目次

表目次 6
略号一覧 7
1. まとめ 9
2. 単回投与毒性試験 17
2.1 マウス単回経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96011, M4.2.3.1-1） 18
2.2 マウス単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96035, M4.2.3.1-2） 18
2.3 ラット単回経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96010, M4.2.3.1-3） 18
2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96036, M4.2.3.1-4） 18
2.5 イヌ単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96041, M4.2.3.1-5） 19
3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクスの評価を含む） 19
3.1 まとめ 19
3.2 マウス反復投与毒性試験 20
3.2.1 マウス 3 週間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96056, M4.2.3.2-11） 20
3.2.2 マウス 1 ヵ月間嗜好性試験（報告書番号[redacted]-96042, M4.2.3.2-12） 20
3.2.3 マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96057, M4.2.3.2-1） 21
3.2.4 マウス 3 ヵ月間経口投与用量設定毒性試験（報告書番号[redacted]-99008, M4.2.3.2-2） 21
3.3 ラット反復投与毒性試験 22
3.3.1 ラット 2 週間嗜好性試験（報告書番号[redacted]-96043, M4.2.3.2-13） 23
3.3.2 ラット 2 週間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-95051, M4.2.3.2-14） 23
3.3.3 ラット 1 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96003, M4.2.3.2-3） 23
3.3.4 ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96058, M4.2.3.2-4） 24
3.3.5 ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96024, M4.2.3.2-5） 25

3.3.6 ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96209, M4.2.3.2-6） 26
3.4 イヌ反復投与毒性試験 26
3.4.1 イヌ 1 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96004, M4.2.3.2-7） 27
3.4.2 イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96025, M4.2.3.2-8） 28
3.4.3 イヌ 1 年間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-97057, M4.2.3.2-9） 29
3.4.4 イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96331, M4.2.3.2-10） 30
4. 遺伝毒性試験 31
4.1 非哺乳動物細胞系での *IN VITRO* 試験 31
4.1.1 サルモネラ菌を用いた探索 Ames 復帰突然変異試験（報告書番号[redacted]-95712, M4.2.3.3.1-3） 31
4.1.2 サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験（報告書番号[redacted]-96630, M4.2.3.3.1-1） 31
4.2 哺乳動物細胞系での *IN VITRO* 試験 32
4.2.1 初代ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験（報告書番号[redacted]-96686, M4.2.3.3.1-2） 32
4.3 哺乳動物系での *IN VIVO* 試験 32
4.3.1 ラット経口投与小核試験（報告書番号[redacted]-96629, M4.2.3.3.2-1） 32
5. がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む） 33
5.1 長期がん原性試験 34
5.1.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるマウス 104 週間混餌投与がん原性試験（報告書番号 AEGR-733PC0003, M4.2.3.4.1-1） 34
5.1.2 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 104 週間経口投与がん原性試験（報告書番号 AEGR-733PC0002, M4.2.3.4.1-2） 39
6. 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 42
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 43

6.1.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット強制経口投与受胎能及び一般生殖毒性試験（報告書番号 AEGR-733PC0001, M4.2.3.5.1-1） 43
6.2 胚・胎児発生に関する試験 44
6.2.1 妊娠ラット 10 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96015, M4.2.3.5.2-5） 44
6.2.2 ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験（報告書番号[redacted]-96039, M4.2.3.5.2-1） 44
6.2.3 妊娠ウサギ 13 日間経口投与探索試験（報告書番号[redacted]-96324, M4.2.3.5.2-2） 45
6.2.4 妊娠ウサギ 13 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96031, M4.2.3.5.2-3） 45
6.2.5 ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験（報告書番号[redacted]-96032, M4.2.3.5.2-3） 46
6.2.6 妊娠フェレット 17 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-97008, M4.2.3.5.2-6） 46
6.3 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 46
6.3.1 ロミタピド（旧 AEGR-733 及び[redacted]-201038）によるラット強制経口投与周産期及び出生後生殖発生毒性試験（出生後の行動及び機能評価を含む）（報告書番号 AEGR-733PC0014, M4.2.3.5.3-1） 46
6.4 新生児を用いた試験 47
6.4.1 幼若ラット 28 日間強制経口投与毒性予備試験（報告書番号 AEGR-733PC0030, M4.2.3.5.4-1） 47
6.4.2 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験（回復性を含む）（報告書番号 AEGR-733PC0031, M4.2.3.5.4-2） 48
7. 局所刺激性試験 51
8. その他の毒性試験 51
8.1 抗原性試験 51
8.1.1 モルモット抗原性試験（報告書番号[redacted]-0740580, M4.2.3.7.1-1） 51
8.2 免疫毒性試験 52

8.2.1 ラットのマクロファージ機能における AEGR-733（旧 [redacted]-201038）の評価：食作用及び呼吸破裂（報告書番号 AEGR-733PC0011, M4.2.3.7.2-1） 52

8.2.2 ラット連鎖球菌宿主抵抗性試験における AEGR-733（旧 [redacted]-201038）の評価（報告書番号 AEGR-733PC0012, M4.2.3.7.2-2） 52

8.3 毒性発現の機序に関する試験 53

8.3.1 ラット 1 ヵ月間経口投与毒性検討試験（報告書番号[redacted]-96016, M4.2.3.7.3-1） 53

8.3.2 ラット胚・胎児発生検討試験（報告書番号[redacted]-96022, M4.2.3.7.3-2） 54

8.3.3 実験動物の肺における MTP 発現（報告書番号[redacted]-910065346, M4.2.3.7.3-3） 54

8.3.4 Aegerion 試験 7881-103 から選択されたマウス肝臓の電子顕微鏡による評価（報告書番号 AEGR-733PC0018, M4.2.3.7.3-4） 55

8.4 依存性試験 55

8.5 代謝物の毒性試験 56

8.5.1 まとめ 56

8.5.2 サルモネラ菌を用いた変異原性試験／哺乳類のミクロソームを用いた復帰突然変異試験（確認試験を含む Ames 試験）（報告書番号[redacted]-17787-0-401R, M4.2.3.7.5-1） 56

8.5.3 牛角膜混濁度及び透過性試験（報告書番号 A96BB27.350, M4.2.3.7.5-2） 56

8.6 不純物の毒性試験 57

8.7 その他の試験 57

8.7.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 3 ヵ月間強制経口投与毒性検討試験（報告書番号 AEGR-733PC0008, M4.2.3.7.7-1） 57

8.7.2 ラット 6 ヵ月間経口投与毒性検討試験（報告書番号[redacted]-97027, M4.2.3.7.7-2） 59

8.7.3 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 104 週間強制経口投与検討試験（報告書番号 AEGR-733PC0004, M4.2.3.7.7-3） 60

8.7.4 ハムスター反復混餌投与探索試験（報告書番号[redacted]-May[redacted]a, M4.2.3.7.7-4） 62

9. 考察及び結論 63
10. 図表 71
参考文献 71

表目次

表 1－1　毒性試験プログラム 11
表 3－1　ロミタピドのラット曝露量とヒト曝露量の比較 22
表 3－2　ロミタピドのイヌ曝露量とヒト曝露量の比較 27
表 5－1　がん原性試験におけるロミタピドのマウス曝露量とヒト曝露量の比較 35
表 5－2　ロミタピドによるマウス経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雄動物数（%） 37
表 5－3　ロミタピドによるマウス経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雌動物数（%） 38
表 5－4　がん原性試験におけるロミタピドのラット曝露量とヒト曝露量との比較 40
表 5－5　ロミタピドによるラット経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雄動物数（%） 41
表 6－1　生殖発生毒性試験におけるロミタピドのラット及びウサギ推定曝露量とヒト曝露量の比較 42
表 9－1　ロミタピド：反復投与毒性試験の要約 63
表 9－2　重要なラット及びイヌ長期反復投与試験の血清トランスアミナーゼ上昇と肝臓所見との関連性 66

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ABL	Abetalipoproteinaemia	無βリポたん白血症
AEGR	Aegerion	Aegerion
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニントランスアミナーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	Active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度-曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
[redacted]-201038 AEGR-733	Lomitapide	ロミタピド
CAC	Carcinogenicity Assessment Committee	がん原性評価委員会
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	医薬品評価研究センター
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
DMEM	Dulbecco's minimum essential medium	ダルベッコ最少必須培地
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
F_1	First generation	第 1 世代
FCA	Freund's complete adjuvant	完全フロイントアジュバント
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
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	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
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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
MCH	Mean corpuscular haemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
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

略称・略号	省略していない表現又は定義	
MN-PCE	Micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
MRHD	Maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
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 applicable	該当せず
NOAEL	No observed averse effect level	無毒性量
NOEL	No-effect level	無影響量
OVA	Ovalbumin	オボアルブミン
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PCE	Polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
pH	Negative common logarithm of the proton concentration	水素イオン指数
PND	Post-natal day	生後日数
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
RER	Rough endoplasmic reticulum	粗面小胞体
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
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
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
TEM	Transmission electron microscopy	透過型電子顕微鏡
US FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

毒性試験の概要文

1. まとめ

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。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。

ロミタピドの非臨床安全性プロファイルは、広範な一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験、加えて、肺の潜在的毒性に関する検討試験を実施して評価した（表 1－1）。本資料中に記載した試験は、オリジナルの試験報告書、毒性試験概要表を参照している。重要な毒性試験（日米 EU 医薬品規制調和国際会議［ICH］の M3［R2］ガイダンスで規定された試験）は、適切にデザインし、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。特に断りのない限り、ロミタピドメシル酸塩（ロミタピド）を試験に使用した。用量、濃度はロミタピド遊離塩基として表示した。ヒト代謝物 M1、M3 は、ロミタピド分子を 2 分割したものであり、それらのミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）阻害作用を *in vitro* で検討した。ロミタピドの 2 つの主要代謝物 M1 及び M3 は、意義のある MTP 阻害の薬理活性を示さなかった。M1 は、300 µmol/L（ロミタピドの IC_{50} 値より約 19,000 倍高い）の濃度まで、MTP に対して有意な作用を示さなかった。M3 の MTP 阻害作用の IC_{50} 値は 6.3 µmol/L であり、この値はロミタピドの IC_{50} 値の約 400 倍高かった。これらの結果に基づき、M1 及び M3 の更なる代謝、特に Phase I 反応では、治療濃度において薬理活性を有した分子を生成しないと考えられる。ロミタピドは、治療と関連した *in vitro* 濃度で唯一薬理活性があると考えられることから、ロミタピドの曝露量比（血漿中濃度-曲線下面積［AUC］に基づき計算）のみを本資料中では記載する。M3 はヒト主代謝物（以下参照）であり、ロミタピド、M1 及び M2 に比べて全身曝露量が高いことから、M3 の曝露量比（AUC に基づく）を重要な試験に含めた。M1、M2（ヒト極く少量の代謝物）及び M3 の曝露データは、M2.6.7 の表 4、5 及び 6 にそれぞれ記載している。代謝物 M1、M2 及び M3 は、Ames 試験（M1 のみ実施）、遺伝毒性バッテリー試験、あるいはラット及びイヌにおける反復投与毒性試験により評価した。他の代謝物は放射性標識ロミタピドを使用した試験において同定され、全代謝物のうち M3 のみがヒト主代謝物（総血漿中放射活性の 10%以上の AUC）と考えられた（M2.6.4、表 3－3、3－4 及び 3－5）。ロミタピド原薬及び製剤中の不純物は、ICH ガイドライン（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）で規定された安全性確認の必要な閾値よりも低いものか、あるいは毒性試験で使用されたロミタピドのロットが臨床ロットよりも高いレベルのものを含んでいたかのいずれかであった。したがって、安全性確認のための特別な試験は実施しなかった。

毒性試験でみられた変化は、ロミタピドによる MTP 阻害作用の二次的なものと考えられ、体重減少、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、血清トランスアミナーゼの上昇（特にアラニントランスアミナーゼ［ALT］の上昇、肝臓の変性性変化と関連した変化を除く）、肝臓中ビタミン A 及び E レベルの減少、肝臓重量増加、肝臓及び小腸における脂質性の空胞化、あるいは異常赤血球形態がみられた。これらの変化は、MTP サブユニット機能欠損変異による二次的脂肪吸収不良及び低コレステロール血症を特徴とする、稀な代謝性疾患である無 β リポたん白血症（ABL）を有するヒトの症状と一致していることから、無毒性量（NOAEL）を求める上での毒性とは考えなかった（ロミタピドによる MTP 阻害作用は ABL ヒト患者の症状と同様な変化を誘発する）(Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。

表 1－1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性試験	経口 静脈内	マウス、ラット マウス、ラット、イヌ
反復投与毒性試験		
2 週、3 週（用量設定）	経口	マウス、ラット [b]
2 週、1 ヵ月（嗜好性）	経口（混餌）	マウス、ラット
1 ヵ月	経口	ラット [a]（休薬 1 ヵ月間の評価を含む）、イヌ [a]
3 ヵ月（用量設定）	経口	マウス
	経口（混餌）	マウス、ラット
6 ヵ月	経口	ラット [a]、イヌ [a]
1 年	経口	イヌ [a]
2 週	静脈内	ラット、イヌ
遺伝毒性試験		
探索 Ames 試験	*In vitro*	ネズミチフス菌 [b]
Ames 試験	*In vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌 [a, b]
染色体異常	*In vitro*	ヒトリンパ球 [a]
小核	経口	ラット [a]
がん原性試験	経口（混餌） 経口	マウス [a] ラット [a]
生殖発生毒性試験		
受胎能及び着床までの初期胚発生	経口	ラット [a]
胚・胎児発生（用量設定、探索）	経口	ラット、ウサギ、フェレット [b]
胚・胎児発生	経口	ラット [a]、ウサギ [a]
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	経口	ラット [a]
新生児を用いた試験	経口	ラット [a]
その他の毒性試験		
抗原性	経口、皮下	モルモット
免疫毒性	経口／*in vitro*	ラット
毒性発現の機序	経口	マウス（事後評価）、ラット
代謝物の毒性	*In vitro*	ネズミチフス菌 [c]、牛角膜 [c]
その他の試験	経口	ラット、ハムスター

[a] 重要な試験
[b] ラット反復投与試験（[redacted]-95051）、探索 Ames 試験（[redacted]-95712）、Ames 試験（[redacted]-96630）及びフェレット胚・胎児発生に関する試験（[redacted]-97008）ではロミタピドの遊離塩基を用いた。
[c] a96bb27-350 及び[redacted]-17787-0-401r の試験では代謝物 M1 を用いた。

単回投与毒性

単回経口投与毒性試験では、ロミタピドは、ラットでは 600 mg/kg、マウスでは 1200 mg/kg まで良好な忍容性を示し、ラットでは≥ 1200 mg/kg、マウスでは 2400 mg/kg で明らかな毒性がみられた。ラットの小腸あるいは肝臓における脂質性の空胞化は、回復性がみら

れた。単回静脈内投与試験では、ロミタピドは、ラットでは 12.5 mg/kg、マウスでは 25 mg/kg まで良好な忍容性を示した。

反復投与毒性

マウスの 3 ヵ月間反復混餌投与用量設定試験（1.5、5、15 及び 45 mg/kg）及び 3 ヵ月間反復混餌投与量設定試験（1.25、5、20 及び 80 mg/kg）を実施したが、それらの NOAEL は確認できなかった。

ラット反復経口投与毒性試験では、重要な試験として 1 ヵ月間試験及び 6 ヵ月間試験を実施した。1 ヵ月間試験ではロミタピドの 0.5、5 及び 50 mg/kg の用量（1 日 1 回）及び休薬 1 ヵ月間を設定した。6 ヵ月間試験ではロミタピドの 0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg の用量（1 日 1 回）を設定した（ラットはロミタピドによる MTP 阻害作用の二次的脂溶性ビタミン欠乏症に高感受性であることから、各群半数の動物にはビタミン A、D、E 及び K を補給した）。ビタミン K 欠乏症と関連した変化がみられた高用量を除き、ロミタピドは全用量で良好な忍容性を示した。両試験において、ロミタピドを投与した場合の全身曝露量は用量依存的に増加したが、雌の全身曝露量は雄のそれよりも高かった（曝露量の性差について明確な説明はできないが、マウス及びイヌでは曝露量の性差が認められなかったことから、ラット特異的と考えられる）。1 ヵ月間試験では、ロミタピド投与による曝露量に軽度な蓄積性がみられた（ただし、代謝物の曝露量の測定は行わなかった）。6 ヵ月間試験では、ロミタピド、代謝物 M1 及び M3 の曝露量に軽度な蓄積性がみられ、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量も用量依存性に増加を示した。両試験における薬物投与に起因する主要な変化は、小腸あるいは肝臓での用量依存的な脂質の蓄積であり、血清コレステロールあるいはトリグリセリドの減少と関連していた。1 ヵ月間試験において、5 mg/kg では、血清 ALT 及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の極く軽度～軽度の上昇、血清アルカリホスファターゼ（ALP）の軽度～中等度の上昇がみられたが、肝臓の変性性変化との関連性は認められなかった。さらに、AST は ALT より高かったことから、肝臓由来の酵素ではないことを示唆している。50 mg/kg では明らかな毒性を示し、出血（ビタミン K 欠乏症の二次的変化）による死亡例がみられたが、低用量 0.5 及び 5 mg/kg では良好な忍容性を示した。全ての変化は、1 ヵ月間休薬後に回復又は回復傾向がみられた。6 ヵ月間試験の着目すべき変化として、0.2～20 mg/kg では、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、肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死あるいは肺の組織球症がみられた。血清トランスアミナーゼ／ALP の上昇と肝臓の変性性変化の間に明らかな関連性は認められなかった。肺胞組織球症はロミタピドを投与したマウスでもみられたが、ラットではマウスよりも影

響が大きかった。明らかな毒性の認められない用量におけるロミタピドの定常状態における平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、ラット 1 ヵ月間試験では< 1 倍（雄）、< 1 倍～2.2 倍（雌）、6 ヵ月間試験の投与 24 週では< 1 倍～3.1 倍（雄）、< 1 倍～9.7 倍（雌）であった。M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合おける曝露量に比較して、6 ヵ月間試験の投与 24 週では、< 1 倍～3.5 倍（雄）、< 1 倍～18 倍（雌）であった。NOAEL は、1 ヵ月間試験では 0.5 mg/kg（5 mg/kg における雌の臓器重量の変化及び雄 1 匹の出血に基づき）、6 ヵ月間試験では 0.02 mg/kg（0.2 mg/kg における肝臓の炎症及び単細胞壊死に基づき）と考えられた。ロミタピドの 0.5 及び 0.02 mg/kg 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（雌雄）及び< 1 倍（雌雄）であった。

イヌ反復経口投与毒性試験では、重要な試験として 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間、更に 1 年間の試験を実施した。1 ヵ月間試験ではロミタピドの 0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg（1 日 1 回）、6 ヵ月間試験ではロミタピドの 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg（イヌでは、長期試験においてロミタピドによるビタミン欠乏症に感受性があるのかが、試験開始時には不明であったため、各群半数の動物にビタミン A、D、E 及び K を補給した）並びに 1 年間試験ではロミタピドの 0.05、0.5 及び 5 mg/kg を設定した。ロミタピドは全用量で良好な忍容性を示した。これら試験のロミタピドの全身曝露量は用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。1 ヵ月間試験及び 6 ヵ月間試験ではロミタピドの蓄積がみられた（1 年間試験のトキシコキネティクスは投与期間終了近くのみを測定した）。6 ヵ月間試験及び 1 年間試験では、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量は用量依存的に増加を示し（1 ヵ月間試験では代謝物の測定は行わなかった）、肝臓及び肺中のロミタピド及び代謝物レベルは、6 ヵ月間試験の最終投与 24 時間後の血漿中よりも高かった。予測されたように、3 試験の主要な薬物投与に起因する変化は、小腸あるいは肝臓の用量依存的な脂質蓄積であり、血清コレステロールあるいはトリグリセリドの減少と関連していた。さらに、1 ヵ月間試験の薬物投与に起因する変化として、2 及び 20 mg/kg では、血清トランスアミナーゼの軽度～重度の上昇、肝細胞の極く軽度の単細胞壊死がみられた。これらの変化とロミタピドの曝露量に明らかな関連性は認められなかった。血清トランスアミナーゼの高いイヌにおいては、概して肝細胞の単細胞壊死がみられた。さらに、6 ヵ月間試験の薬物投与に起因する変化として、精細管の軽度～中等度の変性がみられた。この際の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の約 37 倍であった。6 ヵ月間試験の 10 mg/kg では、血清トランスアミナーゼの軽度～中等度の上昇がみられたが（1 ヵ月間試験と同様の変化）、肝細胞の単細胞壊死は認められなかった。1 年間試験では、5 mg/kg まで血清 ALT の上昇又は肝臓の変性性変化は認められなかった（この際の曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量の 11 倍であった）。

したがって、肝臓はロミタピドの長期投与による MTP 阻害作用に適応していると考えられる。ロミタピドの雌雄を統合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 ヵ月間試験では< 1 倍～41 倍（投与 4 週）、6 ヵ月間試験では< 1 倍～34 倍（投与 27 週）、1 年間試験では< 1 倍～11 倍（投与 49 週）であった。M3 の雌雄を統合した平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、6 ヵ月間試験では< 1 倍～1.0 倍（投与 27 週）、1 年間試験では< 1 倍（投与 49 週）であった。NOAEL は、1 ヵ月間試験では 0.2 mg/kg（2 mg/kg における血圧及び心拍数の減少、肝臓の単細胞壊死などの変化に基づき）、6 ヵ月間試験では 0.1 mg/kg（1 mg/kg における血圧及び心拍数の減少などの変化に基づき）、1 年間試験では< 0.05 mg/kg（全用量における一般状態の変化に基づき）と考えられた。ロミタピドの NOAEL における全身曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量の何れも< 1 倍であった。

遺伝毒性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた肝臓ホモジネートミトコンドリア亜分画（S-9）代謝活性化の存在下又は非存在下の *in vitro* 微生物変異原性試験（Ames 試験）では、ロミタピドの突然変異誘発作用は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた S-9 代謝活性化の存在下又は非存在下の *in vitro* 染色体異常試験においてもロミタピドの染色体異常誘発作用は認められなかった。加えて、ラットを用いた *in vivo* 小核試験においてロミタピドの染色体異常誘発作用は認められなかった。実施したバッテリー試験の結果に基づき、ロミタピドは遺伝毒性物質ではないと結論され、ヒトに対し遺伝毒性リスクはないと考えられる。

がん原性

ロミタピドの CD-1 マウスを用いた最大 104 週間の混餌投与試験（1 日平均用量、0.3、1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg）を実施した。15 mg/kg まで概して良好な忍容性がみられた。肝細胞腫瘍（CD-1 マウス、特に雄では通常みられる）の発生頻度は、雄の≥ 1.5 mg/kg、雌の≥ 7.5 mg/kg で有意に増加した。小腸腫瘍（CD-1 マウスでは稀）の発生頻度は、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 の雄で 1 又は 2 匹、45 mg/kg の雌で 3 匹にみられた。腫瘍発生の増加がみられた最低用量におけるロミタピドの定常状態における平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄では< 1 倍、雌では 1.7 倍であった。M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄で

は< 1 倍～11 倍、雌では< 1 倍～6.4 倍であった。無影響量（NOEL）においては、雄では< 1 倍、雌では< 1 倍であった。腫瘍発生は遺伝毒性による二次的影響とは考えられなかった。肝腫瘍は長期投与試験のマウスにおいて通常みられるものである（Holsapple, 2006 *Toxicol Sci*）。脂質性の空胞化（薬理作用）と腫瘍発生との間に関連性は認められなかった。

ロミタピドの Sprague-Dawley（SD）ラットを用いた最大 99 週間の連日強制経口投与試験（雄では 0.25、1.7 及び 7.5 mg/kg、雌では 0.03、0.35 及び 2 mg/kg）を実施した。全用量において概して良好な忍容性がみられた。いずれの腫瘍性病変においても発生頻度の有意な増加は認められなかった。膵腺房細胞腺腫の発生頻度が雄の 7.5 mg/kg で増加し、投与と関連していると考えられた。しかしながら、この腫瘍は良性であり、生存率には影響しなかった。雄の高用量群における生存率は対照群よりも高く、腫瘍発生頻度増加の一要因と考えられた。試験の後半で、小腸腫瘍が高用量群の雄 1 匹にみられたが、単発性であったことから、ロミタピドとの関連性は不確かと考えられた。雌では、2 mg/kg が腫瘍の NOEL と考えられた。ロミタピドの定常状態における平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄の 7.5 mg/kg では 1.1 倍、雌の 2 mg/kg では 1.5 倍であった。M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄では< 1 倍、雌では< 1 倍～1.1 倍であった。げっ歯類でみられた腫瘍のヒトへの関連性については、非臨床試験の概括評価で考察した（M2.4、5 項）。

<u>生殖発生毒性</u>

ロミタピドによるラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験（雄では 0.2、1 及び 5 mg/kg、雌では 0.04、0.2 及び 1 mg/kg）では、雌の生殖機能又は初期胚発生に対する影響は 1 mg/kg まで認められなかった。雄の生殖機能に対する影響は 5 mg/kg まで認められなかった。これら用量におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、雌では< 1 倍（非妊娠ラットの曝露データに基づき推定）、雄では< 1 倍であった。ロミタピドによるラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（0.04、0.4 及び 4 mg/kg）では、胚・胎児に対する影響は ≥ 0.4 mg/kg、母体毒性は 4 mg/kg でみられた。0.4 及び 4 mg/kg では、胎児体重低下、奇形発生（腹部、尾、心臓、四肢及び肛門）及び骨化遅延がみられた。さらに、4 mg/kg では、胚及び胎児死亡（吸収胚数、死亡胎児数）の増加がみられ、生存同腹児数の減少、脳の奇形、脳の発生における変異を伴っていた。ロミタピドの母体及び胎児毒性に対するビタミン補給の影響を検討するためにラット胚・胎児発生検討試験を実施した。その結果、ビタミ

ン A、D、E 及び K 補給は、ロミタピドによる母体及び胎児に対する影響を防御できなかった。ロミタピド 0.04 mg/kg の全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量よりも低かった。ロミタピドによるウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（0.1、1 及び 10 mg/kg）では、母体毒性は 1 及び 10 mg/kg でみられた。体表面積（mg/m^2）に基づくと、10 mg/kg は最大推奨臨床用量（MRHD）60 mg の 3 倍に相当する。しかしながら、ウサギ用量設定試験（5、10、20 及び 40 mg/kg）では、母体毒性の認められない 20 及び 40 mg/kg において、胚及び胎児に毒性がみられた。フェレットにおける用量設定試験（1.6、4、10 及び 25 mg/kg）においても、母体毒性及び胚・胎児毒性が全用量でみられた。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経口投与試験（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）を実施した。1 mg/kg では、妊娠期間延長、出生時の生存同腹児数減少、分娩後 1～21 日における生存率及び哺育率の減少並びに出生児体重の低下がみられた。0.3 及び 1 mg/kg では眼の異常、尾の奇形又は側脳室拡張を有する出生児数が増加した。これら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< 1 倍、< 1 倍及び< 1 倍と推定される。

新生児を用いた試験として、生後 21 日（PND 21）のラット（2 歳の子供に相当）における 3 ヵ月間幼若動物経口投与毒性試験を実施し、雄にはロミタピドの 3、6 及び 12 mg/kg、雌にはロミタピドの 0.5、1.5 及び 3.5 mg/kg 投与した。各群半数の動物は、必須脂肪酸、ビタミン A、D 及び E を添加した飼料を給餌した。ロミタピドの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は約 300～1300 ng•hr/mL であった。ロミタピドの全用量において、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露がみられた。補給群（ビタミン及び必須脂肪酸を添加した飼料を給餌）及び非補給群の全用量でみられた変化として、血清トランスアミナーゼ活性の上昇、肝臓及び小腸の空胞化の発生頻度増加並びに性成熟遅延（+1～+4 日間）がみられた。機能検査において、握力減少（≤ 13%）が補給群の雄 12 mg/kg、非補給群の雄 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／必須脂肪酸の補給は、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は、この試験に用いたラットの脂質プロファイルが患者とは異なることから（ラットでは血中脂質が投与前では正常であるが、投与期間中では低脂血症である）、ロミタピドを投与したヒト患者集団（脂質異常症）との関連性は不確かである。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。

<u>その他の毒性</u>

抗原性試験（[redacted]-0740580）では、ロミタピドの 1 mg/animal（経口）又は 0.5 mg/animal（皮下）の感作用量、更に 1 mg/animal（静脈内）の惹起用量でモルモットに投与した際、抗原性は認められなかった。ラット 1 ヵ月間検討試験（[redacted]-96016）では、ロミタピドによるビタミン K 欠乏症は高用量投与による出血及び死亡の原因と考えられた。雌ラット 3 ヵ月間検討試験（AEGR-733PC0008）では、0.01～4 mg/kg を投与して肺に及ぼすロミタピドの作用を検討した結果、肺胞組織球症の発生頻度が増加したが（明らかな増加が 4 mg/kg でみられた）、回復性がみられた。透過型電子顕微鏡（TEM）による超微細構造の検討試験（AEGR-733PC0018）では、肺胞組織球症は中性脂肪の過剰蓄積（ロミタピドの薬理作用と一致）を反映したものであることを明らかにした。肺において、リン脂質蓄積又は他の悪影響は認められなかった。別の雌ラット 3 ヵ月間検討（マクロファージ機能の評価）試験（AEGR-733PC0011）では、ロミタピドは、上記検討試験と同じ用量を用いたが、マクロファージ機能には影響を及ぼさなかった。ラット 6 ヵ月間検討試験（[redacted]-97027）では、ロミタピド 2 mg/kg の連日投与による変化は、肝臓、小腸及び肺にみられたが、回復性を示した。ラット 3 ヵ月間混餌投与試験及びイヌ 6 ヵ月間試験と同様、肝臓及び肺中のロミタピドレベルは血漿中よりも高く、代謝物 M1、M2 及び M3 も概して肝臓及び肺で高かったが、ロミタピドよりもかなり少なかった。ラット 2 年間検討試験（AEGR-733PC0002）では、血漿及び肝臓中のビタミン A 及び E レベルの減少がみられた。このことより、ラット 2 年間がん原性試験において投与 58 週にビタミン補給を開始した。

結論として、ロミタピドは広範な安全性評価プログラムにおいて試験され、ヒトにおけるロミタピドの使用に関連した潜在的リスクを明らかにした。ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者の血清コレステロールを著しく低下させるロミタピドの作用を考えると、動物でみられたリスクは、この患者集団においてロミタピドの使用を妨げるものではないと結論された。

2. 単回投与毒性試験

ロミタピドによるマウス及びラットにおける単回経口投与毒性試験を 2400 mg/kg までの用量で実施した。ロミタピドによるマウス、ラット及びイヌにおける単回静脈内投与毒性試験を 50 mg/kg（げっ歯類）及び 5 mg/kg（イヌ）までの用量で実施した。これらの試験は、GLP 基準に準拠し、[redacted] USA で実施した。ロミタピドの急性毒性を十分に評価したものと考えられる。加えて、これらの結果は、ヒトにロミタピドを偶発的又は意図的に過量投与しても、生命に影響がな

いと推察される（この理由として、生命に影響するためには、臨床の最高用量 60 mg の > 600 倍の用量が必要になると考えられる）。

2.1 マウス単回経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96011, M4.2.3.1-1）

この GLP 試験では、ロミタピドを 75% Polyethylene Glycol（PEG）– 400／25%水（本資料では 75% PEG-400 とする）に溶解し、雌雄マウス（5 匹/性/群）に 0（媒体）、300、600、1200 及び 2400 mg/kg の用量で単回強制経口投与した（M2.6.7、表 8）。

その結果、≤ 1200 mg/kg は良好な忍容性を示した。2400 mg/kg は明らかな毒性を示し、数匹が死亡した。

2.2 マウス単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96035, M4.2.3.1-2）

この GLP 試験では、ロミタピドを 10% PEG-400、10%エタノール、1% Tween-80 を含む水に溶解し、雌雄マウス（5 匹/性/群）に 0（媒体）、12.5、25 及び 50 mg/kg の用量を単回静脈内投与した（M2.6.7、表 8）。

薬物投与に起因する変化は≤ 25 mg/kg では認められなかった。50 mg/kg は明らかな毒性を示し、全例が死亡した。

2.3 ラット単回経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96010, M4.2.3.1-3）

この GLP 試験では、ロミタピドを 75% PEG-400 に溶解し、雌雄ラット（7 匹/性/群）に 0（媒体）、0.1、1、10、100、300、600、1200 及び 2400 mg/kg の用量を単回強制経口投与した（M2.6.7、表 8）。

その結果、≤ 600 mg/kg は良好な忍容性を示した。≥ 1200 mg/kg では、数匹が死亡した。小腸及び肝臓における脂質性の空胞化が≥ 10 mg/kg でみられた。これらの変化は、投与後 15 日以内に、雌の≤ 300 mg/kg、雄の≤ 1200 mg/kg では完全な回復性を示した。

2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96036, M4.2.3.1-4）

この GLP 試験では、ロミタピドを 10% PEG-400、10%エタノール、1% Tween-80 を含む水に溶解し、雌雄ラット（5 匹/性/群）に 0（媒体）、12.5、25、35 及び 50 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（M2.6.7、表 8）。

その結果、12.5 mg/kg では薬物投与に起因する変化は認められなかった。≥ 25 mg/kg では、一般状態の変化、一過性の体重低下、肝臓の脂質蓄積及び注射部位の刺激性がみられた。50 mg/kg は明らかな毒性を示し、多数の動物が死亡した。

2.5 イヌ単回静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96041, M4.2.3.1-5）

この GLP 試験では、ロミタピドを 10% PEG-400、10%エタノール、1% Tween-80 を含む水に溶解し、雌雄イヌ（2 匹/性/群）に 0（0.9%生理食塩液）、0.05、0.5 及び 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（M2.6.7、表 8）。

いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。0.05 mg/kg では、極く軽度の血圧低下が雄 1 匹に投与後にみられた。0.5 及び 5 mg/kg では、頭部反転動作、嘔吐、活動性低下あるいは運動失調が投与後の動物にみられた。これらの用量では、中等度～重度の血圧低下がみられた。これらの変化は Tween-80 をイヌに静脈内投与するとヒスタミン放出を誘発することから（Masini, 1985 *Agents Actions*）、媒体の組成成分 Tween-80 に関連した変化と考えられた。加えて、イヌは、Tween-80 を含む製剤に対しては不適切なモデルであることが報告されている（Auletta, 1996 *The Toxicologist*）。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ないことから、種特異的と考えられる。肉眼的変化は高用量群のイヌには認められなかった。

結論として、いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。0.05 mg/kg では、動物 1 匹に極く軽度の血圧低下がみられた。0.5 及び 5 mg/kg では、血圧低下及び明らかな一般状態の変化がみられた。これらの作用は、媒体の組成成分 Tween-80 に対するイヌの種特異的反応によるものと考えられる。

3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）

3.1 まとめ

マウス、ラット及びイヌを用いた連日反復投与毒性試験を実施した。マウスでは、3 週間経口投与用量設定試験､次に 3 ヵ月間経口投与用量設定毒性試験を実施した｡さらに、1 ヵ月間嗜好性試験、次に 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験を実施した。ラットでは、2 週間嗜好性試験、次に 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験を実施した。マウス及びラットにおける 3 ヵ月間用量設定試験は 2 年間がん原性試験の用量設定のために実施した。マウスがん原性試験の用量設定ではロミタピドの混餌投与が可能とされたことから、この投与方法をマウス 2 年間がん原性試験に選択した。ラットがん原性試験では低用量が必要とされたことから、混餌投与では適用できないと考えられ（飼料に極く低濃度の薬物を均一に調製し、混餌投与することは難しいと考えられた）、主に 6 ヵ月間強制経口投与毒性試験の結果を基にラット 2 年間がん原性試験の用量を選択した。

さらに、ラットにおける 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間の経口投与毒性試験、イヌにおける 1 ヵ月間、6 ヵ月間及び 1 年間の経口投与毒性試験を実施した。

マウス及びラットにおける 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験は[redacted]、[redacted] USA、イヌ 1 年間経口投与毒性試験は[redacted]、[redacted] USA で実施した。他の試験は、[redacted]施設の[redacted]、[redacted] USA、[redacted] USA、[redacted]、[redacted] USA、又は[redacted]、Germany で実施した。GLP 反復投与毒性試験は、ロミタピドあるいは代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量の測定（いくつかの試験では、肝臓及び肺中のこれら濃度も測定）、薬物投与に起因する変化の回復性評価（ラット）など、適切にデザインし、ICH ガイドラインに準拠して実施し、動物におけるロミタピドの毒性など、ヒトに対する潜在的リスクを適切に評価した。

3.2 マウス反復投与毒性試験

マウス反復投与毒性試験は主にマウスがん原性試験の用量設定に必要な情報を得るために実施した。強制経口投与及び混餌投与の 3 ヵ月間試験を実施した。マウスがん原性試験では混餌投与を用いた。これら試験結果も、この項で考察した。これら試験は、ヒトの安全性の評価に影響を及ぼすものではないと考えられた（マウスでみられた所見はラット及びイヌと同様であることから、ラット及びイヌにおける長期試験を実施した）。そのため、マウスにおけるロミタピドの全身曝露量は 3 ヵ月間試験の概要文に含めなかったが、曝露データは概要表に記載した（M2.6.7）。

3.2.1 マウス 3 週間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96056, M4.2.3.2-11）

この non-GLP 試験では、雌雄マウス（5 匹/性/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 4、25、100 及び 400 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 週間、強制経口投与した（M2.6.7、表 9）。

100 及び 400 mg/kg では、投与 3 日までに、それぞれ 4 及び 9 匹の動物が死亡した。これらの用量では更に、不活発あるいは衰弱並びに体重及び摂餌量の軽度～重度の減少がみられた。結論として、≤ 25 mg/kg では薬物投与に起因する変化は認められなかった。100 及び 400 mg/kg では明らかな毒性所見がみられ、死亡例も認められた。

3.2.2 マウス 1 ヵ月間嗜好性試験（報告書番号[redacted]-96042, M4.2.3.2-12）

この non-GLP 試験では、雌雄マウスに 0（薬物不含飼料）、ロミタピドの 4、10 及び 25 mg/kg の用量（1 日平均）で 4 週間（5 匹/性/群）並びに 0（薬物不含飼料）、ロミタピドの 50、100、200 及び 250 mg/kg の用量で 2 週間（6 匹/性/群）、連続混餌投与した（M2.6.7、表 9）。2 週間投与群の動物は、ビタミン K 0.3 mg/kg を週 1 回、皮下投与した。

≥ 10 mg/kg では体重低下が、≥ 50 mg/kg では摂餌量減少がみられた。200 及び 250 mg/kg では明らかな毒性所見がみられ、多数の死亡例も認められた。

3.2.3 マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96057, M4.2.3.2-1）

この GLP 試験では、雌雄マウス（10 匹/性/群）に 0（薬物不含飼料）、ロミタピドの 1.5、5、15 及び 45 mg/kg の用量（1 日平均）で 3 ヵ月間、連続混餌投与した（M2.6.7、表 9）。1 ヵ月間投与後のトキシコキネティクスを評価するため、各薬物投与群に雌雄各 18 匹を追加した。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重及び摂餌量の測定、臨床病理検査、臓器重量測定並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

トキシコキネティクスにおいて、マウスでは、ロミタピド、代謝物の M1、M2 及び M3 の全身曝露量は用量依存的に増加した。

薬物投与に起因する変化として、全用量で、血清コレステロール及びトリグリセリドの極く軽度～重度の減少、肝臓及び小腸における用量依存的な脂質蓄積がみられた。≥ 5 mg/kg では、肝臓重量増加（最大+28%）、痕跡～極く軽度の肺胞組織球症がみられた。その他の変化として、15 及び 45 mg/kg では、赤血球数の極く軽度増加、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の極く軽度減少、好中球数の軽度～中等度の減少、血清総たん白、アルブミン及びグロブリンの軽度減少がみられた。45 mg/kg では、血清アルブミン／グロブリン比の増加、雌の血清 ALT 及び AST の極く軽度上昇、雌の腎臓及び脾臓重量の減少がみられた。

結論として、主要な薬物投与に起因する変化は、全用量において、肝臓及び小腸で用量依存的な脂質蓄積であり、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。追加変化として、≥ 5 mg/kg では、肝臓重量の軽度増加、肺の組織球症の痕跡がみられた。15 及び 45 mg/kg では、臨床病理検査の一部のパラメータのほとんどにおいて極く軽度～軽度の変化がみられた。

3.2.4 マウス 3 ヵ月間経口投与用量設定毒性試験（報告書番号[redacted]-99008, M4.2.3.2-2）

この GLP 試験では、雌雄マウス（10 匹/性/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 1.25、5、20 及び 80 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 ヵ月間、強制経口投与した（M2.6.7、表 9）。約 1 ヵ月間投与後のトキシコキネティクスを評価するため、各薬物投与群に雌雄各 18 匹を追加した。

トキシコキネティクスにおいて、マウスでは、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な増加が認められた。

主要な薬物投与に起因する変化は、全用量において、肝臓及び小腸における用量依存的な脂質蓄積であり、血清コレステロールあるいはトリグリセリドの減少を伴っていた。

20 及び 80 mg/kg では、肝臓重量の軽度増加がみられた。80 mg/kg では、臨床病理検査の一部のパラメータのほとんどにおいて、極く軽度～軽度の変化がみられた。

3.3 ラット反復投与毒性試験

定常状態におけるロミタピドの平均全身曝露量はラットにおける 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間の GLP 経口投与毒性試験において測定した。その要約及びヒト曝露量との比較を表 3－1 に示す。トキシコキネティクスにおいて、ラットでは、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な増加が認められた。ロミタピドの曝露量における性差は、ラットでは明らかなため（雌の曝露量は雄に比較して高かったが、明確な説明はできなかった）、雌雄両方の曝露量を表 3－1 に示す。6 ヵ月間試験において、投与 24 週の 0.02、0.2 及び 2 mg/kg のデータは、ビタミン補給及び非補給群の平均を示す（両群の薬物投与に起因する変化に差は認められなかった）。20 mg/kg では、ビタミン非補給群のラットは生存していないため、ビタミン補給群のデータを示す。

表 3－1 ロミタピドのラット曝露量とヒト曝露量の比較

動物種	試験名	投与量（mg/kg）	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）		日本人に対する曝露量比（60 mg の AUC に基づく）	
ヒト[a]	27 日間経口投与	60 mg	388		—	
			雄	雌	雄	雌
ラット[b]	1 ヵ月経口投与	0.5 5 50	48 366 —[c]	163 849 —[c]	< 1 < 1 —	< 1 2.2 —
ラット[b]	6 ヵ月経口投与	0.02 0.2 2 20	53.2、6.7[d] 22 134 1200	28 74 614 3778	< 1 < 1 < 1 3.1	< 1 < 1 1.6 9.7

表 3-1 注 : 6 ヵ月間試験における M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合（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）に比べ、低～高用量順に、雄では< 1 倍、< 1 倍、< 1 倍、及び 3.5 倍、雌では< 1 倍、< 1 倍、< 1 倍及び 18 倍であった。これら曝露量比は、20 mg/kg（ビタミン補給群のデータのみ）を除き、ビタミン補給群及び非補給群のラット曝露量の平均値に基づく。

[a] M2.7.2、臨床薬理の概要（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。

[b] 1 ヵ月間試験[redacted]-96003 では 0.5、5 及び 50 mg/kg の 1 ヵ月間投与後、6 ヵ月間試験[redacted]-96024 では 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、雄の 0.02 mg/kg（以下の備考欄参照）及び 20 mg/kg（ビタミン補給群のデータのみ）を除き、ビタミン補給群及び非補給群のラット曝露量の平均値を示す。

[c] 死亡により AUC_{24hr} の値は求められなかった。

[d] 極く低用量 0.02 mg/kg を投与した雄では、ビタミン補給群及び非補給群の値が異なっていたため（それぞれ 53.2 及び 6.7 ng•hr/mL）、両方の値を表に示す。

3.3.1 ラット 2 週間嗜好性試験（報告書番号[redacted]-96043, M4.2.3.2-13）

この non-GLP 試験では、雌雄ラット（6 匹/性/群）に 0（薬物不含飼料）、ロミタピドの 25、50、100 及び 200 mg/kg の用量（1 日平均）で 2 週間、連続混餌投与した（M2.6.7、表 9）。対照群を除いた全動物にビタミン K 0.3 mg/kg を週 1 回、皮下投与した。

雄の≥ 25 mg/kg 及び雌の 200 mg/kg で体重及び摂餌量の減少が認められた。

3.3.2 ラット 2 週間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-95051, M4.2.3.2-14）

この non-GLP 試験では、雌雄ラット（5 匹/性/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピド（塩酸塩）の 4、20 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 週間、強制経口投与した（M2.6.7、表 9）。投与 1 及び 14 日のトキシコキネティクスにおいて、ラットでは、ロミタピドの全身曝露量は用量依存的に増加し､雌では雄よりも高かった(この試験では、代謝物 M1、M2 及び M3 は評価しなかった）。

≤ 20 mg/kg では良好な忍容性を示した。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った。この変化は全用量でみられ、ロミタピドの薬理作用による二次的結果と考えられた。100 mg/kg では明らかな毒性所見がみられ、多数の死亡例も認められた。

3.3.3 ラット 1 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96003, M4.2.3.2-3）

この GLP 試験では、雌雄ラット（10 匹/性/群）にロミタピドの 0.5、5 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回、1 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 10）。対照群の動物（10 匹/性/群）には媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg で投与した。対照群を含む各群に雌雄各 5 匹を追加して割り付け、投与終了後、1 ヵ月間休薬した。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、眼科学的検査、臨床病理検査、臓器重量測定並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

投与 1 及び 28 日のトキシコキネティクスにおいて､ロミタピドの全身曝露量は用量依存的に増加した。ロミタピドの曝露量は、5 mg/kg（投与 1 及び 28 日に測定できた唯一の用量）では、投与 28 日が投与 1 日よりやや高かった。ラット 2 週間試験（[redacted]-95051）と同様、同じ用量では、雌の曝露量が雄よりも高かった。この試験では、代謝物 M1、M2 及び M3 は評価しなかった。

薬物投与に起因する変化は、0.5 mg/kg では、雌の異型赤血球増加症の発生頻度増加、血清コレステロール及びトリグリセリドの極く軽度～軽度の減少､血清 ALP の極く軽度の上昇（雄）がみられた。5 mg/kg では、雌の MCV の極く軽度増加、雌の異型赤血球増加

症の発生頻度及び重症度の増加、血清コレステロール及びトリグリセリドの極く軽度～重度の減少、雄の血清 ALT 及び AST の極く軽度～軽度の上昇、血清 ALP の軽度～中等度の上昇がみられた。血清 ALT、AST 及び ALP の上昇は、肝臓の変性性変化と関連性がなかった。さらに、AST は ALT より高かったことから、肝臓由来の酵素ではないことを示唆している。影響がみられた全パラメータは、1 ヵ月間休薬後、対照群レベルに戻った。50 mg/kg では明らかな毒性所見がみられ、雄の 15 匹中 15 匹及び雌の 15 匹中 13 匹で死亡したか、又は広範囲の出血により瀕死状態になったため、安楽殺した。体重及び摂餌量の減少、臨床病理検査の多くのパラメータの変化もみられた。

臓器重量では、薬物投与に起因する変化として、肝臓重量増加が雄の 5 mg/kg 及び雌の全用量、脾臓重量増加が雌の 5 及び 50 mg/kg、子宮重量減少が 5 及び 50 mg/kg でみられた（50 mg/kg では、生存した雌 2 匹の臓器重量を測定した）。薬物投与に起因する肉眼的変化（蒼白）あるいは病理組織学的変化（空胞化）が肝臓（全用量）、小腸（5 及び 50 mg/kg）にみられ、脂質蓄積によるものと考えられた。肝臓における脂質性の空胞化は、休薬後、雄では完全に回復し、雌では発生頻度及び重症度が減少した。他の変化も 1 ヵ月間休薬後では回復した。

結論として、ラットにロミタピドの 0.5～50 mg/kg を 1 ヵ月間経口投与した際、5 mg/kg までは良好な忍容性を示した。主要な薬物投与に起因する変化は、他の反復投与毒性試験と同様、小腸あるいは肝臓での脂質蓄積であった。50 mg/kg は明らかな毒性所見がみられ、広範囲の出血が原因と考えられる多数の死亡例がみられた。8.3.1 項で述べたように、ラットにおけるビタミン K 補給はロミタピドによる出血を防いだ。

3.3.4 ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96058, M4.2.3.2-4）

この GLP 試験では、雌雄ラット（10 匹/性/群）に 0（薬物不含飼料）、ロミタピドの 1、5、10 及び 15 mg/kg の用量（1 日平均）で 3 ヵ月間、連続混餌投与した（M2.6.7、表 9）。

投与 4 週のトキシコキネティクスにおいて、ラットではロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は用量依存的な増加がみられ、雌の曝露量は雄よりも高かった。肝臓及び肺中のロミタピド濃度は、用量依存的な増加がみられ、最終投与後約 24 時間では、血漿中よりも数 100 倍高かった。代謝物レベルについては、肝臓及び肺において概して用量依存的な増加がみられたが、ロミタピドよりも少なかった。ロミタピドと同様、雌が雄よりも高かった。

主要な薬物投与に起因する変化は、全用量において、肝臓及び小腸での用量依存的な脂質蓄積であり、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。さらに、

全用量において、肺の組織球症の痕跡がみられた。≥5 mg/kg では明らかな毒性所見がみられ、死亡例が用量依存的に認められ、概して出血と関連していた。

3.3.5 ラット 6 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96024, M4.2.3.2-5）

この GLP 試験では、雌雄ラット（20 匹/性/群）にロミタピドの 0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回、6 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 11）。対照群の動物は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。対照群を含む各群半数の動物には脂溶性ビタミン（ビタミン A、D、E、K）を皮下投与した。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、眼科学的検査、臨床病理検査、肝臓中ビタミン A 及び E の濃度測定、臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査並びに TEM 検査（肝臓及び小腸［対照群、2 及び 20 mg/kg 群の雌雄各 3 匹］、肺［20 mg/kg 群の雌雄各 1 匹、対照群は評価しなかった］）を実施した。

投与 1 日、投与 10 週及び 24 週のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3（M3: 投与 24 週のみ）の曝露量は、用量依存的な増加がみられ、雌が雄よりも概して高かった。

ビタミン補給群と非補給群の差は、ロミタピドの 0.02～2 mg/kg の用量を投与した場合には認められなかった。ビタミン非補給群の 20 mg/kg では、雌雄各 10 匹中 9 匹で死亡したか、又は投与 4～11 週に広範囲に出血がみられ、瀕死状態になったため、安楽殺した。ビタミン補給群には用量依存的な死亡発生は認められなかった。薬物投与に起因する変化として全用量において、異型赤血球増加症の発生頻度増加、血清トリグリセリドの極く軽度～重度の減少、脂質蓄積による肝臓（発生頻度あるいは重症度は雌の方が大きい）の肉眼的（変色）あるいは病理組織学的変化（空胞化）がみられた。さらに、≥0.2 mg/kg では、薬物投与に起因する変化として、雌の肝臓重量増加（両性では 20 mg/kg）、脂質蓄積による小腸の肉眼的（変色）あるいは病理組織学的変化（空胞化）、肝臓の亜急性炎症及び肝細胞の単細胞壊死、肉眼的に多数部位の黄褐色肺あるいは病理組織学的変化として肺の多巣性組織球症がみられた。さらに、2 及び 20 mg/kg（ビタミン補給群）では、総白血球数及びリンパ球数の極く軽度増加、血清たん白及びコレステロールの極く軽度～重度の減少、血清 ALP の軽度～中等度の上昇、雌の血清 ALT（2 mg/kg のみ）及び AST の極く軽度～軽度の上昇、雌の尿比重増加に相当する尿排出量の軽度減少がみられた。血清トランスアミナーゼ／ALP の上昇と肝臓の変性性変化の間に明らかな関連性は認められなかった。ビタミン補給群の 20 mg/kg では、雄の体重低下（6%）、赤血球不同並びに多染性及び大球性赤血球の発生頻度増加、血清リンの極く軽度増加、雌の脾臓重量増加がみられた。

肝臓、肺及び小腸の 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た。20 mg/kg の 2 匹の肺の変化は、リン脂質症と考えられたが、その後のげっ歯類試験において、肺における広範囲の TEM 検査を行ったところ（ラット 40 匹、マウス 100 匹）、この所見は確認されなかった（M2.6.7、表 20 及び 29）。このことについて、非臨床試験の概括評価において詳細に考察した（M2.4）。

結論として、ラットにロミタピドの 0.02～20 mg/kg の用量を 6 ヵ月間経口投与した際、主要な薬物投与に起因する変化は、肝臓あるいは小腸での用量依存的な脂質蓄積であり、血清トリグリセリドあるいはコレステロールの減少を伴っていた。さらに、≥ 0.2 mg/kg では、肝臓の亜急性炎症、肝細胞の単細胞壊死及び肺の組織球症がみられた。

3.3.6 ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96209, M4.2.3.2-6）

この non-GLP 試験では、ロミタピドを 10% PEG-400、10%エタノール、1% Tween-80 を含む水に溶解し、雌雄ラット（10 匹/性/群）に 0（0.9%生理食塩液）、0.1、1 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 週間、静脈内投与した（M2.6.7、表 12）。10 mg/kg では投与 5 日に一部の動物及び投与 10 日に全動物で、投与部位の尾静脈の状態が悪化したため、その後は腹腔内投与した。

主な薬物投与に起因する変化として、全用量で肝臓及び小腸での脂質蓄積がみられ、1 及び 10 mg/kg では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。注射部位（尾あるいは腹腔）では、全用量において、用量依存的な刺激性がみられた。

3.4 イヌ反復投与毒性試験

定常状態におけるロミタピドの平均全身曝露量は、イヌにおける 1 ヵ月間、6 ヵ月間及び 1 年間の GLP 経口投与毒性試験において測定した。その要約及びヒト曝露量との比較を表 3－2 に示す。全体として、雌雄の曝露量は同様であったことから、表 3－2 では雌雄を統合した AUC を示す。1 ヵ月間試験は投与 28 日、6 ヵ月間試験は投与 27 週のデータである。全用量において（言及した場合を除き）、ビタミン補給群及び非補給群の平均を示す（両群間に差は認められなかった）。1 年間試験は、ビタミン非補給群の投与 49 週のデータである。

表 3－2　ロミタピドのイヌ曝露量とヒト曝露量の比較

動物種	試験名	投与量（mg/kg）	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）	日本人に対する曝露量比（60 mg の AUC に基づく）
ヒト [a]	27 日間経口投与	60 mg	388	―
イヌ [b、c]	1ヵ月経口投与	0.2 2 20	78 2593 15938	< 1 6.7 41
イヌ [b、c]	6ヵ月経口投与	0.01 0.1 1 10	13（雄）、72（雌） 66（雄）、169（雌） 430／1721（雄） 685／1600（雌） 13340	< 1（雄）、< 1（雌） < 1（雄）、< 1（雌） 1.1／4.4（雄） 1.8／4.1（雌） 34
	1 年経口投与	0.05 0.5 5	11 238 4146	< 1 < 1 11

表 3-2 注：M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピド 60 mg 投与した場合（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）に比べ、低～高用量順に、6 ヵ月間試験では< 1 倍、< 1 倍、< 1 倍及び 1 倍、1 年間試験では< 1 倍、< 1 倍及び< 1 倍であった。これら曝露量比は、ビタミン補給群及び非補給群の雌雄を統合したイヌ曝露量の平均値に基づく。

[a] M2.7.2、臨床薬理の概要（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。

[b] 参照試験報告書：1 ヵ月間試験[redacted]-96004、6 ヵ月間試験[redacted]-96025、1 年間試験[redacted]-97057。全試験において、報告された値は投与終了時のものである。

[c] AUC は、6 ヵ月間試験の 0.01、0.1 及び 1 mg/kg を除き、雌雄データを統合した。その理由は、雌雄の AUC 差が 0.01 及び 0.1 mg/kg（例えば、0.1 mg/kg の雄 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）が少ないことに関連したものと考えられた。したがって、0.01、0.1 及び 1 mg/kg の曝露量比は雌雄について計算した。加えて、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。

3.4.1　イヌ 1 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96004, M4.2.3.2-7）

この GLP 試験では、雌雄イヌ（3 匹/性/群）にロミタピドの 0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回、1 ヵ月間、経口投与した（M2.6.7、表 13）。対照群の動物（3 匹/性/群）は、薬物投与群と同じ数及びサイズのゼラチンカプセルに同じ投与容量（0.5 mL/kg）の媒体（75% PEG-400）を充填し、経口投与した。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理検査、糞中脂質量測定、臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査並びに TEM 検査（肝臓及び小腸）を実施した。

投与 1 及び 28 日のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピドの曝露量は用量依存的に増加した。曝露量は、投与 28 日が投与 1 日より高く（≤ 4 倍）、1 ヵ月間投与によりロミタピドの蓄積が示唆された。曝露量に性差は認められなかった。この試験では、代謝物 M1、M2 及び M3 は評価しなかった。

0.02 mg/kg では薬物投与に起因する変化は認められなかった。≥ 0.2 mg/kg では、血清コレステロール、トリグリセリド、総たん白及びアルブミンが用量依存的に減少した。0.2、2 及び 20 mg/kg では、小腸の肉眼的及び病理組織学的変化は、吸収上皮細胞における脂質性の空胞化の発生頻度あるいは重症度の用量依存的な増加がみられ、肉眼的には小腸の粘膜表面の黄白色と関連していた。さらに、2 及び 20 mg/kg では、体重、摂餌量、血圧及び心拍数の用量依存的な減少、中等度～重度の異型赤血球増加症、血清 ALT 及び AST の軽度～重度の上昇（2 mg/kg では、平均値は対照群のそれぞれ 6 倍［標準偏差が大きいため、有意でない］及び 2 倍［有意］、個別値は対照群の平均のそれぞれ最大 25 倍及び 5 倍、20 mg/kg では、平均値は対照群のそれぞれ 7 倍［標準偏差が大きいため、有意でない］及び 3 倍［有意］、個別値は対照群の平均のそれぞれ最大 17 倍及び 5 倍）、血清グロブリン及び尿の水素イオン指数（pH）の軽度減少がみられた。肝臓の病理組織学的変化として、2 及び 20 mg/kg では、肝細胞の極く軽度の単細胞壊死（雄の 2 mg/kg、雌雄の 20 mg/kg でみられ、血清 ALT が最も高かった動物で概してみられた）、雌の肝細胞の極く軽度の脂質沈着がみられた。臨床病理検査において、20 mg/kg では、単球数の極く軽度増加、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の軽度短縮、血清尿素窒素（雄 1 匹）及び尿比重の軽度増加がみられた。肝臓及び小腸の TEM 検査において、脂質の存在を確認した。

結論として、イヌにロミタピドの 0.02～20 mg/kg を 1 ヵ月間経口投与した際、薬物投与に起因する変化は 0.02 mg/kg では認められなかった。≥ 0.2 mg/kg では、血清コレステロール及びトリグリセリドが用量依存的に減少した。これは、肝臓あるいは小腸での脂質蓄積と関連していた。

3.4.2 イヌ 6 ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96025, M4.2.3.2-8）

この GLP 試験では、雌雄イヌ（4 匹/性/群）にロミタピドの 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、6 ヵ月間、経口投与した（M2.6.7、表 14）。対照群の動物（4 匹/性/群）は、薬物投与群と同じ数及びサイズのゼラチンカプセルに同じ投与容量（0.5 mL/kg）の媒体（75% PEG-400）を充填し、経口投与した。対照群を含む各群半数の動物は脂溶性ビタミン（ビタミン A、D、E、K）を皮下投与により補給した。検査項目として、トキシコキネティクス（血漿、肝臓及び肺）、一般状態及び死亡発生の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理検査、肝臓中総脂質濃度測定、臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査並びに TEM 検査（肝臓及び小腸）を実施した。

投与 1 日、投与 14 及び 27 週のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量（血漿、肝臓及び肺）は、用量依存的に増加した。ロミタピ

ド、M1 及び M3 の蓄積（≤ 3.7 倍）がみられたが、曝露量に性差は認められなかった。肝臓及び肺中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 は、血漿中濃度より高かった。

ビタミン補給群及び非補給群の差は認められなかった。薬物投与に起因する変化は、全用量において、小腸の吸収上皮細胞における脂質性の空胞化（≥ 0.1 mg/kg で肉眼的にみられた粘膜表面の黄褐色変色と関連）及び異型赤血球増加症の発生頻度の用量依存的な増加がみられた。0.1 mg/kg では、血清コレステロールの極く軽度～中等度の減少がみられた。1 及び 10 mg/kg では、中等度の体重低下、血圧（動脈圧≤ 50%）、心拍数（≤ 33%）、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の用量依存的な極く軽度～中等度の減少、血小板数の極く軽度～軽度の増加、血清たん白及び尿 pH の極く軽度～軽度の減少、血清コレステロールの中等度～重度の減少、肝細胞の極く軽度の脂質沈着（10 mg/kg の肝臓重量増加と関連）、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。10 mg/kg では、血漿フィブリノーゲンの軽度増加、軽度な赤血球不同、血清トリグリセリドの重度減少、血清 ALT 及び AST の軽度～中等度の上昇（平均値は対照群のそれぞれ最大 7 倍及び 4 倍、個別値は対照群の平均のそれぞれ最大 14 倍及び 4 倍）、精細管の軽度～中等度の変性（雄 2 匹）がみられた。ロミタピド及び代謝物の全身曝露量の増加と血清トランスアミナーゼの上昇との間に明らかな関連性は認められなかった。さらに、イヌ 2 匹の血清トランスアミナーゼレベルは（肝臓にはいずれの変性性変化も認められていない）、肝臓で関連した変性性変化がみられた 1 ヵ月間試験（[redacted]-96004）の一部の動物よりも同じか、又は高かった。精巣変性は、ロミタピドの全身曝露量が日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量と比較して 37 倍でみられた。精巣変性はこの試験のみでみられた変化であった。肝臓及び小腸の TEM 検査において、脂質の存在を確認した。

結論として、イヌにロミタピドの 0.01～10 mg/kg を 6 ヵ月間経口投与した際、主要な薬物投与に起因する変化として、全用量において、小腸あるいは肝臓での用量依存的な脂質蓄積がみられ、血清トリグリセリドあるいはコレステロールの減少を伴っていた。

3.4.3 イヌ 1 年間経口投与毒性試験（報告書番号[redacted]-97057, M4.2.3.2-9）

この GLP 試験では、雌雄イヌ（4 匹/性/群）にロミタピドの 0.05、0.5 及び 5 mg/kg の用量で 1 日 1 回、1 年間、経口投与した（M2.6.7、表 15）。対照群の動物（4 匹/性/群）は、薬物投与群と同じ数及びサイズのゼラチンカプセルに同じ投与容量（0.5 mL/kg）の媒体（75% PEG-400）を充填し、経口投与した。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理検査、肝臓中総脂質濃度測定、臓器重量測定並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

投与終了時のトキシコキネティクスにおいて、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。曝露量に性差は認められなかった。

薬物投与に起因する変化として、全用量において、軟便、透明な眼漏、赤血球形態の変化、血清コレステロールの用量依存的な減少がみられた。0.5 及び 5 mg/kg では、血清総たん白の極く軽度～軽度の減少（5 mg/kg では、アルブミン及びグロブリン）、雌の血清 AST（血清 ALT の用量依存的な上昇は認められていない）の極く軽度上昇（< 2 倍、有意でない）、尿 pH の極く軽度低下、小腸の吸収上皮細胞の極く軽度～中等度の空胞化（肉眼的にみられた黄褐色変色と関連）がみられた。さらに、5 mg/kg では、時折起こる一時的な自発運動の抑制、体重及び体重増加量の減少（-13%～-14%）、雄の一時的な体重低下に伴う摂餌量増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の極く軽度～軽度の減少、MCV、血小板数（雄）及び網赤血球数（雌）の極く軽度～軽度の増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少（雌）、血清カルシウムの極く軽度～軽度の減少、血清トリグリセリドの重度減少、肝臓重量の増加、腸間膜リンパ節マクロファージの空胞化がみられた。

結論として、イヌにロミタピドの 0.05～5 mg/kg を 1 年間経口投与した際、主要な薬物投与に起因する変化として、小腸での用量依存的な脂質蓄積が≥ 0.5 mg/kg でみられ、血清コレステロールあるいはトリグリセリドの減少を伴っていた。5 mg/kg では、体重及び体重増加量の減少がみられた。肝臓においては、血清 ALT の上昇又は変性性変化は認められなかった。

3.4.4 イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（報告書番号[redacted]-96331, M4.2.3.2-10）

この GLP 試験では、ロミタピドを 10% PEG-400、10%エタノール、1% Tween-80 を含む水に溶解し、雌雄イヌ（2 匹/性/群）に 0（0.9%生理食塩液）、0.05、0.5 及び 5 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 週間、静脈内投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 16）。

死亡例は認められなかった。一般状態では、多数の変化が全動物においてみられたが、ロミタピドではなく、媒体成分 Tween-80（Masini, 1985 *Agents Actions*）に起因するものと考えられた（イヌ単回静脈内投与毒性試験［[redacted]-96041］と同様）。さらに、イヌは Tween-80 を含む製剤に対して、不適切なモデルであることが報告されている（Auletta, 1996 *The Toxicologist*）。ロミタピドの 0.05～5 mg/kg をイヌに 2 週間静脈内投与した際、致命的毒性は認められなかった。0.5 及び 5 mg/kg では、心電図の QT 間隔延長が投与 2 週の全動物にみられたが､正常範囲内であった｡一般状態の変化は全用量でみられたが、ロミタピドではなく、Tween-80 に起因するものであった。血清コレステロール及びトリグリセリドの用量依存的な減少が全用量でみられ、小腸及び肝臓における脂質蓄積と関

連していた。5 mg/kg では、全動物の注射部位に広範な静脈血栓症及び血管周囲の軽度～中等度の線維症がみられ、血管損傷を引き起こした。

4. 遺伝毒性試験

ロミタピドの遺伝毒性は、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。バッテリー試験全体及び個々の試験デザインは ICH ガイドラインに準拠した。予備試験は本試験の用量設定のために実施した。試験は[redacted] USA で実施した。

4.1 非哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験

4.1.1 サルモネラ菌を用いた探索 Ames 復帰突然変異試験（報告書番号[redacted]-95712, M4.2.3.3.1-3）

この non-GLP 試験では、ロミタピドの 1、10、100、500、1000、2500 及び 5000 µg/plate の用量（2 plates/dose）をネズミチフス菌 TA98 及び TA100 に S-9 代謝活性化の存在下又は非存在下で処理した（M2.6.7、表 17）。ロミタピドはジメチルスルホキシド（陰性対照物質）を用いて溶解及び希釈した。

細胞毒性は、TA100 では S-9 存在下及び非存在下ともに≥ 100 µg/plate、TA98 では S-9 存在下の≥ 500 µg/plate 及び非存在下の≥ 100 µg/plate でみられた。ヒスチジン非要求性復帰変異コロニー数は、陰性対照群に比べ、ロミタピド処理群のいずれにおいても明らかな増加は認められなかった。

結論として、ロミタピドの Ames 復帰突然変異試験において、TA98 及び TA100 では突然変異誘発作用は認められなかった。

4.1.2 サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験（報告書番号[redacted]-96630, M4.2.3.3.1-1）

ロミタピドのフレームシフト又は塩基対置換突然変異誘発作用について、ネズミチフス菌（ヒスチジン要求性）TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌（トリプトファン要求性）WP2 uvrA を用いて評価した（M2.6.7、表 17）。この GLP 試験では、ロミタピドは、探索試験（[redacted]-95712）の結果を参考に、S-9 代謝活性化の存在下又は非存在下でネズミチフス菌及び大腸菌の各試験菌株に処理した。ネズミチフス菌では 15.63～250 µg/plate、大腸菌では 31.25～500 µg/plate の用量を設定した。

細胞毒性は、復帰変異コロニー数あるいは背景細菌叢の減少により判定した結果、S-9 存在下及び非存在下ともに、ロミタピドの高用量において、ネズミチフス菌では中等度

～重度、大腸菌では軽度にみられた。ヒスチジン非要求性及びトリプトファン非要求性の復帰変異コロニー数はロミタピド処理群のいずれも陰性対照群と同程度であった。確認試験を行った結果、細胞毒性は、ネズミチフス菌及び大腸菌（S-9 存在下のみ）において、ロミタピドの高用量でみられた。ヒスチジン非要求性及びトリプトファン非要求性の復帰変異コロニー数はロミタピド処理群のいずれも陰性対照群と同程度であった。なお、大腸菌の S-9 非存在下では、陰性対照群の復帰変異コロニー数が背景データの範囲外であったため、繰り返し試験を行った結果、細胞毒性は高用量でみられ、トリプトファン非要求性復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

結論として、ロミタピドの Ames 復帰突然変異試験において、S-9 代謝活性化の存在下及び非存在下で細胞毒性のみられる用量まで試験したが、突然変異誘発作用は認められなかった。

4.2 哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験

4.2.1 初代ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験（報告書番号[redacted]-96686, M4.2.3.3.1-2）

この GLP 試験では、ロミタピドのヒトリンパ球における *in vitro* 染色体異常誘発作用を評価した（M2.6.7、表 18）。用量設定試験において、分裂指数（細胞毒性の指標）は、S-9 代謝活性化の存在下又は非存在下でロミタピド 2035 µg/mL まで処理した結果、濃度依存的に減少した。これらの結果に基づき、染色体異常試験において、S-9 存在下の 5 時間処理では 1、2、4 及び 8 µg/mL の濃度、非存在下の 24 時間処理では 0.5、1、2 及び 4 µg/mL の濃度を設定した。

染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度は、S-9 存在下及び非存在下において、ロミタピドのいずれの濃度においても有意な増加は認められなかった。分裂指数は、S-9 存在下及び非存在下ともに、ロミタピドの濃度依存的に減少し、有意差もみられた。

結論として、ロミタピドの *in vitro* ヒトリンパ球染色体異常試験において、S-9 代謝活性化の存在下及び非存在下で細胞毒性のみられる濃度まで試験したが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

4.3 哺乳動物系での *In Vivo* 試験

4.3.1 ラット経口投与小核試験（報告書番号[redacted]-96629, M4.2.3.3.2-1）

この GLP 試験は、ロミタピドによるラットにおける *in vivo* 染色体異常誘発作用を評価した（M2.6.7、表 19）。用量設定試験において、雌雄ラットにロミタピドの 125、250、500 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 日間、強制経口投与した。陰性対照群の動物

は媒体（75% PEG-400）を投与した。毒性兆候はロミタピド 1000 mg/kg でみられたが、死亡例は認められなかった。最終投与約 24 時間後、末梢血を採取し、多染性赤血球（PCE）出現頻度を計測し、細胞毒性を評価した。投与後 24 時間において、陰性対照群に比べ、ロミタピドによる PCE の減少が≥ 125 mg/kg でみられた。用量設定試験の結果に基づき、小核試験の高用量に 1000 mg/kg を設定した。

小核試験では、雌雄ラット（5 匹/性/群）にロミタピドの 10、100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 日間、強制経口投与（投与容量 20 mL/kg）した。陰性対照群の動物（5 匹/性/群）は媒体（75% PEG-400）を 20 mL/kg 投与した。3 回目投与の約 24 時間後、大腿骨骨髄サンプルを採取した。高用量群（1000 mg/kg）では、薬物投与に起因する変化として、腹部膨満、活動性低下、円背位、呼吸困難、被毛の粗毛などの一般状態の変化がみられ、1 匹が死亡した。雌では、骨髄 PCE の減少がみられ、ロミタピドは極く軽度の用量依存的な骨髄毒性を示した。骨髄の小核を有する PCE（MN-PCE）出現頻度は、陰性対照群に比べ、ロミタピド投与群のいずれにおいても増加は認められなかった。

結論として、ラットの骨髄を用いた経口投与小核試験において、致死量まで試験したが、ロミタピドの染色体異常誘発作用は認められなかった。

5. がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）

ロミタピドのがん原性を評価するげっ歯類の生涯にわたる長期投与試験は、[redacted]、[redacted]、[redacted] USA において、マウス及びラットを用い、GLP 基準に準拠して実施した。がん原性試験全体の規模、個々の試験デザインは、ICH ガイドラインに準拠した。試験計画書は、[redacted]年 4 月 3 日、[redacted]年 7 月 24 日に米国食品医薬品局（US FDA）のがん原性評価委員会（CAC）によりレビューされた。用量は、マウス 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（[redacted]-96057）、ラット 3 ヵ月間混餌投与用量設定試験（[redacted]-96058）、ラット 6 ヵ月間強制経口投与毒性試験（[redacted]-96024）の結果に基づき設定した。両試験において、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%）、稀な腫瘍（発生頻度< 1%）の区別は、今回の試験あるいは利用できる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、US FDA（医薬品評価研究センター［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）に準拠している。

5.1 長期がん原性試験

5.1.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるマウス 104 週間混餌投与がん原性試験（報告書番号 AEGR-733PC0003, M4.2.3.4.1-1）

この GLP 試験では、雌雄 CD-1 マウス（60 匹/性/群）にロミタピドの 0.3、1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg の用量（1 日平均）で最大 2 年間、連続混餌投与した（M2.6.7、表 20）。45 mg/kg では、マウスで血清コレステロール及びトリグリセリドが重度に低下しており（[redacted]-96057）、その全身曝露量は HoFH 患者に以前投与した最高用量 80 mg/day の場合の曝露量に比較して≥ 25 倍と予測された。対照群の動物（60 匹/性/群）は薬物を含まない飼料を給餌した。6 ヵ月間投与後のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量（血漿中）を評価するため、トキシコキネティクス動物として対照群を含む各群に雌雄各 24 匹を割り付けた。この動物は、血液採取後、剖検せず安楽殺した。感染性疾患のモニター動物（36 匹/性）も設定した。動物は、一般状態及び死亡発生の観察を 1 日 2 回、詳細な観察を毎週行った。体重及び摂餌量は投与前に 1 回（体重のみ）、投与 37/38 週までは毎週、その後ほぼ隔週毎に測定した。

6 ヵ月間のトキシコキネティクスにおいて、マウスでは、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の用量依存的な全身曝露がみられ、性差は認められなかった。ロミタピドの血漿中曝露量を表 5－1 に示す。代謝物の情報は、M2.6.7、表 4、5 及び 6 に示す。

表 5－1　がん原性試験におけるロミタピドのマウス曝露量とヒト曝露量の比較

動物種	試験	投与量（mg/kg）	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）		日本人に対する曝露量比（60 mg の AUC に基づく）	
ヒト[a]	27 日間経口投与	60 mg	388		-	
マウス[b]	6 ヵ月混餌投与時		雄	雌	雄	雌
		0.3	28	27	< 1	< 1
		1.5	139	118	< 1	< 1
		7.5	772	657	2	1.7
		15	1827	1546	4.7	4
		45	5329	5364	13.7	13.8

表 5-1 注：がん原性試験における M3 の定常状態における平均全身曝露量は、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、低～高用量順に、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。
[a] M2.7.2、臨床薬理の概要（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。
[b] AEGR-733PC0003

死亡率は、雄の 45 mg/kg で有意な増加がみられた。この群の雄は投与 99 週に安楽殺した。雌の生存率は、7.5 及び 15 mg/kg で有意に増加したが、それ以外の用量ではロミタピドに関連した明らかな影響は認められなかった。これは、対照群を含めて一部の群で生存動物数が 20 匹に達した場合は、投与を早めに終了し、基礎飼料（薬物を含まない飼料）を 2～13 週間、剖検まで給餌したことが原因と考えられた（0.3 及び 1.5 mg/kg の雌雄、7.5 及び 15 mg/kg の雄、45 mg/kg の雌雄）。7.5 mg/kg の雄は、投与 102 週において生存動物数が 15 匹に達したため、安楽殺した。残りの群の雄は投与 104 週において安楽殺した。全群の雌は、投与 100 週において対照群の生存動物数が 15 匹に達したため、安楽殺した。

腹部膨満の発生頻度増加が雌の 15 及び 45 mg/kg でみられた。傷／痂皮（大部分は耳）の発生頻度増加が雌の 3 及び 45 mg/kg でみられた。体重は、投与 680 日において、雌雄の 7.5、15 及び 45 mg/kg で対照群に比べ低下した。体重への影響は、ロミタピドの薬理作用に基づく二次的な飼料中の脂肪吸収不良によるものと考えられた。摂餌量は、雌雄の 7.5、15 及び 45 mg/kg で対照群に比べ概して増加したが、低体重への代償性反応と考えられた。

肝臓中ビタミン A 及び E レベルは、投与 27 週及び剖検時において、用量の増加に伴って減少した。これら脂溶性ビタミンレベルの減少はロミタピドの作用メカニズムから予測される結果であった。

病理組織学的変化と関連したロミタピドによる肉眼的変化は、計画屠殺又は途中安楽殺した動物の小腸（十二指腸、空腸あるいは回腸の肥厚、膨満及び変色並びに空腸の腫瘤）

及び肺（変色）にみられた。ロミタピドとの関連が不明確な肉眼的変化が、肝臓（変色）、脾臓（腫大）、皮膚（痂皮）及び卵巣（嚢胞）にみられ、脾臓、皮膚及び卵巣は病理組織学的変化と関連していた。

雌雄の肝臓では、肝細胞腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の発生頻度が増加した。これらの増加は、雄の≥ 1.5 mg/kg 及び雌の≥ 7.5 mg/kg で有意差が認められた。腫瘍発生頻度は、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る）。肝臓は、げっ歯類の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*）。

CD-1 マウスでは稀な腫瘍である小腸（十二指腸、空腸及び回腸）の癌腫及び癌腫と腺腫の混合腫瘍が有意な陽性傾向を示した。これらの傾向は、雄の≥15 mg/kg、雌の 15 mg/kg で有意差が認められた。小腸腫瘍は、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 匹にもみられたことに留意する必要がある。腫瘍発生頻度は、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る）。空腸は癌腫が最も良くみられる部位であった。

有意な増加を示した腫瘍発生頻度及びその腫瘍を有する雄動物数を表 5－2 に示す。肝臓及び小腸の腫瘍のみが薬物投与に起因する変化と考えられた。肺では、細気管支／肺胞性癌腫、細気管支／肺胞性腺腫と癌腫の混合腫瘍において、明らかに用量増加に伴った有意な減少が認められた（データは示していない）。

表 5－2　ロミタピドによるマウス経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雄動物数（%）

群	1	2	3	4	5	6
投与量（mg/kg）	0	0.3	1.5	7.5	15	45
日本人に対する曝露量比(60 mg)	-	< 1	< 1	2	4.7	13.7
肝臓						
観察動物数（%）	60	60	60	60	60	60
腺腫 [a]	4 (7)	5 (8)	13 (22)	11 (18)	16 (27)	15 (25)
癌腫 [a]	23 (38)	22 (37)	40 (67)	38 (63)	36 (60)	30 (50)
腺腫／癌腫 [a]	25 (42)	25 (42)	44 (73)	42 (70)	43 (72)	37 (62)
小腸						
観察動物数（%） [b]	57～58	56～59	57～60	59～60	56～58	59～60
腺腫 [c]	0 (0)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
癌腫 [c]	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	9 (16)	5 (8)
腺腫／癌腫 [c]	0 (0)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	9 (16)	5 (8)
副腎皮質						
観察動物数（%）	60	41	44	43	58	60
腺腫／癌腫 [d]	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	6 (10)	1 (2)
全身						
観察動物数（%）	60	60	60	60	60	60
血管肉腫 [e]	1 (2)	1 (2)	7 (12)	3 (5)	2 (3)	1 (2)
血管腫／血管肉腫 [e]	2 (3)	3 (5)	7 (12)	3 (5)	2 (3)	1 (2)
組織球性肉腫 [e]	0	1 (2)	5 (8)	0	1 (2)	0 (0)

[a] 傾向検定（通常みられる腫瘍に対し< 0.005）：1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg がペアワイズ比較で有意
[b] 十二指腸、空腸及び回腸において病理組織学的変化のみられたマウス数は僅かであった。空腸は腫瘍が最も良くみられる部位であった。
[c] 傾向検定（稀な腫瘍に対し< 0.025）：15 及び 45 mg/kg がペアワイズ比較で有意。%値は上皮性腸腫瘍を有する総動物数を表す。1 部位を超えた場合は、%値は最も多い発生頻度を示した部位に基づいた。
[d] 15 mg/kg のみ有意（5.0%）
[e] 1.5 mg/kg のみ有意（5.0%）

有意な増加を示した腫瘍発生頻度及びその腫瘍を有する雌動物数を表 5－3 に示す。肺の細気管支／肺胞性癌腫及び癌腫と腺腫の混合腫瘍、子宮／頸部の子宮内膜間質ポリープは用量増加に伴って有意な減少が認められた（データは示していない）。

表 5－3　ロミタピドによるマウス経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雌動物数（%）

群	1	2	3	4	5	6
投与量（mg/kg）	0	0.3	1.5	7.5	15	45
日本人に対する曝露量比（60 mg）	-	< 1	< 1	1.7	4	13.8
肝臓						
観察動物数（%）	60	60	60	60	60	60
腺腫 [a]	1 (2)	0 (0)	1 (2)	12 (20)	12 (20)	10 (17)
癌腫 [a]	4 (7)	0 (0)	1 (2)	17 (28)	16 (27)	11 (18)
腺腫／癌腫 [a]	5 (8)	0 (0)	2 (3)	23 (38)	25 (42)	19 (32)
小腸						
観察動物数（%） [b]	57～60	58	54～59	57～60	59～60	57～60
腺腫 [c]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)
癌腫 [c]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (8)	3 (5)
腺腫／癌腫 [c]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (13)	3 (5)

[a] 傾向検定（通常みられる腫瘍に対し< 0.005）：腺腫では 7.5、15 及び 45 mg/kg、癌腫では 7.5 及び 15 mg/kg、それらの混合腫瘍では 7.5、15 及び 45 mg/kg がペアワイズ比較で有意。
[b] 十二指腸、空腸及び回腸において病理組織学的変化のみられたマウス数は僅かであった。空腸は腫瘍が最も良くみられる部位であった。
[c] 傾向検定（稀な腫瘍に対し< 0.025）：混合腫瘍の 15 mg/kg で有意な増加がみられた。%値は上皮性腸腫瘍を有する総動物数を表す。1 部位を超えた場合は、%値は最も多い発生頻度を示した部位に基づいた。

雄の肝腫瘍の発生頻度増加において、NOEL 0.3 mg/kg 及び閾値量 1.5 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、それぞれ< 1 倍及び< 1 倍であった（表 5－2）。雌の肝腫瘍の発生頻度増加においては、NOEL 1.5 mg/kg 及び閾値量 7.5 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、それぞれ< 1 倍及び 1.7 倍であった（表 5－3）。雄の小腸腫瘍の発生頻度増加において、NOEL < 0.3 mg/kg 及び閾値量 0.3 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< 1 倍であった（表 5－2）。雌の小腸腫瘍の発生頻度増加においては、NOEL 7.5 mg/kg 及び唯一みられた用量 15 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、それぞれ 1.7 倍及び 4 倍であった（表 5－3）。

着目すべき非腫瘍性変化の発生頻度増加として、小腸では極く軽度～中等度の上皮空胞化（薬理作用）が全用量、肺では極く軽度～軽度のリンパ球浸潤、肺胞マクロファージ浸潤あるいは肺胞の棘状突起が雄の 45 mg/kg 及び雌の≥ 7.5mg/kg、皮膚では皮下組織の炎症、表皮過形成あるいは潰瘍／糜爛が雌の 0.3 及び 45 mg/kg、脾臓では軽度～中等度の髄外造血亢進が雄の≥ 7.5 mg/kg 及び雌の 0.3 及び≥ 7.5 mg/kg、胸骨の骨髄では極く軽度～軽度の骨髄増生が雌の 45 mg/kg 並びに卵巣では傍卵巣嚢腫が雌の≥ 7.5 mg/kg でみ

られた。雌の 0.3 及び 45 mg/kg の脾臓及び骨髄の変化は、これら用量における皮膚傷害の発生頻度が増加していたことあるいはその程度が重症であったことから、二次的反応と考えられた。

結論として、マウスにロミタピドの 0.3～45 mg/kg を 2 年間混餌投与した際、肝臓及び小腸の腫瘍発生頻度が増加した。8.3.4 項で述べたように、マウスにおける肝腫瘍の発生を説明できるような超微細構造の変化は肝臓において認められなかった（AEGR-733PC0003）。肝腫瘍（CD-1 マウスでは通常みられる）、小腸腫瘍（CD-1 マウスでは稀）は、雄におけるロミタピドの全身曝露量が日本人に 60 mg 投与した場合のそれぞれ< 1 倍、< 1 倍でみられた。雌では、これら腫瘍は、ロミタピドの全身曝露量が日本人に 60 mg 投与した場合のそれぞれ≥ 1.7 倍、≥ 4 倍でみられた。遺伝毒性バッテリー試験の結果に基づき、げっ歯類の造腫瘍性メカニズムはピジェネティックによるものと考えられる（腫瘍誘発は直接的デオキシリボ核酸[DNA]損傷による二次的なものではない）。

5.1.2 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 104 週間経口投与がん原性試験（報告書番号 AEGR-733PC0002, M4.2.3.4.1-2）

この GLP 試験では、雌雄 Crl:CD(SD)ラット（60 匹/性/群）に、雄ではロミタピドの 0.25、1.7 及び 7.5 mg/kg の用量、雌では 0.03、0.35 及び 2 mg/kg の用量で 1 日 1 回、最大 2 年間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 21）。高用量 7.5 及び 2 mg/kg は、重篤なビタミン K 欠乏が認められないと考えられる最高用量として設定した（ラット 6 ヵ月間投与毒性試験に基づく［[redacted]-96024］）。ロミタピドの全身曝露量は、これらの用量ではヒトに 10 mg 投与した場合の 25 倍と推定された（この時点の臨床用量は一般的な高コレステロール血症の患者集団に用いられる用量として予測した）。対照群の動物（60 匹/性/群）は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。6 ヵ月間投与後のロミタピドの曝露量を評価するため、トキシコキネティクス動物として対照群を含む各群に雌雄各 12 匹を割り付けた。この動物は、血液採取後、剖検せず安楽殺した。感染性疾患のモニター動物（10 匹/性/群）も設定した。動物は、一般状態及び死亡発生の観察を 1 日 2 回、詳細な観察を毎週行った。体重及び摂餌量は、投与前に 1 回（体重のみ）、投与 13/14 週までは毎週、その後ほぼ 4 週毎に測定した。

6 ヵ月投与時のトキシコキネティクスにおいて、ラットではロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の用量依存的な全身曝露がみられた。ロミタピドの血漿中曝露量を表 5－4 に示す。

表 5－4 がん原性試験におけるロミタピドのラット曝露量とヒト曝露量との比較

動物種	試験	投与量（mg/kg）		AUC_{24hr}（ng•hr/mL）		日本人に対する曝露量比（60 mg の AUC に基づく）	
ヒト[a]	27 日間経口投与	60 mg		388		-	
ラット[b]	6 ヵ月経口投与時	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		0.25 1.7 7.5	0.03 0.35 2	17.1 155 435	5.4 140 565	< 1 < 1 1.1	< 1 < 1 1.5

表 5-4 注：がん原性試験における M3 の定常状態における平均全身曝露量は、日本人にロミタピドを 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、低～高用量順に、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。

[a] M2.7.2、臨床薬理の概要（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-6）。

[b] AEGR-733PC0002

雄の 1.7 及び 7.5 mg/kg の生存率は、対照群に比べ有意ではないが、高かった。雌の 0.35 及び 2 mg/kg の生存率は、有意な増加を示した。全動物は投与 100 週前に安楽殺した。0.03 mg/kg の雌は、投与 664 日（投与 95 週）において生存動物数が 15 匹に達したため、安楽殺した。残りの群の雌は、投与 679 日（投与 97 週）において対照群の生存動物数が 20 匹に達したため、安楽殺した。全群の雄は、投与 688 日（投与 99 週）において対照群の生存動物数が 20 匹に達したため、安楽殺した。

粗毛の発生頻度増加が雌の 2 mg/kg でみられた。その他の一般状態の変化は、発生頻度は低く、一時的なものであり、対照群と同程度の頻度であることから、ロミタピドによる影響とは考えられなかった。体重は、中及び高用量群において、用量に依存した低下がみられた（ロミタピドの薬理作用）。

雄では、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。しかしながら、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に多発性腺腫がみられた（表 5－5）。これら腫瘍は、良性であり、生存率に影響しなかった。空腸の単発性癌腫が 7.5 mg/kg 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。膵腺房細胞過形成の発生頻度は、用量依存性が認められなかったが、雄の≥ 1.7 mg/kg で増加した。副腎髄質過形成の発生頻度は雄の 7.5 mg/kg で増加した。これらの変化は、用量依存性がないこと、平均の重症度は対照群に比べ軽度な増加のみであること、対照群に比べ生存率が高いこと、老齢ラットには通常みられる変化であること、発生頻度は対照背景データの範囲と一致していることから、ロミタピドとの関連性は不確かと考えられた。さらに、腫瘍を有するラット 15 匹中 3 匹のみに腺房細胞過形成（軽度～中等度）がみられたことから、腺房細胞腫瘍との関連性も認められなかった。

表 5−5　ロミタピドによるラット経口投与がん原性試験でみられた腫瘍を有する雄動物数（%）

群	1	2	3	4
投与量（mg/kg）	0	0.25	1.7	7.5
日本人対する曝露量比（60 mg）	-	< 1	< 1	1.1
膵臓				
観察動物数（%）	60	59	60	60
腺房細胞腺腫 [a]	7 (12)	5 (8)	5 (8)	15 (25)

[a] 7.5 mg/kg の腫瘍発生頻度は有意な増加ではなかった（傾向検定及びペアワイズ比較）。多発性腫瘍がそれぞれ 1、0、2、8 匹のラットでみられた。

雌では、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。唯一、着目すべき増殖性変化として、膵腺房細胞過形成の発生頻度が 2 mg/kg で増加した。

高用量群（腫瘍発生頻度の有意な増加が認められない、雄の 7.5 mg/kg、雌の 2 mg/kg）におけるロミタピドの全身曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合のそれぞれ 1.1 倍及び 1.5 倍であった。

病理組織学的変化と関連したロミタピドによる肉眼的変化は、肝臓、肺、十二指腸、空腸及び卵巣でみられた。非腫瘍性病理組織学的変化は、ロミタピドによる有意な発生頻度増加として、雌雄の肝臓、肺、小腸及び膵臓並びに雌の卵巣でみられた。肝臓では、門脈周囲性／汎小葉性の肝細胞空胞化の発生頻度が概して用量依存的に増加した。この肝臓の変化は、雄の≥ 1.7 mg/kg 及び雌の≥ 0.35 mg/kg において極く軽度～中等度の巣状／多巣状の線維症の発生頻度増加を伴っており、雄の中及び高用量群では主に極く軽度の嚢胞変性の発生頻度増加もみられた。膵臓のチモーゲン顆粒減少の発生頻度増加が雄の≥ 1.7 mg/kg、雌の 2 mg/kg でみられた。さらに、膵臓では、雄の全用量、雌の≥ 0.35 mg/kg で腺房上皮空胞化の発生頻度増加がみられた。全用量の十二指腸及び空腸、雄の ≥ 1.7 mg/kg 及び雌の 2.0 mg/kg の回腸において、上皮空胞化の発生頻度の概して用量依存的な増加がみられた。肝臓、小腸及び膵臓の空胞化は、その空胞内に脂質生成物を含むと想定され、ロミタピドの薬理作用による二次的結果と考えられた。肺では、極く軽度～中等度の肺胞マクロファージ浸潤の発生頻度増加、それと関連したリンパ球浸潤、肺胞中隔肥厚あるいは肺胞の棘状突起が雄の≥ 0.25 mg/kg、雌の≥ 0.35 mg/kg でみられた。卵巣では傍卵巣嚢腫の発生頻度増加が雌の≥ 0.35 mg/kg でみられた。

結論として、ラットにロミタピドの 0.03～7.5 mg/kg を 2 年間経口投与した際、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。しかしながら、良性膵臓腺腫の発生頻度増加が雄の 7.5 mg/kg にみられた。雄のこの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と比較して 1.1 倍であった。

6. 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

一連の生殖発生毒性試験を実施し、ラットにおける親動物の受胎能、生殖機能、妊娠、出産及び授乳、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生、ラットにおける次世代の成長、発達及び生殖行動に及ぼすロミタピドの影響を評価した。ラット及びウサギ予備試験（用量設定試験）は、生殖発生毒性試験の本試験の用量設定に必要な情報を得るために実施した。妊娠フェレット用量設定試験も実施したが、この本試験は実施しなかった。これらの生殖発生毒性試験の本試験は GLP 基準に準拠して実施した。試験デザインを適切に設定し、ICH ガイドラインで推奨されている試験方法に全体として合致させるか、あるいは上回るものとした。ラット Segment I 及び III 試験、ウサギ用量設定試験、フェレット用量設定試験、ウサギ Segment II 試験は、[redacted]、[redacted]、[redacted] USA 又は[redacted]、[redacted]、[redacted] USA（現[redacted]）で実施した。他の試験は、[redacted]施設の[redacted]、[redacted] USA 又は[redacted]、[redacted] USA で実施した。生殖発生毒性試験のサポートとして、ロミタピドの全身曝露量は、毒性試験（非妊娠ラット）で測定したトキシコキネティクスデータ又は体表面積（ウサギ）により推定した。ラット及びウサギ生殖発生毒性試験の本試験に用いた用量におけるロミタピドの全身曝露量を表 6－1 に示す。

表 6－1　生殖発生毒性試験におけるロミタピドのラット及びウサギ推定曝露量とヒト曝露量の比較

動物種	試験名	用量（mg/kg）	AUC_{24hr}（ng•hr/mL）	日本人に対する曝露量比
ヒト[a]	27 回経口投与	60 mg	388	-
ラット（雌）[b]	Segment I	1	300	< 1
ラット（雄）[b]	Segment I	5	366	< 1
ラット（雌）[b]	Segment II	0.04	< 69.5	< 1
		0.4	140	< 1
ウサギ（雌）[c]	Segment II	10	ND	3
ラット（雌）[b]	Segment III	0.1	< 69.5	< 1
		0.3	85	< 1
		1	300	< 1

ND：実施せず
[a] M2.7.2、臨床薬理の概要（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4）。
[b] AEGR-733PC0008、AEGR-733PC0002、[redacted]-96024 あるいは[redacted]-96003 試験における非妊娠ラットの曝露量データから推定される値
[c] 体表面積（mg/m^2）に基づく値

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット強制経口投与受胎能及び一般生殖毒性試験（報告書番号 AEGR-733PC0001, M4.2.3.5.1-1）

この GLP 試験では、ロミタピドによる生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響について、ラットの交配前、受胎、着床の過程に薬物を連続経口投与することにより評価した。雌雄ラット（25 匹/性/群）に、雄ではロミタピドの 0.2、1 及び 5 mg/kg の用量、雌では 0.04、0.2 及び 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 23）。対照群の動物（25 匹/性/群）は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。

本試験の投与量は、上述したラットの試験結果に基づいて設定した。ラットの経口投与による胚・胎児発生に関する試験では、ロミタピドの 4 mg/kg で、母体の体重増加量及び摂餌量の減少、着床後胚死亡率の増加、生存同腹児数の減少並びに早期吸収胚数の増加が認められた。また、ラット 1 ヵ月間経口投与試験において、ロミタピドの 5 mg/kg では、血清コレステロール及びトリグリセリドの極く軽度～重度の減少、血清トランスアミナーゼの極く軽度～中等度の上昇並びに病理組織学的変化では肝臓及び小腸の空胞化が認められた。脂質の減少及び肝臓と小腸の空胞化は、ロミタピドの過度の薬理作用によるものと考えられた。ラットの 6 ヵ月間試験では、血清たん白質の極く軽度～軽度の減少、血清コレステロール及びトリグリセリドの重度の減少、血清トランスアミナーゼの極く軽度～軽度の上昇、肝臓及び小腸の空胞化、肺のリン脂質症が 2 mg/kg 以上で認められた。これらの所見に基づいて、本試験の用量設定として、雄では 0.2、1 及び 5 mg/kg 並びに雌では 0.04、0.2 及び 1 mg/kg とした。

雌は、最大 3 週間投与した後、未処置雄と最大 2 週間同居させ、妊娠 7 日まで連日投与した。妊娠 13 日に母体を安楽殺して帝王切開を行った。雄は、28 日間投与した後、未処置雌と同居（最大 2 週間）させ、安楽殺の前日まで連日投与した。動物は、一般状態及び死亡発生の観察、体重及び摂餌量、性周期、交尾率、帝王切開所見（黄体数、着床数、吸収胚数）、精子パラメータ（運動性、精子数）、臓器重量並びに肉眼的病理検査を評価した。

雌では、薬物投与に起因する変化はいずれの用量においても認められなかった。ロミタピドは、高用量 1 mg/kg においても、生殖機能（性周期、交配、受胎能）、初期胚発生に影響を及ぼさなかった。反復投与試験における非妊娠ラットの曝露データに基づき（表 6－1）、ロミタピド 1 mg/kg の曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量と比較して、< 1 倍と推定される。雄の摂餌量は、軽度ではあるが、5 mg/kg で有意に減少した。薬物投与に起因する変化は、0.2 及び 1 mg/kg では認められなかった。ロミタピドは、

いずれの用量においても、交配、受胎能、初期胚発生に影響を及ぼさなかった。同様に、生殖臓器重量（精巣、精巣上体、前立腺／精嚢）、精子パラメータ（運動性、精子数）においても、ロミタピドによる影響は認められなかった。1 ヵ月間投与試験（[redacted]-96003）におけるラット曝露データに基づき、雄におけるロミタピド 5 mg/kg の曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の< 1 倍と推定される。

結論として、雄の 5 mg/kg 及び雌の 1 mg/kg まで、ロミタピドによる生殖機能又は初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 妊娠ラット 10 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96015, M4.2.3.5.2-5）

この non-GLP 試験は、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験の用量設定のために実施した。推定妊娠ラット（8 匹/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 0.05、0.5、25 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～15 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 22）。妊娠 20 日に母体、胎児を安楽殺し、評価した。

ロミタピドは、0.05 mg/kg では母体及び胎児に影響は認められなかった。母体毒性は、25 及び 50 mg/kg で体重及び摂餌量の減少などがみられた。≥ 0.5 mg/kg では、胎児奇形が腹部（腹壁破裂、臍ヘルニア）、尾部（短尾、太い短尾、無尾、捻転尾、らせん尾）あるいは生殖器（鎖肛）にみられた。さらに、25 及び 50 mg/kg では、吸収胚数の重度増加（胚及び胎児死亡）がみられ、胎児体重及び生存同腹児数の減少を伴っていた。

6.2.2 ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験（報告書番号[redacted]-96039, M4.2.3.5.2-1）

この GLP 試験では、ロミタピドによる妊娠雌及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。推定妊娠ラット（22 匹/群）にロミタピドの 0.04、0.4 及び 4 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～15 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 24）。対照群の動物（22 匹/群）は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。妊娠 20 日に母体、胎児を安楽殺した。母体では、一般状態及び死亡発生、体重及び摂餌量、臓器重量、肉眼的病理検査、帝王切開所見（黄体数、着床数、吸収胚数、胎児数）を評価した。胎児では、体重、性別、外表奇形、内臓異常及び骨格奇形を評価した。

母体では、薬物投与に起因する変化は 0.04 及び 0.4 mg/kg では認められなかった。4 mg/kg では、一般状態の変化として受胎産物の吸収に関連した物質が膣周囲にみられ、体重増加量及び摂餌量の減少（妊娠 6～8 日）並びに脾臓重量増加もみられた。

胎児では､薬物投与に起因する変化は 0.04 mg/kg では認められなかった｡0.4 及び 4 mg/kg では、薬物投与に起因する変化として、胎児体重低下、腹部（腹壁破裂、臍ヘルニア）、尾部（短尾、太い短尾、曲尾、無尾、捻転尾、らせん尾、糸状尾）、心臓（大きさあるいは形状の変化）、四肢（回転異常、短肢）及び肛門（鎖肛）の奇形、頭蓋骨、椎骨及び骨盤骨の骨化遅延がみられた。さらに、4 mg/kg では、胚及び胎児死亡（吸収胚数と死亡胎児数の増加）がみられ、生存同腹児数減少、脳（外脳症、水頭症、脳ヘルニア、大脳半球奇形）の奇形、胸骨及び中手骨の骨化遅延、脳（側脳室あるいは第 3 脳室の軽度拡張）及び皮膚（もろい皮膚）の発生における変異を伴っていた。

結論として、ロミタピドは、母体毒性が 4 mg/kg、胎児奇形が≥ 0.4 mg/kg でみられたことから、ラットにおいて催奇形性を有すると考えられた。8.3.2 項で述べたように、ビタミン A、D、E 及び K の補給は、ロミタピドによる母体又は胎児に及ぼす影響を防御できなかった（[redacted]-96022）。反復投与試験における非妊娠ラットの曝露データに基づき、0.04 mg/kg（無毒性量）の曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量よりも低いと推定される。ラットがん原性試験（AEGR-733PC0002）の 6 ヵ月間投与後の曝露データに基づき、ロミタピド 0.4 mg/kg の曝露量（催奇形性の閾値量）は、日本人に 60 mg 投与した場合の< 1 倍と推定される。

6.2.3 妊娠ウサギ 13 日間経口投与探索試験（報告書番号[redacted]-96324, M4.2.3.5.2-2）

この non-GLP 試験では、推定妊娠ウサギ（5 匹/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 0.5 及び 25 mg/kg の用量を 1 日 1 回、妊娠 6～18 日に強制経口投与（投与容量 5 mL/kg）した（M2.6.7、表 22）。投与容量は、PEG-400 による明らかな毒性がみられたため、妊娠 12 日に 1 mL/kg に下げた。妊娠 29 日に母体、胎児を安楽殺し、評価した。母体では、対照群を含む全群において、一般状態の変化、体重及び摂餌量の減少がみられ、更に死亡あるいは瀕死動物がみられた。これら変化は、発生頻度に用量依存性がなく、ロミタピド投与群と同様、対照群にも多くみられたことから、PEG-400 の過剰投与によるものと考えられた。これらの結果からは、ウサギにおけるロミタピドの最大耐量（MTD）又は無毒性量（NOAEL）を求めることができないため、2 回目の用量設定試験を実施した。

6.2.4 妊娠ウサギ 13 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-96031, M4.2.3.5.2-3）

この GLP 試験では、推定妊娠ウサギ（5 匹/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 5、10、20 及び 40 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～18 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 22）。妊娠 29 日に母体、胎児を安楽殺した。

ロミタピドの高用量 40 mg/kg においても母体に及ぼす影響は認められなかった。胚及び胎児毒性が≥ 20 mg/kg でみられ、生存同腹児数減少を伴った吸収胚数の増加（胚及び胎児死亡）がみられた。胎児におけるその他の変化は薬物投与に起因するものではないと考えられた。

6.2.5 ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験（報告書番号[redacted]-96032, M4.2.3.5.2-3）

この GLP 試験では、推定妊娠ニュージーランドホワイトウサギ（20 匹/群）にロミタピドの 0.1、1 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～18 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 25）。対照群の動物（20 匹/群）に媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。妊娠 29 日に母体、胎児を安楽殺した。母体の一般状態及び死亡発生、体重及び摂餌量、肉眼的病理検査及び帝王切開所見（黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数）を評価した。胎児の体重、性別、外表奇形、内臓異常及び骨格奇形を評価した。

母体では、薬物投与に起因する変化は 0.1 mg/kg では認められなかった。1 及び 10 mg/kg では、母体毒性として、体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。胎児では、薬物投与に起因する変化はいずれの用量においても認められなかった。

結論として、ウサギにおける催奇形性は、ロミタピドの 10 mg/kg まで認められなかった。体表面積（mg/m^2）に基づき、この用量は MRHD 60 mg の 3 倍に相当する。

6.2.6 妊娠フェレット 17 日間経口投与用量設定試験（報告書番号[redacted]-97008, M4.2.3.5.2-6）

この non-GLP 試験では、推定妊娠フェレット（6 匹/群）に 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 1.6、4、10 及び 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 12～28 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 22）。妊娠 35 日に母体、胎児を安楽殺し、評価した。

ロミタピド投与により、母体毒性、胚及び胎児毒性が全用量でみられた。胎児奇形がみられた用量では母体毒性もみられた。

6.3 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

6.3.1 ロミタピド（旧 AEGR-733 及び[redacted]-201038）によるラット強制経口投与周産期及び出生後生殖発生毒性試験（出生後の行動及び機能評価を含む）（報告書番号 AEGR-733PC0014, M4.2.3.5.3-1）

この GLP 試験では、推定妊娠ラット（25 匹/群）にロミタピドの 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日～分娩 20 日に強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 26）。対照群の動物（25 匹/群）は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。母体を

自然分娩させた後、分娩 21 日に安楽殺した。母体では、一般状態及び死亡発生、体重及び摂餌量、分娩状態、哺育状況、肉眼的病理検査並びに着床数を評価した。同腹児では、一般状態、生存率及び体重を評価した。離乳時に各同腹児の第 1 世代（F_1）出生児をランダムに選択して試験を続け、性成熟、学習、短期及び長期の記憶、協調性、水泳能並びに生殖機能を評価した。残りの F_1 出生児は安楽殺し、肉眼的病理検査を実施した。

母体毒性（体重、摂餌量、一般状態）はいずれの用量においても認められなかった。0.3 mg/kg まで、生殖に及ぼす影響は認められなかった。1 mg/kg では、妊娠期間は軽度であるが、有意な延長がみられ、生存同腹児数、分娩時生存児数、生存率、哺育率及び分娩 1～21 日の生存同腹児数が減少した。さらに、死産児数及び死亡児数（分娩 1、2～4 日、5～7 日）が増加し、同腹出生児体重は全期間において有意な低下がみられた。

0.1 mg/kg では F_1 出生児には影響は認められなかった。0.3 及び 1 mg/kg では F_1 出生児における薬物投与に起因する変化として、無眼球症及び小眼球症の眼の異常を有する出生児（1 又は 2 匹）がみられ、尾の異常（曲尾、短尾、尾又は尾の先端の欠損、あるいは無尾並びに紫色、赤色あるいは黒色の尾）、蒼白な身体又は頭部腫瘤を有する出生児を分娩した母体数が増加した。0.3 mg/kg の母体 1 匹より得られた出生児 2 匹及び 1 mg/kg の出生児 1 匹には側脳室拡張、1 mg/kg の出生児 1 匹には髄膜瘤がみられた。加えて、1 mg/kg の出生児 1 匹には前肢の短縮（奇形）がみられた。眼の異常を除き、蒼白な身体並びに頭部腫瘤、尾、脳及び前肢の奇形は、ロミタピドのラット胚・胎児発生に関する試験（[redacted]-96039）でもみられた。F_1 出生児の体重あるいは体重増加量は、1 mg/kg で有意な減少がみられた。F_1 出生児の性成熟、学習、短期及び長期の記憶、協調性、水泳能並びに生殖機能に影響は認められなかった。

結論として、ロミタピドの高用量 1 mg/kg においても母体毒性は認められなかったが、生殖機能に対する影響は 1 mg/kg でみられた。F_1 出生児では、0.3 あるいは 1 mg/kg において、体重パラメータへの影響及び奇形の発現がみられた。

6.4 新生児を用いた試験

6.4.1 幼若ラット 28 日間強制経口投与毒性予備試験（報告書番号 AEGR-733PC0030, M4.2.3.5.4-1）

この GLP 試験では、幼若ラットに、雄では 0（媒体：75% PEG-400）、ロミタピドの 3、6、12 及び 20 mg/kg の用量、雌では 0（媒体：75% PEG-400）、0.5、1.5、3.5 及び 6 mg/kg の用量で 1 日 1 回、PND 21 から 28 日間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 27）。対照群に雌雄各 16 匹、各用量群に雌雄各 37 匹を割り付けた。

PND 21/22、PND 48 のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量は、概して用量依存的に増加した（ロミタピドは、両性では M3、雄では M2 に広く変換された）。PND 48 の 6 mg/kg（雌雄における唯一の共通用量）では、ロミタピド、M1 及び M3 の最高血漿中濃度（C_{max}）と $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雌が雄よりも約 3～5 倍高かった。ロミタピド及び代謝物の蓄積は認められなかった。

20 mg/kg の雄 1 匹が死亡し、ロミタピドによるものと考えられた。雌では、各ロミタピド投与群で 1 匹ずつが死亡した。0.5 mg/kg の死亡発生はロミタピドによるものではないと考えられたが、その他の死亡例は薬物投与によるものかは明らかではなかった。体重では、軽度～中等度の低下が雄の≥ 12 mg/kg でみられた。

臨床病理検査では、薬物投与に起因する変化として、好中球数の極く軽度～軽度の増加が雄の≥ 6 mg/kg、雌の≥ 1.5 mg/kg、プロトロンビン時間（PT）の極く軽度～軽度の延長が全用量、血清コレステロール及びトリグリセリドの中等度～重度の低下が雌雄の全用量、肝酵素活性（AST、ALT、ALP）及びリンの極く軽度～軽度の上昇又は増加が雌雄の全用量、グルコース減少が雄の≥ 3 mg/kg 及び雌の≥ 0.5 mg/kg、血清総たん白（アルブミンあるいはグロブリン）減少が雄の≥ 12 mg/kg でみられた。

薬物投与に起因する肉眼的変化として、小腸（十二指腸、空腸）の変色（大部分は中等度～重度）及び肥厚（大部分は中等度）が雌雄の全用量でみられた。

結論として、この試験では雄の無影響量を求めることができなかったが、変化のほとんどは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。主として、20 mg/kg の雄 1 匹の死亡に基づき、12 mg/kg をラット GLP 幼若動物毒性試験（AEGR-733PC0031）における雄の高用量に選択した。雌では、高用量におけるロミタピドの全身曝露量を雌雄で一致させるため、3.5 mg/kg を選択した。

6.4.2 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験（回復性を含む）（報告書番号 AEGR-733PC0031, M4.2.3.5.4-2）

この GLP 試験では、ロミタピドによる幼若ラットにおける出生後の成長及び発達、生殖発生、神経行動発達に及ぼす影響と、必須脂肪酸、ビタミン A、D 及び E を添加した飼料又は基礎飼料を給餌したラットにおけるそれら影響の違いを評価した（それぞれ Subset A ［必須脂肪酸及びビタミン補給群］、Subset B ［非補給群］とした）。両 Subset において、幼若雌雄ラット（12 匹/性/群）に、雄ではロミタピドの 3、6 及び 12 mg/kg の用量、雌では 0.5、1.5 及び 3.5 mg/kg の用量で 1 日 1 回、PND 21 から 3 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 28）。対照群の動物（12 匹/性/群）は

媒体（75% PEG-400）を（投与容量 1 mL/kg）投与した。トキシコキネティクス用の動物は、Subset B において、対照群に雌雄各 4 匹、各用量群に雌雄各 6 匹を割り付けた。休薬 1 ヵ月間を設定し、対照群を含む各群に雌雄各 6 匹を割り付けた。検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重及び摂餌量の測定、機能検査、オープンフィールド検査、驚愕反応検査、自発運動量測定、学習及び記憶検査、性成熟検査、臨床病理検査、肝臓中必須脂肪酸及びビタミン濃度の測定、臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

PND 103 のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量は、概して用量依存的に増加した（ロミタピドは M2 及び M3 に広く変換された）。ロミタピドの平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄 277～1170 ng•hr/mL、雌 333～1320 ng•hr/mL であった。M3 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄 501～2270 ng•hr/mL、雌 869～4320 ng•hr/mL であった。ロミタピド及び代謝物の曝露量は、同じ用量のロミタピドを幼若ラットに投与した 1 ヵ月間試験（AEGR-733PC0030）に比べ、この試験では常に高かった。これは、幼若ラットにおいて、定常状態を達成するためには、1 ヵ月間を超える投与期間が必要であることを示唆している。

雄の体重では、Subset A の≥ 3 mg/kg、Subset B の≥ 6 mg/kg において、ほとんどの投与期間で低下がみられた。雌の体重では、一時的な低下が Subset A の 3.5 mg/kg、Subset B の≥ 1.5 mg/kg でみられた。雄では Subset B が Subset A よりも概して影響は少なかったが、雌では同様であった。

後肢握力減少（-13%）が両 Subset ともに雄の 12 mg/kg でみられた。Subset B の雄では、前肢握力減少（-11%）が≥ 6 mg/kg、着地開脚幅増加（+10%）が 12 mg/kg でみられた。

包皮分離日及び膣開口日の遅延が両 Subset においてそれぞれ雄の全用量（+1～+4 日）及び雌の≥ 1.5 mg/kg（+2～+4 日）でみられた。

ビタミン A は両 Subset ともに雌雄の全用量で減少した。ビタミン E の減少は、雄では Subset A の 12 mg/kg 及び Subset B の全用量、雌では Subset A の 3.5 mg/kg 及び Subset B の≥ 1.5 mg/kg でみられた。Subset A のビタミンレベルは Subset B（非補給）の対照群に比してほぼ等しいか又は多かった。これは、ビタミン補給がロミタピドの投与期間中においても適切に維持されたことを示唆している。ビタミン A 及び E レベルの減少は、雌雄では同様であったが、Subset B が Subset A よりも大きかった。

臨床病理検査では、薬物投与に起因する変化として、ALT 及び ALP の上昇、グルコース及びコレステロールの減少が両 Subset の雌雄の全用量、AST の上昇が Subset B の雄の全用量及び両 Subset の雌の全用量、トリグリセリド減少及び PT 延長が両 Subset の雌の

全用量及び Subset B の雄の 12 mg/kg でみられた。AST 及び ALT の上昇、PT の延長は、Subset B が Subset A よりも明らかに大きかった。最も明らかな血液学的検査の変化として、好中球数の増加が Subset A の雌及び Subset B の雌雄の全用量、Subset A の雄の≥ 6 mg/kg でみられた（Subset B がより強い）。

病理組織学的検査における変化は、両 Subset の雌雄の肝臓、小腸、肺、膵臓及び腸間膜リンパ節、Subset B の雌の副腎にみられた。肝臓では、極く軽度～重度の門脈周囲性／汎小葉性の肝細胞空胞化（肝臓重量増加、肉眼的に明らかな蒼白と関連）、極く軽度～軽度の単核細胞浸潤の発生頻度増加（白血球パラメータ増加と関連）が両 Subset の雌雄の全用量でみられた。肝臓所見の重症度は、概して Subset B が大きかった。小腸（主に空腸）では､極く軽度～重度の粘膜上皮空胞化(肉眼的に明らかな肥厚と関連)が両 Subset の雌雄でみられ、両 Subset に明らかな違いは認められなかった。肺では、極く軽度の肺胞組織球症の発生頻度増加が Subset B の雄の 12 mg/kg、両 Subset の雌の 3.5 mg/kg でみられた(Subset B の一部のラットにみられた肉眼的に明らかな黄褐色又は白色と関連)。膵臓では、軽度～中等度のチモーゲン顆粒減少の発生頻度増加が Subset A の雄の≥ 6 mg/kg、Subset B の雄及び両 Subset の雌の全用量でみられた。副腎では、副腎重量増加と関連した変化として、極く軽度の皮質肥大が Subset B の雌の全用量でみられた。腸間膜リンパ節では、極く軽度～軽度の洞性赤血球増加症が両 Subset の雌雄でみられ、両 Subset に明らかな違いは認められなかった。副腎、肺、膵臓及び腸間膜リンパ節の変化は、その大きさが小さいことあるいは軽度な変化であることから、悪影響を及ぼしたとは考えられなかった。

28 日間休薬後、ほとんどの変化は回復又は回復傾向を示した。極く軽度の肺胞組織球症は休薬群においてもみられ、その発生頻度は 3 ヵ月間投与後と同様であった。

結論として、血清 AST、ALT あるいは ALP の上昇、肝細胞所見の発生頻度増加、性成熟遅延が両 Subset の雌雄の全用量でみられた。機能的変化として、雄では後肢の握力減少が Subset A の 12 mg/kg、Subset B の≥ 6 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・記憶及び聴覚性驚愕反応）又は長骨の成長に及ぼす影響は認められなかった。Subset B の影響が Subset A より概して大きかった。これは、脂溶性ビタミン／必須脂肪酸の補給は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。この試験に用いたラットは投与前では血中脂質レベルが正常なことから、ヒト患者集団（脂質異常症）における性成熟遅延及び握力減少に関して、ロミタピドとの関連性は不確かである。休薬後、影響の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。

7. 局所刺激性試験

ロミタピドの臨床適用経路は経口投与であることから、局所刺激性試験は必要ないと考えられた。しかしながら、ロミタピドによるげっ歯類における単回及び反復静脈内投与毒性試験を実施し、注射部位での局所刺激性を評価した（報告書番号[redacted]-96035、[redacted]-96036、[redacted]-96041、[redacted]-96209 及び[redacted]-96331）。

8. その他の毒性試験

その他の毒性試験は、ロミタピドの特異的又は潜在的毒性を評価するために実施した。いくつかの試験は代謝物 M1 についても実施した。

8.1 抗原性試験

8.1.1 モルモット抗原性試験（報告書番号[redacted]-0740580, M4.2.3.7.1-1）

この non-GLP 試験（[redacted]、[redacted] 日本）では、ロミタピドの抗原性を、雄モルモット（5 匹/群）における受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験、能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験により抗原性を評価した（M2.6.7、表 29）。両試験において、ロミタピドを経口（1 mg/animal）又は皮下（0.5 mg/animal）の投与経路により感作した。オボアルブミン（OVA）を皮下投与し（0.5 mg/animal）、陽性対照群とした。経口感作群では、感作は 5 回/週、3 週間行った。皮下感作群では、感作は 7 日間毎、計 3 回行った。皮下注射は、完全フロイントアジュバント（FCA）又は不完全フロイントアジュバント（FIA）とのエマルジョンとして行った。

ロミタピドを経口投与して感作したモルモットでは、ASA 陽性反応は、最終経口投与 2 週間後にロミタピド 1 mg/animal を静脈内投与して惹起した場合には誘発されなかった。ロミタピド 1 mg/animal の静脈内投与した動物では、これら動物の血清には PCA 陽性反応は誘発されなかった。

FCA 又は FIA で乳化したロミタピドを皮下投与した感作動物では、ASA 及び PCA 陽性反応は、ロミタピド 1 mg/animal の静脈内投与による惹起では誘発されなかった。

FCA 又は FIA で乳化した OVA による感作後に OVA 1 mg/animal の静脈内投与により惹起されたモルモットでは、典型的なアナフィラキシー反応として、舌舐めずり、鼻擦り、頻尿、くしゃみ、呼吸困難及び痙攣が 5 匹中 5 匹にみられた。動物 4 匹が静脈内投与による惹起後 6 分間以内に死亡した。PCA 試験において、陽性反応が OVA で感作された

動物の血清を皮内投与後に、OVA を静脈内投与することにより誘発された。これらの結果はモルモット抗原性試験の妥当性を示している。

結論として、モルモットにおける PCA 及び ASA 試験において、ロミタピドの抗原性は認められなかった。

8.2 免疫毒性試験

8.2.1 ラットのマクロファージ機能における AEGR-733（旧[redacted]-201038）の評価：食作用及び呼吸破裂（報告書番号 AEGR-733PC0011, M4.2.3.7.2-1）

この GLP 試験（[redacted]、[redacted]、[redacted] USA）では食作用及び呼吸破裂活性の測定による肺胞マクロファージ機能を評価した。雌 SD ラットにロミタピドの 0.01、0.04、0.15 及び 4 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 ヵ月間、強制経口投与した（M2.6.7、表 29）。投与後、全動物を安楽殺し、気管支肺胞洗浄（BAL）により細胞を採取した。細胞ペレットは、ダルベッコ最少必須培地（DMEM）で再懸濁し、細胞数及び生存率を求めた。細胞は最終濃度 1×10^6 cells/mL になるように DMEM で調整した。

BAL 細胞の食作用は、細胞が取り込んだ蛍光粒子の細胞内蛍光強度により測定した。呼吸破裂は、蛍光プローブ及び細胞蛍光分析を用い、H_2O_2 の産生を測定することにより評価した。

ロミタピドは、食作用及び呼吸破裂活性の測定結果より、肺胞マクロファージ機能に影響を及ぼさなかった。薬物投与に起因する変化はこの試験のいずれの検査項目においても認められなかったことから、ロミタピドによる肺炎連鎖球菌のクリアランス試験（AEGR-733PC0012）は、細菌感染前に中止した。

8.2.2 ラット連鎖球菌宿主抵抗性試験における AEGR-733（旧[redacted]-201038）の評価（報告書番号 AEGR-733PC0012, M4.2.3.7.2-2）

この GLP 試験（[redacted]、[redacted]、[redacted] USA）では、ロミタピドが、感染症に対し感受性を増大させる生物学的に意義のある免疫毒性を有しているか確認するため、感染後 1 及び 24 時間の肺炎連鎖球菌のクリアランスを測定した（M2.6.7、表 29）。

雌 SD ラットにロミタピドの 0.01、0.04、0.15 及び 4 mg/kg の用量で 1 日 1 回、88 日間、強制経口投与した。同時期のラット試験（AEGR-733PC0011）では、ロミタピドはマクロファージ機能（食作用及び呼吸破裂）に影響を及ぼさなかったことから、この試験は感染前、投与 88 日に終了した。

8.3 毒性発現の機序に関する試験

8.3.1 ラット 1 ヵ月間経口投与毒性検討試験（報告書番号[redacted]-96016, M4.2.3.7.3-1）

この GLP 試験（[redacted] USA）では、ラットにおけるロミタピドによる出血に及ぼすビタミン K の役割を評価した。ビタミン K 補給群（0.2 mg/kg 皮下投与［約 3 回/週］）及び非補給群において、雌雄ラット（10 匹/性/群）にロミタピドの 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回、1 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 29）。用量は、先に実施したロミタピドによるラット 1 ヵ月間試験（[redacted]-96003）の高用量とした。ビタミン K 補給群及び非補給群の対照群の動物（10 匹/性/群）は媒体（75% PEG-400）を 1 mL/kg 投与した。投与 2 週間後の中間評価として、対照群を含む各群に雌雄各 5 匹を割り付けた。検査項目として、一般状態及び死亡発生の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、臨床病理検査、臓器重量測定並びに肉眼的病理検査を実施した。

ビタミン K 補給群及び非補給群では、ロミタピドによる変化として、体重増加量あるいは摂餌量の極く軽度～中等度の減少、総白血球数、好中球数及びリンパ球数の極く軽度～中等度の増加、異型赤血球増加症の発生頻度増加、血清コレステロール及びトリグリセリドの重度減少、血清たん白の極く軽度～軽度の減少、血清 ALT、AST、ALP 及びビリルビン（ビタミン K 補給群のみ）の極く軽度～軽度の上昇又は増加がみられた。剖検では、心臓（雄）、腎臓、前立腺／精嚢、卵巣、胸腺（雄）及び子宮の重量減少、肝臓及び脾臓重量の増加がみられた。肉眼的変化は、極く軽度～中等度の黄褐色の小腸、軽度～中等度の蒼白な肝臓がみられた。

ビタミン K 非補給群では、雄 8 匹、雌 10 匹がロミタピドの投与 6～34 日に死亡したか、又は瀕死状態により安楽殺した。死亡及び瀕死動物では、肉眼的病理検査において、広範囲に出血がみられた。ビタミン K 補給群のロミタピド投与動物では、出血は肉眼的に認められなかった。ビタミン K 非補給群のロミタピド投与動物では、追加変化として、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の軽度減少（雌）、血小板数軽度増加（雄）、PT 及び APPT の重度延長、出血時間及び血漿フィブリノーゲンの軽度増加、血清尿素窒素、グルコース（雄）及びクレアチンキナーゼの極く軽度～軽度の増加又は上昇、血清ナトリウム、カリウム及びクロールの中等度～重度の減少（雌）、血清リン軽度増加がみられた。

結論として、ロミタピドは、50 mg/kg をラットに 1 ヵ月間経口投与した際、明らかな毒性を示し、広範囲の出血により多数の死亡例がみられた。ビタミン K を皮下投与により補給した動物では、ロミタピドを 50 mg/kg 投与しても薬物投与に起因する出血又は死亡

発生は認められなかった。したがって、ビタミン K 欠乏は、ロミタピド高用量投与でみられた出血及びその後の死亡発生の原因と考えられる。

8.3.2 ラット胚・胎児発生検討試験（報告書番号[redacted]-96022, M4.2.3.7.3-2）

この non-GLP 試験（[redacted] USA）では、ビタミン補給群（ビタミン A、D、E、K を皮下投与）及び非補給群において、推定妊娠ラット（8 匹/群）にロミタピドの 5 mg/kg の用量を妊娠 6～15 日に 1 日 1 回、強制経口投与した（M2.6.7、表 29）。ビタミン補給群及び非補給群の対照群の動物（8 匹/群）は媒体（75% PEG-400）を投与した。妊娠 20 日に母体、胎児を安楽殺した。

ビタミン補給群及び非補給群ともに、ロミタピドによる母体毒性、胚及び胎児毒性が同様にみられた。母体毒性として、体重増加量及び摂餌量の減少、脾臓重量増加、剖検では、膣周囲の物質、蒼白あるいは斑状の肝臓がみられた。ロミタピド 5 mg/kg による胎児奇形が腹部（腹壁破裂、臍ヘルニア）、尾（短尾、太い短尾、無尾、捻転尾、らせん尾）、肛門（鎖肛）あるいは後肢（内転）にみられた。さらに、胎児所見として、吸収胚数の重度増加（胚及び胎児死亡）がみられ、生存同腹児数減少、胎児体重低下を伴っていた。

結論として、ロミタピド 5 mg/kg の経口投与は、ビタミン補給群（ビタミン A、D、E、K を皮下投与）及び非補給群とも、母体及び胎児に影響を及ぼし、胎児奇形がみられた。したがって、ビタミン補給は母体及び胎児におけるロミタピドによる影響を防御できなかった。

8.3.3 実験動物の肺における MTP 発現（報告書番号[redacted]-910065346, M4.2.3.7.3-3）

この non-GLP 試験（[redacted] USA）では、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肺 MTP レベルについて、肺組織サンプルを用いて逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）及び *in situ* ハイブリダイゼーションにより評価した。同じ動物種の肝臓サンプルも分析した（M2.6.7、表 29）。この試験ではロミタピドも他の薬物も使用しなかった。肝臓の RT-PCR では全動物種において MTP 陽性であった。肺の RT-PCR ではマウス、ラット、イヌ及び市販ヒトプール全リボ核酸（RNA［8 人］）において MTP メッセンジャーリボ核酸（mRNA）陽性であった。ヒト肺全 RNA（4 人）及びサル肺の RT-PCR では MTP 陰性であった。ラット及びイヌにおける肺及び肝臓の MTP 発現は、リボヌクレアーゼプロテクションアッセイでも確認された。加えて、ヒト及びラットから分離した肺 poly A+ mRNA は、リボヌクレアーゼプロテクションアッセイでは MTP 陽性であった。ヒト肺の相対的 MTP 発現レベルは、ラット肺サンプルの約 1/8～1/10 倍、イヌ肺サンプルの約 1/2～1/4 倍であった。ラット肺は、*in situ* ハイブリダイゼーションでは MTP 陽性であっ

た。一方、マウス、イヌ、サル及びヒトの肺は、陰性又は *in situ* ハイブリダイゼーションの検出レベル未満であった。

ラット肺 MTP レベルは、この試験において、他の動物種に比べ高いことを示した。

8.3.4 Aegerion 試験 7881-103 から選択されたマウス肝臓の電子顕微鏡による評価（報告書番号 AEGR-733PC0018, M4.2.3.7.3-4）

この non-GLP 試験（[redacted] USA）では、肝臓のペルオキシゾーム増殖（肝腫瘍の潜在的メカニズム）について、AEGR-733PC0003 試験（マウス 2 年間がん原性試験）における対照群及び 45 mg/kg 群（肝臓癌腫により瀕死となり安楽殺した動物）の雄各 5 匹の肝臓を TEM 検査により評価した（M2.6.7、表 29）。

ホルマリン固定した肉眼的に正常な肝臓切片（肝臓癌腫が含まれている葉）をトリミングした。トリミングした切片を McDowell-Trump 固定液に移し、一晩冷蔵保存した。組織をエポキシ樹脂で包埋し、6 ブロック作製した。ブロックは、1 µm に薄切、トルイジン青染色後、光学顕微鏡により該当箇所を特定した。各動物について、最低 1 ブロックをトリミングし、約 90～100 nm に薄切した。切片をグリッドに載せ、染色後、各動物について、3 又は 4 枚の TEM 像について評価した。

超微細構造の変化として、ロミタピド 45 mg/kg を投与したマウス 1 匹以上の肝細胞において、ペルオキシゾーム、脂肪球及びリソソームあるいは粗面小胞体（RER）の小胞の増加がみられた。ペルオキシゾームの極く軽度又は軽度の増加がマウス 2 匹にみられた。増殖は相対的に弱かったが、他の脂質低下薬（フィブラート、Walker, 1996 *Toxicol Pathol*）を 2 年間投与したマウスで報告されている変化と一致していた。脂肪球の中等度増加がマウス 2 匹、リソソームの極く軽度増加がマウス 3 匹、RER の軽度小水疱形成がマウス 1 匹にみられた。

結論として、ロミタピド 45 mg/kg を投与したマウスにおけるペルオキシゾーム、脂肪球及びリソソームあるいは RER の小胞の増加がみられ、それらの発生頻度あるいは重症度の増加は薬物投与に起因する変化と考えられた。

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薬剤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。

8.5 代謝物の毒性試験

8.5.1 まとめ

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。しかしながら、M1（[redacted]-203215）はロミタピドの合成中間体であることから、職業曝露評価のために以下の試験を実施した（ロミタピドの安全性評価プログラムの一環として実施したものではない）。[redacted]-203215 はロミタピドの代謝物 M1 でもあることから、ロミタピド原薬の不純物と同様、本申請資料に含めた。主要代謝物である M3 に関する考察を、別途、9 項に記載した。

8.5.2 サルモネラ菌を用いた変異原性試験／哺乳類のミクロソームを用いた復帰突然変異試験（確認試験を含む Ames 試験）（報告書番号[redacted]-17787-0-401R, M4.2.3.7.5-1）

この GLP 試験（[redacted] USA、現[redacted]）では、M1（[redacted]-203215）によるフレームシフト又は塩基対置換突然変異誘発作用について、ネズミチフス菌（ヒスチジン要求性）TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 を用いて評価した（M2.6.7、表 29）。M1 については、TA100 を用いた用量設定試験において細胞毒性が 3300 µg/plate でみられたことから、S-9 代謝活性化の存在下では 100～5000 µg/plate、非存在下では 66.7～3300／5000 µg/plate の用量を設定し、各試験菌株に処理した。細胞毒性は、背景細菌叢の減少により判定した結果、S-9 存在下では 5000 µg/plate、非存在下では≥ 667 µg/plate でみられた。ヒスチジン非要求性復帰変異コロニー数は、M1 処理群のいずれも陰性対照群と同程度であった。確認試験を行った結果、細胞毒性は、S-9 存在下では 5000 µg/plate、非存在下では≥ 667 µg/plate でみられた。ヒスチジン非要求性復帰変異コロニー数は、M1 処理群のいずれも陰性対照群と同程度であった。

結論として、M1 は、Ames 復帰突然変異試験において、S-9 代謝活性化の存在下及び非存在下で細胞毒性のみられる用量まで試験したが、突然変異誘発作用は認められなかった。

8.5.3 牛角膜混濁度及び透過性試験（報告書番号 A96BB27.350, M4.2.3.7.5-2）

この GLP（被験物質溶液は分析しなかった）試験（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] USA、現[redacted]）では、M1 の *in vitro* 牛角膜混濁度及び透過性試験により評価した（M2.6.7、表 29）。M1 は重度の眼刺激性を有することが示された。

8.6 不純物の毒性試験

ロミタピド原薬及び製剤中の不純物は、毒性試験で使用されたロットにも含まれており、臨床ロットでみられた不純物は毒性試験のロットより高いものはなかった（M2.6.7、表7）。したがって、安全性を確認するための特別な試験は実施しなかった。臨床ロットN009A、N0010A あるいは 1713-1713-07-001 中の不純物の最高レベルは、[redacted]-211075（0.79%）、[redacted]-212572（0.36%）及び[redacted]-210487（0.34%）であった。これら不純物は、毒性試験では、それぞれ最高 1.09%、1.08%及び 1.74%であった。加えて、[redacted]-211075 及び[redacted]-212572 の *in silico* 遺伝毒性評価では、これら不純物は遺伝毒性の警告構造を持たないことが示されたことから、[redacted]-211075 及び[redacted]-212572 は遺伝毒性物質でないと結論された。ロミタピドの臨床用量は 1 日投与量≤ 100 mg であることから、不純物の規格は ICH ガイドライン（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、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）に準拠している。

8.7 その他の試験

8.7.1 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 3 ヵ月間強制経口投与毒性検討試験（報告書番号 AEGR-733PC0008, M4.2.3.7.7-1）

この GLP 試験（[redacted] USA）では、ラットにおける NOAEL、肺胞組織球症の可逆性及び肺マクロファージの機能分析を行った（M2.6.7、表 29）。雌ラットにロミタピドの 0.01、0.04、0.15 及び 4 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した。対照群の動物は媒体（75% PEG-400）を投与（投与容量 1 mL/kg）した。投与開始時、対照群及び 4 mg/kg 群に 65 匹、他の群に 25 匹を割り付けた。3 ヵ月間投与後、対照群 13 匹及び各薬物投与群 15 匹の肺における病理組織学的変化、そのうち各群 5 匹の肺を TEM 検査でも評価した。次に、各群 10 匹をマクロファージ機能の BAL サンプルに用いた。休薬 2、4 あるいは 6 ヵ月間後、対照群及び 4 mg/kg 群の 10 匹の肺における病理組織学的変化の可逆性あるいはマクロファージ機能を評価した。休薬 2、4、6 及び 8 ヵ月間後、対照群及び 4 mg/kg 群の 5 匹の肺を TEM 検査により評価した。他の検査項目として、トキシコキネティクス、一般状態及び死亡発生の観察、体重測定並びに肺重量測定を実施した。

投与 14 週のトキシコキネティクスにおいて、ロミタピド 0.15 及び 4 mg/kg 投与により、代謝物 M2 及び M3 の曝露量は用量依存的に増加した。代謝物 M1 の曝露量はロミタピ

ド 4 mg/kg 投与のみにみられた。ロミタピドは代謝物 M2 及び M3 に広く変換され、M1 は中程度であった。

一般状態及び死亡発生の観察、体重測定、肺重量測定並びに肺の肉眼的病理検査において、ロミタピドによる影響は認められなかった。病理組織学的変化は、3 ヵ月間投与後、肺胞組織球症の発生頻度増加（肺胞内に大きな泡沫状マクロファージ［組織球］が多巣性に凝集したものを特徴とした）が対照群を含む全群にみられた。極く軽度の肺胞組織球症が対照群で 13 匹中 3 匹、0.01 mg/kg 群で 15 匹中 6 匹にみられた。極く軽度の肺胞組織球症が 0.04 及び 0.15 mg/kg 群で各 15 匹中 7 匹にみられた。4 mg/kg 群では、極く軽度～軽度の肺胞組織球症が 15 匹中 13 匹にみられた。2 ヵ月間休薬後、極く軽度の肺胞組織球症が対照群で 10 匹中 2 匹、極く軽度～軽度の肺胞組織球症が 4 mg/kg 群で 10 匹中 4 匹にみられた。4 ヵ月間休薬後、極く軽度の肺胞組織球症が対照群で 10 匹中 1 匹、4 mg/kg 群で 10 匹中 2 匹にみられた。4 ヵ月間休薬後の 4 mg/kg 群におけるラット肺の変化は、試験を通じて設定した対照群（対照群の肺胞組織球症の発生頻度は 0%～23%）と同様であったことから、肺胞組織球症は完全に回復したと考えられた。この試験のいずれの用量においても、肺に関連した薬物投与に起因する変化は認められなかった。6 ヵ月間休薬後の変化は 4 ヵ月間休薬後と一致していた。

肺の TEM 検査では、対照群 25 匹、ロミタピド投与群 40 匹を評価したところ、リン脂質症は、3 ヵ月間投与後、又は休薬 2、4、6 及び 8 ヵ月間後、いずれにおいても認められなかった（マクロファージ及び他の肺細胞のリソソームにリン脂質症の形態的特徴とされる同心円層板状構造物の過剰な蓄積は認められなかった）。しかしながら、肺胞マクロファージの過剰な細胞質空胞化は、3 ヵ月間投与後の全用量（用量依存性は認められなかった）及び 4 mg/kg の休薬 2 及び 4 ヵ月間後において、ロミタピド投与動物 1 匹以上でみられた。過剰な空胞化は、均一な半透明の内容物を有する滑らかな外形の空胞を呈し、超微細構造の評価においては中性脂肪の外観を特徴としていたことから、形態的には中性脂肪と考えられた。ロミタピド投与動物の肺において、空胞化マクロファージに隣接した肺胞壁には慢性の間質反応は認められなかった。これは、マクロファージでみられた変化は肺構造における傷害と関連性がないことを示唆している（光学顕微鏡による所見と一致）。休薬 6 及び 8 ヵ月間後では、ロミタピド投与動物の肺胞マクロファージにおける脂質性の空胞化は対照群と同様であった。

この試験におけるマクロファージ機能の評価は、細胞収率及び生存率が低かったこと並びに対照群のラットのマクロファージに適切な反応が得られなかったため評価できず、結論することはできないと考えられた。それ故、この試験と同用量を用いた雌ラット 3 ヵ月間経口投与試験（AEGR-733PC0011）を実施した（8.2.1 項）。本試験（AEGR-733PC0011）

では、ロミタピドは、食作用及び呼吸破裂で定義されるマクロファージ機能に影響を及ぼさなかったことが明らかに示された（M2.6.7、表 29）。

結論として、ロミタピドは、雌ラットに 0.01～4 mg/kg を 3 ヵ月間強制経口投与した際、全用量において良好な忍容性を示した。病理組織学的検査では、肺胞組織球症の発生頻度は、ロミタピド投与群で対照群に比べ増加し、高用量 4 mg/kg で最も明らかであった。肺胞組織球症は、ロミタピド投与群の動物では極く軽度～軽度、対照群では極く軽度であり、4 ヵ月間休薬後では回復性がみられた。ロミタピド投与動物における肺組織の超微細構造の評価では、光学顕微鏡でみられた肺胞組織球症は中性脂肪の過剰な蓄積を反映したものであった。リン脂質の蓄積は認められなかった。マクロファージ機能の評価（AEGR-733PC0011）では、ロミタピドは食作用及び呼吸破裂に影響を及ぼさなかった。したがって、極く軽度～軽度の肺の組織球症は肺胞マクロファージの免疫機能を損なわないと結論された。全体としては、マクロファージの空胞化は、対照群の動物にも少数みられたこと、その重症度は極く軽度～軽度であったこと、リン脂質の蓄積又は肺における他の病理組織学的／超微細構造の変化と関連性がなかったこと、マクロファージ機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化とは考えられなかった。ロミタピド 4 mg/kg 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 3.9 倍であった。

8.7.2 ラット 6 ヵ月間経口投与毒性検討試験（報告書番号[redacted]-97027, M4.2.3.7.7-2）

この GLP 試験（肝臓及び肺中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 レベルは、試験実施時点では測定方法がなかったため、バリデートされた方法で行わなかったことを除く）では、雌雄ラット（24 匹/性/群）にロミタピドの 2 mg/kg の用量で 1 日 1 回、6 ヵ月間、強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した（M2.6.7、表 29）、（[redacted]、[redacted]、[redacted] USA）。対照群の動物（24 匹/性/群）は媒体（75% PEG-400）を（投与容量 1 mL/kg）投与した。6 ヵ月間投与後、休薬 3 及び 6 ヵ月間後、動物の 1/3 ずつを安楽殺した。検査項目として、トキシコキネティクス（血漿、肝臓、肺）、一般状態及び死亡発生の観察、体重測定、眼科学的検査、臨床病理検査、臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。加えて、肝臓中総脂質及びビタミン A 及び E 濃度の測定並びに TEM 検査（肺、末梢白血球）も行った。

6 ヵ月間投与後のトキシコキネティクスにおいて、血漿、肝臓及び肺中のロミタピドあるいは代謝物の濃度は、雌が雄よりも高かった。肝臓及び肺中のロミタピド濃度は血漿中よりも高かった（雄では 156 倍［肺］／163 倍［肝臓］、雌では 358 倍［肺］／572 倍［肝臓］）。肝臓及び肺中の M3 濃度は血漿中に比べ概して等しいか又はやや高かった（雄では< 1 倍［肺］／2.5 倍［肝臓］、雌では 1 倍［肺］／4 倍［肝臓］）。3 ヵ月

間休薬後、定量可能なロミタピドは、雌の肝臓のみに存在した（6 ヵ月間投与後の約 2%）。6 ヵ月間休薬後、測定可能なロミタピドは、依然として雌の肝臓に存在した（6 ヵ月間投与後の約 1%）。M3 を含む全代謝物は、3 及び 6 ヵ月間休薬後、肝臓及び肺中では定量限界未満（BLQ）であった。全体として、6 ヵ月間投与後のロミタピド及び代謝物の全身曝露量は M2 > M3 > ロミタピド > M1 の順であり、肝臓及び肺ではロミタピド > M2 > M3 > M1（これら臓器の代謝物レベルは、ロミタピドに対し、≤ 19% ［M2］、≤ 2% ［M3］及び≤ 1% ［M1 と M3］）の順であった。

6 ヵ月間投与後の薬物投与に起因する変化として、雌の総白血球数及び血小板数の極く軽度～軽度の増加、異型赤血球増加症の発生頻度増加、血清コレステロール、トリグリセリド（雌）、総たん白及びグロブリンの極く軽度～中等度の減少、血清 ALT の極く軽度～軽度の上昇、血清 ALP の軽度～中等度の上昇、雌の血清 AST、ビリルビン、カリウム及びリンの極く軽度～軽度の上昇又は増加、肝臓中総脂質増加、肝臓中ビタミン A 及び E 濃度の軽度～重度の減少、肝臓重量の増加、肝臓における極く軽度～重度の脂質性の空胞化及び軽度の亜急性炎症、肝細胞の極く軽度の単細胞壊死、軽度の肺の組織球症並びに小腸の吸収上皮細胞における極く軽度～中等度の脂質性の空胞化がみられた。これらの変化は、ラット 6 ヵ月間毒性試験（[redacted]-96024）のロミタピド 2 mg/kg と一致していた。

3 ヵ月間休薬後、雌のみに変化がみられ、肝臓中ビタミン A 濃度の極く軽度～軽度の減少、肝臓における極く軽度の脂質性の空胞化（1 匹）及び軽度の多巣状のマクロファージ浸潤（6 ヵ月間投与後では認められなかった）並びに軽度の肺の組織球症がみられた。6 ヵ月間休薬後の雌では、肝臓中ビタミン A 濃度の極く軽度減少及び肝臓の極く軽度の多巣状のマクロファージ浸潤がみられた。

結論として、ロミタピド 2 mg/kg を 6 ヵ月間経口投与した際、薬物投与に起因する変化は、肝臓、小腸及び肺にみられ、投与終了により回復性がみられることを示した。

8.7.3 AEGR-733（旧[redacted]-201038）によるラット 104 週間強制経口投与検討試験（報告書番号 AEGR-733PC0004, M4.2.3.7.7-3）

この non-GLP 試験（[redacted] USA）は、ラットがん原性試験（AEGR-733PC0002）の開始 3 ヵ月前に始め、ロミタピドの脂溶性ビタミンに及ぼす影響（PT ［ビタミン K の代替］、血漿及び肝臓中のビタミン A 及び E 濃度の測定）について評価した（M.2.6.7、表 29）。雌雄 Crl:CD(SD)ラット（30 匹/性/群）に媒体（75% PEG-400）（対照群）又はラットがん原性試験におけるロミタピドの中及び高用量（それぞれ、雄では 1.7 及び 7.5 mg/kg、雌では 0.35 及び 2 mg/kg）を強制経口投与（投与容量 1 mL/kg）した。ビタミン A 及び K 高含量飼料を使用し、げっ歯類の標準飼料と比較した。血漿及

び肝臓中ビタミン濃度が低かったため、ビタミン A、D、E あるいは K を補給した。検査項目として、一般状態及び死亡発生の観察、体重及び摂餌量の測定、血漿中及び肝臓中ビタミン濃度の測定、臨床病理検査並びに肉眼的病理検査を実施した。

ロミタピドの投与に起因する明らかな死亡発生はビタミン非補給又は補給中において認められなかった。高用量群の雌雄の被毛に赤毛（主に頭部）及び高用量群の雌の被毛に粗毛の発生頻度が増加した。平均体重は、投与終了時まで、雌雄のロミタピド投与群ではそれぞれの対照群よりも低かった。体重低下は体重増加量の減少に相当した。ビタミン補給は体重に影響を及ぼさないと考えられた。体重への影響はロミタピドによる二次的薬理作用と考えられた。摂餌量にロミタピド投与による影響は認められなかった。

ロミタピド投与群の肝臓中ビタミン A 及び E 濃度は概して投与 26 週までに減少した。約 1 年間の投与後、血漿及び肝臓中ビタミン E 濃度は低用量群で減少し、高用量群では検出限界未満であった。肝臓中ビタミン A レベルも両群で減少した。これらの結果に基づき、ビタミン補給を投与 53 週に開始した。投与 61 週～投与終了まで、血漿中ビタミン E レベルはビタミン補給ロミタピド投与群で増加した。投与 104 週では、ビタミン補給ロミタピド投与群の肝臓中ビタミン A 及び E 濃度は対照群と概して同様であったが、血漿中ビタミン E レベルは概して対照群より低かった。

ビタミン補給前に PT に軽度の影響がみられたが、作用の程度は小さく、出血性素因と関連はなく、毒性学的意義のあるものとは考えられなかった。

肉眼的変化は肝臓及び肺でみられた。肝臓の変色の発生頻度が雌雄の両群で増加し、雄では用量依存性がみられたが、雌では認められなかった。雄の高用量群及び雌の低用量群では、大きな肝臓の発生頻度が増加した。肺の変色が高用量群の雄及び両群の雌でみられた。

結論として、ラットにロミタピド 0.35～7.5 mg/kg を 104 週間強制経口投与した際、良好な忍容性を示した。一般状態の変化として、毒性に関連した重要なものは認められなかった。体重は、投与終了時において、ロミタピド投与群が対照群に比べ低い傾向であったが、摂餌量にはロミタピドによる明らかな影響は認められなかった。体重への影響は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。ラットの血漿中あるいは肝臓中ビタミンレベルは、投与開始後約 1 年ではロミタピド投与群が対照群よりも低かったため、ビタミン補給を開始した。投与終了時、ロミタピド投与群の肝臓中ビタミンレベルは概して対照群と同様であったが、血漿中ビタミン E レベルは概して対照群より低かった。毒性学的変化は、一般状態及び死亡発生、体重及び体重増加量並びに摂餌量においては、ビタミン補給による影響はないと考えられたが、ビタミン補給はビタミン欠

乏症を防いだ。ロミタピドによる肉眼的変化は、肝臓及び肺でみられた。この試験の所見は、ラット強制経口投与がん原性試験（AEGR-733PC0002）におけるビタミン補給の必要性を評価する際に利用した。

8.7.4 ハムスター反復混餌投与探索試験（報告書番号[redacted]-May[redacted]a, M4.2.3.7.7-4）

薬理試験では、ロミタピド（遊離塩基）をハムスターに 3 日間及び 3 週間投与し、コレステロール低下作用を評価した（M2.6.2、2.8 及び 2.9 項、M2.6.3、表 1－1）。これらの試験における薬物投与に起因する変化を評価するため、肝臓及び小腸の病理組織学的検査を行った（[redacted] USA）（M2.6.7、表 29)。

探索 2 試験において、ハムスターに標準飼料又は高脂肪飼料を給餌し、ロミタピドによる肝臓及び小腸への影響を評価した。

最初の試験では、ハムスター（4 匹/群）にロミタピドの 1、3 及び 10 mg/kg の用量（1 日平均）で 3 日間、連続混餌投与した。標準飼料又は高脂肪飼料に薬物を添加した。対照群の動物は薬物を含まない標準飼料又は高脂肪飼料を給餌した。投与終了後、肝臓及び小腸の病理組織学的検査を行い、肝細胞及び小腸吸収上皮細胞における脂質蓄積の重症度を格付けした。対照群では、標準飼料又は高脂肪飼料を給餌したどちらの動物においても、肝臓及び小腸に変化は認められなかった。中及び高用量群では、どちらの飼料を給餌した動物においても、門脈周囲肝細胞の細胞質内に微小水疱形成がみられ、脂質と同様な変化を示した。小腸細胞の脂質蓄積は、標準飼料の中及び高用量群、高脂肪飼料の全用量群でみられた。ロミタピドを投与した動物の肝臓及び小腸でみられた脂質蓄積は、標準飼料及び高脂肪飼料において特質及び重症度は概して同様であり、用量増加に伴って重症度も増加した。

2 番目の試験では、ハムスターにロミタピドの 1、3 及び 6 mg/kg の用量（1 日平均）を最大 21 日間、標準飼料又は高脂肪飼料を用い連続混餌投与した。対照群の動物は薬物を含まない標準飼料又は高脂肪飼料を給餌した。投与 7、14 及び 21 日に肝臓、小腸を採取し（各検査日時に 4 匹/群）、病理組織学的検査を行い、肝細胞及び小腸吸収上皮細胞における脂質蓄積の量を格付けした。対照群では、標準飼料又は高脂肪飼料を給餌したどちらの動物においても、肝臓及び小腸に変化は認められなかった。脂質蓄積は、ロミタピド投与群の動物の肝臓及び小腸で用量依存性がみられ、標準飼料及び高脂肪飼料において同様な特質がみられたが、高脂肪飼料の方がやや重度であった。肝臓及び小腸における脂質蓄積の程度は、投与期間が長くなるに従い減少した。

結論として、ハムスターにロミタピドを混餌投与すると、肝臓及び小腸における脂質蓄積が用量依存的にみられ、ロミタピドの低用量 1 mg/kg でも同様に認められた。これら

の変化は、標準飼料又は高脂肪飼料を給餌したどちらの動物においても概して同様な特質がみられたが、高脂肪飼料の方がやや重度であった。加えて、脂質蓄積の程度は時間とともに減少した。

9. 考察及び結論

HoFH 患者におけるロミタピドの使用をサポートするため、ロミタピドは包括的な一連の安全性評価プログラムを用いて試験し、その毒性を評価した。

重要な反復投与毒性試験におけるロミタピドの NOAEL／最小毒性量（LOAEL）、MTD、及びそれらに相当する AUC を日本人に 60 mg 投与した場合と比較し、表 9－1 に示す。

表 9－1　ロミタピド：反復投与毒性試験の要約

動物種	投与経路／投与期間	投与量（mg/kg）	投与量（mg/kg）		日本人に対する曝露量比[a]（60 mg の AUC に基づく）
ラット	経口投与／6 ヵ月	0.02、0.2、2、20	NOAEL LOAEL MTD	0.02 0.2 > 2 ≤ 20	< 1（雄、雌） < 1（雄、雌） > 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 LOAEL MTD	0.1[b] 1[b] 10	< 1（雄、雌） 1.1／4.4（雄）、1.8／4.1（雌） 34
イヌ	経口投与／1 年	0.05、0.5、5	NOAEL LOAEL MTD	< 0.05 0.05 5	< 1 < 1 11

表 9-1 注：ラット及びイヌの NOAEL における M3 の定常状態における平均全身曝露量は、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< 1 倍であった。
NOAEL：無毒性量、LOAEL：最小毒性量、MTD：最大耐量（表 3－1 参照）
[a] 日本人に 60 mg 投与した場合の AUC = 388 ng•hr/mL（M2.7.2、臨床薬理の概要［5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4］）。この値と動物における投与期間終了近くの定常状態における AUC と比較した。
[b] イヌは、6 ヵ月間試験の 0.1 及び 1 mg/kg を除き、雌雄のロミタピドの AUC データを統合した。その理由は、雌雄の AUC 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）が少ないことと関連したものと考えられた。したがって、0.1 及び 1 mg/kg の曝露量比は雌雄について計算した。加えて、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。

ラット長期反復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 投与した場合に比べ、雄では 3.1 倍、雌では 9.7 倍であった。イヌ長期反復投与試験の最高用量 10 mg/kg におけるロミタピドの全身曝露量（雌雄を統合）は、日本

人に 60 mg 投与した場合の約 34 倍であった。表 9－1 に示すように、NOAEL ではロミタピドの曝露量比は日本人に 60 mg 投与した場合の< 1 倍、LOAEL では< 1 倍～4.4 倍であった。これらの値は、ヒトの安全性に関しそれらの重大さを軽減するいくつかの要因があり、以下に考察する。

重要なラット 6 ヵ月間試験では、いくつかの薬物投与に起因する変化が≥ 0.2 mg/kg でみられたが、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（肝臓及び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、血清トランスアミナーゼの上昇、肝臓重量の増加、肝臓中ビタミン A 及び E 濃度の減少並びに異常赤血球形態）。先述したように、これらの変化は、MTP サブユニット機能欠損変異の稀な代謝性疾患である ABL 患者の症状と一致している（Zamel, 2008 *Orphanet J Rare Dis*）。その他の変化として、ほとんどが極く軽度～軽度であり、白血球パラメータ及び網赤血球の増加、血清たん白及び尿排出量の減少、肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死並びに肺胞組織球症がみられた。肝臓の亜急性炎症は、マウス 3 ヵ月間試験、イヌにおける 1 ヵ月間 、6 ヵ月間試験及び 1 年間試験（これら試験の血漿あるいは肝臓中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 は、ラットで肝臓の亜急性炎症がみられた閾値量における曝露量よりも高かった）では認められなかったことから、ラット特異的であり、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、血清トランスアミナーゼ上昇と関連し、イヌ 1 ヵ月間試験でもみられたが、イヌにおける 6 ヵ月間試験及び 1 年間試験並びにラット 2 年間試験（これら試験の血漿あるいは肝臓中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 は、ラットで肝臓の単細胞壊死がみられた閾値量における曝露量よりも高かった）では認められなかった。加えて、長期毒性試験（表 9－2）において、血清 ALT 上昇と肝臓における病理組織学的変化の間に明らかな関連性は認められなかった。肝臓における脂質性の空胞化と同様、これら変化のいずれも、ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量との間に関連性はないと考えられた。肺胞組織球症は、マウス及びラットでみられたが（ラット>マウス）、イヌでは認められなかった。この変化は更に、ロミタピドによるマウス混餌投与試験（3 ヵ月間及び 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 の全身曝露量は、強制経口投与で高いにもかかわらず、別の 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 の全身曝露量は、それぞれ、< BLQ～約 1500、3530、186 及び 2405 ng•hr/mL であり、肺胞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。肺の組織球症は、イヌにおける全身及び肺中のロミタピド、代謝物

M1、M2 及び M3 がラットの組織球症の閾値量における曝露量よりも高かったが、イヌで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、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。肺胞組織球症は、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。

ラットと同様、重要なイヌ 6 ヵ月間試験では、体重低下、血清トランスアミナーゼ上昇、赤血球不同、軽度～中等度の貧血、腸間膜リンパ節における脂質性の空胞化などの変化が 1 及び 10 mg/kg でみられたが、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。これらの用量では更に、極く軽度～中等度の変化として、血圧、心拍数、血清たん白及び尿 pH の低下並びに血小板数増加がみられた。10 mg/kg では他の変化として、血漿フィブリノーゲン軽度増加、4 匹中 2 匹の精巣に精細管変性がみられた。精巣の変化は、イヌ 1 年間試験では認められなかった。その際の雄の全身曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合の 37 倍であった。したがって、この変化は、ヒトの安全性に対し、ほとんど関連性がないと考えられる。血圧及び心拍数の減少に関し、心電図の変化は 4 回の測定ともに認められなかった。血圧及び心拍数の減少はイヌ 1 ヵ月間試験（[redacted]-96004）でもみられたが、心電図の変化は 2 回の測定ともに認められなかった。

イヌ 1 年間経口投与試験では、NOAEL は、眼漏、軟便あるいは粘液状便（雄）などの変化に基づいて求めた。これらの変化は、高用量 0.5 及び 5 mg/kg でもみられたが、イヌ 6 ヵ月間試験において 10 mg/kg まで投与した際には認められていないため、投与と関連するか疑わしいと考えられる。ラットあるいはイヌにおける 6 ヵ月間試験と同様な変化として、全用量において赤血球形態の変化、5 mg/kg では、体重及び体重増加量の減少、それによる摂餌量の代償性増加（雄）、軽度～中等度の貧血、肝臓重量増加（最大 31%）及び腸間膜リンパ節の空胞化がみられ、ロミタピドの薬理作用によるものと考えられた。0.5 及び 5 mg/kg では、追加変化として、血清たん白パラメータの極く軽度～軽度の減少、血清 AST の極く軽度上昇（雌では用量依存的な上昇は認められなかった）、尿 pH 極く軽度低下がみられた。さらに、高用量 5 mg/kg では、時折起こる一時的な自発運動の抑制（イヌ 6 ヵ月間試験において 10 mg/kg まで投与した際には認められていない）、血小板数（雄）及び網赤血球数（雌）の軽度増加、MCV 極く軽度増加、MCHC 極く軽度減少（雌ではおそらく網赤血球数増加と関連）、血清カルシウムの極く軽度～軽度の減少がみられた。心拍数又は血圧は、ロミタピドの全身曝露量がイヌにおける 1 ヵ

月間及び 6 ヵ月間試験でこれらに変化がみられた閾値量における曝露量よりも高いにもかかわらず、これらに変化は認められなかった。ロミタピド 5 mg/kg の全身曝露量（雌雄を統合）は日本人に 60 mg 投与した場合の 11 倍であった。

表 9－2　重要なラット及びイヌ長期反復投与試験の血清トランスアミナーゼ上昇と肝臓所見との関連性

動物種	投与期間	投与量（mg/kg）	ALT	AST	壊死	炎症	脂質性の空胞化
ラット	6 ヵ月	0.02 0.2 2 20	— — + —	— — + +	— + + +	— + + +	+ + + +
イヌ	6 ヵ月	0.01 0.1 1 10	— — — +	— — — +	— — — —	— — — —	— — + +
イヌ	1 年	0.05 0.5 5	— — —	— + +	— — —	— — —	— — —

—：無し、+：有り

ロミタピドの Ames 試験において、突然変異誘発作用は認められなかった。初代ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においても染色体異常誘発作用は認められなかった。両試験とも細胞毒性がみられる用量まで処理した。ロミタピドは、ラットに最高 1000 mg/kg を 3 日間、連日経口投与した小核試験において、染色体異常誘発作用は認められなかった。その試験では、1000 mg/kg において毒性兆候（死亡 1 匹）がみられた。

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は、雄では肝腫瘍≥ 1.5 mg/kg 及び小腸腫瘍≥ 15 mg/kg、雌では肝腫瘍≥ 7.5 mg/kg 及び小腸腫瘍 15 mg/kg でみられた。小腸腫瘍は、有意ではないが、0.3、1.5 及び 7.5 mg/kg の雄 1 又は 2 匹、45 mg/kg の雌 3 匹にもみられた。腫瘍発生頻度の用量依存的な増加は認められなかったが、雄の高用量群における死亡率の増加、雌の一部の群における生存率の増加が原因と考えられた。雄の 45 mg/kg では死亡率が増加したことから、この試験では MTD を超えた用量であった。肝腫瘍（マウスでは自然発生的に通常みられる腫瘍）は、対照群及びロミタピド投与群の雄において相対的に発生頻度が高かった（対照群 25/60 匹、ロミタピド投与群 25～42/60 匹）。雌の発生頻度は、対照群 5/60 匹、ロミタピド投与群 0～23/60 匹であった。一方、小腸腫瘍は、発生頻度が低かった（雄では対照群 0/57～58 匹、ロミタピド投与群 1～9/56

～60 匹、雌では対照群 0/57～60 匹、ロミタピド投与群 0～8/54～60 匹）。腫瘍の有意な増加がみられた閾値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、雄では< 1 倍、雌では 1.7 倍であった。雄における小腸腫瘍の発生頻度の有意差が認められない用量におけるロミタピドの曝露量は、ヒトの場合よりも低かった。肝臓における脂質性の空胞化（薬理作用）は、この変化がマウスがん原性試験において認められなかったことから、肝腫瘍の発生頻度増加には関与していないと考えられた。加えて、小腸における脂質性の空胞化（同様に薬理作用）と腫瘍の間にも関連性は認められなかった。肝臓及び小腸におけるの脂質性の空胞化は、ラット 2 年間試験においてみられたが（マウスの用量の方が高い）、これらの臓器はラットにおける腫瘍の標的臓器ではなかった。全体として、これらのデータは、肝臓及び小腸における脂質性の空胞化とこれらの臓器における腫瘍成長には関連性のないことを示唆している。マウスにおける腫瘍の発生頻度増加によるヒトへの影響については不明である。遺伝毒性バッテリー試験の結果に基づき、遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。

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、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。マウスと同様、雄ラットにおける膵腫瘍の発生頻度増加によるヒトへの影響については不明である。遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。

ロミタピドは、ラットの生殖機能又は受胎能に及ぼす影響は、雄の 5 mg/kg、雌の 1 mg/kg まで認められなかった。これらの用量におけるロミタピドの曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合曝露量に比較して、それぞれ< 1 倍、< 1 倍であった（雌の曝露量は非妊娠動物のデータに基づき推定）。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物質であった。非妊娠ラットの血漿中ロミタピド濃度に基づき、NOAEL 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、より低いと推定された。ラットの催奇形性作用は、ビタミン K 欠乏によるものではないことが示された。ウサギでは、ロミタピドは 10 mg/kg まで選択的発生毒性物質ではなかった。体表面積に基づき、この用量はヒトに 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して 3 倍でと推

定された（ウサギにおけるロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露データはない）。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経口投与試験では、ロミタピドの母体の生殖に及ぼす影響は 1 mg/kg でみられた。0.3 及び 1 mg/kg で、F_1 出生児に影響がみられた。この試験の NOAEL 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、より低いと推定される（曝露量は非妊娠動物のデータに基づき推定）。生殖発生毒性試験においてロミタピドの影響は大きいことから、ロミタピドは妊娠可能な女性に対し禁忌とすべきである。

PND 21 ラット（2 歳の子供に相当）における 3 ヵ月間幼若動物毒性試験では、ロミタピドは、雄に 12 mg/kg 及び雌に 3.5 mg/kg までを経口投与した（ロミタピドの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、それぞれ約 1200 及び 1300 ng•hr/mL であった）。薬物投与に起因する変化のほとんどは、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る（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 レベルの減少、PT 延長、血清トランスアミナーゼ上昇、肝臓及び小腸における脂質性の空胞化）。この試験では更に、性成熟遅延及び機能検査では握力減少がみられた。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。脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の飼料添加は、ビタミン A 及び E 欠乏を防ぎ、添加飼料を給餌されたラットにおける薬物投与に起因する変化は非添加よりも概して軽度であった。この試験のロミタピド投与期間中では、概して低脂血症であるラットでみられた性成熟遅延及び握力減少は、ロミタピドの投与前から重度の高脂血症である HoFH 患者において、そ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。

ラット強制経口投与検討試験では、肺胞組織球症は、リン脂質症でないことが明らかに示された。イヌでは、血漿中／肺中のロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の曝露量がラットの肺胞組織球症の閾値量における曝露量を超えていたにもかかわらず、この変化は認められなかった。肺胞マクロファージ機能のいずれにも影響は認められなかった。肺胞組織球症は、ヒトを含む他の動物種と比べた場合、ラット肺 MTP 量増加と関連していることが考えられる。さらに、先述したように、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）。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。マウスがん原性試験の対照群及び高用量群の一部の動物の肝臓における超微細構造の評価において、極く軽度～軽度のペルオキシゾーム増殖がロミタピド 45 mg/kg を投与したマウス 5 匹中 2 匹にみられた（対照群では認められなかった）。これらの結果は他の脂質低下薬（Walker, 1996 *Toxicol Pathol*）と一致しているが、その発生頻度及び重症度が低いことから、肝腫瘍の発生との関連性はないと考えられた。他の毒性検討試験では、ロミタピドによる二次的ビタミン K 欠乏はラットにおける出血の原因であること、ラットの肝臓、小腸及び肺の薬物投与に起因する変化は回復性であることが示された。

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。

ロミタピドを最大 99 週間、連日強制経口投与したラットがん原性試験において、全ての投薬群（雄の 0.25、1.7 及び 7.5 mg/kg 群、雌の 0.03、0.35 及び 2.0 mg/kg 群）の忍容性は概して良好であった。いずれの腫瘍性病変の発生頻度も有意に増加しなかった。雄 7.5 mg/kg 群で膵腺房細胞腺腫の発生頻度が増加し、被験物質投与と関連していると考えられたが、これらは良性腫瘍であり、生存率に影響しなかった（剖検時に偶発的に認められた所見）。雌ラットにおいては、ロミタピドの 2.0 mg/kg が腫瘍発生の無影響量と考えられた。ロミタピド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、雄 7.5 mg/kg 群で 1.1 倍、雌 2.0 mg/kg 群で 1.5 倍であった。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、雄で< 1 倍、雌で< 1～1.1 倍であった。CD-1 マウスに最大 104 週までロミタピド（0.3、1.5、7.5、15 及び 45 mg/kg）を混餌投与したところ、15 mg/kg の投与量までの忍容性は概して良好であった。肝細胞腫瘍（CD-1 マウス、特に雄では通常みられる）は、雄の≥ 1.5 mg/kg、雌の≥ 7.5 mg/kg で発生頻度が有意に増加した。腫瘍発生頻度が増加した最低投与量では定常状態のロミタピド平均全身曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合の曝露量に比較して、雄では< 1 倍、雌では 1.7 倍であった。本試験では 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、雄で< 1～11 倍、雌で< 1～6.4

倍であった。定常状態における血漿での AUC 値に基づく曝露量比により、がん原性試験での曝露量はヒト曝露量と比較して十分であり、この系統の動物におけるロミタピドのこれらの曝露量で忍容性が得られていることが示唆された。

要約すると、ロミタピドは、広範な一連の安全性評価プログラムにおいて評価された。げっ歯類単回投与試験では、ロミタピドは臨床用量の≥ 600 倍で良好な忍容性を示した。反復投与試験の主要な変化はロミタピドの薬理作用と関連していた（血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、肝臓及び小腸における脂質性の空胞化）。反復投与試験における他の変化として、ラットにおける肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死（イヌにおける 6 ヵ月間及び 1 年間の毒性試験及びラット 2 年間がん原性試験では、用いた用量における血漿あるいは肝臓中のロミタピド及び代謝物の濃度がラットでみられたこれら変化の閾値量における濃度を超えていたが、これら変化は認められなかった）、げっ歯類（主にラット）の肺胞組織球症（イヌでは認められない、ヒトを含む他の動物種と比較すると、肺 MTP 量増加によるげっ歯類特異的な二次的変化と考えられる）、イヌの精巣変性（ロミタピドの曝露量が日本人に 60 mg 投与した場合の 37 倍であることから、ヒトとの関連性はないと考えられる）がみられた。

ロミタピドは、遺伝毒性バッテリー試験において陰性であったことから、遺伝毒性物質ではなく、ヒトに対し遺伝毒性リスクを持たないと結論できる。

ロミタピドの投与により、げっ歯類がん原性試験において腫瘍発生頻度が増加した。

マウスでは、肝腫瘍の発生頻度が増加したが、通常みられるものであり、その曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、雄では< 1 倍、雌では≥ 1.7 倍であった。小腸腫瘍が雄の≥ 15 mg/kg、雌の 15 mg/kg でみられ、これら用量におけるロミタピドの曝露量は、日本人に 60 mg 投与した場合に比べ、雄では≥ 4.7 倍、雌では 4 倍であった。しかしながら、この試験の低用量群でも雄 1 又は 2 匹にこの稀な腫瘍がみられ、腫瘍と関連した最低用量の曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合よりも少なかった。小腸における脂質性の空胞化と腫瘍の間に明らかな関連性は認められなかった（この試験では肝臓における脂質性の空胞化は認められなかった）。遺伝毒性バッテリー試験の結果に基づき、肝臓及び小腸の腫瘍は、ロミタピドによる直接的 DNA 損傷ではなく、エピジェネティックメカニズムが含まれていると考えられる。

ラットでは、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかったが、膵腺房細胞腫瘍の発生頻度が雄の 7.5 mg/kg で増加した。この用量の多くの動物に多発性腫瘍がみられたのに対し、対照群では 1 匹のみであったことから、主としてロミタピドに関連していると考えられた。膵臓における脂質性の空胞化と膵腫瘍の間に関連性は認められなかった。こ

の試験の最高用量（雄 7.5 mg/kg 及び雌 2 mg/kg）におけるロミタピドの全身曝露量は日本人に 60 mg 投与した場合のそれぞれ 1.1 倍及び 1.5 倍であった。マウスと同様、膵腫瘍の発生頻度増加と遺伝毒性の間に関連性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については、非臨床試験の概括評価において考察した（M2.4、5 項）。

結論として、ロミタピドは、広範な安全性評価プログラムにおいて試験され、ヒトにおけるロミタピドの使用に関連した潜在的リスクを明らかにした。HoFH 患者の血清コレステロールを著しく低下させるロミタピドの作用を考えると、動物でみられたリスクは、この患者集団におけるロミタピドの使用を妨げるものではないと結論された。

10. 図表

本文中の図表は本文中の適切な場所に挿入した。

参考文献

1. Auletta, C. S., et al. (1996). "Adverse Effects of Tween 80 in Dogs." The Toxicologist 30(1): 101-102.
2. 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.
3. Masini, E., et al. (1985). "Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog." Agents and Actions 16(6): 470-477.
4. 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.
5. Walker, R. M., et al. (1996). "Hepatotumorigenicity and peroxisome proliferation induced by the hypolipidemic CI-924 in a two-year study in male and female B6C3F1 mice." Toxicol Pathol 24(3): 265-272.
6. Zamel, R., et al. (2008). "Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review." Orphanet J Rare Dis 3: 19.