目次

目次 1
表目次 3
略号一覧 4
1. 非臨床試験計画概略 7
2. 薬理試験 10
2.1 効力を裏付ける試験 10
2.2 副次的薬理試験 13
2.3 安全性薬理試験 14
3. 薬物動態試験 16
3.1 薬物動態試験概略 16
3.2 吸収 16
3.3 分布 17
3.3.1 たん白結合 18
3.4 代謝 18
3.5 排泄 19
4. 毒性試験 20
4.1 単回投与毒性試験 20
4.2 反復投与毒性試験 20
4.2.1 まとめ 20
4.2.2 マウス 21
4.2.3 ラット 21
4.2.4 イヌ 24
4.2.5 反復投与毒性試験における標的臓器 27
4.3 遺伝毒性試験 30
4.4 がん原性試験 30
4.4.1 まとめ 30
4.4.2 マウス 31
4.4.3 ラット 34

4.5 生殖発生毒性試験 35
4.6 新生児を用いた試験 37
4.7 局所刺激性試験 37
4.8 その他の毒性試験 38
4.8.1 抗原性試験 38
4.8.2 免疫毒性試験 38
4.8.3 毒性発現の機序に関する試験 39
4.8.4 依存性試験 39
4.8.5 代謝物の毒性試験 39
4.8.6 不純物の毒性試験 40
4.8.7 その他の試験 40
5. 総括及び結論 41
6. 参考文献 47

表目次

表 4－1　定常状態における平均 C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng•hr/mL）に基づく、ロミタピド[a]のラット曝露量とヒト（60 mg 投与）曝露量の比較 24
表 4－2　定常状態における雌雄を統合した平均 C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng•hr/mL）に基づく、ロミタピド[a]のイヌ曝露量とヒト（60 mg 投与）曝露量の比較..... 27
表 4－3　ロミタピドによるマウス混餌投与がん原性試験における雄の試験データ及び対照背景データの概要..... 33
表 4－4　ロミタピドによるマウス混餌投与がん原性試験における雌の試験データ及び対照背景データの概要..... 33
表 4－5　ロミタピドによるラット経口投与がん原性試験における雄の試験データ及び対照背景データの概要..... 35
表 5－1　ラット及びイヌにおける重要な長期毒性試験の NOAEL、LOAEL 及び MTD 43

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
^{14}C	Carbon 14	炭素 14
^{3}H	Hydrogen 3	トリチウム
5-HT1	5-hydroxytryptamine 1 (serotonin 1)	5-ヒドロキシトリプタミン 1（セロトニン 1）
5-HT2	5-hydroxytryptamine 2 (serotonin 2)	5-ヒドロキシトリプタミン 2（セロトニン 2）
ABL	Abetalipoproteinaemia	無 β リポたん白血症
Aegerion	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.
AEGR	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
apo AI	Apolipoprotein AI	アポリポたん白 AI
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白 B
ASA	Active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BDC	Bile duct-cannulated	胆管カニューレ処置
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
[redacted]-201038 AEGR-733	lomitapide	ロミタピド
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	医薬品評価研究センター
CETP	Cholesteryl ester transfer protein	コレステロールエステル転送たん白
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DGAT	Diacylglycerol acyltransferase	ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
ED_{50}	Median effective dose	50%効果用量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FCA	Freund’s complete adjuvant	完全フロイントアジュバント
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIA	Freund’s incomplete adjuvant	不完全フロイントアジュバント
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高密度リポたん白コレステロール
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HoFH	homozygous familial hypercholesterolaemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LAHB	LDLR +/- apobec -/- hapoBstg	LDLR ヘテロ欠損、apobec ホモ欠損、ヒトアポリポたん白 B トランスジェニック
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポたん白
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低密度リポたん白コレステロール
LE	Long Evans	Long Evans
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level	最小毒性量
M1 [redacted]-203215 (M215)	Metabolite 1	代謝物 1
M2 [redacted]-224433 (M433)	Metabolite 2	代謝物 2
M3 [redacted]-203304 (M304)	Metabolite 3	代謝物 3
M18 [redacted]-203304-AG (M18)	Metabolite 18	代謝物 18
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MOA	Mechanism of action	作用機序
MRHD	Maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
NA	Not available OR not applicable	該当せず
NOAEL	No observed averse effect level	無毒性量
NOEL	No-effect level	無影響量
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PD	Pharmacodynamics	薬力学（ファーマコダイナミクス）
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態（ファーマコキネティクス）
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
S-9	Rat liver homogenate (submitochondrial fraction)	肝臓ホモジネートミトコンドリア亜分画
SCD	Stearoyl-CoA desaturase	ステアリン酸-CoA 不飽和化酵素
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TEM	Transmission electron microscopy	透過型電子顕微鏡
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Observed time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TC	total cholesterol	総コレステロール
Triton	Triton WR1339	Triton
UV	Ultraviolet	紫外
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低密度リポたん白

略称・略号	省略していない表現又は定義	
WHHL	homozygous Watanabe-heritable hyperlipidemic	ホモ接合体 Watanabe heritable hyperlipidemic

1. 非臨床試験計画概略

Aegerion Pharmaceuticals, Inc.（Aegerion）は、ロミタピドを重篤で生命に関わる疾患であるホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療薬として開発している。ロミタピドは 2007 年 10 月に米国食品医薬品局（FDA）によって希少疾病用医薬品に指定された。

ロミタピドの旧称は、[redacted]-201038 及び AEGR-733 であるが、本資料中では、[redacted]-201038 及び AEGR-733 の代わりに「ロミタピド」の名称を用いる。但し、試験表題を記載する場合には、試験表題に記載されているとおりの名称を表記する。「ロミタピド」は多くの試験で用いた塩形態であるロミタピドメシル酸塩を指すためにも用いられる。また、ロミタピドの代謝物である[redacted]-203215（M215）、[redacted]-224433（M433）、[redacted]-203304（M304）及び[redacted]-203304-AG（M18）については、本資料中で、それぞれ Aegerion 代謝物番号の M1、M2、M3 及び M18 と記載する。

ロミタピドは、HoFH 患者の食事療法及びその他の脂質低下治療の補助として適用し、低密度リポたん白コレステロール（LDL-C）を低下させることを企図した低分子ミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）阻害剤である。ロミタピドの推奨される投与方法は、5 mg から 60 mg の経口投与であり、患者毎に最大耐量（MTD）まで用量設定される。

臨床開発及び販売承認申請を支持する全ての重要な毒性試験は、適切な試験系、適切な試験デザインを使用し、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）、並びに日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）及び欧州医薬品庁（EMA）の適切なガイドラインに準拠して、[redacted]及び Aegerion によって実施された。[redacted]社内で実施されなかった試験は、[redacted]を含む適切な開発業務受託機関（CRO）において実施された。全てのロミタピドの用量及び濃度は遊離塩基として表記した。ロミタピドの水系への限られた溶解性のため、毒性試験では 75%ポリエチレングリコール-400 - 25%水溶液（75%PEG-400）を、いくつかの *in vitro* 試験ではジメチルスルホキシド（DMSO）を溶解剤として使用した。

薬理試験の評価によって、ロミタピドの作用機序（MOA）が MTP への直接結合の結果としての脂質転送阻害であることを確認した。ロミタピドの主要代謝物 M1 は阻害作用がなく、M3 は治療時に相当する濃度において MTP を阻害しない。ロミタピドの脂質を低下させる作用は、マウス、ラット、ハムスター及びサルを用いて評価した。

ロミタピドの一般及び安全性薬理のバッテリー試験も実施した。安全性薬理試験プログラムは、中枢神経系（CNS）の評価を含むが、QT 間隔延長を評価するための試験を含む ICH S7A（*Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals*, November 2000）あるいは S7B（*Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization［QT Interval Prolongation］by Human Pharmaceuticals*, May 2005）が推奨する他の試験の全ては含まれていない。しかしながら、臨床試験において呼吸系あるいは心血管系の徴候は認められなかった。また、ごく最近 2 試験を実施した（*in vitro* ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子［hERG］試験及び 50 名の患者における血漿ロミタピドレベルが治療量より高いレベルでの QT 評価試験）。

薬物動態試験は、ロミタピドを対象にラット、イヌ及びサルで実施した。*In vitro* たん白結合及び代謝試験も実施した。経口及び静脈内投与したときの PK パラメータは、ノンコンパートメント解析手法を使用して決定した。血漿たん白結合は、ヒトを含めた動物種横断的に評価した。ロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティはラット及びイヌで決定した。胆汁排泄は胆管カニューレ処置（BDC）ラットで評価した。ロミタピドの代謝は、マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞における *in vitro* 試験並びにラット及びイヌにおける *in vivo* 試験で検討した。重要なラット及びイヌの反復投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験並びにラットの検討試験において、ロミタピド及び代謝物 M1、M2 及び M3 のトキシコキネティクス（TK）プロファイルを評価した。

ロミタピドの毒性は、包括的な安全性評価プログラムにおいて評価した。毒性試験として、マウス及びラットにおける単回経口投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌにおける単回静脈内投与毒性試験、ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験及び反復静脈内投与毒性試験、遺伝毒性バッテリー試験、マウス及びラットにおける経口投与がん原性試験、ラット、ウサギ及びフェレットにおける経口投与生殖発生毒性試験、幼若ラットにおける経口投与毒性試験、ラットにおける毒性発現の機序検討試験、抗原性試験、免疫毒性試験（肺）などを実施した。

ICH S10 ガイドラインにおいて、潜在的な光毒性あるいは光アレルギーを証明する化学物質は、太陽光の波長内（290～790 nm）に光の吸収帯が存在しなければならず、紫外（UV）-可視光の吸収により反応性に富んだ化学物質誘導体を生成するか、あるいは光に曝露された組織（例えば、皮膚や眼球）に十分な量が存在しなければならない。メタノール中のロミタピドの UV スペクトラムは、302 nm（M3.2.S.3.1、1.1.4 項参照）におけるモル吸光係数 4679 L/(mol×cm)を用いて計算し、302、258 及び 230 nm の明らかな最大吸収値を示した。しかしながら、ICH 光安定性オプション 2 の条件下（UV≥200 Wh/m^2）で 8 日間（M3.2.S.7.1、1.4 項参照）の試験結果では、被験物質は安定であることが実証

され､新規な光反応性化学種を産生するようなロミタピドの光変性は認められなかった。放射能標識したロミタピドのラットを用いた単回投与組織分布試験において、皮膚及び眼球の平均濃度は概して、336 時間まで血漿中濃度よりも組織中濃度の方がより高い値を示した｡しかしながら､およそ 1200 名の患者にロミタピドを適用した臨床試験（M2.7.4 参照）及び上市後において、光毒性及び光アレルギーを示唆する変化は、ヒトへの 60 mg までの投与量では現在に至るまで認められなかった。UV 曝露の延長下であっても光反応性化学種を生成する能力がロミタピドで低いこと、さらに、臨床試験及び上市後における光毒性及び光アレルギーの陽性結果又は報告が認められないことから、*in vitro* 又は *in vivo* での光毒性試験を追加実施しなかった。

ヒトの薬物動態研究の支援に加えて、薬物安全性評価試験の支援のために、高感度かつ特異的アッセイ方法を、血漿、排泄物、肝臓及び肺中のロミタピド、M1、M2 及び M3 の濃度測定のために開発及びバリデートした｡同様に､代謝物同定試験の支援のために、高感度かつ特異的アッセイ方法を、血漿及び排泄物中ロミタピド及びその代謝物の放射能濃度測定のために開発及びバリデートした。

ロミタピド製剤の添加物は、日米 EU 薬局方基準（M3.2.P.4.1 参照）に準拠しており、添加物の安全性上の問題はないと考えられる。

毒性試験及び臨床試験に使用したロット（M2.6.7、表 7）の不純物量の比較、*in silico* 遺伝毒性評価及び ICH 品質ガイドラインの安全性確認の必要な閾値（ICH Q3A［R2］「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」2006 年 10 月､ICH Q3B［R2］「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」2006 年 6 月）に基づき、原薬又は製剤中に安全性確認の必要な不純物は認められなかった（臨床ロットの不純物は、安全性が確認されていると考えられた）。製造工程は、エチルメシル酸塩誘導体が生成されないようデザインされている。ロミタピド不純物の情報を M3.2.S.3.2 に示す。

ロミタピドの異なるロットが非臨床開発に使用され、純度が 97.1%から 102.1%の変動があるが、全ての薬理試験及びいくつかの PK 試験ではロミタピドの純度情報が含まれていなかった。放射能標識ロミタピドの薬物動態試験において、放射化学的純度は 99～101.4%の範囲であった（それらの試験には純度情報が含まれた）。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

ロミタピドは、小胞体内腔に局在する細胞内脂質転送たん白である MTP の低分子選択的阻害剤である。MTP は、腸細胞及び肝細胞において脂質分子と結合し、これを脂質合成サイトからアポリポたん白 B（apo B）含有リポたん白合成サイトへ転送する。MTP の阻害は、apo B 含有リポたん白の構築を阻害し、その全身循環への放出を低下させ、この作用の結果として血漿脂質が低下する。ロミタピド治療は HoFH 患者の総コレステロール（TC）、LDL-C、トリグリセリド及び apo B を低下させることを企図している。臨床使用を支持するために、一連の *in vitro*、*in situ*、及び *in vivo* 試験によって非臨床薬理プロファイルを明らかにした。これらの試験の結果は、HoFH 患者におけるロミタピドの臨床使用を支持するものであった。

後述するロミタピドの MTP 活性に対する作用を示すために、以前報告された方法（Jamil, 1998 *J Lipid Res*; Jamil, 1995 *J Biol Chem*; Jamil, 1996 *Proc Natl Acad Sci U S A*; Wetterau, 1992 *Science*）に基づいた *in vitro* 及び *in situ* 試験を使用した。

ロミタピドは、数種の中性脂質基質の MTP を介する転送を 50%阻害濃度（IC_{50}）値 0.5～1.2 nmol/L の範囲で阻害した（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Apr[redacted]a）。これらの結果は MTP の脂質を転送する能力が脂質の MTP への結合と強く相関することを示している（Jamil, 1995 *J Biol Chem*）。さらに、MTP はリン脂質より非極性脂質（例えばトリグリセリド）に対して結合及び転送の特異的選択性を有している。ロミタピドはラット、ハムスター及びヒトの MTP を IC_{50} 値 5～7 nmol/L で強力に阻害する（M2.6.3、 表 1－1、[redacted]-Mar[redacted]a）。MTP に結合する光活性化性アナログを用いた競合アッセイにおいて、ロミタピドと MTP の直接的な相互作用によって MTP が阻害されることが示された。

HepG2 細胞における MTP 活性の試験では、IC_{50} 値 0.8 nmol/L でロミタピドが apo B 分泌を強力に阻害することが示された（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Dec[redacted]a）。一方、アポリポたん白 AI（apo AI）分泌に対しては、IC_{50} 値 6.5 μmol/L の（apo B 分泌阻害の IC_{50} 値の 8000 倍高濃度）弱い阻害であった。

ロミタピドの主要代謝物 M3 の MTP によるトリグリセリド転送に対する阻害は、ロミタピドの約 400 分の 1 であった（M2.6.3、表 1－1、AEGR-733PC0024）。もう一つの重要な代謝物 M1 は有意な阻害作用を示さなかった。

ロミタピドの *in vivo* における効力を裏付ける試験には、げっ歯類（マウス、ラット及びハムスター）及び非げっ歯類（サル）を用いた。絶食下及び摂餌後ラットにおける超低密度リポたん白（VLDL）分泌に対するロミタピドによる MTP 阻害の作用を評価するた

めにラット Triton WR1339（Triton）モデルを使用した（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Jan[redacted]a）。Triton（非イオン性界面活性剤）は、肝臓及び小腸から分泌される血漿中トリグリセリドリッチリポたん白のクリアランスを阻害する（Borensztajn, 1976 *Biochem J*）。ロミタピドの前処置あるいは同時処置は絶食下及び摂餌後ラットにおける Triton 誘発血漿トリグリセリド蓄積を抑制した。絶食ラットにおけるロミタピドの経口あるいは静脈内投与の 50%効果用量（ED_{50}）値が、それぞれ 0.19 あるいは 0.15 mg/kg であったことは、ロミタピドが良好に吸収され、肝臓に対して生体利用可能であることを示した。さらに、絶食下及び摂餌後ラットにおいて同等の効力を示したことは、ロミタピドが小腸（カイロミクロン）及び肝臓の両方のリポたん白分泌を阻害することを示した。

ラットにおけるロミタピドの 1 日 1 回 3 日間の経口投与は、用量依存的に血漿 TC を低下させ、ED_{50} 値は 2.5 mg/kg であった（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Apr[redacted]b）。血漿トリグリセリドレベルは、対照群に比して 3 及び 10 mg/kg でそれぞれ 36%及び 63%低下した。血漿アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）レベルの変化は観察されなかった。ヒトのリポたん白代謝の有用なモデル系であるハムスター（Liu, 1991 *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*; Ohtani, 1990 *J Lipid Res*; Quig, 1991 *Biochim Biophys Acta*; Spady, 1988 *J Clin Invest*; Woollett, 1992 *J Lipid Res*）におけるロミタピドの 1 日 1 回 3 日間の経口投与は TC、VLDL + LDL-C 及び高密度リポたん白コレステロール（HDL-C）を用量依存的に低下させた（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Jan[redacted]b）。TC 低下作用の ED_{50} 値は 2.0 mg/kg であった。試験した最高用量の 10 mg/kg において血漿トリグリセリドレベルも有意に低下した。MTP 阻害の延長の効果を評価するために、標準飼料あるいは高脂肪飼料を与えたハムスターにロミタピドを 1 日 1、3 及び 6 mg/kg の用量で 3 週間まで投与した（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Feb[redacted]a）。いずれの飼料を与えたハムスターにおいても、投与後 1、2 及び 3 週に用量依存的有意な血漿 TC 低下作用を示した。しかしながら、高脂肪飼料を与えたハムスターにおける TC 低下作用の ED_{50} 値は、3 時点のいずれにおいても標準飼料ハムスターよりおよそ 50%低値であった。血漿 VLDL + LDL-C 及び HDL-C の用量依存的低下は、本試験を通じて血漿 TC に対する効果と同等であった。上述のように HepG2 細胞における apo AI 分泌阻害の ED_{50} が apo B 分泌阻害の ED_{50} の約 8000 倍高値であることから、HDL-C の低下は HDL 生成への直接作用によるものではないと推察される。興味深いことに MTP の機能サブユニットの欠損をきたす突然変異を伴う稀な代謝異常、無 β リポたん白血症（ABL）の患者では著明な HDL-C 低下が認められる（Rader, 1993 *JAMA*）。したがって、MTP 阻害が HDL-C を低下させることは予期されないことではない。血漿トリグリセリドの用量依存的低下は、投与 1 週ではいずれの飼料においても有意であったが、投与 2 及び 3 週ではばらつきが大きく有意ではなかった。

ハムスターにおける 10 mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回 7 日間の経口投与は、投与 3 及び 7 日において、血漿 TC 及びトリグリセリドを対照群に比して 85%を超えて低下させた（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Apr[redacted]c）。TC 及びトリグリセリドの回復は、最終投与後それぞれ 48 時間及び 72 時間後に認められた。投与 3 及び 7 日において、組織中トリグリセリドレベルは、対照群に比しておよそ 3 倍（肝臓）あるいは 4 倍（小腸）増加した。肝臓及び小腸のトリグリセリドは、最終投与後 48 時間で対照群のレベルに回復した。

ホモ接合体 Watanabe heritable hyperlipidemic（WHHL）ウサギは、肝臓の低密度リポたん白（LDL）受容体活性が正常ウサギの 5%未満であり、著明な apo B 含有リポたん白の上昇を示す、ヒト HoFH の良好なモデルである。このウサギにおけるロミタピドの 14 日間投与による TC 低下作用の ED_{50} 値は 1.9 mg/kg であり、トリグリセリドは平行して低下した。1 日 10 mg/kg の 14 日間投与は、血漿 TC 及びトリグリセリドをそれぞれ 84～92%及び 60～90%低下させた（Wetterau, 1998 *Science*）。

標準飼料を与えたカニクイザルにおける 1.25、2.5 及び 5 mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回 14 日間の経口投与は、3 用量全てにおいて投与後 7 日及び 14 日の血漿 TC を有意に低下させ、ED_{50} 値は 2.1 mg/kg であった（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Oct[redacted]a）。用量依存的有意な血漿 VLDL + LDL-C 及び HDL-C の低下も観察された。血漿トリグリセリドレベルの有意な低下は投与後 7 日のみで観察されたが、おそらく対照群のバラツキに関連すると考えられた。用量依存的有意な血漿 ALT（対照群に比して<3.3 倍）及び AST（対照群に比して<1.7 倍）の上昇が観察された。高脂肪/高コレステロール飼料を与え 4 週間馴化させたカニクイザルは、標準飼料を与えたカニクイザルに比して血漿 TC 及び VLDL + LDL-C が 2～3 倍上昇したが、HDL-C 及びトリグリセリドは上昇しなかった。5 mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回 14 日間の経口投与は、血漿 TC 及び VLDL + LDL-C を有意に低下させた。トリグリセリドへの効果が観察されなかったのは対照群のばらつきによる可能性が考えられる（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Oct[redacted]b）。血漿 ALT 及び AST の上昇（対照群に比して≤3 倍）も観察された。飼料の違いの間に、測定したパラメータの投薬による変動の程度の特記すべき差異は認められなかった。

標準飼料を与えたカニクイザルを用いたもう一つの試験において、2.5 及び 5 mg/kg のロミタピドを 1 日 1 回 7 日間、経口投与した（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Nov[redacted]a）。投与 7 日の投与後 10 時間において、両用量で血漿トリグリセリドの有意な低下が観察された（≥153%）。しかしながら、投与 7 日の投与後 24 時間では、血漿トリグリセリドへの影響はなかった。このように、ロミタピドは血漿トリグリセリドの食後の上昇を抑制するが、その効果は血漿リポたん白への効果より一過性である。このことは、上述のサルの 2 試験において投与 7 日及び 14 日の血液サンプルを投与後 16 時間に採取したことが、

これら試験においてトリグリセリドへの効果がなかったことの要因であることを支持している。

要約すると、*in vitro* 試験においてロミタピドは MTP を介するトリグリセリド転送活性及び apo B 含有リポたん白分泌の強力な阻害剤であることが示された。*In vitro* の効力は *in vivo* において顕在化し、ロミタピドがマウス、ラット、ハムスター及びサルにおいて高度に効果的な脂質低下剤であることが示された。MTP の阻害とそれに続く血漿脂質低下は、中性脂質の肝臓及び小腸への可逆的な蓄積を来たした。ロミタピドは薬理試験において良好な忍容性を示した。血漿トランスアミナーゼの上昇は対照群の 3 倍以内に限定されており、ABL 患者においてもトランスアミナーゼの上昇が認められている（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）ように、MTP 阻害の二次的な影響であろう。

2.2 副次的薬理試験

ラットにおける 125 及び 250 mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回の投与は、非特異的な毒性（例えば、おそらく血漿中ビタミン K レベルの変化を介した血液凝固時間の延長）を代表とする毒性を来たした（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-May[redacted]c）。ラットにおける同じ投与量のもう一つの 14 日試験において、ビタミン K の補充は非補充下ラットにおいて観察された凝固時間の延長を完全に回復させた。

ロミタピドは、予期されるように野生型マウス（C57BL6）及びヒト化 LDL 受容体欠損マウスモデル（コレステロールエステル転送たん白［CETP］及びヒト apo AI 導入 LAHB マウス）において血漿脂質を低下させ、血漿 TC、トリグリセリド、HDL-C、apo B は、1.5 あるいは 3 mg/kg でおよそ 75%、1 mg/kg で 50%低下した（M2.6.3、表 1－1、AEGR-733PC0010）。LDLR ヘテロ欠損、apobec ホモ欠損、ヒトアポリポたん白 B トランスジェニック（LAHB）マウスの 0.5～3 mg/kg 投与群の肝臓中トリグリセリドレベルは、対照群に比して 3～5 倍増加したが、肝臓中 TC レベルは増加しなかった。次に野生型、LAHB 及び数種類のノックアウトマウスモデル（ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ［DGAT］1 及び 2［後者はステアリン酸-CoA 不飽和化酵素（SCD）-1 ノックアウトによる; DGAT 及び SCD-1 はトリグリセリドを含む脂質の生合成に関与する酵素］）にロミタピド 1 mg/kg を投与した。DGAT2 が触媒するトリグリセリド合成のノックアウトはロミタピドによる脂肪肝を改善した。一方、肝臓への脂肪酸流入の低下、あるいは、コレステロール吸収の低下は効果がなかった。さらに、これらの治療法はいずれも HDL-C の低下を抑制しなかった。先に述べたように、HDL-C の低下は、ロミタピドによる MTP 阻害に関連しているが、ロミタピドの apo AI への直接作用ではないと推察される。

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 一般薬理試験において臨床用量より高い用量で試験した際、ロミタピドは活動量、体温及び行動に影響せず、CNS、呼吸系、心血管系、腎臓及び胃腸管系のパラメータに軽度な影響を及ぼすに過ぎなかった（M2.6.3、表 1－1、[redacted]-Nov[redacted]a）。マウス及びラットの CNS 試験における 3～100 mg/kg の範囲のロミタピドの経口投与では、投与に関連した一過性の自発運動量及びマウスにおける酢酸誘発痛覚反応の低下以外に、行動の変化は観察されなかった。マウスにおいて 100 mg/kg では胃腸管運動が抑制されたが、30 mg/kg では抑制されなかった。しかしながら、60 ng/mL の濃度（日本人における 60 mg での最高血漿中濃度［C_{max}］の約 2 倍高濃度）において、ウサギ及びモルモットの単離回腸標本における収縮及び運動への毒性は観察されなかった。イヌにおける心血管系及び呼吸系の評価において、20 mg/kg のロミタピドの静脈内投与は、呼吸数増加、血圧、心拍数及び大腿動脈血流量の減少、心電図（ECG）の T 波振幅の増加を含む一般的な一過性の作用を示した。0.8、1.8 及び 4 mg/kg の単回静脈内投与の影響は観察されなかった。ロミタピドの 4 及び 20 mg/kg での全身曝露（血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］）は、イヌの単回静脈内投与の結果に基づいて、ヒトの 60 mg/kg のそれぞれ 30 倍及び 140 倍と推定されている（M2.6.5、表 3－1、[redacted]-910056234）。ラットにおける 3～100 mg/kg の範囲のロミタピドの投与は、投与後 3 及び 6 時間に記録した尿量及び電解質を減少させたが、投与量との関連は認められなかった。

各種受容体及びイオンチャネルへのリガンド結合に対するロミタピドの作用の *in vitro* 評価において、セロトニン 5HT1 及び 5HT2 受容体、非選択的 sigma 受容体、並びに Type 2 ナトリウムチャネルへの放射性リガンド結合に対する有意な阻害が示された（M2.6.3、表 4－1、[redacted]-May[redacted]b）。IC_{50} 値は≥0.3 µmol/L であり、MTP 阻害に対して 600 倍以上の選択性を示した。ヒトの 60 mg 投与時の予測 C_{max} に比して、これらの IC_{50} 値は 40 倍以上高い値であった。

要約すると、ラットにおける凝固パラメータの増加はビタミン K 補充により予防された。凝固傷害は、ロミタピドを投与したマウス、ハムスター、イヌ、サルあるいはヒトでは観察されなかったことから、ラット固有であることが判っている。げっ歯類及びイヌにおける一連の一般薬理試験において、ロミタピドを推奨用量でヒトに投与する上で、安全性上の重要な問題は認められなかった。このことは、これまでの臨床試験において立証されている（M2.7.4 参照）。

2.3 安全性薬理試験

[redacted]は非 GLP 安全性薬理試験を、Aegerion は GLP に準拠した CNS 及び hERG 安全性薬理試験を実施した。後者の試験は、適切な ICH ガイドライン（ICH S7A 及び S7B）に従って実施した。ロミタピドの GLP に準拠した呼吸系及び心血管系（*in vivo*）薬理試験を実

施しなかった。臨床試験においてこれらの臓器系に安全性の問題が認められなかったことより、安全性の観点から重要でないことが判った。さらに、hERG 試験の結果（AEGR-733PC0019）から、ロミタピド並びに M1 及び M3 代謝物の治療濃度における安全性の問題が示唆されておらず、治療量あるいは治療量を超えるレベルのロミタピドに曝露された 50 例の患者での QT 評価試験において薬剤に関連した変化が認められなかった（AEGR-733-011）。

ラットにおける 150 mg/kg のロミタピドの単回経口投与は、一般行動検査において毒性を示さなかった（M2.6.3、表 4－1、[redacted]-May[redacted]b）。測定系を装着した正常血圧ラットにおける同用量のロミタピドの単回経口投与は、投与後 1、4 及び 24 時間の観察で平均血圧に有意な作用を示さなかった。投与後 24 時間の心拍数の軽度低下（対照群に比して 18%）が、唯一観察された心血管系の作用であった。

ラットにおける GLP 準拠の安全性薬理試験は、総合的な行動及び生理学的状態へのロミタピドの作用を評価するために Irwin 試験（Irwin, 1968 *Psychopharmacologia*）を用いて実施した（M2.6.3、表 4－1、AEGR-733PC0017）。1、30 及び 100 mg/kg のロミタピドの単回経口投与を、媒体及びクロルプロマジン（陽性対照、10 mg/kg）と比較した。いずれの用量のロミタピド投与も毒性を示さなかった。

GLP 準拠の hERG 試験において、ロミタピド、M1 及び M3 のカリウムチャネル電流阻害の IC_{50} 値は≥1.7 μmol/L であった（M2.6.3、表 4－1、AEGR-733PC0019）。これは日本人の 60 mg 投与時の予測 C_{max} に比して、約 40 倍の値であった。

安全性薬理試験の結果は、さらに、ロミタピドの臨床試験において呼吸系及び心血管系の安全性上の徴候は示されていない（M2.7.4、2 項、4.2 及び 4.3 参照）。

3. 薬物動態試験

3.1 薬物動態試験概略

ロミタピドの単回投与薬物動態及び代謝試験は、ラット、イヌ及びサルで実施した（M2.6.5、表 1—1 参照）。全ての投与量は、遊離塩基換算した。血漿中ロミタピド及び主要代謝物濃度は、LC/MS/MS を使用して測定した。静脈内及び経口投与薬物動態で使用した分析方法は、真度及び精度に関して適格であった。

ラット及びサルにはロミタピド塩酸塩が投与されたが､イヌにはロミタピドが投与され、また、イヌには液剤及びカプセル剤（ドライパウダー）の両方が投与された（M2.6.5、表 3—1、それぞれ[redacted]-910056240、[redacted]-910056239 及び[redacted]-910056234）。

ロミタピドの薬物動態は、試験した全動物種で類似していた。ロミタピド経口投与後の血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）は、ラット及びイヌでそれぞれ 10.7 時間及び 13.6／11 時間（液剤／カプセル剤）で、サルに経口投与したときの $t_{1/2}$ は吸収遅延及びロミタピド濃度が低値であったため算出できなかった。静脈内投与したとき、ラット、イヌ及びサルの $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.5、9.1 及び 12.3 時間であった。静脈内投与後の分布容積は、ラット及びサルで大きく（それぞれ 14.4 及び 37.7 L/kg）、イヌで中等度（3.2 L/kg）であった。ロミタピド由来放射能は、99.5%以上の高い血漿たん白結合率にも関わらず容易に血漿から組織中に分布した（後述する）。

ラット及びサルにおけるロミタピドの血漿クリアランスは、消失の主要器官である肝臓の血漿流量にほぼ等しかった。イヌのクリアランスは、ラット及びサルより低値であった。ラット及びサルにおけるロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 21%及び 8%であり、イヌでは約 50%であった。BDC ラットのデータ（後述する）及び静脈内投与時の血漿中プロファイルに基づき、ラット及びサルの低いバイオアベイラビリティは消化管吸収の制限より初回通過効果に関係すると考えられた。

3.2 吸収

雄性 SD ラット（n = 6）（各体重約 300 g）は、投与 1 日前に頸静脈カニューレ処置された（[redacted]-910056240）。ラット（n = 3）にロミタピド塩酸塩 2.8 mg/kg（遊離塩基換算）を単回静脈内投与した。残りのラット（n = 3）には、ロミタピド塩酸塩 13.9 mg/kg（遊離塩基換算）を単回経口投与した。遊離塩基換算 2.8 mg/kg を単回静脈内投与後、血漿中濃度は低値であったが投与後 24 時間まで測定可能であり、そのときの平均値が 6.67 ng/mL であった。遊離塩基換算 13.9 mg/kg を単回経口投与後、血漿中濃度は投与後 24 時間まで測定可能であり、そのときの平均値が 13.5 ng/mL であった。平均滞留時間は

平均値が 14 時間で、C_{max} 及び T_{max} の平均値がそれぞれ 174 ng/mL 及び 0.83 時間であった。バイオアベイラビリティは 21.4%と算出された。

BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩の 13.9 mg/kg（遊離塩基換算）を投与した（[redacted]-910056235）。全組織中から回収した総放射能から糞及び消化管中放射能を差し引いた、^{3}H - ロミタピドの吸収率は平均値で 81.3%であった。

雄性ビーグル成犬（n = 4）にロミタピドの 3 種類の単回投与を、静脈内、経口液剤（PEG-400：水 = 25：75、v/v）及び経口ゼラチンカプセル剤（ロミタピドを賦形剤に添加）で実施した（[redacted]-910056234）。ビーグル犬は、経口ゼラチンカプセル剤及び液剤に含まれる 97～100 mg のロミタピドを投与された。ロミタピド濃度は、静脈内及び経口投与後 48 時間まで血漿中でおおむね定量可能であった。平均吸収時間の平均値は、経口液剤及びカプセル剤でそれぞれ 9.42 及び 13.5 時間であり、持続した経口吸収が示唆された。C_{max} 及び T_{max} は、559～663 ng/mL 及び 4～24 時間であった。バイオアベイラビリティは 47～53.8%と算出された。

カニクイザル（n = 3）において、ロミタピド塩酸塩 2.63 mg/kg（遊離塩基換算）の単回投与は大腿部静脈から急速投与した（[redacted]-910056239）。1 週間後、同じ動物にロミタピド塩酸塩の 16.5 mg/kg（遊離塩基換算で 16.5 mg/mL、1 mL/kg）を単回経口投与した。静脈内投与後の血漿中ロミタピド濃度は､低値であったが投与後 48 時間まで測定可能であり、そのときの平均値が 2.89 ng/mL であった。サルにおいて、ロミタピドの吸収は血漿中未変化体の C_{max} が投与後 4、8 及び 12 時間に到達（T_{max}）する遅延過程であった。C_{max} の平均値は 30 ng/mL であった。ロミタピドの経口投与時のバイオアベイラビリティは平均値で 7.9%であった。

3.3 分布

分子の両側を放射能標識した fluorene carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide 及び biphenyl carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide（M2.6.4、図 5―1）の混合物（1 : 1）を、雄性 Long Evans（LE）ラットに静脈内及び経口投与、並びに雄性 SD ラットに経口投与したとき、^{14}C - ロミタピド由来放射能は全身に広く分布した（M2.6.5、表 5―1、[redacted]-910059453 及び [redacted]-910059992）。LE ラットに静脈内及び経口投与したとき、^{14}C - ロミタピド由来放射能の最高濃度は全般的にそれぞれ投与後 1 時間（最初の採取時間）及び 6 時間であった。全般的に種々の組織への総放射能の累積曝露量は静脈内及び経口投与の両方で類似しており、肝臓 >肺 >副腎 >甲状腺 >脾臓 >骨髄 >眼球 >心臓 >骨格筋 >膀胱 >皮膚 >精巣 >脳の順であった（M2.6.4、表 4―4 及び表 4―5 参照）。

SD ラットに経口投与したとき、^{14}C - ロミタピド由来放射能の最高濃度は投与後 12 時間（最初の採取時間）に観察され、上記 LE ラットと類似していた。唯一の例外は眼球で、LE ラットと比較すると SD ラットでは ^{14}C - ロミタピド由来放射能が低かった（LE ラットではハーダー腺、虹彩及び網膜色素上皮に、これに対して SD ラットではハーダー腺のみに放射能が関係することが眼球オートラジオグラフィーで示された）。LE ラットと同様に、SD ラットにおいて血液、脳及び血漿は低い放射能濃度を示した。

雄性 BDC ラット（n = 2）に ^{3}H - ロミタピド塩酸塩を単回経口投与後 24 時間に、胆汁、糞及び尿中に平均値でそれぞれ投与量の 64.9%、12.9%及び 3.0%が回収された（M2.6.5、表 3—1、[redacted]-910056235）。消化管及びカーカス中放射能は、それぞれ投与量の 4.7%及び 13.4%であった。肝臓中放射能は 3.1%であった。他の組織中放射能（腎臓、肺、心臓及び脳）は 0%（脳）～0.44%（肺）の範囲であった。投与した放射能の総回収率は平均値で 98.9%であった。全組織中から回収した総放射能から糞及び消化管中放射能を差し引いた、ラットにおける ^{3}H - ロミタピドの吸収率は平均値で 81.3%であった。胆汁及び尿中放射能は、ほぼ例外なく極性代謝物に由来した。未変化体は胆汁及び尿中放射能の 3%未満であった。

別のラット試験において、肝臓中ロミタピド濃度はロミタピド塩酸塩の単回経口投与後 0.5～8 時間の血漿中より約 200 倍高かった（M2.6.5、表 5—1、[redacted]-910056291）。これらの結果は、経口投与後のロミタピドの高い肝臓曝露を説明する。

3.3.1 たん白結合

In vitro 試験において、ロミタピドの血漿たん白結合はラット、イヌ、サル及びヒトで高かった（99.5～99.8%）（M2.6.5、表 6—1、[redacted]-910060036）。たん白結合は、250～5000 ng/mL のロミタピド濃度範囲内で血漿中薬物濃度に非依存的であった。この濃度範囲は臨床用量で達する血漿中ロミタピド濃度よりかなり高い（60 mg の定常状態での C_{max} は 5.4 ng/mL と推定、表 4－1 脚注参照）。血漿たん白へのロミタピドの結合率が>99.5%であること及び放射能標識したロミタピドの比放射能のため、低濃度は使用できなかった。ロミタピドの分布容積が大きいことから、ヒトでの高いたん白結合（99.8%）が血漿たん白結合部位からのロミタピドの置換による薬物相互作用を引き起こす可能性はないと考えられた。

3.4 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞試験の結果は、ロミタピドの主要代謝経路が酸化、N-脱アルキル化（主要代謝物 M1 及び M3）、それに続く更なる酸化及びグルクロン酸抱合を含むことを示唆した。M1 及び M3 に関して、初期の非臨床薬物動態試験で[redacted]社

がロミタピドの 3 代謝物 M1、M2 及び M3 を確認し、M1 及び M3 がロミタピド分子を 2 分割したものであることを確認した。

上述した *in vitro* 試験の肝細胞インキュベーション中で観察された結果と、ラット及びイヌに経口投与したときのロミタピドの主要代謝経路は類似していた（M2.6.5、表 9—2、AEGR-733PC0016 及び AEGR-733PC0013）。

3.5 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C - ロミタピド液剤（fluorene carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide 及び biphenyl carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide の 1 : 1 混合物）（M2.6.4、図 5—1）を単回経口投与したとき、放射能の大部分は糞中に排泄された（M2.6.5、表 13—1、AEGR-733PC0016 及び AEGR-733PC0013）。ロミタピドは、イヌにおいて主要な循環血中薬物由来成分であり、ラットにおいても顕著な循環血中成分であった。ラット血漿中から 9 種類、イヌ血漿中から 11 種類の代謝物が検出された（それぞれ投与量の約 3.15% 及び 10.5%）。ラット試験において、BDC ラット（n = 3）に ^{14}C - ロミタピドを投与したところ、投与後 48 時間までに投与量の 36.7%が胆汁中及び 49.9%が糞中から回収された。これらの結果は、記述の ^{3}H - ロミタピド塩酸塩を投与した BDC ラットによる[redacted]試験の結果（M2.6.5、表 3—1、[redacted]-910056235）と異なるが、2 試験間には標識核種、標識位置、投与液の溶媒及び試料採取時間の違いを含む相違点があった。

4. 毒性試験

ロミタピドの毒性は、包括的な安全性評価プログラムにおいて評価した（M2.6.6、表 1—1）。

重要な毒性試験は、適切な試験系及び試験デザインを用い、臨床開発及び製造販売承認申請をサポートするため、GLP 及び ICH ガイドラインに準拠し、[redacted]又は Aegerion で実施した。

4.1 単回投与毒性試験

GLP 単回経口投与毒性試験は、マウスでは 300～2400 mg/kg、ラットでは 0.1～2400 mg/kg の用量を設定して実施した（M2.6.7、表 8、[redacted]-96011 及び[redacted]-96010）。ロミタピドは、ラットでは 600 mg/kg、マウスでは 1200 mg/kg で良好な忍容性を示した（最大耐量）。致死量の閾値は、ラットでは 1200 mg/kg、マウスでは 2400 mg/kg であった。GLP 単回静脈内投与毒性試験は、マウス及びラットでは 12.5～50 mg/kg、イヌでは 0.05～5 mg/kg の用量を設定して実施した（M2.6.7、表 8、[redacted]-96035、[redacted]-96036 及び[redacted]-96041）。薬物投与に起因した変化は、ラットでは 12.5 mg/kg、マウスでは 25 mg/kg まで認められなかった。50 mg/kg では、ラット及びマウスにおいて明らかな毒性がみられた。イヌでは、一般状態の変化あるいは血圧低下が全用量でみられた。媒体の組成の 1 つに Tween-80 を使用したことから、Tween-80 をイヌに静脈内投与した際のヒスタミン誘発作用による二次的なものと考えられた。イヌに対する作用は、同じ媒体で 10 倍の投与容量をげっ歯類に投与しても一般状態の変化は認められていないことから、種特異的と考えられる。

4.2 反復投与毒性試験

4.2.1 まとめ

反復経口投与毒性試験は、マウスに 3 ヵ月間まで、ラットに 6 ヵ月間まで、イヌに 1 年間までの投与期間を設定して実施した。これら動物種は、新規化学物質の安全性評価に通常用いられている。ラット及びイヌにおける 2 週間静脈内投与毒性試験も実施した。重要な試験では TK 評価を行った。重要な試験は、GLP 及び ICH ガイドライン（ICH S4「動物を用いた慢性毒性試験の投与期間について［げっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験］」1998 年 9 月、ICH M3［R2］「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」2009 年 6 月、ICH S3A「トキシコキネティクス［毒性試験における全身的曝露の評価］に関するガイダンス」1994 年 10 月）に準拠して実施した。嗜好性試験又は探索試験は、GLP 試験のデザインを設定するものであることから、GLP に準拠せずに実施した。げっ歯類における 2 週間及び 1 ヵ月間の嗜好性試験並びに 3 ヵ月間用量設定試験は、げっ歯類がん原性試験の投与経路として混餌を予

定していることから、混餌投与により実施した。しかしながら、ラットがん原性試験においては、極く低い用量を必要とすることが明らかとなり、飼料に極く低い濃度の薬物を均一に調製し、投与することは難しいと考えられたため、混餌投与の計画は中止した。げっ歯類混餌投与試験の標的臓器は強制経口投与試験にも含まれ、ロミタピドの毒性はげっ歯類強制経口投与試験で完全に評価していることから、ここではマウス及びラットにおける混餌投与試験の考察は行わない。しかしながら、これらの試験は本資料中の他の項で考察している（M2.6.6、3.2 項、M2.6.6、3.3 項、M2.6.7、表 9、[redacted]-96042、[redacted]-96057 及び[redacted]-96058）。イヌ経口投与試験では、ロミタピド溶液（媒体：75% PEG-400）を充填したカプセルを投与した。げっ歯類強制経口投与試験では、ロミタピド溶液（媒体：75% PEG-400）を投与した。

ラット 6 ヵ月間試験の結果は、標的臓器の毒性評価に加えて、がん原性試験の用量設定に用いた。がん原性試験の用量設定の根拠は 4.4 項で考察している。

4.2.2 マウス

マウス 3 ヵ月間経口投与試験は、マウス 3 週間経口投与試験の結果に基づき（M2.6.7、表 9、[redacted]-96056 及び[redacted]-99008）、1.25、5、20 及び 80 mg/kg（1 日 1 回）の用量を設定して実施した。

この試験における主要な変化は、ロミタピドの MOA によるものとして、肝臓及び小腸における脂質性の空胞化の増加であり、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴っていた。この試験では、マウス 3 ヵ月間混餌投与試験（M2.6.6、3.2 項及び M2.6.7、6 項）でみられた変化に比べ、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量が高いにもかかわらず（80 mg/kg を経口投与した際の定常状態におけるロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の雌雄を統合した平均 AUC は、混餌投与の高用量 45 mg/kg のそれぞれ約 5 倍、3 倍、6 倍及び 5 倍であった）、肺胞組織球症や、血清 ALT 及び AST の上昇は認められなかった。

4.2.3 ラット

マウスと同様、主要な薬物投与に起因する変化は、肝臓及び小腸における脂質蓄積であり、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴っていた。肝臓と関連した他の変化として、血清 ALT 及びアルカリホスファターゼ（ALP）の極く軽度～軽度の上昇及び肝臓重量の増加がみられたが、肝臓の変性性変化との関連性は認められなかった。血清トランスアミナーゼの上昇及び肝臓重量の増加は、ABL 患者で通常みられる所見（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）であることから、ロミタピドの MOA による二次的

なものと考えられた。異型赤血球増加症はラット（及びイヌ）に共通してみられた変化である。末梢血の形態変化もまたABL患者で通常みられる所見（Rader, 1993 *JAMA*、Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）であることから、ロミタピドのMOAによる二次的なものと考えられた。ロミタピドの曝露量は、雌が雄の2～4倍高かった。この性差は、ラットにおける他の試験でもみられたが、他の動物種では認められなかった。性差の原因を検討するための試験は実施しなかった。

ラット1ヵ月間試験において、0.5及び5 mg/kgでは良好な忍容性を示したが、50 mg/kgでは明らかな毒性がみられた（ビタミンK吸収障害による二次的出血）（M2.6.7、表10、[redacted]-96003）。加えて、雄の血清ALT及びASTの極く軽度～軽度の上昇がみられた（ALT < AST、肝臓由来の酵素ではないことを示唆している）。雌で脾臓重量の増加及び子宮重量の減少がみられたが、肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。50 mg/kgの明らかな毒性用量では、肝臓の極く軽度～軽度の小葉中心性壊死がみられたが、血清トランスアミナーゼの上昇との関連性は認められなかった。休薬により、雌の肝臓における脂質性の空胞化は、発生頻度及び重症度が減少した。この変化を除き、薬物投与に起因する変化は回復性を示した。ロミタピドの曝露量は、雄よりも雌で高かった。ロミタピドの軽度蓄積もみられた。

ラット6ヵ月間試験（M2.6.7、表11、[redacted]-96024）は、ラット1ヵ月間試験の結果に基づき、0.02、0.2、2及び20 mg/kgの用量を設定して実施した。脂溶性ビタミンの吸収不良による影響を避けるため、対照群を含めて各群半数の動物は、ビタミンA、D、E及びKをロミタピドの投与初日、その後毎週、皮下投与した。ビタミン補給群の全用量で良好な忍容性を示した。ビタミン非補給群は、0.02、0.2及び2 mg/kgで良好な忍容性を示した。ビタミン補給群及び非補給群の差は、ロミタピドの同量（ビタミン非補給群の20 mg/kgで明らかな毒性がみられたことを除く）を投与した場合には認められなかった。この試験でも短期試験と同様の変化がみられた。追加変化として、≥0.2 mg/kgでは、肝臓の極く軽度～中等度の亜急性炎症及び極く軽度の単細胞壊死、肉眼的に多数部位の黄褐色肺、あるいは肺の多巣性組織球症がみられた。2及び20 mg/kg（ビタミン補給群）では、着目すべき変化として、血清ALTあるいはASTの極く軽度～軽度の上昇、血清ALPの軽度～中等度の上昇、血清たん白の極く軽度～軽度の減少がみられた（ロミタピドによる吸収不良と関連した変化と考えられる）。20 mg/kgでは、雌で脾臓重量の増加がみられた（肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった）。肝臓、肺及び小腸の透過型電子顕微鏡（TEM）検査では、光学顕微鏡による病理組織学的変化と一致した変化がみられた。肺の変化は、20 mg/kgの2匹のみの所見に基づき、リン脂質症と診断された。その後のげっ歯類を用いた試験において、肺における広範囲のTEM検査を行ったところ、この所見は確認できなかった。このことについて4.2.5.3項で詳細に考察する。

肝臓の炎症及び単細胞壊死は、血清トランスアミナーゼ又は ALP の上昇との関連性はないと考えられた。その理由として、平均 AST は概して平均 ALT より高く、ALT は雌の 2 mg/kg のみで上昇したこと、一方、肝臓の変化は≥ 0.2 mg/kg の雌雄でみられ、ALT、AST、あるいは ALP の高い一部の動物の肝臓ではこれらの変化は認められなかったことが挙げられた。また、肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死は、ロミタピドのより高い用量（6 ヵ月間試験においてこれらの変化がみられた閾値における曝露量よりも高い用量、雄の 1.7 及び 7.5 mg/kg、雌の 0.35 及び 2 mg/kg）を用いたラット 2 年間がん原性試験では認められなかった。1 ヵ月間及び 6 ヵ月間のラット試験に用いたロミタピドの用量とヒトの最大治療量 60 mg の全身曝露量比（定常状態における平均 C_{max} 及び AUC）を表 4－1 に示す。この試験では、代謝物 M3、M1 及び M2 の TK 評価も行った。曝露データは、M2.6.7、表 4、5 及び 6 にそれぞれ示す。ロミタピド 2 mg/kg によるラット 6 ヵ月間検討試験の結果（M2.6.6、8.7.2 項）において、肺及び肝臓中ロミタピドのレベルは血漿中よりも何倍も高かったことから、ロミタピドはこれら臓器における変化と関連するものと考えられる。無影響量（NOEL）は 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間のラット試験では求められなかったが、無毒性量（NOAEL）は低用量のそれぞれ 0.5 及び 0.02 mg/kg であった。これら用量及び高用量では、ロミタピドによる MTP 阻害作用と一致した変化が概してみられた。

表 4－1 定常状態における平均 C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng•hr/mL）に基づく、ロミタピド[a]のラット曝露量とヒト（60 mg 投与）曝露量の比較

投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）（雄／雌）	C_{max} 曝露量比（雄／雌）	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）（雄／雌）	AUC_{24hr} 曝露量比（雄／雌）
0.02（6 ヵ月、NOAEL）	13.2、0.5[b]／2.2	< 1、< 1／< 1	53.2、6.7[b]／28	< 1／< 1
0.2	3.3／3.6	< 1／< 1	22／74	< 1／< 1
0.5（1 ヵ月、NOAEL）	3.8／8.9	< 1／< 1	48／163	< 1／< 1
2	11／31.9	< 1／1.1	134／614	< 1／1.6
5	75／49	2.5／1.7	366／849	< 1／2.2
20	82.9／195	2.8／6.6	1200／3778	3.1／9.7
50	NA	NA	NA	NA

注記：日本人にロミタピドを 60 mg 投与した場合の定常状態 C_{max} 及び AUC_{24hr} は、それぞれ 29.6 ng/mL 及び 388 ng•hr/mL であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。6 ヵ月間試験の M3 における平均定常状態の全身曝露量（AUC）は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合の曝露量（M3 = 1640 ng•hr/mL、5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-6）に比較して、NOAEL における<1 倍から 20 mg/kg 投与時の 18 倍ほどの開きがある。NA: 死亡により該当データなし。

[a] 1 ヵ月間試験[redacted]-96003 における 0.5、5 及び 50 mg/kg の 1 ヵ月間投与後、6 ヵ月間試験[redacted]-96024 における 0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg の 6 ヵ月間投与後。6 ヵ月間試験では、ビタミン補給群と非補給群の間に顕著な差が認められなかったことから、両群のラット曝露量の平均値を示す（20 mg/kg はビタミン補給群のデータのみ）。

[b] 極く低い用量 0.02 mg/kg を投与した雄ラットでは、ビタミン補給群及び非補給群の C_{max} 及び AUC が異なっていたため、両方の値を表に示す。

0.1、1 及び 10 mg/kg の用量を用いたロミタピドによるラット 2 週間静脈内投与試験の結果は、ラット経口投与試験と概して一致していた。尾の注射部位では、用量依存的な刺激性もみられた（M2.6.7、表 12、[redacted]-96209）。

4.2.4 イヌ

ロミタピドの毒性を評価するため、一連のイヌ経口（カプセル）投与毒性試験を実施した。最初の 1 ヵ月間試験において、全用量（0.02～20 mg/kg）は良好な忍容性を示し、0.02 mg/kg は NOAEL と考えられた（M2.6.7、表 13、[redacted]-96004）。高用量では、ロミタピドの薬力学（PD）に関連した変化がみられた。ラットと比べ興味深いことに、肝臓での脂質性の空胞化は、雌のみでみられ、重症度は高用量においても極く軽度であった。ラットでは雌雄にこの変化がみられ、重症度は雄の極く軽度～雌の重度であった。この差は、イヌの高用量におけるロミタピドの曝露量はラットの高用量の曝露量をはるかに超え、両動物種において肝臓中ロミタピドのレベルは血漿中よりもかなり高いことから、ロミタピドの全身曝露量との関連性はないと考えられた。着目すべき追加変化として、2 及び 20 mg/kg では、体重の極く軽度～軽度の低下、摂餌量の軽度～中等度の減少、血圧及び心拍数の極く軽度～中等度の低下がみられた。さらに、血清 ALT 及び AST の軽度～重度の上昇、肝細胞の極く軽度の単細胞壊死がみられ、これらは関連した変化と考えられた。ロミタピドの MOA に基づき、脂質の吸収不良によるカロリー摂取量減少の代

償として、摂餌量増加（この試験でみられた減少よりも）が考えられたが、20 mg/kg では、摂餌量減少や、体重低下（約 10%）もみられたことから、イヌにおける MTD 又はそれに近い用量と考えられた。血圧及び心拍数の低下は、吸収不良の可能性以外、明確な説明はできないが、どちらも対照群と有意差が認められない程度の変化であった。ラット 1 ヵ月間試験と同様、この試験でも、ロミタピドの蓄積がみられたが、性差は概して認められなかった。雌雄を統合したロミタピドの平均 AUC は、投与 28 日の 0.2、2 及び 20 mg/kg では、それぞれ投与 1 日の 3.9 倍、2 倍及び 1.5 倍であった。

イヌ 6 ヵ月間試験（M2.6.7、表 14、[redacted]-96025）は、イヌ 1 ヵ月間試験の結果に基づき、0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg の用量を設定して実施した。脂溶性ビタミンの吸収不良による影響を避けるため、対照群を含めて各群半数の動物は、ビタミン A、D、E 及び K をロミタピドの投与初日に、その後毎週、皮下投与した。ビタミン補給群及び非補給群とも、全用量は良好な忍容性を示した。ビタミン補給群及び非補給群の差異は、ロミタピドの同量を投与した場合には認められなかった。この試験でも短期試験と同様の変化がみられた。追加変化として、1 及び 10 mg/kg では、中等度の体重低下、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の極く軽度～中等度の減少、血小板数の極く軽度～軽度の増加、腸間膜リンパ節マクロファージにおける極く軽度～軽度の脂質性の空胞化がみられた。さらに、10 mg/kg では、軽度の赤血球不同症、血漿フィブリノーゲンの軽度の増加、精細管の軽度～中等度の変性（雄 4 匹中 2 匹）がみられた。肝臓及び小腸の TEM 検査では、光学顕微鏡による病理組織学的変化と一致した変化がみられ、脂肪滴の存在を確認した。肝細胞の単細胞壊死は、6 ヵ月間試験におけるロミタピドの全身曝露量が 1 ヵ月間試験においてこの変化がみられた閾値の 2 mg/kg よりも高い曝露量であったにもかかわらず、この変化は認められなかった。貧血は ABL 患者でみられている（Rader, 1993 *JAMA*、Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。貧血の明確な原因は分からないが、この変化もロミタピドによる MTP 阻害作用と関連していると考えられる。血漿フィブリノーゲン及び血小板数の増加は、ビタミン注射の投与部位の炎症による二次的なものと考えられた。腸間膜リンパ節における脂質性の空胞化は、これらリンパ節は腸部分に排出することから、小腸における脂質性の空胞化と関連した変化と考えられた。精巣変性は、ロミタピド投与によるイヌにおける新たな変化であったが、高用量のみでみられ、投与 27 週のロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して約 37 倍であった。1 ヵ月間試験と同様、血圧及び心拍数の低下がみられた（1 及び 10 mg/kg）。これらの用量では体重低下及び貧血がみられていることから、これらが心血管系に影響を及ぼしていると考えられた。1 及び 10 mg/kg の体重低下（それぞれ対照群の約 6～17%）は、摂餌量への明らかな影響が認められなかったことから、ロミタピドの MOA による二次的なものと考えられたが、高用量の低下レベルはイヌ長期試

験においては生存できないものであった。ラットと同様、肺及び肝臓中ロミタピドレベルは血漿中よりも高かったが、これらの臓器に影響は認められなかった。

イヌ 1 年間試験（M2.6.7、表 15、[redacted]-97057）は、イヌ 6 ヵ月間試験の結果に基づき、0.05、0.5 及び 5 mg/kg の用量を設定して実施した。6 ヵ月間試験の結果に基づき、ビタミン補給は行わなかった。全用量が良好な忍容性を示した。この試験でも、1 及び 6 ヵ月間試験と同様の変化がみられた（小腸における脂質性の空胞化、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少）。追加変化として、全用量において、眼漏、軟便あるいは粘液状便（0.5 及び 5 mg/kg では時折白色）がみられた。これら変化は、ロミタピド（及び代謝物 M1、M2 及び M3）の全身曝露量がより高い（1 年間試験のこれら変化の閾値量に比べ）他のイヌ反復投与試験では認められなかった。5 mg/kg では、自発運動の抑制が時折、そのほとんどが投与時にみられた。この変化も、ロミタピド及び代謝物の全身曝露量がより高い（この試験の 5 mg/kg の曝露量に比べ）他のイヌ反復投与試験では認められなかった。血圧及び心拍数の低下もみられたが（5 mg/kg のみ）、吸収不良（体重及び体重増加量の減少、対照群の約-13～-14%［投与終了時］）あるいは貧血と関連した変化と考えられた。貧血は、雌で網赤血球百分率の増加、雌雄で平均赤血球容積（MCV）の増加、雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少と関連した変化であった。これらのデータは貧血に対する再生反応を示唆している（少なくとも雌）。雌で血清 AST のみが極く軽度に上昇した。全体として、この試験では、MTP 阻害作用と関連性のない意味のある薬物投与に起因する変化は認められなかった。雌雄を統合したロミタピド 5 mg/kg の平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 11 倍であった。

1 ヵ月間、6 ヵ月間及び 1 年間のイヌ試験におけるロミタピドの用量とヒトの最大治療量 60 mg の全身曝露量比（定常状態における平均 C_{max} 及び AUC）を表 4－2 に示す。6 ヵ月間及び 1 年間試験では、代謝物 M1、M2 及び M3 の TK 評価も行った。AUC は、M2.6.7、表 4、5 及び 6 に示す。AUC 及び C_{max} は、M2.6.7 の個別試験の項に示す。ラットと同様、NOEL は 6 ヵ月間及び 1 年間のイヌ試験では求められなかったが、これらの試験では弱い用量反応性がみられた。6 ヵ月間試験の 0.1 mg/kg（NOAEL）～10 mg/kg、1 年間試験の< 0.05 mg/kg（NOAEL）～5 mg/kg の変化として、ロミタピドの MOA に関連した変化（MTP 阻害作用）、又は極く軽度～軽度の変化（1 年間試験では、0.5 及び 5 mg/kg の尿 pH の極く軽度な低下、雄の 5 mg/kg の血小板数の軽度増加、5 mg/kg の血清カルシウムの極く軽度～軽度の減少）がみられた。

表 4－2 定常状態における雌雄を統合した平均 C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng•hr/mL）に基づく、ロミタピド[a]のイヌ曝露量とヒト（60 mg 投与）曝露量の比較

投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）	C_{max} 曝露量比	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）	AUC_{24hr} 曝露量比
0.01	5.3	< 1	72[b]	< 1
0.02（1 ヵ月、NOAEL）	BLQ	NA	BLQ	NA
0.05	0.6	< 1	11	< 1
0.1（6 ヵ月、NOAEL）	12.7	< 1	117	< 1
0.2	8.1	< 1	78	< 1
0.5	19	< 1	238	< 1
1	160	5.4	1661[c]	4.3
2	186	6.3	2593	6.7
5	318	10.7	4146	10.7
10	885	29.9	13340	34.4
20	1036	35	15938	41.1

BLQ：定量限界未満、NA：該当データなし

注記：日本人に 60 mg を投与した場合の定常状態 C_{max} 及び AUC_{24hr} は、それぞれ 29.6 ng/mL 及び 388 ng•hr/mL であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。6 ヵ月間試験及び 1 年間試験の M3 における平均定常状態の全身曝露量（AUC）は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合の曝露量（M3 = 1640 ng•hr/mL、5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-6）に比較して、それぞれ NOAEL における<1 倍から 10 mg/kg 投与時の 1 倍及び 0.05 mg/kg における<1 倍から 5 mg/kg 投与時の< 1 倍であった。

[a] 1 ヵ月間試験[redacted]-96004 における 1 ヵ月間投与後、6 ヵ月間試験[redacted]-96025 における 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg の投与 27 週、1 年間試験[redacted]-97057 における 0.05、0.5 及び 5 mg/kg の投与 49 週。6 ヵ月間試験の 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg は、特に断りのない限り、雌雄、ビタミン補給群及び非補給群を統合した。

[b] 雌のみ。雄では値が低いため、この非常に低い用量では採用しなかった。

[c] ビタミン補給群のデータ。非補給群の値は採用しなかった。

ロミタピド 0.05、0.5 及び 5 mg/kg の用量を用いたイヌ 2 週間静脈内投与試験では、全用量において、一般状態の変化がみられたが（M2.6.7、表 16、[redacted]-96331）、Tween-80 を含む媒体の大量投与に起因するものであった（ロミタピド［同用量］によるイヌ単回静脈内投与試験でも同様な結果が得られた［M2.6.7、表 8、[redacted]-96041］）。ロミタピドの MOA に関連した変化が全用量でみられ、注射部位の血管損傷が 5 mg/kg でみられた。

4.2.5 反復投与毒性試験における標的臓器

先述したように、肝臓及び小腸が共通の標的臓器であった。肺もげっ歯類（多くはラット）の標的臓器であった。精巣は、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量が高い場合のイヌにおける標的臓器であった。ロミタピド及び代謝物レベルの差異は、イヌにおける肝臓の変化（脂質沈着以外）及び肺組織球症の閾値がラットよりも高かったように、動物種差との関連性はないと考えられた。

4.2.5.1 肝臓

肝臓の主要な変化は脂質性の空胞化であった。先に考察したように、これはロミタピドの MOA による二次的なものである。空胞化は、ロミタピド及び代謝物の全身曝露量がラットよりもイヌで高いにもかかわらず、ラットの方が大きかった。肝臓中ロミタピドのレベルは、ラットがイヌよりも高く、ラットの≥ 2 mg/kg におけるこの変化の重症度増加に役割を果たしていると考えられる。肝臓重量増加は脂質性の空胞化を多くの場合伴っていた。亜急性炎症及び単細胞壊死はラット 6 ヵ月間試験の≥ 0.2 mg/kg でみられた（[redacted]-96024）。マウスの 3 ヵ月間試験、イヌの 1 ヵ月間、6 ヵ月間及び 1 年間試験では、血漿中あるいは肝臓中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 は、ラットでみられた亜急性炎症の閾値における曝露量よりも高かったが、この変化は認められていないことから、肝臓の亜急性炎症はラット特異的と考えられた。したがって、この変化がヒトと関連するのか疑わしいと考えられる。肝臓の単細胞壊死はイヌの 1 ヵ月間試験ではみられたが、イヌの 6 ヵ月間及び 1 年間並びにラットの 2 年間試験ではこの変化は認められておらず、血漿中あるいは肝臓中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 はラットでみられたこの変化の閾値における曝露量を超えていた。イヌの 1 ヵ月間試験を除き、概して血清 ALT 上昇と肝臓の病理組織学的変化との明らかな関連性は認められなかった。それ故、血清トランスアミナーゼ上昇は MTP 阻害作用の下流効果の結果によるものと考えられる。そのような増加は ABL 患者でも多くみられている（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。

4.2.5.2 小腸

小腸の変化は、試験に使用した動物種の吸収上皮細胞における脂質性の空胞化に限定されていた（ロミタピドの MOA と一致）。

4.2.5.3 肺

肺胞組織球症は、ロミタピドによる反復投与毒性試験において、マウスでは痕跡～極く軽度、ラットでは極く軽度～重度でみられたが、イヌでは認められなかった。げっ歯類の肺胞組織球症はリン脂質症と考えられた。この所見は、主にロミタピド投与のラット 4 匹の肺における超微細構造の評価に基づいた（[redacted]-96024 試験の明らかな毒性用量 20 mg/kg の 2 匹、[redacted]-97027 試験の 2 mg/kg の 2 匹）。さらに、肺リン脂質症の TEM を用いた検査では、ラット 3 ヵ月間検討試験（AEGR-733PC0008）において 4 mg/kg までを投与したラット 40 匹、マウスがん原性試験（AEGR-733PC0003）において 45 mg/kg までを投与したマウス 100 匹を用い、げっ歯類の肺 TEM 像の解釈に精通した有資格獣医病理学者により評価された。結論としてリン脂質症は認められなかった（リン脂質症の特徴とされるリソソーム内にみられる高電子密度の同心円層板状構造物の増加は認め

られなかった［Nonoyama, 2008 *J Toxicol Pathol*、Reasor, 2006 *Expert Opin Drug Saf*］）。光学顕微鏡でみられた組織球症は、肺胞マクロファージの細胞質における中性脂肪の過剰な蓄積を反映し、ロミタピドの MOA に一致すると結論された。

興味深いことに、げっ歯類の組織球症の発現は一定のパターンを示さなかった。マウスにおけるこの変化は、ロミタピドによる混餌投与試験（3 ヵ月間、2 年間）でみられたが、混餌投与に比べ、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の平均全身曝露量は、強制経口投与の方が高いにもかかわらず、3 ヵ月間強制経口投与試験では認められなかった。別の 6 ヵ月間経口投与試験では、ロミタピド 2 mg/kg を投与したラットにおいて、1 回目の試験（[redacted]-96024）ではほとんど極く軽度の組織球症が動物の 55%にみられたが、2 回目の試験（[redacted]-97027）では軽度の組織球症が動物の 16%にみられたに過ぎなかった。さらに、ラット強制経口投与検討試験では、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の AUC_{24hr} は、それぞれ、定量限界未満（BLQ）～約 1500、3530、186 及び 2405 ng•hr/mL であり、肺組織球症の発生頻度及び重症度に顕著な差は認められなかった。イヌでは、全身及び肺中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 は、ラットの肺胞組織球症の閾値量における曝露量よりも高かったが、肺組織球症は認められなかった。これらの違いは、げっ歯類の肺胞組織球症は、ロミタピドの肺における非全身曝露の結果であることを示唆している（混餌飼料のエアロゾル化、媒体 75% PEG-400 の粘性による強制経口投与中の肺への直接吸入）。さらに、ラット肺 MTP 量増加は、ヒトを含む他の動物種に比べ（M2.6.7、表 29、[redacted]-910065346）、肺胞組織球症に対するラットの感受性を高めていることが考えられる。組織球症は、肺胞マクロファージ機能におけるいずれの影響とも関連性は認められなかった。全体として、肺胞組織球症は、げっ歯類特異的な変化（多くはラット）であり、ヒトの安全性に対し問題にならないと考えられる。肺胞組織球症がみられたラット強制経口投与試験の最高用量 20 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄では 3.1 倍、雌では 9.7 倍であった。

4.2.5.4 精巣

イヌの精巣は、ロミタピド及び代謝物の平均全身曝露量が高い場合（日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して約 37 倍）の標的臓器であった。ロミタピド 10 mg/kg を 6 ヵ月間投与した雄 4 匹中 2 匹に精細管の軽度～中等度の変性がみられた。これらイヌにおけるロミタピドの AUC_{24hr} は、投与終了時では、それぞれ 20,776 及び 13,493 ng•hr/mL であった（中等度の変性がみられたイヌの AUC が最高にはならなかった）。この用量において、精巣変性がみられない他の 2 匹の AUC_{24hr} は 10,977 及び 11,613 ng•hr/mL であった。イヌ 1 ヵ月間試験で精巣変性がみられない 20 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露

量は、6 ヵ月試験で変化のみられたイヌ（AUC_{24hr} = 11,625、20,225、29,396 ng•hr/mL）と等しいか又は高かった。したがって、投与期間は精巣に影響を及ぼす要因の 1 つと考えられる。精巣変性は、イヌ 1 年間試験では、ロミタピドの高用量 5 mg/kg における AUC_{24hr} が投与終了時に≤ 7426 ng•hr/mL であったが、認められなかった。全体として、これらの結果は、1 年間試験においてこの変化の NOEL におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg を投与した場合の曝露量に比較して 11.4 倍であることから、精巣変性がヒトの安全性に対し問題にならないことを示唆している。

4.3 遺伝毒性試験

ロミタピドの遺伝毒性は、試験システムが確立され、バリデートされた *in vitro* 及び *in vivo* バッテリー試験により評価した（M2.6.7、表 17、18 及び 19、[redacted]-96330、[redacted]-96686、及び[redacted]-96629）。バッテリー試験はオプション 1（ICH S2［R1］「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」2011 年 11 月）に一致し、個々の試験デザインは ICH ガイドライン（ICH S2［R1］、ICH M3［R2］「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」2009 年 6 月）に準拠した。実施した全ての重要な試験は GLP に準拠した。GLP *in vitro* 試験は、代謝活性化（Aroclor 1254 誘導ラット肝酵素［肝臓ホモジネートミトコンドリア亜分画、S-9］）の存在下又は非存在下で実施した。

ロミタピドは、細胞毒性がみられる用量まで試験したが、Ames 試験ではいずれの試験菌株においても突然変異誘発作用は認められなかった。Ames 試験は、ネズミチフス菌では 250 µg/plate、大腸菌 WP2 uvrA では 500 µg/plate の最高用量まで試験した。染色体異常試験は、4 µg/mL（S-9 非存在下 24 時間処理）及び 8 µg/mL（S-9 存在下 5 時間処理）の最高濃度まで試験した。

ロミタピドは、ラット小核試験において、10～1000 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間経口投与した結果、1000 mg/kg では毒性兆候と雄 1 匹の死亡がみられ、さらに、雌の全用量では極く軽度の骨髄毒性がみられたが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

これらの試験結果に基づき、ロミタピドは、遺伝毒性物質ではないことから、ヒトに対して遺伝毒性リスクはないと考えられる。

4.4 がん原性試験

4.4.1 まとめ

CD-1 マウス及び SD ラットにおけるがん原性試験は、ICH ガイドライン（ICH S1A「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」1995 年 11 月、ICH S1B「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」1997 年 7 月、ICH S1C［R2］

「医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス」2002 年 3 月、ICH M3［R2］「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」2009 年 6 月）及び GLP に準拠して実施した。CD-1 マウス及び SD ラットは、がん原性試験に汎用されており、がん原性用量設定試験あるいはロミタピドによる重要な反復投与毒性試験においても同系統の動物を用いた。がん原性試験は、適切にデザインされ、全用量の曝露証明も行った。データ解析において、腫瘍発生頻度の群間比較は、Peto and Pike の方法（Peto, 1980 *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum Suppl*）を用い、死亡時期及び死因を調整し、検定した。通常みられる腫瘍では $P < 0.005$、稀な腫瘍では $P < 0.025$ の場合、正の線形傾向は統計的に有意であると判断した。通常みられる腫瘍（発生頻度> 1%）及び稀な腫瘍（発生頻度< 1%）の区別は、今回の試験あるいは対照群における腫瘍発生頻度の背景データに基づいた。Peto 検定が有意な傾向を示した場合、検定は有意差の認められない用量を求めるために更に行った（高用量群の全データを削除したデータセットで Peto 検定を行う）。これらの手順は、FDA 医薬品評価研究センター（CDER）産業界のための「医薬品のがん原性試験における統計学的側面に関するガイダンス（案）」（2001 年 5 月）に準拠している。

がん原性試験の用量は、ICH S1C（R2）に基づいて設定した。特に、ロミタピドは遺伝毒性を示さないことから、高用量は、ロミタピドの全身曝露量がこの時点で予測されるヒト 1 日高用量における曝露量の 25 倍に相当する用量を設定した。マウスにおける 45 及び 7.5 mg/kg は、それぞれ HoFH 患者 80 mg 及び非 HoFH 患者 10 mg の用量をサポートするために設定した。ラットにおける雄の 7.5 mg/kg、雌の 2 mg/kg の用量は、非 HoFH 患者 10 mg の用量をサポートするために設定した。米国 FDA はこれら用量設定に同意した。

4.4.2 マウス

マウスがん原性試験では、ロミタピドは、0.3、1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg の用量（1 日平均）を混餌投与した（M2.6.7、表 20、AEGR-733PC0003）。TK は、別群として設定し、6 ヵ月間投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は、用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では< 1 倍、< 1 倍、2 倍、4.7 倍及び 13.7 倍、雌では< 1 倍、< 1 倍、1.7 倍、4 倍及び 13.8 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では< 1 倍、< 1 倍、1.5 倍、3.7 倍及び 11 倍、雌では< 1 倍、< 1 倍、< 1 倍、2.6 倍及び 6.4 倍であった。対照群と比較した死亡率増加に基づき、雄の 45 mg/kg は MTD を超えていると考えられたため、この群の雄を投与 99 週で安楽殺した。全群の雌を対照群の生存雌動物数が 15 匹に達した

時点、投与 100 週で安楽殺した。米国 FDA はこれらを承認した。規制ガイダンスに従い、これら時点の生存率は、ロミタピドのがん原性を評価する上で適切と考えられた（FDA CDER 産業界のためのガイダンス「医薬品のがん原性試験における統計学的側面に関するガイダンス［案］」2001 年 5 月）。雌雄の 0.3 及び 1.5 mg/kg、雄の 7.5 及び 15 mg/kg、雌雄の 45 mg/kg は、統計解析に適切な動物数を確保するため、投与を早めに終了し（生存動物数が 20 又は 21 匹に達した時点）、基礎飼料（薬物を含まない飼料）を 2～13 週間、剖検まで給餌した。米国 FDA はこれらを承認した。

ロミタピドは、雄の≥ 1.5 mg/kg、雌の≥ 7.5 mg/kg では、肝細胞の腺腫、癌腫及び腺腫と癌腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した。腫瘍発生頻度の用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。肝臓は、げっ歯類長期投与試験において腫瘍が最も良くみられる標的臓器であり、マウスは最も感受性の高い動物種でもある（Holsapple, 2006 *Toxicol Sci*）。小腸（十二指腸、空腸及び回腸）では、雄の≥15 mg/kg、雌の 15 mg/kg では、癌腫、あるいは癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した（雄の癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度の有意な増加は、完全に癌腫によるものであった）。小腸腫瘍の発生頻度は有意な増加ではないが、0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg の雄 1 又は 2 匹、45 mg/kg の雌 3 匹にみられた。肝腫瘍と同様、小腸腫瘍の発生頻度について、どちらの性においても用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。空腸は癌腫が最も良くみられる臓器であった。

対照群及び薬物投与群のこれら腫瘍の発生頻度を表 4－3（雄）及び表 4－4（雌）に示す。追加の視点から、がん原性試験における対照背景データの腫瘍発生頻度（[redacted]の[redacted]年実施試験［この試験の実施施設］、[redacted]［[redacted]、実験動物の供給元］の[redacted]年実施試験）も表 4－3 及び表 4－4 に示す。

表 4－3　ロミタピドによるマウス混餌投与がん原性試験における雄の試験データ及び対照背景データの概要

腫瘍型	対照背景データの平均（範囲）（%）		ロミタピドのがん原性試験データ（%）	
	[redacted]年 [a]	[redacted]年 [b]	同時対照データ	有意な腫瘍発生頻度 [c]
肝臓				
腺腫	9.4	10.5（2.9～28）	7	18～27
癌腫	6.6	5.8（1.5～16）	38	50～67
混合腫瘍	NA	NA	42	62～73
小腸				
癌腫	0.2	0.2（1.7～2.9）	0	8～16

NA：該当データなし

[a] [redacted]（[redacted]年 9 月）で実施した CD-1 マウス 104 週間試験における全投与経路を含む対照背景データの腫瘍発生頻度

[b] [redacted]（[redacted]、[redacted]年 3 月）で実施した Crl:CD-1（ICR）マウス 18 ヵ月間～2 年間試験における対照背景データの腫瘍発生頻度

[c] 肝臓では、腺腫、癌腫、腺腫と癌腫の混合腫瘍に対し、傾向検定は $P < 0.005$（通常みられる腫瘍）で行った。ペアワイズ比較により、腺腫、癌腫、腺腫と癌腫の混合腫瘍の発生頻度が 1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg で有意（$P < 0.01$）に増加した。小腸では、癌腫、癌腫と腺腫の混合腫瘍に対し、傾向検定は $P < 0.025$（稀な腫瘍）で行った。ペアワイズ比較により、癌腫、癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度が 15 及び 45 mg/kg で有意（$P < 0.05$）に増加した。癌腫と腺腫の混合腫瘍の増加は完全に癌腫によるものであった。

表 4－4　ロミタピドによるマウス混餌投与がん原性試験における雌の試験データ及び対照背景データの概要

腫瘍型	対照背景データの平均（範囲）（%）		ロミタピドのがん原性試験データ（%）	
	[redacted]年 [a]	[redacted]年 [b]	同時対照データ	有意な腫瘍発生頻度 [c]
肝臓				
腺腫	0.8	1.0（0.9～7.8）	2	17～20
癌腫	0.4	0.6（1.4～4.3）	7	27～28
混合腫瘍	NA	NA	8	32～42
小腸				
腺腫	0.1	0.03（1.2～1.2）	0	NA
癌腫	0	0.10（1.5～2.0）	0	NA
混合腫瘍	NA	NA	0	13

NA：該当データなし

[a] [redacted]（[redacted]年 9 月）で実施した CD-1 マウス 104 週間試験における全投与経路を含む対照背景データの腫瘍発生頻度

[b] [redacted]（[redacted]、[redacted]年 3 月）で実施した Crl:CD-1（ICR）マウス 18 ヵ月間～2 年間試験における対照背景データの腫瘍発生頻度

[c] 肝臓では、腺腫、癌腫、腺腫と癌腫の混合腫瘍に対し、傾向検定は $P < 0.005$（通常みられる腫瘍）で行った。ペアワイズ比較により、腺腫、癌腫、腺腫と癌腫の混合腫瘍の発生頻度が 7.5、15 及び 45 mg/kg で有意（$P < 0.01$）に増加した。小腸では、癌腫、癌腫と腺腫の混合腫瘍に対し、傾向検定は $P < 0.025$（稀な腫瘍）で行った。ペアワイズ比較により、癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度が 15 mg/kg で有意（$P < 0.05$）に増加した。

4.4.3 ラット

ラットがん原性試験では、ロミタピドを雄に 0.25、1.7 及び 7.5 mg/kg の用量、雌に 0.03、0.35 及び 2 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与した（M2.6.7、表 21、AEGR-733PC0002）。TK は別群として設定し、6 ヵ月間投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では< 1 倍、< 1 倍及び 1.1 倍、雌では< 1 倍、< 1 倍及び 1.5 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では< 1 倍、< 1 倍及び< 1 倍、雌では< 1 倍、< 1 倍及び 1.1 倍であった。雌雄の対照群の生存率が減少したため、統計解析に適切な動物数を各群で確保する必要があることから、全生存動物を雄は投与 99 週、雌は投与 97 週で安楽殺した。米国 FDA はこれを承認した。規制ガイダンスに従い、これら時点の生存率はロミタピドのがん原性を評価する上で適切と考えられた（FDA CDER 産業界のためのガイダンス「医薬品のがん原性試験における統計学的側面に関するガイダンス［案］」2001 年 5 月）。加えて、低用量群の雌を、生存動物数が 15 匹に達したため、投与 95 週で安楽殺した。米国 FDA はこれも承認した。

腫瘍発生頻度の有意な増加は、雌雄とも認められなかった。膵腺房細胞腺腫の発生頻度が雄の 7.5 mg/kg で増加し、これら動物の約半数では多発性腺腫がみられた。軽度～中等度の膵腺房細胞過形成が高用量群の雄でみられた。腺房細胞過形成は、腫瘍を持つラット 15 匹中 3 匹にみられたのみであることから、腫瘍との関連性はないと考えられた。単発性空腸腫瘍が高用量群の雄 1 匹にみられた。この腫瘍は、この系統のラットにおいては稀であることから、ロミタピドとの関連性は不確かと考えられた。マウスでは、この腫瘍の閾値量におけるロミタピドの AUC_{24hr} は 28 ng•hr/mL であった。ラットの高用量でみられた、この腫瘍におけるロミタピドの AUC_{24hr} は 435 ng•hr/mL であり、マウスの 16 倍であった。

対照群及び薬物投与群の雄ラットの膵腺房細胞腺腫の発生頻度を表 4－5 に示す。追加の視点から、がん原性試験における対照背景データの腫瘍発生頻度（[redacted]の[redacted]年実施試験［この試験の実施施設］、[redacted]［[redacted]、実験動物の供給元］の[redacted]年実施試験）も表 4－5 に示す。

表 4－5 ロミタピドによるラット経口投与がん原性試験における雄の試験データ及び対照背景データの概要

腫瘍型	対照背景データの平均（範囲）（%）		ロミタピドのがん原性試験データ（%）	
	[redacted]年 [a]	[redacted]年 [b]	同時対照データ	腫瘍発生頻度 [c]
膵臓（腺房細胞）腺腫	0.2	1.4（1.1～11.4）	12	25

[a] [redacted]（[redacted]年 8 月）で実施した SD ラットにおける全投与経路を含む対照背景データの腫瘍発生頻度

[b] [redacted]（[redacted]、[redacted]年 3 月）で実施した Crl:CD（SD）ラットにおける対照背景データの腫瘍発生頻度

[c] 高用量群の雄、有意差なし

4.5 生殖発生毒性試験

一連の生殖発生毒性試験を実施した。重要な試験は、GLP 及び ICH ガイドライン（ICH S5A, S5B「医薬品毒性試験法ガイドラインの改定（［3］生殖発生毒性試験）」1997 年 4 月、S5B［M］「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正」2000 年 12 月）に準拠し、適切にデザインして実施した。日本人に 60 mg 投与した場合に対する用量／曝露量比は、反復投与試験の TK データ（非妊娠ラット）又は体表面積（ウサギ）を用いて推定した。重要な試験以外の試験は、M2.6.7、表 22（[redacted]-96015、[redacted]-96324、[redacted]-96031 及び[redacted]-97008）に示した。

雄ラットでは 0（溶媒）、0.2、1 及び 5 mg/kg 並びに雌ラットでは 0（溶媒）、0.04、0.2 及び 1 mg/kg の用量を用いて、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施した。ロミタピド（並びに代謝物 M1、M2 及び M3）の全身曝露量は、同用量では雌が雄よりも高かったことから、この試験（M2.6.7、表 23、AEGR-733PC0001）における雄の用量（0、0.2、1 及び 5 mg/kg）は、雌の用量（0、0.04、0.2 及び 1 mg/kg）よりも高い用量を設定した。用量は、雄ではラット 1 ヵ月間試験（M2.6.7、表 10、[redacted]-96003）の結果に基づき高用量 5 mg/kg、雌ではラットにおける胚・胎児発生に関する試験（M2.6.7、表 24、[redacted]-96039）の結果に基づき高用量 1 mg/kg を設定した。雄の 5 mg/kg では、摂餌量減少がみられたが、生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。雄の 5 mg/kg におけるロミタピドの曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して< 1 倍と推定される。母体又は胚・胎児において、薬物投与に起因する変化はいずれの用量（≤ 1 mg/kg）においても認められなかった。雌の 1 mg/kg における曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して< 1 倍と推定される。

ロミタピドの 0.04、0.4 及び 4 mg/kg の用量を用いたラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性は 4 mg/kg（膣周囲の汚れ、体重増加量の減少及び摂餌量の減少

［妊娠 6～8 日］）でみられた（M2.6.7、表 24、[redacted]-96039）。胚及び胎児毒性は、0.4 及び 4 mg/kg（胎児体重低下、奇形［腹部、尾、心臓、四肢、肛門］、骨化遅延［頭蓋骨、椎骨、骨盤骨］）でみられた。0.04 mg/kg では薬剤投与に起因する変化は認められなかった。したがって、ロミタピドは、ラットにおける選択的発生毒性物質であった。雌の無毒性量及び閾値量（毒性に対する）におけるロミタピドの曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ< 1 倍及び< 1 倍と推定される。

0.1、1 及び 10 mg/kg の用量を用いたロミタピドによるウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性は 1 及び 10 mg/kg（体重増加量の減少及び摂餌量の減少）でみられた（M2.6.7、表 25、[redacted]-96032）。胚及び胎児毒性は、いずれの用量においても認められなかった。体表面積に基づき、10 mg/kg は最大推奨臨床用量（MRHD）60 mg（1 mg/kg）の 3 倍と計算される。

0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量を用いたロミタピドによる雌ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母体毒性はいずれの用量においても認められなかった（M2.6.7、表 26、AEGR-733PC0014）。生殖に及ぼす影響は 1 mg/kg でみられ、妊娠期間の軽度延長、生存同腹児数減少、生存率及び授乳率の減少、分娩 1～21 日の生存同腹児数減少がみられた。0.3 及び 1 mg/kg の出生児では、薬物投与に起因する変化として、眼異常、尾奇形及び側脳室拡張がみられた。尾及び脳は[redacted]-96039 試験の標的臓器でもあった（M2.6.7、表 24）。追加変化として、1 mg/kg では、出生児体重が減少した。出生児の性成熟（包皮分離、膣開口）、交尾能及び受胎能、学習及び記憶、協調性並びに水泳能力に影響は認められなかった。母体の 0.3 及び 1 mg/kg におけるロミタピドの曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ約< 1 倍及び< 1 倍と推定される。

結論として、ロミタピドによる生殖発生毒性試験は適切にデザインされた試験により的確に評価された。ロミタピドの投与により、ラットでは胚及び胎児毒性がみられたが、ウサギでは 10 mg/kg の用量までは認められなかった。ウサギ用量設定試験において、20 及び 40 mg/kg では、胚及び胎児毒性（生存同腹児数減少を伴った吸収胚数の増加）がみられたが、母体毒性はいずれの用量においても認められなかった。この試験では、奇形又は骨化遅延は認められなかった。体表面積に基づき、20 mg/kg は MRHD の 6.5 倍と計算される。フェレットを用いた用量設定試験では、ロミタピドの母体毒性、胚及び胎児毒性が全用量（1.6～25 mg/kg、体表面積に基づき MRHD の< 1 倍～5 倍）でみられた。ロミタピドは、ラットと同様、四肢、尾及び腹部に奇形を誘発した。出生前及び出生後発生試験の結果は、ラット胚・胎児発生に関する試験の結果と一致しており、胚及び胎児毒性が 0.3 及び 1 mg/kg でみられた。全動物種にみられた胚及び胎児毒性は、ロミタ

ピドの MOA による脂質代謝に及ぼす影響がその役割を果たしていると考えられる。興味深いことに、ABL 患者の生殖における影響は極く軽度であり、妊娠の成功（明らかな奇形は認められていない）が報告されている（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。ロミタピドの動物を用いたメカニズム試験又は妊婦を用いた臨床試験は実施していないこと、動物試験では大幅な安全域を求められなかったことから、ロミタピドは、妊婦又は適切な避妊をしていない妊娠可能な女性に対し、禁忌とすべきである。

4.6 新生児を用いた試験

幼若ラット 3 ヵ月間毒性試験の用量は、生後 21 日の幼若ラット（2 歳の子供に相当）における 28 日間予備試験の結果に基づき設定した（M2.6.7、表 27）。3 ヵ月間試験の全用量（必須脂肪酸、ビタミン A、D 及び E 補給群又は非補給群における雄の 3、6 及び 12 mg/kg、雌の 0.5、1.5 及び 3.5 mg/kg）（M2.6.7、表 28）において、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露がみられた（ロミタピドの AUC_{24hr} は約 300～1300 ng•hr/mL）。M3 の平均曝露量は雄で 501～2270 ng•hr/mL、雌で 869～4320 ng•hr/mL であった。補給群及び非補給群の全用量にみられた変化は、先に実施したロミタピドによる成獣を用いた一般毒性試験においてもみられており、ロミタピドの薬理作用による二次的なものと考えられた（体重低下、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、肝臓中ビタミン A 及び E の減少、プロトロンビン時間（PT）の延長、血清トランスアミナーゼの上昇、肝臓及び小腸における空胞化の発生頻度増加）。追加変化として、全用量において性成熟遅延（+1～+4 日間）、機能検査では雄の握力減少（≤ 13%）が補給群の 12 mg/kg、非補給群の 6 及び 12 mg/kg でみられた。ロミタピドによる神経行動パラメータ（自発運動量、学習及び記憶並びに聴覚性驚愕反応）及び長骨の成長に及ぼす影響は認められなかった。非補給群でみられた影響は補給群より概して大きかった。これは、脂溶性ビタミン／必須脂肪酸の補給が幼若ラットにおけるロミタピドによる一部の作用を改善することを示唆している。性成熟遅延及び握力減少に関しては、この試験に用いたラットの脂質プロファイルは患者と異なることから（ラットは、血中脂質が投与開始前では正常であるが、投与期間中では低脂血症である）、ロミタピド投与のヒト患者集団（概して重篤な高脂血症）においてそれらの関連性は不確かである。成長動物において低脂血症を維持することは、コレステロールが重要な役割を果たすとされる膜機能及びステロイドホルモン合成に影響を及ぼすことが考えられる。1 ヵ月間休薬後、変化がみられたパラメータのほとんどは回復又は回復傾向を示した。

4.7 局所刺激性試験

ロミタピドの臨床適用経路は経口であることから、特別な局所刺激性試験は必要ないと考えられた。しかし、げっ歯類を用いたロミタピドの単回及び静脈内反復投与試験

（[redacted]-96035、[redacted]-96036、[redacted]-96041、[redacted]-96209 及び[redacted]-96331）を臨床で静脈内投与する場合のサポートとして実施した。

4.8 その他の毒性試験

4.8.1 抗原性試験

モルモットにロミタピドの 1 mg を週 5 回で 3 週間の経口投与、又はロミタピドの 0.5 mg を週 1 回で 3 週間の皮下投与により感作した。完全又は不完全フロイントアジュバント（FCA 又は FIA）のエマルジョンを用いて皮下注射した（M2.6.7、表 29、[redacted]-0740580）。ロミタピド 1 mg の静脈内投与による惹起後、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）及び能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応は認められなかった。これらの結果は、抗原性がヒトにおいて問題にならないことを示唆している。また、これまでの臨床試験においても抗原性は認められていない。

4.8.2 免疫毒性試験

肺胞組織球症の肺胞マクロファージ機能に及ぼす影響を検討するため、ラットにロミタピドの 4 mg/kg までの用量を 1 日 1 回、3 ヵ月間、経口投与した（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0011）。投与後、気管支肺胞洗浄により細胞を採取し、食作用及び呼吸破裂活性を測定した。ロミタピドはこれらのパラメータに影響を及ぼさなかった。マクロファージ機能試験（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0012）の陰性結果に基づき、ロミタピドによる細菌クリアランスの影響を検討する進行中の後続試験は、細菌感染前に中止した。これらの結果は、特にヒト肺 MTP レベルはラットよりも少ないことから（M2.6.7、表 29、[redacted]-910065346）、ロミタピドがヒト肺胞マクロファージ機能に影響を及ぼさないことを示唆している。

ロミタピドの免疫毒性は、マウス及びラットにおけるがん原性試験において腫瘍発生頻度が増加したことが重要であり、免疫抑制がそのメカニズムである可能性が考えられる。反復投与毒性試験では、免疫抑制又は増強と一致した変化は認められなかった。例えば、血清たん白及びグロブリンの減少は、マウス、ラット及びイヌにおける反復経口投与試験でみられたが、その変化は対照群に比べ軽度（最大-30%）であり、ロミタピドの MOA による二次的吸収不良と考えられた。ラットでは、脾臓重量が対照群に比べ増加したが（最大約+30%）、病理組織学的変化との関連性は認められなかった。加えて、ラット 6 ヵ月間試験（M2.6.7、表 11、[redacted]-96024）では、この変化は高用量群の雌のみにみられ、ロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 9.7 倍であった。マウスがん原性試験では、脾腫が雄の≥ 1.5 mg/kg でみられ、≥ 7.5 mg/kg ではその増加は脾臓の髄外造血と関連していた。脾腫は、ラットがん原性試験では認められ

なかった。胸腺重量減少（雄のみ）及び好中球数増加は、マウス 3 ヵ月間経口投与試験においてみられたが（M2.6.7、表 9、[redacted]-99008）、その変化は極く軽度～軽度であり、ロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して≥ 17.2 倍でみられた。最後に、免疫抑制、例えば、感染症の増加は、一般毒性試験、がん原性試験及びヒト臨床試験（M2.7.4）において認められなかった。これらの結果に基づき、ロミタピドは免疫毒性を示さないと結論できる。

4.8.3 毒性発現の機序に関する試験

一連の毒性発現メカニズムに関する試験により、以下のことを明らかにした。ビタミン K 欠乏はラットの高用量でみられた出血の原因である（M2.6.7、表 29、[redacted]-96016）。ビタミン A、D、E 及び K 補給は妊娠ラットにおけるロミタピドによる悪影響及び胎児の奇形発生を防御しなかった（M2.6.7、表 29、[redacted]-96022）。ラット肺 MTP 発現はヒトを含む他の動物種に比べ高かった（M2.6.7、表 29、[redacted]-910065346）。肝臓のペルオキシゾーム増殖は、マウスにおける肝腫瘍の発生頻度増加のメカニズムではなかった（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0018）。

4.8.4 依存性試験

ロミタピドの薬理作用及びこのクラスの他の薬剤（スタチン）において、依存性に関する問題は認められていないことから、依存性試験は必要ないと考えられた。

4.8.5 代謝物の毒性試験

代謝物 M1 あるいは M3 を評価するため、いくつかの試験を実施した（M2.6.6、8.5 項、M2.6.7、表 29）。M3 は MTP 阻害試験においてロミタピドの約 1/400 倍、M1 はその活性が認められなかった（M2.6.2、2.4 項、M2.6.3）。したがって、M1 及び M3 は、それらの代謝物と同様、ヒト治療量において薬理活性がないと結論された（M2.6.3、表 1－1、AEGR-733PC0024）。ロミタピドの代謝物 M1（ロミタピドの合成プロセス中間体でもある）は、ネズミチフス菌を用いた Ames 試験において、細胞毒性レベルまで試験した結果、突然変異誘発作用は認められなかった（M2.6.7、表 29、[redacted] 17787-0-401R）。牛角膜混濁度及び透過性試験では、M1 は重度の眼刺激性を示した（M2.6.7、表 29、A96BB27.350）。ロミタピドの代謝物 M1 及び M3 を hERG 試験により評価した。IC_{50} は、それぞれ 135 及び> 300 µmol/L（M2.6.3、表 2－1、AEGR-7330019）であった。これらの値は、日本人にロミタピド 60 mg を投与した場合のこれら代謝物の C_{max}（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-5 及び 6）の> 880 倍であった。

なお、ロミタピドの 10 種類以上のヒト血中代謝物が同定され、M3（[redacted]-203304）のみがロミタピド関連代謝物として血漿中曝露量（平均=17.3%）の 10%を超えていた。主要代謝物である M3 に関する考察を、別途、5 項に記載した。

4.8.6 不純物の毒性試験

ロミタピドの臨床ロットにおいて、3 不純物（[redacted]-211075、[redacted]-212572 及び[redacted]-210487）のみが ICH の安全性確認の必要な閾値 0.15%（ICH Q3A［R2］「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」2006 年 10 月）を超えた。臨床ロットのこれら不純物の最高レベルは、それぞれ 0.79%、0.36%及び 0.34%であった（M3.2.S.3.2）。GLP 毒性試験では、これら不純物の最高レベルは、それぞれ 1.09%、1.08%及び 1.74%であった（M2.6.7、表 7）。*In silico* 遺伝毒性評価において、[redacted]-211075 及び[redacted]-212572 の遺伝毒性アラートは全く認められなかった。したがって、これら不純物の安全性は確認されたと考えられる。これら 3 不純物を除き、毒性試験及び臨床試験で使用したロミタピドのロット間に大きな違いは認められなかった。さらに、ロミタピド製剤に含まれる分解物は、ICH の安全性確認の必要な閾値 0.33%（ヒトに 60 mg 投与した場合の上限）（ICH Q3B［R2］「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」2006 年 6 月）を超えなかった。

4.8.7 その他の試験

一連の検討試験により、以下のことを明らかにした。ラット 3 ヵ月間投与試験でみられた肺胞組織球症は、回復性があり、リン脂質症ではなく中性脂肪の空胞化と一致した（ロミタピドの MOA と一致、ラット肺 MTP レベルはヒトを含む他動物種に比べ高い）（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0008）。ラット 6 ヵ月間投与試験でみられた肝臓、小腸及び肺の薬物投与に起因する変化は、回復性があり、肝臓及び肺中ロミタピドレベルは、血漿中濃度に比べ、雄では≤ 170 倍、雌では≤ 565 倍であった（代謝物 M1、M2 及び M3 は、血漿中濃度の BLQ～約 25 倍）（M2.6.7、表 29、[redacted]-97027）。ラット 2 年間試験のビタミン A 及び E 補給はビタミン欠乏症を防いだ（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0004）。この結果はラットがん原性試験（AEGR-733PC0002）におけるビタミン補給の必要性を評価するために用いた。

5. 総括及び結論

ロミタピドは *in vitro* 試験において強力且つ選択的 MTP 阻害剤であり、非特異的作用は MTP 阻害の ED_{50} の 600 倍以上の濃度で生じるに過ぎず、細胞毒性は apo B 分泌阻害の ED_{50} 値の 8000 倍の濃度で観察されるに過ぎない。注目に値するロミタピドの *in vitro* 作用に一致して *in vivo* の著明な脂質低下がマウス、ラット、ハムスター、ウサギ及びサルにおいてヒトにおけるのと同様に認められた。さらに、ロミタピドは肝臓及び小腸両者からのリポたん白分泌を抑制することが示された。他の知見として、標準飼料及び高脂肪飼料いずれを与えた動物においても脂質を低下させること、HDL-C を低下させること、コレステロール指標と比較して一貫性のない血漿トリグリセリド低下があること、血清 ALT 及び AST を上昇（対照群の 3 倍以内）させることがある。このような血清トランスアミナーゼの上昇は、肝障害とはみなされていない（例えば、スタチン類は頻繁な ALT の上昇にも関わらず安全であることが判っている）（Maddrey, 2005 *J Clin Gastroenterol*）。サルにおける試験に基づいて血漿トリグリセリドはコレステロールより代謝回転が速いことが確定した。したがって、ロミタピドの試験における血液試料の採取のタイミングがトリグリセリド低下作用の結果の試験間の不一致に役割を演じているのであろう。HDL-C の低下に関して、apo AI 分泌阻害の ED_{50} が apo B 分泌阻害のそれの 8000 倍高値であることから、ロミタピドの HDL-C に対する作用は apo AI に対する直接作用に関連していないことが判っている。先に引用したように、ABL の患者は HDL-C が著明に低下しており（Rader, 1993 *JAMA*）、おそらく MTP 阻害の間接的な影響であろう。血清トランスアミナーゼの上昇は、ロミタピドの毒性試験においても観察されているが、ほとんどのケースでは、肝臓の変性性変化に直接関連していないことが判っている。先に述べたように、トランスアミナーゼの上昇は ABL 患者に共通している（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。HDL-C の低下及びトランスアミナーゼの上昇は、イヌの肥満治療用に上市されている MTP 阻害剤 dirlotapide（Slentrol®）を投与したイヌにおいても観察された（Slentrol, 2006 *Package Insert*）。したがって、おそらくこれらの作用は MTP 阻害剤のクラスエフェクトであろう。

一連の一般薬理及び安全性薬理試験の結果は、1 日 5～60 mg の推奨用量のロミタピドを投与したヒトに、重要な安全性上の問題がないことを示した。

ラット及びイヌにおけるロミタピドの薬物動態学的特徴は、ヒトにおける薬物動態学的特徴と類似しており、ロミタピドの毒性評価に対するこれらの動物種の忍容性を示唆する。初回通過効果の根拠は、ラット、サル及びヒトにおいて認められた。イヌは、ロミタピドの高いバイオアベイラビリティを有する点に関して特徴的であると考えられた。蓄積性の根拠は、ラット、イヌ及びヒトで認められ、これら動物種は比較的長い $t_{1/2}$ 値

を示した（≥11 時間）。ロミタピドの血漿たん白結合は、ヒトを含めた動物種横断的に高値であった(≥99.5%)。たん白結合率が高いにも関わらず分布容積が大きいことから、血漿たん白の結合部位からのロミタピドの置換が臨床的に重要な薬物相互作用を生ずる可能性は低い。

動物及びヒトにおいて、ロミタピド及びその代謝物は主に糞中排泄を介して消失し、微量の未変化体が排泄物中に見られる。放射能標識ロミタピドを投与したとき、排泄物中の投与した総放射能の割合（尿／糞）は、イヌ（投与後 0～24 時間）、ラット（投与後 0～48 時間）及びヒト（投与後 0～144 時間）において、それぞれ約 11%／21%、3%／88%及び 35%／53%であった。ロミタピドの第 1 相及び第 2 相（グルクロン酸抱合）代謝は動物及びヒトで見られ、ラット及びイヌで確認された代謝物はヒトの全ての代謝物が含まれていた。M3 はヒト血漿中の唯一の主要代謝物と考えられ、ラット及びイヌでの代謝経路はヒトでも一致した。

ロミタピドは CYP 分子種 3A4（主要代謝酵素）、2E1、1A2、2B6 及び 2C19 の基質である。したがって、ロミタピドが影響を及ぼす、又はこれらの分子種の基質となる併用薬剤により影響を受ける可能性がある。動物の相互作用試験は実施していないが、ロミタピドと併用される可能性のある薬剤と併用してヒトにおいて実施した（アトルバスタチン［CYP3A4］、シンバスタチン［CYP3A4］、ロスバスタチン［CYP2C9］、フェノフィブラート、エゼチミブ又は徐放性ナイアシン）。これらの評価結果は、M2.7.2、2.6 項に示した。申請者は、ヒトにおいてそのようなデータを得ることがより適切であると考えた。

ラット及びイヌにおける重要な長期毒性試験の NOAEL、最小毒性量（LOAEL）及び MTD を表 5－1 に示す。ラットの NOAEL は低用量 0.02 mg/kg であり、この用量ではロミタピドの MTP 阻害作用と一致した変化がみられた(高用量の変化もほとんど同じ)。イヌ 6 ヵ月間試験の NOAEL は 0.1 mg/kg であり、この用量でも MTP 阻害作用と一致した変化がみられた（高用量の変化もほとんど同じ）。これら薬物投与に起因する変化の多くは 1 年間試験でもみられた。

表 5－1 ラット及びイヌにおける重要な長期毒性試験の NOAEL、LOAEL 及び MTD

動物種	投与経路／投与期間	投与量（mg/kg）	投与量（mg/kg）		主な所見 [a]	日本人に対する曝露量比 [b]（60 mg AUC）
ラット	経口投与／6 ヵ月	0.02、0.2、2、20	NOAEL	0.02	NA	< 1（雄、雌）
			LOAEL	0.2	肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死、肺組織球症	< 1（雄、雌）
			MTD	> 2 ≤ 20	20 mg/kg で死亡（ビタミン K 欠乏による二次的出血が原因）	>1 ≤ 3.1（雄） > 1.6 ≤ 9.7（雌）
イヌ	経口投与／6 ヵ月	0.01、0.1、1、10	NOAEL	0.1[c]	NA	< 1（雄、雌）
			LOAEL	1[c]	体重、血圧及び心拍数の低下、臨床病理検査値の変化	1.1／4.4（雄） 1.8／4.1（雌）
			MTD	10	体重低下	34
イヌ	経口投与／1 年	0.05、0.5、5	NOAEL	< 0.05	NA	< 1
			LOAEL	0.05	一般状態の変化	< 1
			MTD	5	体重及び体重増加量の減少	11

NA：該当データなし

[a] 肝臓あるいは小腸における脂質性の空胞化の増加、血清コレステロールあるいはトリグリセリドの減少以外の所見

[b] 日本人に 60 mg を投与した場合の AUC_{24hr} = 388 ng•hr/mL。この値と動物における投与期間終了近くの定常状態の AUC を比較した。

[c] イヌは、6 ヵ月間試験の 0.1 及び 1 mg/kg を除き、雌雄の AUC データを統合した。その理由は、雌雄の AUC_{24hr} 差が 0.1 mg/kg（雄 66 ng•hr/mL、雌 169 ng•hr/mL）、ビタミン非補給群／補給群の 1 mg/kg（それぞれ、雄 430／1721 ng•hr/mL、雌 685／1600 ng•hr/mL）でみられたことによる。これらの違いは、各群の動物数（雌雄各 2 匹）が少ないことによるものと考えられた。したがって、0.1 mg/kg の曝露量比は雌雄について、1 mg/kg の曝露量比はビタミン非補給群／補給群の雌雄について計算した。

ロミタピドは、遺伝毒性バッテリー試験において遺伝毒性は認められなかったことから、遺伝毒性物質ではないと結論した。

ロミタピドのマウスがん原性試験において、腫瘍発生頻度の有意な増加がみられた。肝腫瘍（この試験に用いた CD-1 マウスでは通常みられる）は、雄の≥ 1.5 mg/kg、雌の ≥ 7.5 mg/kg で増加した。小腸腫瘍（CD-1 マウスでは稀）は、雄の≥ 15 mg/kg、雌の 15 mg/kg で有意に増加した。小腸腫瘍は、0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg の雄 1 又は 2 匹、45 mg/kg の雌 3 匹にみられたが、有意な増加ではなかった。肝腫瘍の発生頻度増加に対する雄の NOEL 0.3 mg/kg 及び閾値量 1.5 mg/kg におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ< 1 倍及び< 1 倍であった。雌では、肝腫瘍の発生頻度増加に対する NOEL 1.5 mg/kg 及び閾値量 7.5 mg/kg におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ< 1 倍及

び 1.7 倍であった。小腸腫瘍の発生頻度増加に対する雄の NOEL < 0.3 mg/kg 及び閾値量 0.3 mg/kg の両方におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して< 1 倍であった。雌では、小腸腫瘍の発生頻度増加に対する NOEL 7.5 mg/kg 及び閾値量 15 mg/kg におけるロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ 1.7 倍及び 4 倍であった。肝臓及び小腸における脂質性の空胞化は、これら組織における腫瘍の発生頻度増加には関与していなかった。脂質性の空胞化は、ラットがん原性試験においてもみられたが（以下に考察）、これら組織はラットにおける腫瘍の標的臓器ではなかった。肺腫瘍は、CD-1 マウスにおいて通常みられる腫瘍であるが、ロミタピドは肺腫瘍の発生頻度を雌雄マウスにおいて対照群に比べ有意に減少させたことに着目する必要がある。ラットがん原性試験では、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかったが、膵腺房細胞腺腫の発生頻度が雄の 7.5 mg/kg で増加し、薬物投与と関連していると考えられた。雄の 7.5 mg/kg におけるロミタピドの平均曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 1.1 倍であった。雌の 2 mg/kg（腫瘍に対する NOEL としての最高用量）におけるロミタピドの平均曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 1.5 倍であった。脂質性の空胞化は膵腺房にみられたが、膵腫瘍が発生したラットとの関連性は認められなかった。さらに、雌の膵腺房における脂質性の空胞化の発生頻度はかなり高かったが（雄でみられた最高発生頻度の約 4.5 倍）、膵腫瘍は認められなかった。

げっ歯類でみられた腫瘍のヒトへの関連性は不明であるが、ロミタピド投与の HoFH 患者の発がんリスクを評価する際は以下の点を考慮すべきである。

- 腫瘍は、遺伝毒性による二次的なものではなく、また、反復投与毒性試験及びがん原性試験の結果に基づき、免疫毒性、ステロイドホルモン活性、又は長期間の組織障害による二次的なものでもないことから、ロミタピドはヒトの治療量／濃度ではがん原性を示さないと考えられる（Monro, 1998 *Drug Saf*）。
- マウスにおいて、肝臓及び小腸の腫瘍がロミタピドのほとんどの用量で有意に増加し、肝臓中ビタミン A 及び E レベルの中等度～重度の減少を伴っていた。投与 27 週及び剖検時では、ビタミン E は一部の群のマウス肝臓には検出されなかった。同様に、ロミタピドによるラット検討試験（M2.6.7、表 29、AEGR-733PC0004）において 2 及び 7.5 mg/kg（がん原性試験における雌雄の高用量）を投与した雌雄ラットは、ビタミン補給前では、血漿及び肝臓中ビタミン E レベルは検出されず、肝臓中ビタミン A レベルは減少した。ビタミン A 及び E は重要なフリーラジカルスカベンジャーであることから、ビタミン欠乏症の条件がこれらの動物における腫瘍誘発の感受性を高めたことが考えられる。文献における興味深いケースとして、軽度の ABL

表現型を持つ 53 歳男性（52 歳まで治療歴なし）は、回腸腺癌と診断されたが（明らかに悪性ではない）、これは ABL の特徴としては知られていない（Al-Shali, 2003 *Clin Genet*）。この腫瘍は、ヒトでは稀であり、胃腸悪性腫瘍の< 3%の発生頻度と報告されている。この患者は、血中ビタミン A レベルは低いが、ビタミン E レベルは正常であった。著者は、回腸腫瘍は偶発的に発生し（この腫瘍は ABL 患者における唯一の報告であった）、低ビタミン A レベルが腫瘍成長に寄与したことが考えられると述べている。ロミタピド投与の患者は、ビタミン A 及び E を含むビタミン補給が必要である。

- ロミタピドによるげっ歯類、イヌ及びサルにおける薬理試験の結果より、がん原性試験に用いられた血中脂質が正常なマウス及びラットは、ロミタピドにより脂質レベルが減少し、高用量では特にそれが明らかで、臓器／組織のホメオスタシスを妨害していると考えられる。マウスに肝腫瘍がみられるまでの時間に関して、雄の高用量群を除き、ロミタピド投与群は概して対照群と一致していた。高用量群の雄マウスの多くは、対照群よりも早く腫瘍がみられたが、この用量におけるロミタピドの平均曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 13.7 倍であった。小腸腫瘍がみられるまでの時間に関しては、雌雄のほとんどの腫瘍は投与 90 週後にみられた。最も早く腫瘍がみられたのは、雄では 15 mg/kg の投与 56 週、雌では 45 mg/kg の投与 60 週であった（ロミタピドの平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ 4.7 倍及び 13.7 倍）。他の腫瘍は≥ 64 週間でみられた。ヒトの平均寿命 78 歳（Xu, 2010 *Natl Vital Stat Rep*）と CD-1 マウスの寿命を 2 年間と仮定して比較すると、マウスにおける 64 週間連日投与はヒトの約 50 年間連日投与に等しい。

  ラットに膵腫瘍がみられるまでの時間に関して、高用量群の腫瘍を持つ雄 15 匹中 12 匹は剖検時にみられた（投与 99 週）。腫瘍を持つ他の 3 匹は投与 87～95 週にみられた。ヒトの平均寿命 78 歳（Xu, 2010 *Natl Vital Stat Rep*）と SD ラットの寿命を 2 年間と仮定し比較すると、ラットにおける 87～99 週間連日投与はヒトの約 65～74 年間連日投与に等しい。

- 3 つの ICH 地域において承認された何百もの医薬品のデータレビューより、マウスの生物学的試験データがヒトの発がんリスク評価と関係する情報に寄与することはほとんどないと結論された（Monro, 1998 *Drug Saf*）。

結論として、げっ歯類でみられた腫瘍は、ヒトに発がんリスクがないことを明確にしたものではないが、HoFH 患者集団においては心血管系の有害事象が極めて高いリスクであることを考えると、この発がんリスクは、脂質低下作用から期待される心血管疾患の

罹患率及び死亡率の改善など、この患者集団における脂質低下作用の有用性と比較検討する必要がある。

ラット生殖発生毒性試験において、ロミタピドは選択的発生毒性を示したが、生殖機能又は受胎能には影響を及ぼさなかった。出生前及び出生後の発生に関する試験の結果は胚・胎児発生に関する試験の結果と一致していた。ロミタピドは、ウサギにおいては 10 mg/kg までの用量では選択的発生毒性物質ではなかった。≥ 20 mg/kg では、母体毒性は認められなかったが、胚及び胎児毒性がみられた。フェレットにおいては、ロミタピドは、≥ 1.6 mg/kg では母体毒性、胚及び胎児毒性がみられた。動物種間にわたってみられた胚及び胎児毒性は、ロミタピドの MOA による脂質代謝に及ぼす影響がその役割を果たしていると考えられる。興味深いことに、ABL 患者の生殖における影響は極く軽度であり、妊娠の成功（明らかな奇形は認められていない）が報告されている（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。さらに、ロバスタチン又はシンバスタチンを投与した妊婦において、治療量では妊娠の成立に及ぼす影響は認められなかった（MacDonald, 2004 *Toxicol Pathol*）。ロミタピドによる動物におけるメカニズム試験又は妊婦における試験は実施していないこと、動物試験において大幅な安全域は求められなかったことから、ロミタピドは、妊婦又は適切な避妊をしていない妊娠可能な女性に対し、禁忌とすべきである。

幼若ラット 3 ヵ月間試験の全用量（ビタミン及び必須脂肪酸補給群並びに非補給群における雄の 3～12 mg/kg、雌の 0.5～3.5 mg/kg）では、ほとんどの変化は、先に実施したロミタピドによる成獣を用いた一般毒性試験においてもみられており、ロミタピドの薬理作用による二次的なものと考えられた（血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、肝臓中ビタミン A 及び E の減少、PT の延長、血清アミノトランスフェラーゼの上昇並びに肝臓及び小腸における空胞化の発生頻度増加）。関連した追加変化（性成熟遅延及び握力減少）は、ラットでは投与開始前の血中脂質が正常であるが、投与期間中では低脂血症であることから、ロミタピドを投与された患者（概して重篤な高脂血症）においてはそれらの関連性は不確かである。成長過程の動物において低脂血症を維持することは、コレステロールが重要な役割を果たすとされる膜機能及びステロイドホルモン合成に影響を及ぼすことが考えられる。1 ヵ月間休薬後、影響がみられたパラメータのほとんどは回復又は回復傾向を示した。

ICH M3［R2］ガイドラインに基づいて、ヒトに曝露された全てのロミタピド関連代謝物の中で、M3 のみが 10%を超えるロミタピドの代謝物である。ラットの 6 ヵ月間反復投与毒性試験では、投与 24 週の M3 の定常状態の平均全身曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、< 1 倍～3.5 倍（雄）、< 1 倍～18 倍（雌）であった。イヌの 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間反復投与毒性試験では、M3 の定常状態の雌雄を合算した平均

全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、< 1 倍～1 倍（投与 27 週）、< 1 倍（投与 49 週）であった。MTP 阻害試験では、M3 の活性はロミタピドの活性の約 1/400 倍を下回り、M3 及びその代謝物は動物において、ロミタピドの薬理学的又は毒性学的作用に影響しない（M2.6.3、表 1－1、AEGR-733PC0024）と結論された（M2.6.6、9 項）。

その他の毒性試験の結果は、ヒトにロミタピドの推奨用量 5～60 mg を投与した場合において、安全性上の問題があることを示唆していない。

以上、非臨床薬理試験の結果はロミタピドが強力な脂質低下薬であることを示した。安全性試験の結果は、ロミタピドの臨床使用に伴う潜在的な毒性を明らかにした。しかしながら、ロミタピドの強力な脂質低下作用により HoFH 患者の寿命を延長する可能性を考慮すると、明らかにされたロミタピドの毒性が HoFH 患者の利益を上回らないとした結論は理にかなっている（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。

6. 参考文献

1. Al-Shali, K., et al. (2003). "Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia." Clin Genet **63**(2): 135-138.
2. Borensztajn, J., et al. (1976). "The inhibition in vivo of lipoprotein lipase (clearing-factor lipase) activity by triton WR-1339." Biochem J **156**(3): 539-543.
3. Holsapple, M. P., et al. (2006). "Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk." Toxicol Sci **89**(1): 51-56.
4. Irwin, S. (1968). "Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse." Psychopharmacologia **13**(3): 222-257.
5. Jamil, H., et al. (1998). "Evidence that microsomal triglyceride transfer protein is limiting in the production of apolipoprotein B-containing lipoproteins in hepatic cells." J Lipid Res **39**(7): 1448-1454.
6. Jamil, H., et al. (1995). "Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport." J Biol Chem **270**(12): 6549-6554.
7. Jamil, H., et al. (1996). "An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion from HepG2 cells." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(21): 11991-11995.
8. Liu, G. L., et al. (1991). "The association of hepatic apoprotein and lipid metabolism in hamsters and rats." Comp Biochem Physiol A Comp Physiol **99**(1-2): 223-228.
9. MacDonald, J. S. and M. M. Halleck (2004). "The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors: prediction of human risk." Toxicol Pathol **32 Suppl 2**: 26-41.
10. Maddrey, W. C. (2005). "Drug-induced hepatotoxicity: 2005." J Clin Gastroenterol **39**(4 Suppl 2): S83-89.
11. Monro, A. M. and J. S. MacDonald (1998). "Evaluation of the carcinogenic potential of pharmaceuticals. Opportunities arising from the International Conference on Harmonisation." Drug Saf **18**(5): 309-319.

12. Nonoyama, T. and R. Fukuda (2008). "Drug-induced Phospholipidosis -Pathological Aspects and Its Prediction." J Toxicol Pathol **21**(1): 9-24.

13. Ohtani, H., et al. (1990). "Effects of dietary cholesterol and fatty acids on plasma cholesterol level and hepatic lipoprotein metabolism." J Lipid Res **31**(8): 1413-1422.

14. Peto, R., et al. (1980). "Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments." IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum Suppl(2 Suppl): 311-426.

15. Quig, D. W., et al. (1991). "Effects of hyperlipidemias in hamsters on lipid transfer protein activity and unidirectional cholesteryl ester transfer in plasma." Biochim Biophys Acta **1083**(3): 257-264.

16. Rader, D. J. and H. B. Brewer, Jr. (1993). "Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease." JAMA **270**(7): 865-869.

17. Reasor, M. J., et al. (2006). "Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions." Expert Opin Drug Saf **5**(4): 567-583.

18. Slentrol (2006). Package Insert.

19. Spady, D. K. and J. M. Dietschy (1988). "Interaction of dietary cholesterol and triglycerides in the regulation of hepatic low density lipoprotein transport in the hamster." J Clin Invest **81**(2): 300-309.

20. Wetterau, J. R., et al. (1992). "Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia." Science **258**(5084): 999-1001.

21. Wetterau, J. R., et al. (1998). "An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits." Science **282**(5389): 751-754.

22. Woollett, L. A., et al. (1992). "Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate." J Lipid Res **33**(1): 77-88.

23. Xu, J., et al. (2010). "Deaths: final data for 2007." Natl Vital Stat Rep **58**(19): 1-19.

24. Zamel, R., et al. (2008). "Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review." Orphanet J Rare Dis **3**: 19.