23 |
| | | MEDIAN | 32 |
| | | MAX | 40 |
| Weight (kg) | | N | 27 |
| | | MEAN | 62.6 |
| | | SD | 8.17 |
| | | MIN | 50.9 |
| | | MEDIAN | 63.6 |
| | | MAX | 82.5 |
| Height (cm) | | N | 27 |
| | | MEAN | 160.2 |
| | | SD | 6.29 |
| | | MIN | 146.8 |
| | | MEDIAN | 159.2 |
| | | MAX | 172.4 |
| BMI (kg/m$^2$) | | N | 27 |
| | | MEAN | 24.4 |
| | | SD | 2.62 |
| | | MIN | 19.2 |
| | | MEDIAN | 24.3 |
| | | MAX | 29.9 |
| Sex: | Male | n (%) | 0 (0%) |
| | Female | n (%) | 27 (100.0%) |
| Ethnicity: | Hispanic or Latino | n (%) | 17 (63.0%) |
| | Not Hispanic or Latino | n (%) | 10 (37.0%) |
| Race: | White | n (%) | 20 (74.1%) |
| | Black or African American | n (%) | 6 (22.2%) |
| | Asian | n (%) | 1 (3.7%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | n (%) | 0 (0%) |
| | American Indian/Alaskan Native | n (%) | 0 (0%) |
| | Other | n (%) | 0 (0%) |

出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2

**15.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況**

本試験（ピリオド 1、2 及び 3）を完了した 23 例では、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）を各ピリオド（サイクル）28 日間、3 サイクル投与した（総投与量 EE 2.94 mg/ norgestinate 21.00 mg）。また、本剤及びプラセボを各 8 日間投与した（本剤の総投与量 400 mg）。本試験を完了しなかった 5 例の投与期間、投与量及び服薬状況は以下のとおりであった。

被験者番号 025（ピリオド 3 の期間中に試験を中止）には、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）をピリオド 1 及び 2 で各 28 日間並びにピリオド 3 で 20 日間投与した（総投与量：EE 2.66 mg/ norgestinate 19.00 mg）。また、プラセボをピリオド 2 で 8 日間、及び本剤をピリオド 3 で 7 日間（総投与量 350 mg）投与した。

被験者番号 014（ピリオド 3 の期間中に試験を中止）には、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）をピリオド 1 及び 2 で各 28 日間並びにピリオド 3 で 14 日間投与した（総投与量：EE 2.45 mg/ norgestinate 17.5 mg）。また、プラセボをピリオド 2 で 8 日間、及び本剤をピリオド 3 で 1 日間（総投与量 50 mg）投与した。

被験者番号 002（ピリオド 3 の期間中に試験を中止）には、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）をピリオド 1 及び 2 で各 28 日間並びにピリオド 3 で 19 日間投与した（総投与量：EE 2.625 mg/ norgestinate 18.75 mg）。また、本剤をピリオド 2 で 8 日間（総投与量 400 mg）、及びプラセボをピリオド 3 で 6 日間投与した。

被験者番号 018（ピリオド 2 の入所日前に試験を中止）には、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）をピリオド 1 で 28 日間投与した（総投与量：EE 0.98 mg/ norgestinate 7.00 mg）。ピリオド 2 及び 3 で計画された本剤及びプラセボを投与しなかった。

被験者番号 028（ピリオド 3 の入所日前に試験を中止）には、OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）をピリオド 1 で 28 日間及びピリオド 2 で 22 日間投与した（総投与量：EE 1.75 mg/ norgestinate 12.5 mg）。また、本剤をピリオド 2 で 8 日間（総投与量 400 mg）投与したが、ピリオド 3 で計画されたプラセボを投与しなかった。

**15.3.4 有効性の結果**

本試験では有効性を検討していない。

### 15.3.5 薬物動態の結果

#### 15.3.5.1 血漿中 EE の薬物動態パラメータに対する本剤の影響

OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestinate 0.25 mg）と本剤 50 mg 又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 EE の薬物動態パラメータを表 15－3 に、19、20 及び 21 日目の血漿中 EE の $C_{trough}$ を表 15－4 に示す。また、OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したときの 21 日目の血漿中 EE の薬物動態パラメータの比較を表 15－5 に示す。

**表 15－3 OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 EE の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| Parameter | OC with Placebo (N=25) | OC with Lomitapide (N=25) |
| $AUC_{0-t}$ (pg·hr/mL) | 1114 (29.8) | 1042 (35.8) |
| $C_{max}$ (pg/mL) | 128 (36.8) | 121 (38.2) |
| $t_{max}$[a] (h) | 1.02 (0.500, 2.00) | 1.00 (0.500, 2.00) |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
.a. 中央値（最小値-最大値）
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-1

**表 15－4 OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 19、20 及び 21 日目の血漿中 EE の $C_{trough}$－薬物動態解析対象集団**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| $C_{trough}$ (pg/mL) | OC with Placebo (N=25) | OC with Lomitapide (N=25) |
| Day 19 | 20.3 (34.3 ) | 20.4 (36.4) |
| Day 20 | 20.6 (37.6)[a] | 18.7 (35.7) |
| Day 21 | 20.6 (44.7)[ab] | 19.6 (48.3)[b] |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（CV%）を示した。
a. N = 24
b. 算術平均値（CV%）を示した。
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-2

**表 15－5 OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 EE の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Analyte | Parameter | Units | Reference (OC with Placebo) N | Reference (OC with Placebo) Mean[a] | Test (OC with Lomitapide) N | Test (OC with Lomitapide) Mean[a] | Ratio Test/Reference[b] (%) | Ratio 90% Confidence Interval[c] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EE | $C_{max}$ | pg/mL | 25 | 129 | 25 | 119 | 91.9 | (86.4 , 97.7) |
| | $AUC_{0-t}$ | pg·hr/mL | 25 | 1118 | 25 | 1027 | 91.8 | (87.0 , 96.9) |

a. 分散分析に基づく最小二乗平均値を示した。解析前にパラメータを自然対数に変換し、解析後に最小二乗平均値をを直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換にした。
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-3

### 15.3.5.2 血漿中 17-DNE の薬物動態に対する本剤の影響

OC 錠（EE 0.035 mg/norgestinate 0.25 mg）と本剤 50 mg 又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 17-DNE の薬物動態パラメータを表 15－6 に、19、20 及び 21 日目の血漿中 17-DNE の $C_{trough}$ を表 15－7 に示す。また、OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したときの 21 日目の血漿中 17-DNE の薬物動態パラメータの比較を表 15－8 に示す。

**表 15－6 OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 17-DNE の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | Treatment: OC with Placebo (N=25) | Treatment: OC with Lomitapide (N=25) |
|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (pg·hr/mL) | 21860 (17.6) | 23327 (16.5) |
| $C_{max}$ (pg/mL) | 2238 (19.0) | 2298 (15.8) |
| $t_{max}$[a] (h) | 1.50 (1.00, 3.00) | 2.00 (1.00, 4.02) |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a. 中央値（最小値-最大値）
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-4

**表 15－7　OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 19、20 及び 21 日目の血漿中 17-DNE の $C_{trough}$－薬物動態解析対象集団**

| $C_{trough}$ (pg/mL) | Treatment | |
|---|---|---|
| | OC with Placebo (N=26) | OC with Lomitapide (N=26) |
| Day 19 | 542 (25.7) | 599 (23.0) |
| Day 20 | 532 (26.8)[a] | 577 (26.2) |
| Day 21 | 526 (24.9)[b] | 586 (21.2)[a] |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a.　N = 25
b.　N = 24
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-5

**表 15－8　OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを 1 日 1 回併用投与したときの 21 日目の血漿中 17-DNE の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Analyte | Parameter | Units | Reference (OC with Placebo) | | Test (OC with Lomitapide) | | Ratio | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | Mean[a] | N | Mean[a] | Test/Reference[b] (%) | 90% Confidence Interval[c] (%) |
| 17-DNE | $C_{max}$ | pg/mL | 25 | 2252 | 25 | 2286 | 102 | (96.6 , 107) |
| | $AUC_{0-t}$ | pg·hr/mL | 25 | 21815 | 25 | 23042 | 106 | (102 , 109) |

a.　分散分析に基づく最小二乗平均値を示した。解析前にパラメータを自然対数に変換し、解析後に最小二乗平均値をを直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換した。
b.　パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を自然対数変換値を直線スケールに逆変換して算出した。
c.　パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-6

### 15.3.5.3 血漿中ロミタピド、[redacted]203215（M1）及び[redacted]203304（M3）の薬物動態に対するOC錠と本剤の併用投与の影響

OC錠（EE 0.035 mg/norgestinate 0.25 mg）と本剤50 mgを1日1回併用投与したときの21日目の血漿中ロミタピド、M1及びM3の薬物動態パラメータを表 15－9に、19、20及び21日目の血漿中ロミタピド、M1及びM3の$C_{trough}$を表 15－10に示す。

**表 15－9 OC錠と本剤を1日1回併用投与したときの21日目の血漿中ロミタピド、[redacted]203215（M1）及び[redacted]203304（M3）の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団**

| | OC with Lomitapide | | |
|---|---|---|---|
| Parameter | Lomitapide (N=25) | M1 (N=25) | M3 (N=25) |
| $AUC_{0-t}$ (ng.hr/mL) | 98.0 (44.3) | 109 (46.0) | 411 (36.3) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6.80 (44.3) | 6.97 (38.4) | 46.7 (32.6) |
| $t_{max}$[a] (h) | 4.00 (2.00, 8.00) | 6.00 (3.00, 6.07) | 2.00 (1.50, 4.15) |

略号：OC＝経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（CV%）を示した。
a. 中央値（最小値-最大値）
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-7

**表 15－10 OC錠と本剤を1日1回併用投与したときの19、20及び21日目の血漿中ロミタピド、[redacted]203215（M1）及び[redacted]203304（M3）の$C_{trough}$－薬物動態解析対象集団**

| | OC with Lomitapide | | |
|---|---|---|---|
| $C_{trough}$ (ng/mL) | Lomitapide (N=26) | M1 (N=26) | M3 (N=26) |
| Day 19 | 2.66 (38.2) | 2.80 (60.9) | 8.14 (54.4) |
| Day 20 | 2.59 (39.5) | 2.70 (60.9) | 7.00 (55.7) |
| Day 21 | 2.52 (41.3)[a] | 2.64 (59.2)[a] | 7.67 (56.3)[a] |

略号：OC＝経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
幾何平均値（CV%）を示した。
a. N＝25
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 11-8

### 15.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 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。

#### 15.3.6.1 有害事象

本試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概略を表 15－11 に、発現例数及び発現率を表 15－12 に示す。

本試験期間中に 20 例に 97 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であり、ほとんどが未治療で回復した。

**表 15－11　TEAE の概略－安全性解析対象集団**

| | Incidences (Number of Distinct Subjects) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment | | | |
| | OC alone[a] (N=27) | OC with Placebo[b] (N=26) | OC with Lomitapide[b] (N=27) | Overall[c] (N=27) |
| All treatment emergent adverse events | | | | |
| Mild | 38 (n=12) | 38 (n=13) | 21 (n=12) | 97 (n=20) |
| Moderate | --- | --- | --- | --- |
| Severe | --- | --- | --- | --- |
| Total | 38 (n=12) | 38 (n=13) | 21 (n=12) | 97 (n=20) |
| Possibly or definitely related adverse events | | | | |
| Total | --- | 9 (n=7) | 11 (n=7) | 20 (n=13) |
| Adverse events leading to study discontinuation | | | | |
| Total | --- | --- | --- | --- |
| Subjects with serious adverse events | | | | |
| Total | --- | --- | --- | --- |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
a. ピリオド 1（Day 1 から 28）、並びにピリオド 2 及び 3（Day 1～13 及び Day 22～28）で発現した有害事象を示した。
b. ピリオド 2 又は 3（Day 14～21）で発現した有害事象を示した。
c. ピリオド 1、2、及び 3（Day 1～28）で発現した有害事象を示した。
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 12-1

#### 15.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 15－12 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 15－13 に示す。

本試験で最も多く発現した TEAE は、頭痛であり、12 例に認められた。次いで、悪心が 6 例に、そう痒症、疲労及び熱感が各 4 例に認められた。

本試験で最も多く発現した治験薬と関連のある TEAE は、頭痛であり、8 例に認められた。次いで、悪心が 4 例に認められた。これらの事象は、OC 錠とプラセボを併用投与したときにも認められた。治験薬と関連のあるその他の TEAE は、いずれも 2 例以下での発現であった。

**表 15－12 TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団**

| | | Number of Distinct Subjects (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | OC alone<br>N = 27 | OC with Placebo<br>N = 26 | OC with Lomitapide<br>N = 27 | Overall<br>N = 27 | OC alone or with Placebo<br>N = 27 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **7 (25.9)** | **6 (23.1)** | **6 (22.2)** | **13 (48.1)** | **10 (37.0)** |
| Headache | 頭痛 | 7 (25.9) | 5 (19.2) | 4 (14.8) | 12 (44.4) | 9 (33.3) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 ( 3.7) | 0 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Somnolence | 傾眠 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.8) | 0 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) | 0 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **4 (14.8)** | **4 (15.4)** | **4 (14.8)** | **11 (40.7)** | **7 (25.9)** |
| Nausea | 悪心 | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.8) | 3 (11.1) | 6 (22.2) | 3 (11.1) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.7) | 0 | 3 (11.1) | 3 (11.1) |
| Constipation | 便秘 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.8) | 0 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 1 ( 3.8) | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Eructation | おくび | 1 ( 3.7) | 0 | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Toothache | 歯痛 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **2 ( 7.4)** | **6 (23.1)** | **2 ( 7.4)** | **8 (29.6)** | **7 (25.9)** |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 4 (15.4) | 1 ( 3.7) | 4 (14.8) | 4 (14.8) |
| Dry skin | 皮膚乾燥 | 0 | 2 ( 7.7) | 0 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) |
| Rash | 発疹 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.8) | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Acne | ざ瘡 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Dermatitis contact | 接触性皮膚炎 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Erythema | 紅斑 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Nail disorder | 爪の障害 | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **3 (11.1)** | **3 (11.5)** | **2 ( 7.4)** | **7 (25.9)** | **6 (22.2)** |
| Fatigue | 疲労 | 3 (11.1) | 1 ( 3.8) | 1 ( 3.7) | 4 (14.8) | 4 (14.8) |
| Feeling hot | 熱感 | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.7) | 1 ( 3.7) | 4 (14.8) | 3 (11.1) |
| Pain | 疼痛 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | **2 ( 7.4)** | **1 ( 3.8)** | **2 ( 7.4)** | **4 (14.8)** | **3 (11.1)** |
| Back pain | 背部痛 | 1 ( 3.7) | 0 | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 1 ( 3.7) | 0 | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Pain in jaw | 顎痛 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |

## 表 15－12 TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団（続き）

| MedDRA Version 13.1 System Organ Class | 器官別大分類 | Number of Distinct Subjects (%) OC alone | OC with Placebo | OC with ロミタピド | Overall | OC alone or with Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reproductive system and breast disorders** | **生殖系および乳房障害** | **4 (14.8)** | **0** | **1 ( 3.7)** | **4 (14.8)** | **4 (14.8)** |
| Menstruation irregular | 不規則月経 | 3 (11.1) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 3 (11.1) |
| Breast tenderness | 乳房圧痛 | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) | 0 |
| Dysmenorrhoea | 月経困難症 | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Eye disorders** | **眼障害** | **0** | **3 (11.5)** | **0** | **3 (11.1)** | **3 (11.1)** |
| Eye swelling | 眼部腫脹 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Vision blurred | 霧視 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Infections and infestations** | **感染症および寄生虫症** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.8)** | **0** | **2 ( 7.4)** | **2 ( 7.4)** |
| Pharyngitis | 咽頭炎 | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Tinea versicolour | 癜風 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **耳および迷路障害** | **0** | **1 ( 3.8)** | **0** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.7)** |
| Ear pain | 耳痛 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **傷害、中毒および処置合併症** | **0** | **0** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.7)** | **0** |
| Contusion | 挫傷 | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) | 0 |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | **1 ( 3.7)** | **0** | **0** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.7)** |
| Increased appetite | 食欲亢進 | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Preferred Term | 基本語 | N=27 | N=26 | N=27 | N=27 | N=27 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.8)** | **0** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.7)** |
| Anxiety | 不安 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| Tearfulness | 涙ぐむ | 1 ( 3.7) | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **0** | **1 ( 3.8)** | **0** | **1 ( 3.7)** | **1 ( 3.7)** |
| Tonsillar hypertrophy | 扁桃肥大 | 0 | 1 ( 3.8) | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) |

注：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2

## 表 15－13 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－安全性解析対象集団

| MedDRA Version 13.1 System Organ Class | 器官別大分類 | Number of Distinct Subjects (%) OC alone | OC with Placebo | OC with Lomitapide | Overall | OC alone or with Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred Term | 基本語 | N=27 | N=26 | N=27 | N=27 | N=27 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **0** | **4 (15.4)** | **4 (14.8)** | **8 (29.6)** | **4 (14.8)** |
| Headache | 頭痛 | 0 | 4 (15.4) | 4 (14.8) | 8 (29.6) | 4 (14.8) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) | 0 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **0** | **3 (11.5)** | **4 (14.8)** | **7 (25.9)** | **3 (11.1)** |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 ( 3.8) | 3 (11.1) | 4 (14.8) | 1 ( 3.7) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 2 ( 7.7) | 0 | 2 ( 7.4) | 2 ( 7.4) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 1 ( 3.8) | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |
| Eructation | おくび | 0 | 0 | 1 ( 3.7) | 1 ( 3.7) | 0 |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **1 ( 3.8)** | **1 ( 3.7)** | **2 ( 7.4)** | **1 ( 3.7)** |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 1 ( 3.8) | 1 ( 3.7) | 2 ( 7.4) | 1 ( 3.7) |

注：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-3

#### 15.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 15.3.6.1.3 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。

#### 15.3.6.1.4 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。

#### 15.3.6.1.5 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。

### 15.3.6.2 臨床検査値

試験期間中に、コレステロール及びトリグリセリドを除く血液生化学検査、血液学又は尿検査に一定の傾向は認められなかった。臨床検査の結果、基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であった。コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値及びベースラインからの変化量を表 15－14 に示す。

本試験の健康成人女性被験者に OC 錠と本剤を併用投与したとき、ベースライン値のコレステロールの平均値に対して 22 日目のコレステロールの平均値が低下した(ベースライン：175 mg/dL、22 日目：103 mg/dL）。試験終了時点（ピリオド 3 の 28 日目）のコレステロールの平均値は、ベースライン値をわずかに上回った。OC 錠と本剤を併用投与したとき、22 日目のトリグリセリドの平均値に関しては、ベースライン値からの明らかな低下は認められなかった。

27 例中 7 例（26%）において、ピリオド 2 又は 3、若しくは試験終了来院時にアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)（又はその両方）又はγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が各基準値範囲の 1.02～1.35 倍に上昇した。また、1 例（被験者番号 014）で、ピリオド 3（OC 錠と本剤 50 mg 併用投与）の 13 日目（入所日）に、基準値上限（基準値範囲：15～41 IU/L）の 3 倍を上回る AST の上昇が認められた（ピリオド 1［Day −1：OC 錠単独投与］、ピリオド 2［13 日目：OC 錠とプラセボ併用投与］及びピリオド 3［13 日目：OC 錠と本剤 50 mg 併用投与期］のベースライン値：それぞれ 23、20 及び 130 IU/L）。翌日（14 日目）の追加評価でも、AST は高値（106 IU/L）であったが、試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）の AST は 24 IU/L であり、基準値範囲内に回復した。更に、本被験者のピリオド 3 のベースライン（13 日目）において、クレアチンキナーゼの高値（7375 IU/L）が認められた

（ピリオド 1［Day −1］及びピリオド 2［13 日目］のベースライン値：それぞれ 59 及び 98 IU/L［基準値範囲：38～234 IU/L］）。このクレアチンキナーゼの高値は、治験責任医師によって臨床的に問題であると判断され、試験を中止した（治験実施計画書からの逸脱：入所日 4 日前の過度な運動［重い家具の運搬］）。クレアチンキナーゼは翌日（ピリオド 3 の 14 日目）も高値（4407 IU/L）であった。本被験者のクレアチンキナーゼは、試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）には、133 IU/L と基準値範囲内に回復した。

これらの ALT、AST、GGT、乳酸脱水素酵素（LDH）及び総ビリルビンの上昇は、いずれも治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され、有害事象として報告されなかった。これら検査値は、OC 錠とプラセボを併用投与したときも上昇した。基準値範囲を上回るアルカリホスファターゼの上昇は認められなかった。

**表 15－14　コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値、及びベースラインからの変化量－安全性解析対象集団**

| | | | Absolute Value [Change from Baseline][c] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Cholesterol (mg/dL)[a] | Triglycerides (mg/dL)[b] |
| Study Drug/s | Timepoint | N | Ref Range (40 to 200) | Ref Range (40 to 150) |
| OC (Study Period 1) | Day -1 (Baseline)[c] | 27 | 176 | 59 |
| OC with Placebo (Study Periods 2 or 3) | Day 13 (Baseline)[c] | 26 | 175 | 91 |
| | Day 14 | 14 | 183 [2] | 140 [20] |
| | Day 22 | 25 | 174 [-1] | 103 [15] |
| | Study Completion (Day 28 of Study Period 3) | 12 | 187 [20] | 62 [-23] |
| OC with 50 mg Lomitapide (Study Periods 2 or 3) | Day 13 (Baseline)[c] | 27 | 175 | 84 |
| | Day 14 | 13 | 166 [2] | 119 [17] |
| | Day 22 | 25 | 103 [-71] | 71 [-5] |
| | Study Completion (Day 28 of Study Period 3) | 14 | 187 [3] | 100 [-23] |

略号：OC = 経口避妊薬（Ortho Cyclen®）、Ref = 基準値
a.　コレステロールは平均値を示した。
b.　トリグリセリドは中央値を示した。
c.　Day −1（入所日）の値をピリオド 1 のベースライン値とし、ピリオド 2 及び 3 の各 Day 13 の値（入所日）をピリオド 2 及び 3 のベースライン値とした。
出典：5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 12-4

**15.3.6.3 バイタルサイン**

座位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び口腔内体温に明らかな傾向は認められなかった（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-11）。

**15.3.6.4 12 誘導心電図**

OC 錠と本剤併用投与及びプラセボ併用投与後の 12 誘導心電図に投与と関連した明らかな傾向は認められなかった（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-12）。

**15.3.7 結論**

**薬物動態**

本剤と OC 錠を併用投与したときの血漿中 EE 濃度は、プラセボと OC 錠を併用投与したときと同程度であった。

OC 錠投与中に本剤 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間（14～21 日目）経口投与したとき、21 日目の血漿中 EE の $T_{max}$（それぞれの中央値：1.00 及び 1.02 時間）、$C_{max}$（それぞれの幾何平均値：121 及び 128 pg/mL）及び $AUC_{0-t}$（それぞれの幾何平均値：1042 及び 1114 pg·hr/mL）は同程度であった。また、19、20 及び 21 日目の血漿中 EE の $C_{trough}$（幾何平均値）は同程度であり、血漿中 EE 濃度は 21 日目までに定常状態に達することが示された。

プラセボと OC 錠を併用投与したときの血漿中 EE の $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ に対する本剤（血漿中ロミタピドが定常状態の条件）と OC 錠を併用投与したときの血漿中 EE の $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 91.8%（87.0%～96.9%）及び 91.9%（86.4%～97.7%）であり、90%信頼区間は同等性の基準である 80%～125%の範囲に完全に含まれた。すなわち、本剤（50 mg）反復投与により血漿中ロミタピドが定常状態下の条件で OC 錠を併用投与しても、血漿中 EE の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

本剤と OC 錠を併用投与したときの血漿中 17-DNE 濃度は、プラセボと OC 錠を併用投与したときと同程度であった。

OC 錠投与中に本剤 50 mg を 1 日 1 回 8 日間（14～21 日目）経口投与したときの血漿中 17-DNE の $T_{max}$（中央値：2.00 時間）は、プラセボを経口投与したとき（21 日目の $T_{max}$ の中央値：1.50 時間）に比べてわずかに遅延した。一方、OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したとき、21 日目の血漿中 17-DNE の $C_{max}$（それぞれの幾何平均値：2298

及び 2238 pg/mL）、及び $AUC_{0\text{-}t}$（それぞれの幾何平均値：23327 及び 21860 pg･hr/mL）は同程度であった。また、19、20 及び 21 日目の血漿中 17-DNE の $C_{trough}$（幾何平均値）は同程度であり、血漿中 17-DNE 濃度は 21 日目までに定常状態に達することが示された。

プラセボと OC 錠を併用投与したときの血漿中 17-DNE の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$ に対する本剤（血漿中ロミタピドが定常状態の条件）と OC 錠を併用投与したときの血漿中 17-DNE の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 106%（102%～109%）及び 102%（96.6%～107%）であり、90%信頼区間は同等性の基準である 80%～125%の範囲に完全に含まれていた。すなわち、本剤（50 mg）反復投与により血漿中ロミタピドが定常状態下に OC 錠を併用投与しても、血漿中 17-DNE の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

本剤 50 mg を OC 錠と 8 日間併用投与したとき、血漿中ロミタピドの $T_{max}$ の中央値は 4.00 時間、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値はそれぞれ 6.80 ng/mL 及び 98.0 ng･hr/mL であった。このときの血漿中 M1 の $T_{max}$ の中央値は 6.00 時間、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値はそれぞれ 6.97 ng/mL 及び 109 ng･hr/mL であり、血漿中 M3 の $T_{max}$ の中央値は 2.00 時間、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値はそれぞれ 46.7 ng/mL 及び 411 ng･hr/mL であった。19、20 及び 21 日目の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の $C_{trough}$ の幾何平均値は同程度であり、血漿中のロミタピド、M1 及び M3 濃度は 21 日目までに定常状態に達することが示された。

<u>安全性</u>

OC 錠投与中の健康成人女性被験者における本剤 50 mg の 1 日 1 回 8 日間経口投与は、安全であり、忍容性は良好であった。本剤は、避妊薬の使用に関する新たな注意や避妊方法の変更を行うことなく、EE 及び norgestimate を含む OC 錠と併用投与が可能であると考えられた。

本試験期間中に認められた有害事象（20 例 97 件）の重症度はいずれも軽度であり、ほとんどが未治療で回復した。試験の中止に至った有害事象はなく、重篤な有害事象も認められなかった。有害事象の発現例数及び発現率は、OC 錠と本剤併用投与及び OC 錠とプラセボ併用投与で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE は、ピリオド 2 及び 3 の 14 日目以降の期間にのみ認められ、OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したときの発現率は同程度であった。最も多く認められた治験薬と関連のある TEAE は頭痛であり、次いで悪心であった。これらの事象は、OC 錠とプラセボを併用投与したときにも認められた。

OC 錠と本剤を併用投与したとき、コレステロールの低下が認められたが、試験終了時点（ピリオド 3 の 28 日目）ではベースライン値をわずかに上回った。OC 錠と本剤を併用投与したとき、トリグリセリドに明らかな低下は認められなかった。本試験で認められたコレステロールの低下は、これまでに実施された健康成人被験者を対象とした試験の結果と一致するものであった。試験期間中の肝機能検査（ALT、AST、GGT、LDH、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン)の平均値に一定の傾向は認められなかった。

OC 錠と本剤又は OC 錠とプラセボを併用投与したとき、バイタルサイン又は 12 誘導心電図に臨床的に問題となる所見、又は一定の傾向は認められなかった。試験期間中の身体所見に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

## 16. AEGR-733-018 試験【参考資料】

5.3.3.4-4

### 16.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者を対象としてロミタピドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する非盲検、薬物相互作用試験<br>（AEGR-733-018） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 11 月 12 日～[redacted]年 12 月 30 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 16.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人被験者を対象にロミタピドメシル酸塩（以下、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 回反復投与によるシトクローム P450（CYP）3A4 阻害の影響を評価すること。<br>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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、非盲検、非無作為化、薬物相互作用試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 以上、体重 110 ポンド（50 kg）を超える喫煙していない健康成人男性被験者、又は閉経後の女性被験者又は外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢 18 歳以上 55 歳以下の喫煙していない男性、及び閉経後の女性又は外科的手術により妊娠する可能性のない女性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以上で、体重 110 ポンドを上回る者<br>3. 既往歴、血圧及び脈拍数を含む身体所見、12 誘導心電図、診察及び臨床検査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がなく、健康状態が良好な者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 4. 本剤又はケトコナゾールに対する過敏症又は不耐性の既往がない者<br>5. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（血液生化学［8 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲内にある者<br>6. スクリーニング時及び試験実施施設入所時の薬物（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）の乱用検査が陰性の者<br>7. 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原［HBsAg］及び C 型肝炎ウイルス抗体［anti-HCV］）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）が陰性の者<br>8. 女性の場合、妊娠中又は授乳中でない者、1 年以上前に閉経した者、及び 90 日以上前に実施した外科的手術（卵管結紮、子宮摘除など）により妊娠する可能性がない者。スクリーニング時及び試験実施施設入所時の妊娠検査が陰性の者（全ての女性被験者）<br>9. 男性の場合、無精子症の者、又は試験実施施設入所時から試験終了 90 日後まで本試験で定められたいずれかの方法で避妊を行うことに同意する者（殺精子剤入り男性用コンドームを使用、女性パートナーが不妊、若しくは女性パートナーが殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、殺精子剤入り膜、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、膣内避妊具、経口剤、埋め込み型、経皮剤又は注射剤の避妊薬を使用）<br>10. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系の問題となる病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患に罹患していると、治験責任医師が判断した者<br>2. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏性、不耐性又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師が許可した場合を除く<br>3. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は腸管の手術歴又は切除歴を有する者（虫垂炎、過敏性腸炎又はヘルニア修復術を除く）<br>4. ジルベール症候群の者<br>5. QTcF が男性では 450 msec 超、女性では 470 msec 超、若しくは QTc 延長又はブルガタ症候群の既往歴など臨床上問題となる 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<br>6. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者<br>7. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又は入所日の前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物／化学物質の乱用の明らかな既往がある者（1 単位：ビール又はラガー1/2 pint［285 mL］、ワイングラス 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1/6 gill［25 mL］） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 8. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ関連製品又はニコチン含有製品（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<br>9. スクリーニング前 30 日以内に治験薬を投与する他の治験に参加した者<br>10. 試験実施施設入所前 14 日以内に処方薬／処方製品(酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日以内:5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>11. 試験実施施設入所前 7 日以内に一般用の非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤など）を使用した者（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>12. 試験実施施設入所前 72 時間以内にアルコール､グレープフルーツ又はカフェイン含有の食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>13. 試験実施施設入所前 10 日以内又は本試験の同意書に署名した日以降に経口剤、埋め込み型、注射剤又は経皮剤の避妊薬を使用した者､試験実施施設入所 14 日前から試験終了時までの間にホルモン補充療法を行った者<br>14. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>15. スクリーニングの 30 日前から試験終了時までの間に全血献血する者、又はスクリーニングの 2 週間前から試験終了時までの間に血漿成分献血する者<br>16. 入所日の前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者<br>17. 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に罹患している者、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 |
| 目標被験者数 | 30 例（完了例 28 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）<br>20 mg カプセル：L0302139<br>ケトコナゾール（200 mg 錠）<br>200 mg 錠：3019924 |
| 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 10 日目の朝に本剤 60 mg（20 mg × 3 カプセル）を投与した。また、7 日目から 15 日目にケトコナゾール 200 mg（1 錠）を 1 日 2 回投与した。10 日目の本剤の投与は、ケトコナゾール（朝）の投与 1 時間後に行った。<br>1 日目及び 10 日目は、前日夜の投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。7 日目から 9 日目及び 11 日目から 15 日目のケトコナゾール（朝）の投与は、前日夜からの 8 時間の絶食後に行った（投与 2 時間後に朝食の摂取）。<br>1 日目は、治験薬投与時の飲水を除いて、本剤投与 1 時間前から投与 2 時間後まで飲水を禁止し、10 日目は、ケトコナゾールの朝の投与 1 時間前（本剤投与 2 時間前）から本剤投与 1 時間後まで飲水を禁止した。<br>治験薬は、上体を起こした状態で水 240 mL と共に投与した。1 日目及び 10 日目は、臨床的に必要な場合を除いて、投与後 1 時間は横臥を禁止した。ケトコナゾールの夜の投与では、体位を規定しなかった。 |
| 併用薬及び併用療法 | 試験組み入れの 30 日前から試験期間中、他の全ての治験薬の使用を禁止した。試験実施施設入所の 14 日前（代謝酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）から試験終了時までの間、全ての処方薬の使用を禁止した。また、試験実施施設入所の 7 日前から試験終了時までの間、全ての一般用の非処方薬及び栄養補助食品の使用を禁止した。女性被験者では、試験実施施設入所の 10 日前又は同意書に署名した時点から試験終了時までの間、経口剤、経皮剤、埋め込み型又は注射剤の避妊薬の使用を禁止し、試験実施施設入所の 14 日前から試験終了時までの間、ホルモン補充療法を禁止した。<br>医学的に緊急な場合を除いて、試験期間中、治験責任医師による事前の承認なしに他の併用薬を使用することを禁止した。<br>治験責任医師が承認した場合を含め、被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由を、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。 |
| 評価・検査項目 | <u>有効性</u><br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br><u>薬物動態</u><br>・血漿中ロミタピド濃度の測定<br>血漿検体採取：<br>1 日目：本剤の投与前、並びに投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間後<br>10 日目：本剤の投与前、並びに投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間後<br>・血漿中ロミタピドの以下の薬物動態パラメータの算出<br>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（$AUC_{inf}$）、終末相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相におけるみかけの消失速度定数（$\lambda_z$） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目（続き） | 安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 16－1 のとおり |
| 解析方法 | 安全性データに関しては、適切な要約統計量を要約した。<br>薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$、対数変換値）を用いて混合モデルにより解析し、本剤とケトコナゾールの併用投与の本剤単独投与に対する幾何平均値の比及び 90%信頼区間（逆対数変換）を算出した。$t_{1/2}$ 及び $\lambda_z$ については、Wilcoxon signed rank 検定を用いて解析した。本剤単独又はケトコナゾールと併用投与したときの $t_{1/2}$ 及び $\lambda_z$ の中央値の差の 90%信頼区間を算出した。<br>本剤単独投与時に対する本剤とケトコナゾールの併用投与時の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$）の比の 90%信頼区間が 70%～143%の範囲に完全に含まれ、かつ $t_{1/2}$ 及び $\lambda_z$ の 90%信頼区間が 0 を含む場合、ケトコナゾールとの薬物相互作用はないと判断した。 |

表 16－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screening (-28 to –2) | Check-in (Day –1) | Day 1 | Days 2-6 | Days 7-9 | Day 10 | Days 11-15 | Days 16-17 | Study Completion (Day 18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Confined to Study Site | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | |
| Medical History | X | X[a] | | | | | | | |
| Physical Exam | X | X[b] | | | | | | | X[b] |
| 12-Lead ECG | X | X | | | | | | | X |
| Vital Signs | X | X | X | | X[c] | X | | X[d] | X |
| Adverse Event Monitoring | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Lomitapide Dose | | | X | | | X[e] | | | |
| Ketoconazole Dose | | | | | X[f] | X[f] | X[f] | | |
| PK Blood Samples[g] | | | X | X | | X | X | X | X |
| Chemistry, Complete Blood Count, Urinalysis | X | X | X | | X[c] | X | | X[d] | |
| Hepatitis & HIV Screen | X | | | | | | | | |
| Drug Screen | X | X | | | | | | | |
| Pregnancy Test | X | X | | | | | | | X |

a. 病歴の中間評価
b. 簡略した診察を実施した。
c. 臨床検査及びバイタルサインは Day 7 のみ実施した。
d. 臨床検査及びバイタルサインは Day 17 のみ実施した。
e. 初回ケトコナゾール投与 1 時間後に本剤（60 mg）を投与した。
f. ケトコナゾール（200 mg）を Day 7 から 15 の 12 時間ごとに投与した。
g. 薬物動態用の血液検体を Day 1 及び 10 の以下の時間に採取した：Day 1 は投与前、並びに投与後 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間。Day 10 は投与前、並びに投与後 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間。

### 16.3 成績

#### 16.3.1 被験者の内訳

本試験には合計 30 例が組み入れられ、このうちの 28 例が試験を完了した。28 例中 27 例は、治験実施計画書に従って試験を完了した。残りの 1 例（被験者番号 013）は試験を完了したが､有害事象により 15 日目のケトコナゾールの最終投与を行わなかったため、治験実施計画書に従った試験完了ではなかった。

また、1 例（被験者番号 012）は有害事象のため、別の 1 例（被験者番号 018）は同意撤回のため試験を中止した。

治験薬を 1 回以上投与した全 30 例を安全性解析対象集団とした。また、被験者番号 013 を含む試験完了例の薬物動態データ、並びに被験者番号 012 及び被験者番号 018 から得られた本剤単独投与時（1 日目）の薬物動態データを薬物動態解析に含めた。

#### 16.3.2 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 16－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 24～53 歳、体重、身長及び BMI の範囲はそれぞれ 58.1～101.3 kg、157.8～190.3 cm 及び 20.7～29.6 kg/$m^2$ であった。

表 16－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

| Demographic | | Statistic | Summary Result |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | N | 30 |
| | | MEAN | 39 |
| | | SD | 8.0 |
| | | MIN | 24 |
| | | MEDIAN | 40 |
| | | MAX | 53 |
| Weight (kg) | | N | 30 |
| | | MEAN | 77.4 |
| | | SD | 11.94 |
| | | MIN | 58.1 |
| | | MEDIAN | 76.7 |
| | | MAX | 101.3 |
| Height (cm) | | N | 30 |
| | | MEAN | 175.3 |
| | | SD | 9.11 |
| | | MIN | 157.8 |
| | | MEDIAN | 175.4 |
| | | MAX | 190.3 |
| BMI (kg/m$^2$) | | N | 30 |
| | | MEAN | 25.0 |
| | | SD | 2.56 |
| | | MIN | 20.7 |
| | | MEDIAN | 24.9 |
| | | MAX | 29.6 |
| Gender: | Male | n (%) | 24 (80.0%) |
| | Female | n (%) | 6 (20.0%) |
| Ethnicity: | Hispanic or Latino | n (%) | 14 (46.7%) |
| | Not Hispanic or Latino | n (%) | 16 (53.3%) |
| Race: | White | n (%) | 19 (63.3%) |
| | Black or African American | n (%) | 9 (30.0%) |
| | Asian | n (%) | 2 (6.7%) |

出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2

### 16.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

27 例に本剤 60 mg を 2 回（本剤の総投与量 120 mg）及びケトコナゾール 200 mg を 18 回（ケトコナゾールの総投与量 3600 mg）経口投与した。被験者番号 013 には、本剤 60 mg を 2 回（本剤の総投与量 120 mg）及びケトコナゾール 200 mg を 17 回（ケトコナゾールの総投与量 3400 mg）経口投与した。被験者番号 012 には、本剤 60 mg を 1 回及びケトコナゾール 200 mg を 3 回（ケトコナゾールの総投与量 600 mg）経口投与した。被験者番号 018 には、本剤 60 mg を 1 回及びケトコナゾール 200 mg を 2 回（ケトコナゾールの総投与量 400 mg）経口投与した。

### 16.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 16.3.5 薬物動態の結果

本剤 60 mg を単独投与したとき（1 日目）、及び本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を併用したとき（10 日目）の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを表 16－3 に示す。また、1 日目及び 10 日目の $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$ の比較を表 16－4 に、$\lambda_z$ 及び $t_{1/2}$ の比較を表 16－5 に示す。

**表 16－3 本剤 60 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を併用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**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| Parameter | 60 mg Lomitapide (N=30) | 60 mg Lomitapide and 200 mg Ketoconazole (N=28) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 56.8 (38.3) | 1563 (50.9) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 65.1 (36.3) | 1765 (56.6) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.23 (46.4) | 17.9 (48.5) |
| $t_{max}$[a] (hr) | 6.00 (1.00-48.0) | 8.00 (4.00-24.1) |
| $t_{½}$ (hr) | 39.0 (22.9) | 63.7 (29.1) |

幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a. 中央値（最小値 - 最大値）
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 11-1

**表 16－4 本剤 60 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を併用したときの血漿中ロミタピドの $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{inf}$ の比較 －薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Lomitapide) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 28 | 18.2 | 30 | 1.23 | 1482 | (1293 , 1698) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 28 | 1566 | 30 | 56.8 | 2757 | (2430 , 3128) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 28 | 1772 | 30 | 65.0 | 2725 | (2380, 3119) |

a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は自然対数変換値を直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換して算出した。
Combination = 本剤とケトコナゾールの併用投与
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 11-2

**表 16－5 本剤 60 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を併用したときの血漿中ロミタピドの $\lambda_z$ 及び $t_{1/2}$ の比較 －薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Median (Combination) | N | Reference Median (Lomitapide) | Difference Between Test and Reference Treatments | 90% Confidence Interval[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\lambda_z$ (1/hr) | 28 | 0.011 | 28 | 0.0185 | -0.0073 | (-0.0088, -0.0058) |
| $t_{½}$ (hr) | 28 | 63.02 | 28 | 37.45 | 23.04 | (18.07, 28.85) |

Combination = 本剤とケトコナゾールの併用投与
a. Wilcoxon signed rank 検定検定に基づく信頼区間を示した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 11-3

### 16.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 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。

#### 16.3.6.1 有害事象

本試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概略を表 16－6 に示す。

本試験期間中に 15 例に 150 件の治験薬とおそらく関連があると考えられる TEAE が認められた。主な TEAE は胃腸障害（主に下痢、悪心、腹痛及びおくび）並びに頭痛であり、重症度は軽度又は中等度であった。

本剤を単独投与したとき、4 例に 13 件の治験薬と関連のある TEAE（胃腸障害［下痢、腹痛］又は神経障害［頭痛］）が認められ、重症度は軽度であった。

本剤をケトコナゾールと併用投与したとき、治験薬と関連のある TEAE（14 例 109 件）は、本剤を単独投与したときより多かった。主な治験薬と関連のある有害事象は頭痛、下痢、悪心及びおくびであり、重症度は軽度であった。

1 例が、ケトコナゾール投与とおそらく関連があると考えられる TEAE（悪心及び腹痛）のため、本剤をケトコナゾール併用投与（10 日目）の 5 日後にケトコナゾールの投与を中止した。治験薬と関連のあるそう痒症及び発疹は、本剤をケトコナゾールと併用投与したときにのみ認められた。

ケトコナゾールを単独投与したとき、9 例に 28 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。これらの TEAE は主に頭痛及び悪心であり、重症度は軽度又は中等度であった。1 例が、ケトコナゾールの単独投与とおそらく関連があると考えられる嘔吐のため試験を中止した。

表 16－6　本試験で認められた TEAE の概略－安全性解析対象集団

| | Incidences (Number of Distinct Subjects) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment | | | |
| | 60 mg Lomitapide[a] (N=30) | 200 mg Ketoconazole[b] (N=30) | 60 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole[c] (N=28) | Overall (N=30) |
| Any treatment emergent adverse event | | | | |
| Mild | 24 (n=8) | 30 (n=10) | 138 (n=16) | 192 (n=19) |
| Moderate | -- | 2 (n=2) | -- | 2 (n=2) |
| Severe | -- | -- | -- | -- |
| Total | 24 (n=8) | 32 (n=11) | 138 (n=16) | 194 (n=19) |
| Possibly or definitely related adverse events | | | | |
| Total | 13 (n=4) | 28 (n=9) | 109 (n=14) | 150 (n=15) |
| Treatment emergent adverse event leading to study discontinuation | | | | |
| Total | -- | 1 (n=1) | -- | 1 (n=1) |
| Subjects with serious adverse events | | | | |
| Total | -- | -- | -- | -- |

a. 本剤 60 mg を単独投与したときの有害事象とは、Day 1 の本剤投与後から Day 7 のケトコナゾール投与前までに発現した有害事象と定義した。
b. ケトコナゾール 200 mg を単独投与したときの有害事象とは、Day 7 のケトコナゾール投与後から Day 10 の本剤投与前までに発現した有害事象と定義した。
c. 本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときの有害事象とは、Day 10 の本剤投与後に発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 12-2

### 16.3.6.1.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 16－7 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 16－8 に示す。

本試験で比較的よく見られた TEAE は、胃腸障害（主に下痢、悪心、腹痛及びおくび）及び神経障害（主に頭痛）であった。

## 表 16－7 本試験で発現した TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | Number of distinct subjects (%)<br>Lomitapide (60 mg) N=30 | Ketoconazole (200 mg) N=30 | Combination N=28 | Overall N=30 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **6 (20.0)** | **7 (23.3)** | **14 (50.0)** | **16 (53.3)** |
| Diarrhoea | 下痢 | 3 (10.0) | 1 ( 3.3) | 9 (32.1) | 10 (33.3) |
| Nausea | 悪心 | 2 ( 6.7) | 4 (13.3) | 7 (25.0) | 10 (33.3) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 ( 6.7) | 1 ( 3.3) | 3 (10.7) | 6 (20.0) |
| Eructation | おくび | 0 | 1 ( 3.3) | 5 (17.9) | 6 (20.0) |
| Lip Dry | 口唇乾燥 | 0 | 0 | 4 (14.3) | 4 (13.3) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 1 ( 3.3) | 2 ( 7.1) | 3 (10.0) |
| Dry mouth | 口内乾燥 | 2 ( 6.7) | 0 | 0 | 2 ( 6.7) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Abdominal pain lower | 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| Chapped lips | 口唇のひび割れ | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Sensitivity of Teeth | 歯の知覚過敏 | 1 ( 3.3) | 0 | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **3 (10.0)** | **6 (20.0)** | **8 (28.6)** | **11 (36.7)** |
| Headache | 頭痛 | 3 (10.0) | 5 (16.7) | 5 (17.9) | 8 (26.7) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 ( 3.3) | 0 | 4 (14.3) | 4 (13.3) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | 1 ( 3.3) | 2 ( 6.7) | 0 | 3 (10.0) |
| Balance disorder | 平衡障害 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Burning sensation | 灼熱感 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Sensory disturbance | 感覚障害 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **1 ( 3.3)** | **1 ( 3.3)** | **8 (28.6)** | **8 (26.7)** |
| Pruritus | そう痒症 | 1 ( 3.3) | 1 ( 3.3) | 7 (25.0) | 7 (23.3) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 ( 3.3) | 3 (10.7) | 3 (10.0) |
| Xeroderma | 乾皮症 | 0 | 0 | 2 ( 7.1) | 2 ( 6.7) |
| Erythema | 紅斑 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Skin irritation | 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0** | **5 (17.9)** | **5 (16.7)** |
| Asthenia | 無力症 | 0 | 0 | 2 ( 7.1) | 2 ( 6.7) |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Chest Pain | 胸痛 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Chills | 悪寒 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Feeling hot | 熱感 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | **0** | **0** | **3 (10.7)** | **3 (10.0)** |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 0 | 0 | 3 (10.7) | 3 (10.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | **1 ( 3.3)** | **1 ( 3.3)** | **1 ( 3.6)** | **3 (10.0)** |
| Back pain | 背部痛 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.6) | 2 ( 6.7) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **生殖系および乳房障害** | **0** | **1 ( 3.3)** | **2 ( 7.1)** | **3 (10.0)** |
| Vaginal discharge | 膣分泌物 | 0 | 0 | 2 ( 7.1) | 2 ( 6.7) |
| Dysmenorrhoea | 月経困難症 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | **0** | **0** | **1 ( 3.6)** | **1 ( 3.3)** |
| Palpitations | 動悸 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **Eye disorders** | **眼障害** | **0** | **1 ( 3.3)** | **0** | **1 ( 3.3)** |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Infections and infestations** | **感染症および寄生虫症** | **1 ( 3.3)** | **0** | **0** | **1 ( 3.3)** |
| Viral upper respiratory tract infection | ウイルス性上気道感染 | 1 ( 3.3) | 0 | 0 | 1 ( 3.3) |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | **0** | **0** | **1 ( 3.6)** | **1 ( 3.3)** |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |

## 表 16－7　本試験で発現した TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団（続き）

| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | Number of distinct subjects (%)<br>Lomitapide (60 mg) N=30 | Ketoconazole (200 mg) N=30 | Combination N=28 | Overall N=30 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Renal and urinary disorders** | **腎および尿路障害** | **0** | **0** | **1 ( 3.6)** | **1 ( 3.3)** |
| Dysuria | 排尿困難 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **1 ( 3.3)** | **0** | **0** | **1 ( 3.3)** |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 1 ( 3.3) | 0 | 0 | 1 ( 3.3) |
| Throat irritation | 咽喉刺激感 | 1 ( 3.3) | 0 | 0 | 1 ( 3.3) |

Combination = 本剤（60 mg）とケトコナゾール（200 mg）の併用投与
注：本剤を単独投与したときの有害事象とは、Day 1 の本剤投与後から Day 7 のケトコナゾール投与前までに発現した有害事象と定義した。ケトコナゾールを単独投与したときの有害事象とは、Day 7 のケトコナゾール投与後から Day 10 の本剤投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤とケトコナゾールを併用投与したときの有害事象とは、Day 10 の本剤投与後に発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2

## 表 16－8　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

| MedDRA Version 13.1<br>**System Organ Class**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | Number of Distinct Subjects (%)<br>Lomitapide (60 mg) N=30 | Ketoconazole (200 mg) N=30 | Combination N=28 | Overall N=30 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **4 (13.3)** | **7 (23.3)** | **13 (46.4)** | **14 (46.7)** |
| Diarrhoea | 下痢 | 3 (10.0) | 1 ( 3.3) | 9 (32.1) | 10 (33.3) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 4 (13.3) | 7 (25.0) | 9 (30.0) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 2 ( 6.7) | 1 ( 3.3) | 3 (10.7) | 6 (20.0) |
| Eructation | おくび | 0 | 1 ( 3.3) | 5 (17.9) | 6 (20.0) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 1 ( 3.3) | 2 ( 7.1) | 3 (10.0) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Abdominal pain lower | 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 0 | 1 ( 3.3) | 0 | 1 ( 3.3) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **3 (10.0)** | **6 (20.0)** | **7 (25.0)** | **10 (33.3)** |
| Headache | 頭痛 | 3 (10.0) | 5 (16.7) | 5 (17.9) | 8 (26.7) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 ( 3.3) | 0 | 2 ( 7.1) | 3 (10.0) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | 1 ( 3.3) | 2 ( 6.7) | 0 | 3 (10.0) |
| Burning sensation | 灼熱感 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0** | **3 (10.7)** | **3 (10.0)** |
| Asthenia | 無力症 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Chills | 悪寒 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| Feeling hot | 熱感 | 0 | 0 | 1 ( 3.6) | 1 ( 3.3) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | **0** | **0** | **3 (10.7)** | **3 (10.0)** |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 0 | 0 | 3 (10.7) | 3 (10.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **1 ( 3.3)** | **3 (10.7)** | **3 (10.0)** |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 ( 3.3) | 2 ( 7.1) | 2 ( 6.7) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 ( 3.3) | 2 ( 7.1) | 2 ( 6.7) |

Combination = 本剤（60 mg）とケトコナゾール（200 mg）の併用投与
注：本剤を単独投与したときの有害事象とは、Day 1 の本剤投与後から Day 7 のケトコナゾール投与前までに発現した有害事象と定義した。ケトコナゾールを単独投与したときの有害事象とは、Day 7 のケトコナゾール投与後から Day 10 の本剤投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤とケトコナゾールを併用投与したときの有害事象とは、Day 10 の本剤投与後に発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1−3

#### 16.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

#### 16.3.6.1.3 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。

#### 16.3.6.1.4 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。

#### 16.3.6.1.5 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。

### 16.3.6.2 臨床検査値

試験期間中に、コレステロール及びトリグリセリドを除く血液生化学検査、血液学又は尿検査に一定の傾向は認められなかった。コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値及びベースラインからの変化量を表 16－9 に示す。

健康成人を対象とした本試験で、試験期間を通してコレステロール（平均値）は徐々に低下した。コレステロール値は 7 日目から低下し、本剤をケトコナゾールと併用投与（10 日目）してから 7 日後の 17 日目に最も低下した。17 日目にはトリグリセリド（中央値）も低下した。

いくつかの臨床検査値において、基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であった。本試験において、臨床的に問題と考えられる所見は認められなかった。

臨床検査値の一覧を 5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-1～Table 14.3.4-7 に示す。

表 16－9 コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値、及びベースラインからの変化量－安全性解析対象集団

| Study Drug(s) | Timepoint | N | Absolute Value [Change From Baseline] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Cholesterol[a] (mg/dL) | Triglycerides[b] (mg/dL) |
| | Day -1 (baseline) | 30 | 186 | 79 |
| 60 mg Lomitapide | Day 1 | 30 | 192 [6] | 91 [9] |
| 200 mg Ketoconazole | Day 7 | 30 | 178 [-8] | 94 [15] |
| 60 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole | Day 10 | 28 | 159 [-29] | 102 [15] |
| | Day 17 | 28 | 73 [-115] | 49 [-38] |

a. コレステロールは平均値を示した。
b. トリグリセリドは中央値を示した。
出典：5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 12.5

### 16.3.6.3 バイタルサイン

座位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び口腔内体温に明らかな傾向は認められなかった（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-8）。

### 16.3.6.4 心電図

12 誘導心電図に明らかに臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-9）。

### 16.3.7 結論

**薬物動態**

本剤 60 mg を単独投与したとき（1 日目）、及び本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与を併用したとき（10 日目）の血漿中ロミタピドの $T_{max}$ の中央値はそれぞれ 6.00 及び 8.00 時間であった。10 日目の血漿中ロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値は、1 日目に比べてそれぞれ約 14.6 及び 27.1 倍増加した。10 日目の血漿中ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値（63.7 時間）は、1 日目（39.0 時間）に比べて約 1.6 倍延長した。また、10 日目の血漿中ロミタピド濃度推移の傾き（対数プロット）は、投与後 12～144 時間に比べて、投与後 144～192 時間の期間の方が大きくなり、ケトコナゾールの影響が減弱すると共に $t_{1/2}$ が 1 日目の値に近づくことが示唆された（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Figure 11-1）。これらの結果から、血漿中ケトコナゾールが定常状態の条件で本剤を併用投与したとき、本剤を単独投与したときに比べて、ロミタピドの曝露量

が増加することが示された。薬物動態パラメータの変動は中程度であった（CV% : 22.9%～56.6%）。

本剤を単独投与したときの血漿中ロミタピドの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ に対する本剤をケトコナゾールと併用投与したときの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 2725%（2380%～3119%）及び 1482%（1293%～1698%）であり、本剤をケトコナゾールと併用投与したときロミタピドの曝露量が増加することが示された。また、本剤を単独投与又はケトコナゾールと併用投与したときの $\lambda_z$ 及び $t_{1/2}$ の中央値の差（90%信頼区間）は、それぞれ−0.0073（−0.0088～−0.0058）及び 23.04（18.07～28.85）であり、これらの変化は統計学的に有意であった。

これらの結果から、本剤 60 mg とケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回の併用投与により、ロミタピドの $t_{1/2}$ が延長し、曝露量が増加することが示された。

<u>安全性</u>

本剤 60 mg を単独で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。本剤とケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回との併用投与では、TEAE の発現率が増加した。本試験で認められた TEAE は、ほとんどが軽度であり、重篤な有害事象又は高度の有害事象は認められなかった。ケトコナゾール単独投与期間中に 1 例が試験を中止し、他の 1 例がケトコナゾール投与に関連すると考えられる TEAE のため、15 日目にケトコナゾールを投与しなかった。

心電図、身体所見又はバイタルサインに臨床的に問題となる所見は認められなかった。試験期間中にコレステロール及びトリグリセリドの低下が認められた。

## 17. AEGR-733-019 試験【参考資料】

5.3.3.4-5

### 17.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者を対象として MTP 阻害剤であるロミタピド（高用量）がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検試験（AEGR-733-019） |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted] |
| 試験期間 | [redacted]年 11 月 18 日～[redacted]年 1 月 10 日 |
| 開発の相 | 第 1 相 |
| GCP 準拠の陳述 | 本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。 |

### 17.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人被験者を対象に、ロミタピドメシル酸塩（以下、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こと。<br>肝代謝酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、非盲検試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満、体重 110 ポンド（50 kg）を超える喫煙していない健康成人男性被験者、又は閉経後の女性被験者又は外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢 18 歳以上 55 歳以下の喫煙していない男性、及び閉経後の女性又は外科的手術により妊娠する可能性のない女性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満で、体重が 110 ポンドを上回る者<br>3. 既往歴、血圧及び脈拍数を含む身体所見、12 誘導心電図、診察及び臨床検査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がなく、健康状態が良好な者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 4. 本剤又はスタチン系薬剤に対する過敏症又は不耐性の既往がない者<br>5. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査（血液生化学［8 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲内にある者<br>6. スクリーニング時及び試験実施施設入所時の薬物（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）の乱用検査の結果が陰性の者<br>7. 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原［HBsAg］及び C 型肝炎ウイルス抗体［anti-HCV］）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）が陰性の者<br>8. 女性の場合、妊娠中又は授乳中でない者、1 年以上前に閉経した者、及び 90 日以上前に実施した外科的手術（卵管結紮、子宮摘除など）により妊娠する可能性がない者。スクリーニング時及び試験実施施設入所時の妊娠検査の結果が陰性の者（全ての女性被験者）<br>9. 男性の場合、無精子症の者、又は試験実施施設入所日から試験終了 90 日後まで本試験で定められた方法(殺精子剤入り男性用コンドーム、パートナーが不妊、女性パートナーが殺精子剤入りの子宮内避妊具を使用、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ､殺精子剤入り膜､殺精子剤入り子宮頸管キャップ、膣内避妊具、若しくは経口剤、埋め込み型、経皮剤、又は注射剤の避妊薬）で避妊を行うことに同意する者<br>10. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思のある者<br><u>除外基準</u><br>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。<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系又は精神系の問題となる病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患に罹患していると治験責任医師が判断した者<br>2. 薬剤、食物又は他の物質に対して、明らかな過敏症、不耐又はアレルギーの既往を有する者。治験責任医師が許可した場合を除く<br>3. スタチン系薬剤使用後の筋肉痛の既往のある者<br>4. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼすことが予想される胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴を有する者（虫垂炎、過敏性腸炎又はヘルニア修復術を除く）<br>5. ジルベール症候群の者<br>6. QTcF が男性では 450 msec 超、女性では 470 msec 超、若しくは QTc 延長又はブルガダ症候群の既往など、臨床的に問題となる 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<br>7. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者<br>8. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又は入所日の前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物／化学物質の乱用の明らかな既往がある者（1 単位：ビール又はラガー1/2 pint［285 mL］、ワイングラス 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1/6 gill［25 mL］） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 9. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ関連製品又はニコチン含有製品（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<br>10. スクリーニング前 30 日以内に治験薬を投与する他の治験に参加した者<br>11. 試験実施施設入所前 14 日以内に処方薬／処方製品（酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日以内：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>12. 試験実施施設入所前 7 日以内に一般用の非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤など）を使用した者（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>13. 試験実施施設入所前 72 時間以内にアルコール、グレープフルーツ又はカフェイン含有の食物又は飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>14. 試験実施施設入所前 10 日以内又は本試験の同意書に署名した日以降に経口剤、埋め込み型、注射剤又は経皮剤の避妊薬を使用した者、試験実施施設入所 14 日前から試験終了時までの間にホルモン補充療法を行った者（女性のみ）<br>15. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>16. スクリーニングの 30 日前から試験終了時までの間に全血献血する者、又はスクリーニングの 2 週間前から試験終了時までの間に血漿成分献血する者<br>17. 試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者<br>18. 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 |
| 目標被験者数 | 16 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）<br>20 mg カプセル：L0302139<br>シンバスタチン（40 mg 錠）<br>40 mg 錠：Z1712 |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 1 日目にシンバスタチン 40 mg（1 錠）を単回経口投与した。また、2 日目から 8 日目に本剤 60 mg（20 mg × 3 カプセル）を 1 日 1 回経口投与し、8 日目はシンバスタチン 40 mg を併用投与した。<br>1 日目及び 8 日目は、前日夜の投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。2 日目から 7 日目は、前日夜の投与 8 時間前から投与 2 時間後まで絶食とし、その後に朝食を摂取した。治験薬は、座位にて水 240 mL と共に投与した。<br>1 日目及び 8 日目は、治験薬投与時の飲水を除いて、治験薬の投与 1 時間前から投与 2 時間後まで飲水を禁止した。<br>1 日目及び 8 日目は、臨床的に必要な場合を除いて、投与後 1 時間は横臥を禁止した。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 併用薬及び併用療法 | 試験実施施設入所の 30 日前から試験期間中、他の全ての治験薬の使用を禁止した。試験実施施設入所日の 14 日前（代謝酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix C）から試験終了時までの間、全ての処方薬の使用を禁止した。また、試験実施施設入所日の 7 日前から試験終了時までの間、一般用の非処方薬及び栄養補助食品の使用を禁止した。女性被験者の場合、試験実施施設入所日の 10 日前（又は同意書へ署名した時点）から試験終了時までの間、経口剤、経皮剤、埋め込み型又は注射剤の避妊薬の使用を禁止し、試験実施施設入所日の 14 日前から試験終了時までの間、ホルモン補充療法を禁止した。<br>医学的に緊急な場合を除いて、試験期間中は、治験責任医師による事前の承認なしに他の併用薬を使用することを禁止した。<br>治験責任医師が承認した場合を含めて、被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその薬剤の使用理由を、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。 |
| 評価・検査項目 | 有効性<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br>薬物動態<br>・血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸濃度の測定<br>血漿検体採取：<br>1 日目及び 8 日目：投与前、並びに投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 及び 24 時間後<br>・血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸の以下の薬物動態パラメータの算出<br>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（$t_{1/2}$）、最終相におけるみかけの消失速度定数（$\lambda_z$）<br>安全性<br>・有害事象<br>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数）<br>・12 誘導心電図<br>・身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 17－1 のとおり |
| 解析方法 | 必要に応じて、薬物動態データの要約統計量を算出した。<br>シンバスタチンと本剤を併用投与又はシンバスタチンを単独投与したときの AUC 及び $C_{max}$ の対数変換値を用いて混合モデル法により解析した。シンバスタチンと本剤の併用投与とシンバスタチン単独投与の薬物動態パラメータの最小二乗平均値、両投与の最小二乗平均値の差及び差の 90%信頼区間（逆対数）を算出した。<br>両投与の比の 90%信頼区間が事前に定めた基準範囲（80%～125%）に含まれた場合、シンバスタチン又はシンバスタチン酸の薬物動態に対する本剤の統計学的に有意な影響がないと判断した。 |

表 17－1　試験スケジュール

| Study Procedures | Screening (-28 to -2) | Check-in (Day -1) | Day 1 | Days 2 to 7 | Day 8 | Day 9 | Study Completion Visit (7 to 10 days after Day 9) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Confined to Study Site | | X | X | X | X | X | |
| Discharge | | | | | | X | |
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | |
| Medical History | X | X[a] | | | | | |
| Physical Exam | X | X[b] | | | | X[b] | |
| 12-Lead ECG | X | X | | | | X | |
| Vital Signs | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse Event Monitoring | | X | X | X | X | X | X |
| Simvastatin Dose | | | X | | X | | |
| Lomitapide Dose | | | | X | X | | |
| PK Blood Samples[c] | | | X | | X | X | |
| Chemistry, Complete Blood Count, Urinalysis | X | X | X | X[d] | X | X | X |
| Hepatitis & HIV Screen | X | | | | | | |
| Drug Screen | X | X | | | | | |
| Pregnancy Test | X | X | | | | X | X |

a. 病歴の中間評価
b. 簡略した診察を実施した。
c. 薬物動態用の血液検体を 1 日目及び 8 日目の投与前、並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 及び 24 時間に採取した。
d. Day 2 のみ実施した。

## 17.3 成績

### 17.3.1 被験者の内訳

本試験には 16 例が組み入れられ、このうち 15 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。1 例（被験者番号 002）は、本剤 60 mg の 2 回目の投与 3 日後（6 日目）に治験責任医師が本剤投与と関連があるかもしれないと判断した前腕、腹部及び大腿部のそう痒症及び発疹のため試験を中止した。本被験者の 1 日目の安全性及び薬物動態データを、本試験の評価に含めた。

### 17.3.2 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 17－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 24～47 歳、体重、身長及び BMI の範囲はそれぞれ 51.8～89.9 kg、147.4～184.4 cm 及び 20.3～29.6 kg/$m^2$ であった。

**表 17－2　被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団**

| Demographic | | Statistic | Summary Result |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | N | 16 |
| | | MEAN | 36 |
| | | SD | 7.6 |
| | | MIN | 24 |
| | | MEDIAN | 38 |
| | | MAX | 47 |
| Weight (kg) | | N | 16 |
| | | MEAN | 75.3 |
| | | SD | 10.90 |
| | | MIN | 51.8 |
| | | MEDIAN | 79.1 |
| | | MAX | 89.9 |
| Height (cm) | | N | 16 |
| | | MEAN | 173.2 |
| | | SD | 9.53 |
| | | MIN | 147.4 |
| | | MEDIAN | 173.9 |
| | | MAX | 184.4 |
| BMI (kg/$m^2$) | | N | 16 |
| | | MEAN | 25.0 |
| | | SD | 2.70 |
| | | MIN | 20.3 |
| | | MEDIAN | 24.5 |
| | | MAX | 29.6 |
| Gender: | Male | n (%) | 13 (81.3%) |
| | Female | n (%) | 3 (18.8%) |
| Ethnicity: | Hispanic or Latino | n (%) | 9 (56.3%) |
| | Not Hispanic or Latino | n (%) | 7 (43.8%) |
| Race: | American Indian/Alaskan Native | n (%) | 0 (0.0%) |
| | White | n (%) | 12 (75.0%) |
| | Black or African American | n (%) | 3 (18.8%) |
| | Asian | n (%) | 1 (6.3%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific | n (%) | 0 (0.0%) |
| | Other | n (%) | 0 (0.0%) |

出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2

### 17.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

組み入れられた 16 例のうち 15 例に、シンバスタチン 40 mg を 2 回（総投与量 80 mg）、及び本剤 60 mg を 7 回（総投与量 420 mg）投与した。被験者番号 002（有害事象のため試験を中止）には、シンバスタチン 40 mg を 1 回（総投与量 40 mg）、及び本剤 60 mg を 2 回（総投与量 120 mg）投与した。

### 17.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

### 17.3.5 薬物動態の結果

シンバスタチン 40 mg を単独投与したとき（1 日目）、及び本剤 60 mg とシンバスタチン 40 mg を併用投与したとき（8 日目）の血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメータを表 17－3 に、1 日目及び 8 日目の血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメータの比較を表 17－4 に示す。また、血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメータを表 17－5 に、1 日目及び 8 日目の血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメータの比較を表 17－6 に示す。

**表 17－3　シンバスタチン 40 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg と併用投与したときの血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメーター薬物動態解析対象集団**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| Parameter | 40 mg Simvastatin alone (N=16) | 40 mg Simvastatin + 60 mg Lomitapide (N=15) |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | 41.6 (61.2) | 74.0 (60.4) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 41.1 (61.9)[a] | 83.8 (67.4)[b] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9.16 (66.6) | 18.7 (63.8) |
| $t_{max}$[c] (hr) | 1.00 (1.00-6.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $t_{½}$ (hr) | 5.38 (33.4)[a] | 5.54 (19.0)[b] |

幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a.　N = 12
b.　N = 11
c.　中央値（最小値 - 最大値）
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 11-1

**表 17－4　シンバスタチン 40 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg と併用投与したときの血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Simvastatin) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 18.5 | 16 | 9.16 | 202 | (154.91 , 262.87) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 15 | 76.9 | 16 | 41.6 | 185 | (152.21 , 224.46) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 11 | 84.0 | 12 | 42.1 | 199 | (158.01 , 251.56) |

Combination = 本剤とシンバスタチンの併用投与
a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は自然対数変換値を直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換して算出した。

b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 11-2

**表 17－5　シンバスタチン 40 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg と併用投与したときの血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団**

| | Treatment | |
|---|---|---|
| Parameter | 40 mg Simvastatin alone (N=16) | 40 mg Simvastatin + 60 mg Lomitapide (N=15) |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 15.5 (46.3) | 26.0 (47.1) |
| $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | 17.9 (59.3)[a] | 30.5 (50.0)[a] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.51 (35.8) | 2.41 (46.4) |
| $t_{max}$[b] (hr) | 4.00 (2.00-23.9[c]) | 4.00 (2.03-5.00) |
| $t_{½}$ (hr) | 6.14 (41.6)[a] | 8.61 (32.7)[a] |

幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
a. N = 14
b. 中央値（最小値 - 最大値）
c. 被験者番号 002 は $t_{max}$ が異常に長く 23.9 時間であった（他の被験者の $t_{max}$ の範囲は 2.00～5.05 時間）。本被験者は有害事象のため Day 6 に試験を終了し、Day 8 の薬物動態データがなかった。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 11-3

**表 17－6　シンバスタチン 40 mg を単独投与したとき、及び本剤 60 mg と併用投与したときの血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメータの比較**
**－薬物動態解析対象集団**

| Parameter | N | Test Mean[a] (Combination) | N | Reference Mean[a] (Simvastatin) | Test/Reference (%)[b] | 90% Confidence Interval (%)[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 2.37 | 16 | 1.51 | 157 | (132.51 , 186.25) |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | 15 | 26.0 | 16 | 15.5 | 168 | (139.17 , 202.81) |
| $AUC_{inf}$ (ng*hr/mL) | 14 | 30.5 | 14 | 17.9 | 171 | (140.04 , 208.68) |

a. 分散分析（ANOVA）に基づく最小二乗幾何平均値を示した。パラメータの自然対数の平均値は、自然対数変換値を直線スケール（すなわち、幾何平均値）に逆変換して算出した。
Combination = 本剤とシンバスタチンの併用投与
b. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は、自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
c. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 11-4

### 17.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 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。

#### 17.3.6.1 有害事象

本試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概略を表 17－7 に示す。

本試験期間中に、4 例に 13 件の TEAE 及び 2 例に 8 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。これらの TEAE の重症度は、いずれも軽度であり、未処置で回復した。1 例（被験者番号 002）は、本剤 60 mg の 2 回目投与の 3 日後（6 日目）に前腕、腹部及び大腿部の軽度のそう痒症及び発疹のため試験を中止した。本被験者のそう痒症及び発疹には、1%ヒドロコルチゾンクリームによる治療が行われた。これらの TEAE は、治験責任医師により本剤投与と関連があるかもしれないと判断された。

表 17－7　本試験で認められた TEAE の概略－安全性解析対象集団

| | Incidences (Number of Distinct Subjects) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment | | | |
| | 40 mg Simvastatin[a] (N=16) | 60 mg Lomitapide[b] (N=16) | 40 mg Simvastatin + 60 mg Lomitapide[c] (N=15) | Overall (N=16) |
| Any treatment emergent adverse event | | | | |
| Mild | 5 (n=2) | 7 (n=2) | 1 (n=1) | 13 (n=4) |
| Moderate | --- | --- | --- | --- |
| Severe | --- | --- | --- | --- |
| Total | 5 (n=2) | 7 (n=2) | 1 (n=1) | 13 (n=4) |
| Possibly, or definitely related adverse events | | | | |
| Total | 1 (n=1) | 7 (n=2) | --- | 8 (n=2) |
| Treatment emergent adverse event leading to study discontinuation | | | | |
| Total | --- | 6 (n=1) | --- | 6 (n=1) |
| Subjects with serious adverse events | | | | |
| Total | --- | --- | --- | --- |

a. シンバスタチンを単独投与したときの有害事象とは、Day 1 のシンバスタチン 40 mg 投与後から Day 2 の本剤 60 mg 投与前までに発現した有害事象と定義した。
b. 本剤を単独投与したときの有害事象とは、Day2～8 の本剤 60 mg 投与後から Day 8 のシンバスタチン 40 mg 投与前までに発現した有害事象と定義した。
c. 本剤とシンバスタチンを併用投与したときの有害事象とは、Day 8 の本剤とシンバスタチン併用投与後から試験終了までに発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 12-2

#### 17.3.6.1.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 17－8 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 17－9 に示す。

本試験で最も多く発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、そう痒症及び発疹であり各 3 件認められた。次いで頭痛が 2 件認められた（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 12-5）。

## 表 17－8　TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

| MedDRA Version 13.1 | | Number of distinct subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | **器官別大分類** | Simvastatin | Lomitapide | Combination | Overall |
| Preferred Term | 基本語 | N = 16 | N = 16 | N = 15 | N = 16 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **2 ( 12.5)** | **1 ( 6.3)** | **0** | **2 ( 12.5)** |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 ( 6.3) | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | **1 ( 6.3)** | **0** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 ( 6.3) | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| Nausea | 悪心 | 1 ( 6.3) | 0 | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **0** | **0** | **1 ( 6.7)** | **1 ( 6.3)** |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 0 | 1 ( 6.7) | 1 ( 6.3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |

Combination = 本剤とシンバスタチンの併用投与
注：シンバスタチンを単独投与したときの有害事象とは、Day 1 のシンバスタチン投与後から Day 2 の本剤投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤を単独投与したときの有害事象とは、Day2～8 の本剤投与後から Day 8 のシンバスタチン投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤とシンバスタチンを併用投与したときの有害事象とは、Day 8 の本剤とシンバスタチンの併用投与後から試験終了までに発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2

## 表 17－9　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

| MedDRA Version 13.1 | | Number of distinct subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **System Organ Class** | 器官別大分類 | Simvastatin | Lomitapide | Combination | Overall |
| Preferred Term | 基本語 | N = 16 | N = 16 | N = 15 | N = 16 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | **1 ( 6.3)** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.3) | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | **0** | **1 ( 6.3)** | **0** | **1 ( 6.3)** |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 ( 6.3) | 0 | 1 ( 6.3) |

Combination = 本剤とシンバスタチンの併用投与
注：シンバスタチンを単独投与したときの有害事象とは、Day 1 のシンバスタチン投与後から Day 2 の本剤投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤を単独投与したときの有害事象とは、Day2～8 の本剤投与後から Day 8 のシンバスタチン投与前までに発現した有害事象と定義した。本剤とシンバスタチンを併用投与したときの有害事象とは、Day 8 の本剤とシンバスタチンの併用投与後から試験終了までに発現した有害事象と定義した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-3

### 17.3.6.1.2　死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

### 17.3.6.1.3　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。

#### 17.3.6.1.4　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。

#### 17.3.6.1.5　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。

### 17.3.6.2 臨床検査値

試験期間中に、コレステロール及びトリグリセリドを除く血液生化学検査、血液学又は尿検査に一定の傾向は認められなかった。コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値及びベースラインからの変化量を表 17－10 に示す。

本剤とシンバスタチンを併用投与したとき、コレステロール（平均値）及びトリグリセリド（中央値）がベースライン（Day −1）に比べて 8 日目及び 9 日目に低下した。コレステロール及びトリグリセリドは、試験終了時にベースライン値をわずかに下回る値まで上昇した。

臨床検査値において、基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であった。本試験のシンバスタチンの単独投与又は本剤との併用投与後に臨床的に問題と考えられる所見は認められなかった。

16 例中 4 例（25%）において、試験終了時（16 日目）及び／又は試験終了時以降に追加した追跡調査のための来院時に、ALT 及び／又は AST が基準値上限を上回って上昇した。このうちの 1 例（被験者番号 009）では、試験終了時以降に追加した追跡調査のための来院時の ALT が基準値上限の 3 倍を上回った。これらの 4 例の AST 及び ALT の上昇は、治験責任医師により臨床的に問題ではないと判断され、有害事象として報告されなかった。

臨床検査値の一覧を 5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-1～Table 14.3.4-10 に示す。

表 17－10　コレステロール及びトリグリセリドの各検査時期での値、
及びベースラインからの変化量－安全性解析対象集団

| Study Drug/s | Timepoint | N | Absolute Value [Change from Baseline] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Cholesterol (mg/dL)[a] | Triglycerides (mg/dL)[b] |
| | Day -1 (Baseline) | 16 | 190 | 107 |
| 40 mg Simvastatin | Day 1 | 16 | 199 [10] | 111 [19] |
| 60 mg Lomitapide | Day 2 | 16 | 186 [-3] | 101 [4] |
| 40 mg Simvastatin + 60 mg Lomitapide | Day 8 | 15 | 91 [-97] | 68 [-19] |
| | Day 9 | 16 | 84 [-106] | 67 [-37] |
| | Study Completion (Day 16) | 15 | 160 [-28] | 92 [-29] |

a.　コレステロールは平均値を示した。
b.　トリグリセリドは中央値を示した。
出典：5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 12-6

### 17.3.6.3 バイタルサイン

座位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数並びに口腔内体温に明らかな傾向は認められなかった（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-11）。

### 17.3.6.4 心電図

12 誘導心電図に明らかに臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-12）。

### 17.3.7 結論

**薬物動態**

シンバスタチンを単独投与したとき（1 日目）、及び本剤と併用投与したとき（8 日目）の血漿中シンバスタチンの $T_{max}$ の中央値はいずれも 1.00 時間であり、同程度であった。一方、8 日目のシンバスタチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値は、1 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ に比べて約 2.0 倍に増加した。$t_{1/2}$ の平均値は、1 日目（5.38 時間）と 8 日目（5.54 時間）で同程度であった。これらの結果から、シンバスタチンを単独投与したときと比較して、本剤 60 mg を 1 日 1 回反復投与によりロミタピドの定常状態下にシンバスタチン 40 mg を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量が増加することが示唆された。

シンバスタチンを単独投与したとき（1 日目）、及び本剤を併用投与したとき（8 日目）の血漿中シンバスタチン酸の $T_{max}$ の中央値はいずれも 4.00 時間であり、同程度であった。一方、8 日目のシンバスタチン酸の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値は、1 日目の $C_{max}$ 及び

$AUC_{inf}$に比べてそれぞれ約 1.6 倍及び約 1.7 倍に増加した。8 日目の $t_{1/2}$ の平均値は、1 日目と比較して約 2.5 時間延長した。これらの結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回反復投与によるロミタピドの定常状態下にシンバスタチン 40 mg を併用投与したときのシンバスタチン酸の曝露量は、シンバスタチンを単独投与したときと比較して増加することが示唆された。

本試験の結果、及び FDA ガイダンス「Drug Interaction-Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling（2006）」の基準から、本剤 60 mg は CYP3A4 の弱～中程度の阻害薬に分類される。

<u>安全性</u>

本剤 60 mg を単独で 1 日 1 回反復投与したとき（2 日目から 7 日目）、及びシンバスタチン 40 mg の単回投与と併用したとき（8 日目）の忍容性は良好であった。TEAE の発現率は低く（4 例に 13 件）、2 例に 8 件の治験薬と関連があるかもしれない TEAE が認められた。本試験で認められた TEAE の重症度は、いずれも軽度であり、未治療で回復した。1 例は、治験責任医師が本剤投与と関連があるかもしれないと判断した前腕、腹部及び大腿部の軽度のそう痒症及び発疹のため試験を中止した。本試験中に高度な有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。

本剤 60 mg の単独投与又はシンバスタチン 40 mg との併用投与において、試験終了時（16 日目）及び／又は試験終了時以降に追加した追跡調査のための来院時に 4 例（25%）で ALT 及び／又は AST の基準値上限を上回る上昇が認められた以外、臨床検査値（血液生化学、血液学又は尿検査）に一定の傾向は認められなかった。本剤 60 mg を単独投与したとき又はシンバスタチン 40 mg と併用投与したときのバイタルサインに臨床的に問題となる所見及び一定の傾向は認められず、試験期間中に 12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

## 18. AEGR-733-024 試験【参考資料】

5.3.3.4-6

### 18.1 試験概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の標題<br>（治験実施計画書番号） | 健康被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチンがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験<br>（AEGR-733-024） |
| 治験責任医師 | T. Alex King, MD |
| 治験実施医療機関 | Covance Clinical Research Unit, Inc. |
| 試験期間 | 2014 年 1 月 27 日～2014 年 3 月 7 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。<br>・本試験の目的及び将来的な解析計画<br>・GCP 遵守<br>・適格な治験責任医師<br>・試験開始前の investigator meeting<br>・無作為化（各投与群）<br>・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 |

### 18.2 試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的：<br>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、シトクローム P450（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こと。<br>副次目的：<br>・ロミタピドメシル酸塩（以下、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こと。<br>・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こと。 |
| 試験の種類・デザイン | 単一施設、無作為化、非盲検、2 期 2 群、第 1 相試験 |
| 対象集団 | 年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 $kg/m^2$ 以上 32.0 $kg/m^2$ 以下の健康被験者（人種を問わない） |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準<br>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。<br>1. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 32.0 kg/m$^2$ 以下で、体重 50 kg 超の者<br>3. 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<br>4. クレアチニンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 1.5 倍未満であり、臨床的に問題となる値でない者<br>5. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査［生化学検査（8 時間以上の絶食）、全血球数及び尿検査を含む］の結果が臨床検査実施施設の基準範囲内にある者<br>6. 各投与期間のスクリーニング時及び試験実施施設入所時に、特定の薬物乱用の検査結果が陰性の者（スクリーニング時：アルコールを含まず、入所時：アルコールを含む）（5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）<br>7. 肝炎ウイルスパネル（B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体を含む）及び HIV 抗体スクリーニングによる検査結果が陰性の者（5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix A）<br>8. 無精子症、又は試験実施施設入所時から試験終了後 90 日の間、適切な避妊方法（殺精子剤入り男性用コンドーム、不妊症の女性パートナー、殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、殺精子剤入りペッサリー、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、膣内避妊具、若しくは経口剤、埋め込み型、経皮剤又は注射剤の避妊薬を女性パートナーが使用）を使用することに同意し、試験実施施設入所時から本剤の最終投与後 90 日の間、精子提供を行わない男性<br>9. 妊娠する可能性の有無にかかわらず、スクリーニング時及び試験実施施設入所時の血清妊娠検査の結果、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピンが陰性である女性。妊娠する可能性がある場合［閉経していない女性（閉経した女性：閉経状態に相当する血清中卵胞刺激ホルモン値が 1 年以上続いている生理的無月経の女性）、又は外科的手術により妊孕力を喪失していない女性］は、スクリーニング時から本剤の最終投与後 2 ヵ月の間、医学的に認知されている避妊方法［ホルモン剤以外の殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入りペッサリー／子宮頸管キャップ、殺精子剤入り避妊用スポンジ、男性パートナーが殺精子剤入り男性用コンドームの使用に合意及び男性パートナーが不妊、又は自制（試験期間中に禁欲を報告し、更に他のバリア避妊法を使用することに合意する者）］により避妊する女性（経口避妊薬、避妊パッチ、膣リング、皮下ホルモン剤又はホルモン注射は、前述のバリア避妊法と併用する場合に許可される）。試験実施施設入所時から本剤最終投与後 90 日の間、卵子提供を行わない女性<br>10. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思がある者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 除外基準<br>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。<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系、精神系の問題となる病歴又は臨床症状を有すると治験責任医師が判断した者<br>2. アトルバスタチンを含む薬剤、食物、又はその他の化合物に対する問題となる過敏性、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<br>3. 経口投与した薬剤の吸収／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（虫垂切除術、胆嚢摘出術又はヘルニアの修復を除く）<br>4. ジルベール症候群の既往を有する者、又は第 1 期の初回投与前にジルベール症候群を疑う臨床検査値異常が認められた者<br>5. QTcF が 450 msec 超、若しくは QTc 延長又はブルガタ症候群の既往など､スクリーニング時に臨床上問題となる 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<br>6. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者<br>7. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又は試験実施施設入所前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往がある者［1 単位：ビール又はラガーの 1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 杯（125 mL）又は蒸留酒 1 オンス（30 mL）］<br>8. 試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ関連製品又はニコチンを含有する製品（巻タバコ、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<br>9. 試験実施施設入所前 30 日以内に他の治験に参加した者<br>10. 試験実施施設入所前 14 日以内に何らかの処方薬／処方製品(酵素誘導薬又は阻害薬の場合は 30 日以内：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 の Appendix B)を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>11. 試験実施施設入所前 7 日以内に一般用の非処方薬（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。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>12. 試験実施施設入所の 72 時間前から試験終了時までの間に、アルコール、グレープフルーツ（スターフルーツを含む）、又はカフェイン含有の食物若しくは飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く<br>13. 末梢静脈からの採血が困難な者<br>14. スクリーニングの 30 日前から試験終了時までの間に全血献血（500 mL）をする者、又はスクリーニングの 2 週間前から試験終了時までの間に血漿成分献血をする者<br>15. 試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準及び除外基準（続き） | 16. 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に罹患している者、試験の全ての手順が完了する前に入院（試験期間中の待機手術を含む）すること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<br>17. 治験責任医師が、本試験への参加が適切ではないと判断した者 |
| 目標被験者数 | 合計 32 例（男性 16 例、女性 16 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）<br>20 mg カプセル：L0401896<br>アトルバスタチン（80 mg 錠）<br>80 mg 錠：KR0237（市販製剤） |
| 対照薬、ロット番号 | 該当せず |
| 投与方法 | 本剤及びアトルバスタチンを以下のスケジュールに従って投与した。<br>1 群<br>第 1 期：1 日目の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。<br>第 2 期：11 日目から 21 日目の夕刻（1 日目の本剤投与とほぼ同時刻）に、アトルバスタチン 80 mg を水 240 mL と共に投与した。15 日目のアトルバスタチン投与直後（夕食から 2 時間以上経過）に、本剤 20 mg を投与した。15 日目の投与時の総飲水量を 240 mL とした。<br>2 群<br>第 1 期：1 日目の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。<br>第 2 期：12 日目から 22 日目の朝（1 日目に本剤投与した時刻の約 12 時間後）に、アトルバスタチン 80 mg を水 240 mL と共に投与した。15 日目の夕食から 2 時間以上経過後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。<br>第 1 期と第 2 期の本剤の投与の間に、14 日間の休薬期間を設けた。 |
| 併用薬及び併用療法 | 試験実施施設入所の前 30 日以内及び本試験期間中に治験薬を投与する他の治験への参加を禁止した。<br>試験実施施設入所の 14 日前（酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前）から試験期間中、治験責任医師の許可が無い限り、他の処方薬を服用しないこととした。試験実施施設入所の 7 日前から試験期間中、一般用の非処方薬（ビタミン剤、ミネラル剤、植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤など）の服用も禁止した。治験責任医師が許可した場合を除く。<br>治験責任医師（又は代理の者）が認めた場合、1 日 2 グラムまでのアセトアミノフェンの使用を許可した。医学的に緊急な場合を除いて、治験責任医師の事前の許可が無いその他の併用薬の治験中の使用を禁止した。<br>治験責任医師が承認した場合を含めて、被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその使用理由を、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価・検査項目 | 有効性<br>該当せず（本試験では有効性を検討しなかった）<br><br>薬物動態<br>• 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 並びにアトルバスタチン濃度の測定<br>• 血漿検体採取：<br>血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度；本剤投与前、並びに本剤投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後（第 2 期 2 群の本剤投与 12 時間後：アトルバスタチン投与前に採血）<br>血漿中アトルバスタチン濃度;アトルバスタチン投与前 30 分以内、並びにアトルバスタチン投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後［1 群（15 日目）、2 群（16 日目）］<br>• 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<br>• 0 時から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）、0 時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）、終末相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相におけるみかけの消失速度定数（$\lambda_z$）<br>• 血漿中アトルバスタチンの以下の薬物動態パラメータの算出<br>• $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$<br><br>安全性<br>• 有害事象<br>• バイタルサイン<br>• 12 誘導心電図<br>• 臨床検査値<br>• 身体所見 |
| 評価・検査時期 | 表 18－1 のとおり |
| 解析方法 | 主要薬物動態解析：<br>ロミタピド、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、本剤単独投与（対照投与）に対する本剤をアトルバスタチンと併用投与（被験投与）したときの薬物動態パラメータの信頼区間（CI）を用いて評価した。<br>血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、及び $C_{max}$ を自然対数変換した値を用い、分散分析（ANOVA）モデルにより解析した。被験投与と対照投与の AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比及びその 90%CI（逆対数）を算出した。<br>1 群<br>対照投与：1 日目に本剤を単独投与<br>被験投与：15 日目に本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与<br>2 群<br>対照投与：1 日目に本剤を単独投与<br>被験投与：15 日目（夕）に本剤を投与し、16 日目（朝）にアトルバスタチンを投与 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法<br>（続き） | 副次薬物動態解析：<br>本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（対照投与）したとき、及び 12 時間間隔で投与（被験投与）したときの血漿中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、血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の自然対数変換した $AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、及び $C_{max}$ 値を用いて一元配置 ANOVA モデルで評価した。被験投与と対照投与の AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比及びその 90%CI（逆対数）を計算した。<br>対照投与：1 群の 15 日目に本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与<br>被験投与：2 群の 15 日目（夕）に本剤を投与し、16 日目（朝）にアトルバスタチンを投与<br>安全性の解析：<br>安全性評価項目の要約統計量を計算した。安全性データについて正式な統計解析は行わなかった。 |