

目次

表目次	2
略号一覧	3
1. 毒性試験：一覧表	5
2. トキシコキネティクス：試験の一覧表	13
3. トキシコキネティクス：試験成績の一覧	15
4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）の一覧	35
5. 単回投与毒性試験	40
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	42
7. 反復投与毒性試験：重要な試験	46
8. In Vitro 遺伝毒性試験	89
9. In Vivo 遺伝毒性試験	95
10. がん原性試験	96
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	120
12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	121
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	124
14. 生殖発生毒性試験：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	133
15. 新生児を用いた試験	139
16. 局所刺激性試験	153
17. その他の毒性試験	154

表目次

表 1	毒性試験一覧表	5
表 2	トキシコキネティクス試験の一覧表	13
表 3	トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)	15
表 4	トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)	21
表 5	トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)	26
表 6	トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)	31
表 7	毒性試験：被験物質の一覧	35
表 8	単回投与毒性試験	40
表 9	反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	42
表 10	ラット 1 ヶ月間経口投与毒性試験	46
表 11	ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験	50
表 12	ラット 2 週間静脈内投与毒性試験	61
表 13	イヌ 1 ヶ月間経口投与毒性試験	65
表 14	イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験	68
表 15	イヌ 1 年間経口投与毒性試験	79
表 16	イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験	86
表 17	サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験	89
表 18	初代ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験	93
表 19	ラット経口投与小核試験	95
表 20	AEGR-733 (旧 █████-201038) によるマウス 104 週間混餌投与がん原性試験	96
表 21	AEGR-733 (旧 █████-201038) によるラット 104 週間経口投与がん原性試験	109
表 22	生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	120
表 23	AEGR-733 (旧 █████-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	121
表 24	ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験	124
表 25	ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験	131
表 26	ロミタピド (旧 AEGR-733 及び █████-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)	133
表 27	ロミタピド: 幼若ラット 28 日間強制経口投与毒性予備試験	139
表 28	ロミタピド: 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験 (回復性を含む)	142
表 29	その他の毒性試験	154

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AEGR	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	Aegerion
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスアミナーゼ
AN	Anisocytosis	赤血球不同
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	アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
■	■	■
BP	Blood pressure	血圧
■	■	■
BSI	Basophilic stippling	好塩基性斑点
C	Created	増生
CH	Cohabitation	交配
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COA	Certificate of analysis	分析証明書
■	■	■
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
D	Day of study	試験日数
DHA	Docosaehaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
EPA	Eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
F	Female	雌
F ₀	Parent generation	親世代
F ₁	First generation	第1世代
F ₂	Second generation	第2世代
G	Gestation day	妊娠日数
GD	Gestation day	妊娠日数
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
GP	Giant platelets	巨大血小板
HR, hr, h	Hours	時間
HJB	Howell-Jolly bodies	ハウエルジョリー小体
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IV	Intravenous	静脈内
LD	Lactation day	哺育日数
M	Male	雄

略称・略号	省略していない表現又は定義	
M1 ■-203215 (M215)	Metabolite 1	代謝物 1
M2 ■-224433 (M433)	Metabolite 2	代謝物 2
M3 ■-203304 (M304)	Metabolite 3	代謝物 3
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
M/E	Myeroid : Erythroid	骨髓球/赤芽球
MEM	Minimal essential medium	最小必須培地
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
N	Number	数
N/A, NA	Not applicable	該当せず
NC	Not calculated	未計算
ND	Not determined	未確定
NE	Not evident	明白でない
NOAEL	No observed averse effect level	無毒性量
NOEL	No-effect level	無影響量
NR	Not reported	報告なし
NRC	Nucleated RBC	有核赤血球
NT	Not Tested	試験せず
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホホワイト
PC	Polychromasia	多染性
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
ppt	Chemical precipitant present	化学的沈殿物の存在
RBC	Red blood cell	赤血球
S-9	Rat liver homogenate (submitochondrial fraction)	ラット肝臓ホモジネートミトコンドリア亜分画
SD	Sprague-Dawley	-
Sec	Seconds	秒
TD	Tear-drop cells	涙滴赤血球
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
VS	Vitamine supplement	ビタミンの補充
Y	Yes	肯定

1. 毒性試験：一覧表

表 1 毒性試験一覧表

被験物質：ロミタピド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
単回投与毒性試験							
マウス／CrI:CD-1	経口投与／強制	単回	0, 300, 600, 1200, 2400	適	██████████	████-96011	M4.2.3.1-1
マウス／ Hsd: ICR (CD-1)	静脈内投与	単回	0, 12.5, 25, 50	適	██████████	████-96035	M4.2.3.1-2
ラット／SD	経口投与／強制	単回	0, 0.1, 1, 10, 100, 300, 600, 1200, 2400	適	██████████	████-96010	M4.2.3.1-3
ラット／SD	静脈内投与	単回	0, 12.5, 25, 35, 50	適	██████████	████-96036	M4.2.3.1-4
イヌ／ビーグル	静脈内投与	単回	0, 0.05, 0.5, 5	適	██████████	████-96041	M4.2.3.1-5
反復投与毒性試験^b							
マウス／ Hsd:ICR(CD-1)	経口投与／強制	3 週間	0, 4, 25, 100, 400	不適	██████████	████-96056	M4.2.3.2-11
マウス／SD	経口投与／混餌	2 週間	0, 50, 100, 200, 250	不適	██████████	████-96042	M4.2.3.2-12
		1 ヶ月間	0, 4, 10, 25				

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR	経口投与／混餌	3 ヶ月間	0, 1.5, 5, 15, 45	適	██████████	████-96057	M4.2.3.2-1
マウス／Crl:CD-1	経口投与／強制	3 ヶ月間	0, 1.25, 5, 20, 80	適	██████████	████-99008	M4.2.3.2-2
ラット／SD	経口投与／混餌	2 週間	0, 25, 50, 100, 200	不適	██████████	████-96043	M4.2.3.2-13
ラット／SD	経口投与／混餌	2 週間	0, 4, <u>20</u> , 100	不適	██████████	████-95051	M4.2.3.2-14
ラット／SD	経口投与／強制	1 ヶ月間	0, <u>0.5</u> , 5, 50	適	██████████	████-96003	M4.2.3.2-3
ラット／SD	経口投与／混餌	3 ヶ月間	0, 1, 5, 10, 15	適	██████████	████-96058	M4.2.3.2-4
ラット／SD	経口投与／強制	6 ヶ月間	0, <u>0.02</u> , 0.2, 2, 20	適：特定項目 を除く ^c	██████████	████-96024	M4.2.3.2-5
ラット／SD	静脈内投与	2 週間	0, 0.1, 1, 10	不適	██████████, Germany	████-96209	M4.2.3.2-6
イヌ／ビーグル	経口投与／ゼラ チンカプセル内 溶液	1 ヶ月間	0, <u>0.02</u> , 0.2, 2, 20	適	██████████	████-96004	M4.2.3.2-7

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
イヌ/ビーグル	経口投与/ゼラチンカプセル内溶液	6 ヶ月間	0, 0.01, <u>0.1</u> , 1, 10	適：特定項目を除く ^f	██████████	████-96025	M4.2.3.2-8
イヌ/ビーグル	経口投与/ゼラチンカプセル内溶液	1 年間	0, 0.05, 0.5, 5	適	██████████	████-97057	M4.2.3.2-9
イヌ/ビーグル	静脈内投与	2 週間	0, 0.05, 0.5, 5	適	██████████	████-96331	M4.2.3.2-10
遺伝毒性試験							
ネズミチフス菌 TA98 & TA100	<i>In vitro</i>	NA	1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000 µg/plate (± S-9)	不適	██████████	████-95712	M4.2.3.3.1-3
ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>In vitro</i>	48 時間	15.63, 31.25, 62.5, 125, 250 µg/plate (± S-9) 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/plate (± S-9)	適	██████████	████-96630	M4.2.3.3.1-1
ヒトリンパ球	<i>In vitro</i>	S-9 非存在下： 24 時間	0.5, 1, 2, 4 µg/mL	適	██████████	████-96686	M4.2.3.3.1-2
		S-9 存在下： 5 時間	1, 2, 4, 8 µg/mL				

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
ラット／SD	経口投与／強制	3 日間	0, 10, 100, 1000	適	██████████	██████-96629	M4.2.3.3.2-1
がん原性試験							
マウス／ CrI:CD-1(ICR)	経口投与／混餌	104 週間	0, 0.3, 1.5, 7.5, 15, 45	適：特定項目 を除く ^{c, d}	██████████	AEGR-733PC 0003	M4.2.3.4.1-1
ラット／ CrI:CD(SD)	経口投与／強制	99 週間	F : 0.03, 0.35, 2 M : 0.25, 1.7, 7.5	適：特定項目 を除く ^{c, d, e}	██████████	AEGR-733PC 0002	M4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性試験							
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
ラット／ CrI:CD(SD)	経口投与／強制	F : CH 前 15 日間 及び GD 7 日ま で； M : CH 前 28 日 間、CH 期間中及 び安楽殺の前日 まで	F : 0, 0.04, 0.2, 1 M : 0, 0.2, 1, 5	適	██████████	AEGR-733PC 0001	M4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験							
ラット／ CrI:CD(SD) BR VAF/Plus	経口投与／強制	10 日間 (GD 6-15)	0, 0.05, 0.5, 25, 50	不適	██████████	██████-96015	M4.2.3.5.2-5
ラット／ CrI:CD(SD) BR VAF/Plus	経口投与／強制	10 日間 (GD 6-15)	0, 0.04, 0.4, 4	適	██████████	██████-96039	M4.2.3.5.2-1

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
ウサギ/ Hra(NZW) SPF	経口投与／強制	13 日間 (GD 6-18)	0, 0.5, 25	不適	■■■■■	■■-96324	M4.2.3.5.2-2
ウサギ/ Hra(NZW) SPF	経口投与／強制	13 日間 (GD 6-18)	5, 10, 20, 40	適	■■■■■	■■-96031	M4.2.3.5.2-3
ウサギ/ Hra(NZW) SPF	経口投与／強制	13 日間 (GD 6-18)	0, 0.1, 1, 10	適	■■■■■	■■-96032	M4.2.3.5.2-4
フェレット/ Marshall Farms	経口投与／強制	17 日間 (GD 12-28)	0, 1.6, 4, 10, 25	不適	■■■■■	■■-97008	M4.2.3.5.2-6
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							
ラット/ CrI:CD(SD)	経口投与／強制	GD 7-LD 20 又は GD 24	0, 0.1, 0.3, 1	適	■■	AEGR-733PC 0014	M4.2.3.5.3-1
新生児（幼若動物）を用いた試験							
ラット／CrI:CD [®] (SD)BR	経口投与／強制	28 日間 (PND 21-48)	F:0, 0.5, 1.5, 3.5, 6.0 M : 0, 3, 6, 12, 20	適	■■■■■	AEGR-733PC 0030	M4.2.3.5.4-1
ラット／CrI:CD [®] (SD)BR	経口投与／強制	90 日間 (PND 21-110)	F : 0, 0.5, 1.5, 3.5 M : 0, 3, 6, 12	適	■■■■■	AEGR-733PC 0031	M4.2.3.5.4-2
局所刺激性試験							
局所刺激性試験は実施していない。							

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
その他の毒性試験							
抗原性試験							
モルモット／Crj: Hartley	感作： 経口投与／ 強制 皮下投与	5回／週で3週間 1回／週で3週間	1 mg／動物 0.5 mg／動物	不適	██████████, Japan	██████████-0740580	M4.2.3.7.1-1
	惹起： 静脈内投与	単回	1 mg／動物				
免疫毒性試験							
ラット／ CrI:CD(SD)	経口投与／強制	3ヵ月間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	適	██████████	AEGR-733PC 0011	M4.2.3.7.2-1
ラット／ CrI:CD(SD)	経口投与／強制	88日間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	適	██████████	AEGR-733PC 0012	M4.2.3.7.2-2
毒性発現の機序に関する試験							
ラット／SD	経口投与／強制	1ヵ月間	0, 50	適	██████████	██████████-96016	M4.2.3.7.3-1
ラット／ CrI:CD(SD) BR VAF/Plus	経口投与／強制	10日間 (GD 6-15)	0, 5	不適	██████████	██████████-96022	M4.2.3.7.3-2
実験動物及びヒト (肺組織標本)	N/A	N/A	N/A	不適	██████████	██████████-91006534 6	M4.2.3.7.3-3

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
マウス／CrI:CD-1 (ICR)	経口投与／混餌	104 週間	0, 45	不適	██████████	AEGR-733PC 0018	M4.2.3.7.3-4
依存性試験							
依存性試験は実施していない。							
代謝物の毒性試験							
ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	<i>In vitro</i>	48 時間	S-9 存在下： 100~5000 µg/plate S-9 非存在下： 66.7~5000 µg/plate	適	██████████	████-17787-0- 401R	M4.2.3.7.5-1
牛／摘出牛角膜	<i>In vitro</i>	1 時間	代謝物 M1 の 20% 溶液 (MEM)	適：特定項目 を除く ^f	██████████	A96BB27.350	M4.2.3.7.5-2
不純物の毒性試験							
N/A	<i>In silico</i>	N/A	N/A	不適	██████████	30Jan ██████████ ██████████	M4.2.3.7.6-1
N/A	<i>In silico</i>	N/A	N/A	不適	██████████	15Oct ██████████ ██████████	M4.2.3.7.6-2

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
N/A	N/A – 意見記載あり	N/A	N/A	不適	[REDACTED]	19Apr [REDACTED]	M4.2.3.7.6-3
その他の試験							
ラット/ Crl:CD(SD)	経口投与／強制	3 ヶ月間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	適	[REDACTED]	AEGR- 733PC0008	M4.2.3.7.7-1
ラット／SD	経口投与／強制	6 ヶ月間	0, 2	適：特定項目 を除く ^g	[REDACTED]	[REDACTED]-97027	M4.2.3.7.7-2
ラット/ Crl:CD(SD)	経口投与／強制	104 週間	M： 0, 1.7, 7.5 F： 0, 0.35, 2	不適	[REDACTED]	AEGR- 733PC0004	M4.2.3.7.7-3
ハムスター/ golden Syrian	経口投与／混餌	3 日間 7, 14 又は 21 日間	1, 3, <u>10</u> ^h 1, 3, <u>6</u> ^h	不適	[REDACTED]	[REDACTED]- May1996a	M4.2.3.7.7-4

[REDACTED]; GD: 妊娠日数;

LD: 哺育日数

^a 特に指定がない限り^b 反復投与毒性試験における NOAEL を下線で示す。^c 肝臓中のビタミン A 及び E の濃度測定を除き GLP 下で実施した。^d ウィルス検査用のモニター動物及びコンピュータでまとめた背景データを除き GLP 下で実施した。^e 雌動物 (B76989) の副腎腫瘍を固定したフォルマリンの書類記載漏れを除き GLP 下で実施した。^f 被験物質及び対照物質の含量測定は本試験では実施しなかった。^g 肺及び肝臓中におけるロミタピド及びその代謝物濃度測定を除き GLP 下で実施した。^h 肝臓及び小腸を光学顕微鏡で観察した。

2. トキシコキネティクス：試験の一覧表

表 2 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ロミタピド

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/day) ^a	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験^b						
3 ヶ月間用量設定試験	マウス	経口投与／混餌	0, 1.5, 5, 15, 45	適	■■■■-96057	M4.2.3.2-1
3 ヶ月間用量設定試験	マウス	経口投与／強制	0, 1.25, 5, 20, 80	適	■■■■-99008	M4.2.3.2-2
2 週間用量設定試験	ラット	経口投与／強制	0, 4, <u>20</u> , 100	不適	■■■■-95051	M4.2.3.2-14
1 ヶ月間毒性試験	ラット	経口投与／強制	0, <u>0.5</u> , 5, 50	適	■■■■-96003	M4.2.3.2-3
3 ヶ月間用量設定試験	ラット	経口投与／混餌	0, 1, 5, 10, 15	適	■■■■-96058	M4.2.3.2-4
6 ヶ月間毒性試験	ラット	経口投与／強制	0, <u>0.02</u> , 0.2, 2, 20	適	■■■■-96024	M4.2.3.2-5
1 ヶ月間毒性試験	イヌ	経口投与／カプセル	0, <u>0.02</u> , 0.2, 2, 20	適	■■■■-96004	M4.2.3.2-7
6 ヶ月間毒性試験	イヌ	経口投与／カプセル	0, 0.01, <u>0.1</u> , 1, 10	適：特定項目を除く ^c	■■■■-96025	M4.2.3.2-8
1 年間毒性試験	イヌ	経口投与／カプセル	0, 0.05, 0.5, 5	適	■■■■-97057	M4.2.3.2-9
がん原性試験						
104 週間がん原性試験	マウス	経口投与／混餌	0, 0.3, 1.5, 7.5, 15, 45	適	AEGR-733PC0003	M4.2.3.4.1-1
104 週間がん原性試験	ラット	経口投与／強制	F : 0.03, 0.35, 2 M : 0.25, 1.7, 7.5	適	AEGR-733PC0002	M4.2.3.4.1-2

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/day) ^a	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験						
28 日間予備試験	ラット (幼若動物)	経口投与/強制	F : 0, 0.5, 1.5, 3.5, 6.0 M : 0, 3, 6, 12, 20	適	AEGR-733PC0030	M4.2.3.5.4-1
90 日間毒性試験 (回復性試験を含む)	ラット (幼若動物)	経口投与/強制	F : 0, 0.5, 1.5, 3.5 M : 0, 3, 6, 12	適	AEGR-733PC0031	M4.2.3.5.4-2
その他の毒性試験						
3 ヶ月間毒性検討試験	ラット	経口投与/強制	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	適	AEGR-733PC0008	M4.2.3.7.7-1
6 ヶ月間毒性検討試験	ラット	経口投与/強制	0, 2	適：特定項目を除く ^c	■■■■-97027	M4.2.3.7.7-2

^a 特に指定がない限り

^b 反復投与毒性試験における NOAEL を下線で示す。

^c 肺及び肝臓中におけるロミタピド及びその代謝物濃度測定は、完全な GLP 適用ではなかった。

3. トキシコキネティクス：試験成績の一覧

表 3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)

被験物質：ロミタピド

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b,c}		ラット ^{b,c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
0.01	1 日					BLQ/ BLQ	BLQ/ BLQ	■-96025
	14 週					11.4/ 15.8	8.10/ 2.57	■-96025
				ND	BLQ			AEGR-733PC0008
	27 週					5.15/ 20.04	68.8/ 74.8	■-96025
0.02	1 日			BLQ/ BLQ	BLQ/ BLQ	BLQ	BLQ	■-96024, ■-96004
	28 日					BLQ	BLQ	■-96004
	10 週			BLQ/ BLQ	25.4/ 19.8			■-96024
	24 週			53.2/ 6.70	28.1/ 27.7			■-96024
0.03	27 週			ND	5.35			AEGR-733PC0002
0.04	14 週			ND	8.50			AEGR-733PC0008
0.05	344 日					11 ^e		■-97057
0.1	1 日					12.3/ 5.84	41.1/ 8.94	■-96025
	14 週					41.8/ 28.3	38.7/ 15.3	■-96025

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b, c}		ラット ^{b, c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
	27 週					60.7/ 70.6	153/ 184	■-96025
0.15	14 週			ND	71.5			AEGR-733PC0008
0.2	1 日			24.2/ 19.2	38.9/ 20.1			■-96024
						18.6	21.9	■-96004
	28 日					78.2	78.1	■-96004
	10 週			18.2/ 26.0	96.2/ 88.1			■-96024
	24 週			21.0/ 22.0	70.9/ 77.2			■-96024
0.25	27 週			17.1	ND			AEGR-733PC0002
0.3	27 週	28.0	26.9					AEGR-733PC0003
0.35	27 週			ND	140			AEGR-733PC0002
0.5	1 日			BLQ	BLQ			■-96003
	28 日			48.2	163			■-96003
	PND 21/22				63.2			AEGR-733PC0030
	PND 48				202			AEGR-733PC0030
	PND 103				333			AEGR-733PC0031
	344 日					238 ^e		■-97057
1	1 日					617/ 246	551/ 310	■-96025

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b, c}		ラット ^{b, c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
	30 日			60.2 ^b	192 ^b			■-96058
	14 週					630/ 409	601/ 555	■-96025
	27 週					430/ 1721	685/ 1600	■-96025
1.25	29 日 ^f	291	377					■-99008
1.5	33 日	116	144					■-96057
	27 週	139	118					AEGR-733PC0003
	PND 21/22				296			AEGR-733PC0030
	PND 48				467			AEGR-733PC0030
	PND 103				521			AEGR-733PC0031
1.7	27 週			155	ND			AEGR-733PC0002
2	1 日			151/ 104	300/ 358	1297	1338	■-96024 ■-96004
	28 日					3239	1947	■-96004
	10 週			147/ 153	526/ 783			■-96024
	24 週			117/ 151	584/ 644			■-96024
	27 週			ND	565			AEGR-733PC0002
3	PND 21/22			379				AEGR-733PC0030
	PND 48			228				AEGR-733PC0030

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b, c}		ラット ^{b, c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
	PND 103			277				AEGR-733PC0031
3.5	PND 21/22				580			AEGR-733PC0030
	PND 48				808			AEGR-733PC0030
	PND 103				1320			AEGR-733PC0031
4	1 日			97.8	614			■■■■-95051
	14 日			162	718			■■■■-95051
	14 週			ND	1507			AEGR-733PC0008
5	1 日			274	620			■■■■-96003
	28 日			366	849			■■■■-96003
	29 日 ^f	1690	1309					■■■■-99008
	30 日			233 ^b	1243 ^b			■■■■-96058
	33 日	371	291					■■■■-96057
	344 日					4146 ^e		■■■■-97057
6	PND 21/22			867	785			AEGR-733PC0030
	PND 48			361	1430			AEGR-733PC0030
	PND 103			527				AEGR-733PC0031
7.5	27 週	772	657	435	ND			AEGR-733PC0002 AEGR-733PC0003

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b, c}		ラット ^{b, c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
10	1 日					6940/ 10032	6946/ 8139	■-96025
	14 週					11129/ 19742	10819/ 12777	■-96025
	27 週					12235/ 16195	11125/ 13805	■-96025
	30 日			491 ^b	2379 ^b			■-96058
12	PND 21/22			1530				AEGR-733PC0030
	PND 48			624				AEGR-733PC0030
	PND 103			1170				AEGR-733PC0031
15	30 日			791 ^b	3489 ^b			■-96058
	33 日	1192	878					■-96057
	27 週	1827	1546					AEGR-733PC0003
20	1 日			862	2260	10520	10339	■-95051 ■-96004
	1 日			1388/ 1233	3524/ 3322			■-96024
	14 日			552	1770			■-95051
	28 日					20415	11460	■-96004
	29 日 ^e	6685	9138					■-99008
	10 週			909/ 2121	NC ^g / 5332			■-96024
	24 週			NC ^g / 1220	NC ^g / 3778			■-96024

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド AUC (ng × hr/mL) ^a						試験番号
		マウス ^{b, c}		ラット ^{b, c}		イヌ ^d		
		M	F	M	F	M	F	
	PND 21/22			2540				AEGR-733PC0030
	PND 48			1240				AEGR-733PC0030
45	33 日	4201	3334					■■■■-96057
	27 週	5329	5364					AEGR-733PC0003
50	1 日			3915	5840			■■■■-96003
	28 日			NA	NA			■■■■-96003
80	29 日 ^f	14099	24301					■■■■-99008
100	1 日			4570	6460			■■■■-95051
	14 日			NA	NA			■■■■-95051

ND：未確定；BLQ：定量限界未満；NA：該当せず

^a ロミタピド 60 mg を日本人に投与した時の AUC は 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)。

^b 混餌投与 (■■■■-96057, ■■■■-96058)

^c 強制経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^d カプセル経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^e 雌雄の AUC を合算した。

^f 強制経口投与

^g NC：未計算；動物が全例死亡したため。

表 4 トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)

被験物質：ロミタピド

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M3 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
0.01	1 日					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
	14 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
				ND	BLQ			AEGR-733PC0008
	27 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
0.02	1 日			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
	10 週			BLQ/BLQ	13.8/18.6			■-96024
	24 週			124/12.2	54.0/38.1			■-96024
0.03	27 週			ND	BLQ			AEGR-733PC0002
0.04	14 週			ND	BLQ			AEGR-733PC0008
0.05	344 日					BLQ ^d		■-97057
0.1	1 日					BLQ/1.74	BLQ/6.59	■-96025
	14 週					BLQ/61.3	BLQ/30.6	■-96025
	27 週					20.2/65.3	12.9/46.2	■-96025

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M3 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a,b}		ラット ^{a,b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
0.15	14 週			ND	96.5			AEGR-733PC0008
0.2	1 日			18.3/16.2	22.4/BLQ			■-96024
	10 週			12.8/33.1	86.2/70.2			■-96024
	24 週			32.6/35.6	116/141			■-96024
0.25	27 週			11.8	ND			AEGR-733PC0002
0.3	27 週	102	47.5					AEGR-733PC0003
0.35	27 週			ND	235			AEGR-733PC0002
0.5	344 日					140 ^d		■-97057
	PND 21/22				110			AEGR-733PC0030
	PND 48				199			AEGR-733PC0030
	PND 103				869			AEGR-733PC0031
1	1 日					146/117	288/146	■-96025
	30 日			70.5 ^a	239 ^a			■-96058
	14 週					387/337	235/349	■-96025
	27 週					117/403	313/324	■-96025
1.25	29 日 ^e	2091	1540					■-99008
1.5	33 日	567	351					■-96057
	27 週	436	210					AEGR-733PC0003

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M3 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
	PND 21/22				775			AEGR-733PC0030
	PND 48				748			AEGR-733PC0030
	PND 103				2080			AEGR-733PC0031
1.7	27 週			203	ND			AEGR-733PC0002
2	1 日			231/157	257/268			■-96024
	10 週			271/245	1077/1205			■-96024
	24 週			365/298	1213/1117			■-96024
	27 週			ND	1786			AEGR-733PC0002
3	PND 21/22			1320				AEGR-733PC0030
	PND 48			344				AEGR-733PC0030
	PND 103			501				AEGR-733PC0031
3.5	PND 21/22				2990			AEGR-733PC0030
	PND 48				1770			AEGR-733PC0030
	PND 103				4320			AEGR-733PC0031

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M3 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イス ^c		
		M	F	M	F	M	F	
4	14 週			ND	3530			AEGR-733PC0008
5	29 日 ^e	7840	4655					■-99008
	30 日			438 ^a	2637 ^a			■-96058
	33 日	1749	1202					■-96057
	344 日					808 ^d		■-97057
6	PND 21/22			3260				AEGR-733PC0030
	PND 48			694				AEGR-733PC0030
	PND 103			1290				AEGR-733PC0031
7.5	27 週			816	ND			AEGR-733PC0002
		2444	1341					AEGR-733PC0003
10	1 日					578/856	471/999	■-96025
	30 日			805 ^a	6422 ^a			■-96058
	14 週					1459/1796	3916/4710	■-96025
	27 週					1360/1847	1586/1940	■-96025
12	PND 21/22			7290				AEGR-733PC0030
	PND 48			1430				AEGR-733PC0030
	PND 103			2270				AEGR-733PC0031

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M3 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
15	30 日			1921 ^a	10226 ^a			■-96058
	33 日	5080	4485					■-96057
	27 週	6034	4209					AEGR-733PC0003
20	1 日			3358/3955	5597/2716			■-96024
	29 日 ^e	44365	35056					■-99008
	10 週			1971 ^f /3732	NC ^g /19901			■-96024
	24 週			NC ^g /5680	NC ^g /29673			■-96024
	PND 21/22			28300				AEGR-733PC0030
	PND 48			3720				AEGR-733PC0030
45	33 日	26021	15811					■-96057
	27 週	18285	10552					AEGR-733PC0003
80	29 日 ^e	105407	83362					■-99008

ND：未確定；BLQ：定量限界未満

*ロミタピド 60 mg を日本人に投与した時の M3 の定常状態 AUC は 1640 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 11-6）。

^a 混餌投与（■-96057, ■-96058）

^b 強制経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^c カプセル経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^d 雌雄の AUC を合算

^e 強制経口投与

^f 生存したラット 1 例の値を示す。

^g NC：未計算；動物が全例死亡したため。

表 5 トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)

被験物質：ロミタピド

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M1 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
0.01	1 日					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
	14 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
				ND	BLQ			AEGR-733PC0008
	27 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
0.02	1 日			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
	10 週			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
	24 週			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
0.03	27 週			ND	ND			AEGR-733PC0002
0.04	14 週			ND	BLQ			AEGR-733PC0008
0.05	344 日					6 ^d		■-97057
0.1	1 日					6.89/37.8	12.8/6.82	■-96025
	14 週					18.0/28.1	18.2/9.16	■-96025
	27 週					17.3/61.9	12.9/34.1	■-96025
0.2	1 日			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
	10 週			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
	24 週			BLQ/BLQ	BLQ/BLQ			■-96024
0.25	27 週			ND	ND			AEGR-733PC0002

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M1 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a,b}		ラット ^{a,b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
0.3	27 週	BLQ	BLQ					AEGR-733PC0003
0.35	27 週			ND	ND			AEGR-733PC0002
0.5	344 日					198 ^d		■-97057
	PND 21/22				NC			AEGR-733PC0030
	PND 48				NC			AEGR-733PC0030
	PND 103				NR			AEGR-733PC0031
1	1 日					336/265	490/285	■-96025
	30 日			BLQ ^a	BLQ ^a			■-96058
	14 週					413/233	477/291	■-96025
	27 週					314/680	515/581	■-96025
1.25	29 日 ^e	255	509					■-99008
1.5	33 日	150	150					■-96057
	27 週	93.3	90.2					AEGR-733PC0003
	PND 21/22				NR			AEGR-733PC0030
	PND 48				NR			AEGR-733PC0030
	PND 103				45.9			AEGR-733PC0031
1.7	27 週			9.09	ND			AEGR-733PC0002
2	1 日			6.54/BLQ	13.0/7.12			■-96024
	10 週			12.1/16.1	40.5/73.6			■-96024

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M1 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a,b}		ラット ^{a,b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
	24 週			10.9/15.6	43.5/63.3			■-96024
	27 週			ND	52.4			AEGR-733PC0002
3	PND 21/22			NR				AEGR-733PC0030
	PND 48			7.48				AEGR-733PC0030
	PND 103			20.4				AEGR-733PC0031
3.5	PND 21/22				34.5			AEGR-733PC0030
	PND 48				51.3			AEGR-733PC0030
	PND 103				161			AEGR-733PC0031
4	14 週			ND	186			AEGR-733PC0008
5	29 日 ^e	1219	1381					■-99008
	30 日			12.9 ^a	61.4 ^a			■-96058
	33 日	370	379					■-96057
	344 日					2267 ^d		■-97057
6	PND 21/22			74.0				AEGR-733PC0030
	PND 48			29.5				AEGR-733PC0030
	PND 103			88.0				AEGR-733PC0031
7.5	27 週			83.9	ND			AEGR-733PC0002
		746	557					AEGR-733PC0003
10	1 日					1856/1861	1288/2969	■-96025

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M1 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a,b}		ラット ^{a,b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
	30 日			41.5 ^a	167 ^a			■-96058
	14 週					3693/3696	5347/7201	■-96025
	27 週					2986/3612	4851/5685	■-96025
12	PND 21/22			288				AEGR-733PC0030
	PND 48			105				AEGR-733PC0030
	PND 103			247				AEGR-733PC0031
15	30 日			94.4 ^a	340 ^a			■-96058
	33 日	1052	1105					■-96057
	27 週	1970	1890					AEGR-733PC0003
20	1 日			130/113	425/339			■-96024
	29 日 ^e	5445	7429					■-99008
	10 週			282 ^f /416	NC ^g /1868			■-96024
	24 週			NC ^g /396	NC ^g /1508			■-96024
	PND 21/22			793				AEGR-733PC0030
	PND 48			344				AEGR-733PC0030
45	33 日	5861	6574					■-96057
	27 週	10397	6662					AEGR-733PC0003
80	29 日 ^e	14149	19042					■-99008

ND : 未確定 ; NC : 未計算 ; NR : 報告なし ; BLQ : 定量限界未満

* ロミタピド 60 mg を日本人に投与した時の M1 の定常状態 AUC は $230 \text{ ng} \times \text{hr/mL}$ であった (5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-5)。

^a 混餌投与 (■-96057, ■-96058)

^b 強制経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^c カプセル経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^d 雌雄の AUC を合算した。

^e 強制経口投与

^f 生存したラット 1 例の値を示す。

^g NC : 未計算 ; 動物が全例死亡したため。

表 6 トキシコキネティクス試験成績の一覧 (AUC)

被験物質：ロミタピド

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M2 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
0.01	14 週			ND	BLQ			AEGR-733PC0008
	27 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
0.02	24 週			BLQ/BLQ	BLQ/43.4			■-96024
0.03	27 週			ND	ND			AEGR-733PC0002
0.04	14 週			ND	BLQ			AEGR-733PC0008
0.05	344 日					BLQ ^d		■-97057
0.1	27 週					BLQ/BLQ	BLQ/BLQ	■-96025
0.15	14 週			ND	51.4			AEGR-733PC0008
0.2	24 週			84.2/41.5	187/146			■-96024
0.25	27 週			78.6	ND			AEGR-733PC0002
0.3	27 週			BLQ	BLQ			AEGR-733PC0003
0.35	27 週			ND	208			AEGR-733PC0002
0.5	344 日					22 ^e		■-97057
	PND 21/22				NC			AEGR-733PC0030
	PND 48				94.4			AEGR-733PC0030

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M2 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
	PND 103				352			AEGR-733PC0031
1	30 日			230 ^a	380 ^a			■-96058
	27 週					23.5/127	127/BLQ	■-96025
1.25	29 日 ^e	BLQ	BLQ					■-99008
1.5	33 日	BLQ	BLQ					■-96057
	27 週	5.55	12.2					AEGR-733PC0003
	PND 21/22				171			AEGR-733PC0030
	PND 48				339			AEGR-733PC0030
	PND 103				873			AEGR-733PC0031
1.7	27 週			678	ND			AEGR-733PC0002
2	24 週			1131/1241	2454/2829			■-96024
	27 週			ND	1320			AEGR-733PC0002
3	PND 21/22			324				AEGR-733PC0030
	PND 48			573				AEGR-733PC0030
	PND 103			1150				AEGR-733PC0031
3.5	PND 21/22				440			AEGR-733PC0030
	PND 48				621			AEGR-733PC0030

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M2 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
	PND 103				2100			AEGR-733PC0031
4	14 週			ND	2405			AEGR-733PC0008
5	29 日 ^e	520	583					■-99008
	30 日			1348 ^a	2603 ^a			■-96058
	33 日	209	177					■-96057
	344 日					301 ^d		■-97057
6	PND 21/22			729				AEGR-733PC0030
	PND 48			1140				AEGR-733PC0030
	PND 103			2260				AEGR-733PC0031
7.5	27 週			2625	ND			AEGR-733PC0002
		269	199					AEGR-733PC0003
10	27 週					509/580	566/601	■-96025
12	PND 21/22			1560				AEGR-733PC0030
	PND 48			1860				AEGR-733PC0030
	PND 103			3940				AEGR-733PC0031

投与量 (mg/kg)	試料採取時期	ロミタピド代謝物 M2 の AUC (ng × hr/mL)*						試験番号
		マウス ^{a, b}		ラット ^{a, b}		イヌ ^c		
		M	F	M	F	M	F	
15	30 日			4886 ^a	9248 ^a			■■■■-96058
	33 日	731	819					■■■■-96057
	27 週	609	704					AEGR-733PC0003
20	29 日 ^f	3641	3525					■■■■-99008
	24 週			NC ^g /11603	NC ^g /26336			■■■■-96024
	PND 21/22			5160				AEGR-733PC0030
	PND 48			3660				AEGR-733PC0030
45	33 日	3242	2680					■■■■-96057
	27 週	2261	1965					AEGR-733PC0003
80	29 日 ^f	13758	20409					■■■■-99008

ND：未確定；BLQ：定量限界未満；PND：生後日数

* ロミタピドをヒトに 50 mg を投与した時の M2 の AUC は 64 ng × hr/mL であった (■■■■145-002)。

^a 混餌投与 (■■■■-96057, ■■■■-96058)

^b 強制経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^c カプセル経口投与。同一カラムに 2 つの AUC が記載されたものは、最初の数値はビタミンを負荷しなかった群で、後者はビタミンを負荷した群を示す。

^d 雌雄の AUC を合算した。

^e N=1

^f 強制経口投与

^g NC：未計算；動物が全例死亡したため。

4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）の一覧

表 7 毒性試験：被験物質の一覧

被験物質：ロミタピド

ロット番号	純度 (%) ^{a, b}		規格設定された不純物 (Area%) ^{b, c}							試験番号	試験の種類	
	“Assis” (%)	Assay (Area)	M1	RRT-0.85	-211075	-204578	-212572	-210487	Total			
申請規格												
GK1528 ^d											■-96003	ラット 1 ヶ月間経口投与毒性試験
											■-96004	イヌ 1 ヶ月間経口投与毒性試験
											■-96010	ラット単回経口投与毒性試験
											■-96011	マウス単回経口投与毒性試験
											■-96629	ラット経口投与小核試験
											■-96630	サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験
N004A ^e											■-0740580	モルモット抗原性試験
											■-96015	妊娠ラット 10 日間経口投与用量設定試験
											■-96016	ラット 1 ヶ月間経口投与毒性検討試験
											■-96022	ラット胚・胎児発生検討試験
											■-96324	妊娠ウサギ 13 日間経口投与探索試験

ロット番号	純度 (%) ^{a, b}		規格設定された不純物 (Area%) ^{b, c}							試験番号	試験の種類
	“Assis” (%)	Assay (Area)	M1	RRT-0.85	-211075	-204578	-212572	-210487	Total		
申請規格											
N009A ^d										-97027	ラット 6 ヶ月間経口投与毒性検討試験
										-96025	イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験
										-97057	イヌ 1 年間経口投与毒性試験
										-99008	マウス 3 ヶ月間経口投与用量設定毒性試験
										AEGR-733PC 0001	ラット強制経口投与受胎能及び一般生殖毒性試験
R006A ^e										-96024	ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験
										-96025	イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験
										-96686	初代ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験
R007A ^d										-96035	マウス単回静脈内投与毒性試験
										-96036	ラット単回静脈内投与毒性試験
										-96032	ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験
										-96039	ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験
										-96042	マウス 1 ヶ月間嗜好性試験

ロット番号	純度 (%) ^{a, b}		規格設定された不純物 (Area%) ^{b, c}							試験番号	試験の種類
	“As is” (%)	Assay (Area)	M1	RRT-0.85	-211075	-204578	-212572	-210487	Total		
申請規格											
										■-96043	ラット 2 週間嗜好性試験
										■-96056	マウス 3 週間経口投与用量設定試験
										■-96057	マウス 3 カ月間混餌投与用量設定試験
										■-96058	ラット 3 カ月間混餌投与用量設定試験
										■-96209	ラット 2 週間静脈内投与毒性試験
										■-96331	イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験
										■-97008	妊娠フェレット 17 日間経口投与用量設定試験
N010A ^f										AEGR-733PC 0003	マウス 104 週間混餌投与がん原性試験
39922-19-21										■-96331	イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験
										■-96041	イヌ単回静脈内投与毒性試験
40983-012-32 ^d										■-96024	ラット 6 カ月間経口投与毒性試験
										■-96025	イヌ 6 カ月間経口投与毒性試験

ロット番号	純度 (%) ^{a, b}		規格設定された不純物 (Area%) ^{b, c}							試験番号	試験の種類
	“As is” (%)	Assay (Area)	M1	RRT-0.85	-211075	-204578	-212572	-210487	Total		
申請規格											
1713-1713-07-001 (L0109571) ^f										AEGR-733PC0011	ラットのマクロファージ機能におけるロミタピドの評価：食作用及び呼吸破裂
										AEGR-733PC0012	ラット連鎖球菌宿主抵抗性試験におけるロミタピドの評価
										AEGR-733PC0002	ラット 104 週間経口投与がん原性試験
										AEGR-733PC0003	マウス 104 週間混餌投与がん原性試験
										AEGR-733PC0004	ラット 104 週間強制経口投与検討試験
										AEGR-733PC0008	ラット 3 ヶ月間強制経口投与毒性検討試験
1713-1713-12-501H										AEGR-733PC0030	幼若ラット 28 日間毒性予備試験
										AEGR-733PC0031	幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験 (回復性を含む)

ロット番号	純度 (%) ^{a, b}		規格設定された不純物 (Area%) ^{b, c}							試験番号	試験の種類
	“Assis” (%)	Assay (Area)	M1	RRT-0.85	■-211075	■-204578	■-212572	■-210487	Total		
申請規格		■	■	■	■	■	■	■	■		
003										■-95051	ラット 2 週間経口投与用量設定試験
特定されていない										■-95712	サルモネラ菌を用いた探索 Ames 復帰突然変異試験

NR = 報告なし (■%の限界以下); NE = 明白でない

^a 純度データは COA より入手した。

^b 各ロットにおいて複数の COA が存在する場合は範囲で表示した。

^c 特定の不純物で ■ 及び Aegerion 社 / ■ による分析において、相対保持時間 (RRT) が異なっており、以下の不純物について (RRT at B/RRT at A) のように表記した: M1 - 0.23/0.30, ■-211075 - 1.44/1.50~1.53, ■-212572 - 1.51/1.57~1.61 及び ■-210487 - 1.66/1.73。

^d 個々の不純物データは ■ 社からの「Impurity Profile Master Database」より入手した。個々の不純物が 0.1%未満 (ICH Q3A により設定された閾値) であった場合は報告していない。臨床試験で用いられた ■ 社のロット N009A の不純物の内、 ■-211075 及び ■-212572 はそれぞれ ■% 及び ■% であり、その他の不純物は ■%未満であった。

^e 純度及び総不純物のデータは COA より入手した。

^f 個々の不純物データは COA より入手した。■ 社のロット N010A 及び ■ 社のロット 1713-1713-07-001 は何れも臨床試験で使用した。■ 社のロット N010A には不純物 ■-211075、■-212572 及び ■-210487 はそれぞれ ■%、■% 及び ■% 含まれており、その他の不純物は ■%未満であった。■ 社のロット 1713-1713-07-001 には、不純物 ■-211075 及び ■-212572 がそれぞれ ■% 及び ■% 含まれており、その他の不純物は ■%未満であった。

5. 単回投与毒性試験

表 8 単回投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別／一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
マウス／CD-1	強制経口投与； 75% PEG-400 溶液	0, 300, 600, 1200, 2400	5M/5F	1200	2400	≤1200 mg/kg：良好な忍容性が認められた。 2400 mg/kg：活動性の低下、糞の着色及び投与 1 日以内に死亡例（雌雄各 1 例）が認められた。	■- 96011
マウス／CD-1	IV； 10% PEG-400/ 10% ethanol/ 1% Tween-80 溶液	0,12.5, 25, 50	5M/5F	25	50	≤25 mg/kg：投与に関連した変化は認められなかった。 50 mg/kg：痙攣、衰弱及び投与 2 分以内に全例が死亡した。 剖検では生存例及び死亡例に関わらず、いずれの投与群でも変化は認められなかった。	■- 96035
ラット／SD	強制経口投与； 75% PEG-400 溶液	0, 0.1, 1, 10, 100, 300, 600, 1200, 2400	7M/7F	600	1200	≤600 mg/kg：良好な忍容性が認められた。 ≥1200 mg/kg：死亡例が認められた（1200 mg/kg で雌 1 例、2400 mg/kg で雌 1 例及び雄 2 例）。 ≥10 mg/kg：投与後 3 日では小腸及び肝臓の脂質性空胞化がみられたが、投与後 15 日では雌の 300 mg/kg 以下の用量及び雄の 1200 mg/kg 以下の用量では変化は認められなかった。	■- 96010

動物種／ 系統	投与方法（溶媒 ／投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別／一群 の動物数	最大非致死 量(mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験 番号
ラット／ SD	IV ; 10% PEG-400/ 10% ethanol/ 1% Tween-80 溶液	0, 12.5, 25, 35, 50	5M/5F	35	50	12.5 mg/kg : 一般状態、剖検及び病理組織学的検査を含めて、投与に関連した変化は認められなかった。 ≥25 mg/kg : 投与後、一過性の体重減少、運動失調あるいは痙攣及び衰弱、肝臓の脂質蓄積及び投与部位の局所刺激性が認められた。 50 mg/kg : 死亡例 ; 雄全例及び雌 1 例が投与 30 分以内に死亡し、生存した雌の小腸に脂肪性空胞化が認められた。	■- 96036
イヌ／ ビーグル	IV ; 10% PEG-400/ 10% ethanol/ 1% Tween-80 溶液	0, 0.05, 0.5, 5	2M/2F	5	未確定	全投与群 : 極く軽度～重度の血圧低下が認められた。 ≥0.5 mg/kg : 一般症状として、頭部反転動作、嘔吐、活動性低下あるいは運動失調が認められた。 5 mg/kg : 剖検では変化は認められなかった（低用量では剖検を実施しなかった）。 全ての所見は溶媒によるものと考えられた。	■- 96041

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 9 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ロミタピド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の 動物数	NOAEL ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験 番号
マウス ／CD-1	強制経口投与／ 75% PEG-400 溶液	3 週間	0, 4, 25, 100, 400	5M/5F	25	<p>≤25 mg/kg：薬物投与に起因する変化は認められなかった。</p> <p>≥100 mg/kg：体重及び摂餌量の減少、不活発、衰弱及び死亡例（100 mg/kg：3M/1F；400 mg/kg：5M/4F）</p>	■- 96056
マウス ／HSD	経口投与／混餌	2 週間	0, 50, 100, 200, 250 + ビタミン K（週 1 回、0.3 mg/kg）をロミタピド投与マウスに投与した。	5 又は 6 例／ 性／群	<50	<p>≥50 mg/kg：体重及び摂餌量の減少</p> <p>≥200 mg/kg：死亡例（200 mg/kg：3M/1F；250 mg/kg：全例）</p>	■- 96042
		1 ヶ月間	0, 4, 10, 25	5M/5F	4	≥10 mg/kg：体重の減少及び摂餌量の一過性の減少	

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の 動物数	NOAEL ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験 番号
マウス ／CD-1	経口投与／混餌	3ヵ月間	0, 1.5, 5, 15, 45	10M/10F (TK試験： 18M/18F)	未確定	<p>全投与群：ロミタピド及び代謝物の用量依存的な曝露が認められた。血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、肝臓及び小腸における用量依存的な脂質蓄積が認められた。</p> <p>≥5 mg/kg：肝臓重量増加及び肺胞組織球症が認められた。</p> <p>≥15 mg/kg：RBCの増加、好中球数の減少、血清総たん白、アルブミン及びグロブリンの減少が認められた。</p> <p>45 mg/kg：血清ALT及びASTの上昇、雌の腎臓及び脾臓の重量減少が認められた。</p>	■- 96057

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の 動物数	NOAEL ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験 番号
マウス ／CD-1	強制経口投与	3 ヶ月間	0, 1.25, 5, 20, 80	10M/10F	未確定	全投与群：血清コレステロールの減少、 肝臓及び小腸における用量依存的な脂 質性空胞化が認められた。 ≥5 mg/kg：血清トリグリセリドの減少 及び小腸の蒼白化が認められた。 ≥20 mg/kg：体重増加（雌）、好中球数 及び肝臓重量の増加並びに肝臓の蒼白 化が認められた。 80 mg/kg：体重減少（雄）、雌で摂餌量 の増加、RBC 及び血清尿素窒素の増加、 MCH、MCHC 及び血清総たん白の減少、 雄でアルブミン、前立腺／精嚢及び胸 腺重量の減少が認められた。	■- 99008
ラット ／SD	経口投与／混餌	2 週間	0, 25, 50, 100, 200 + ビ タミン K（週 1 回、0.3 mg/kg）をロミタピド投 与ラットに投与した。	6M/6F	雄：<25 雌：100	≥25 mg/kg（雄）及び 200 mg/kg（雌）： 体重及び摂餌量の減少。	■- 96043

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の 動物数	NOAEL ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験 番号
ラット ／SD	強制経口投与	2週間	0, 4, 20, 100	5M/5F	20	全投与群：肝臓及び小腸に用量依存的な脂質蓄積が認められた。 ≤20 mg/kg：ロミタピドの全身曝露量は用量依存的に増加したが、曝露量の増加は投与量の増加よりも低いものであった。雌の曝露量は雄のそれよりも2から4倍大きかった。14日間の反復投与後、血漿中にロミタピドの蓄積性はほとんど認められなかった。 100 mg/kg：投与2週間で、死亡例(3M/5F)が認められた。	■- 95051
ラット ／SD	経口投与／混餌	3ヵ月間	0, 1, 5, 10, 15	10M/10F	<1	全投与群：血清コレステロール及びトリグリセリドの減少(ロミタピドの二次的な薬理作用)に伴う肝臓及び小腸における用量依存的な脂質蓄積が認められた。肺で組織球症の痕跡がみられた。 ≥5 mg/kg：明らかな毒性；出血に関連した死亡例	■- 96058

^a NOAEL

7. 反復投与毒性試験：重要な試験

表 10 ラット 1 ヶ月間経口投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種／系統：ラット／SD
試験開始週齢：5 週齢
初回投与年月日： 年 2 月 6 日

投与期間：1 ヶ月間
休薬期間：1 ヶ月間
投与方法：強制経口投与
溶媒／投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：-96003
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-3
GLP 適用：適

特記事項：休薬動物として雌雄各 5 例／群を用いて評価し、投与後 4 週間の休薬期間を設けた。
NOEL：未確定；NOAEL：0.5 mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.5		5		50	
動物数	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15
TK : AUC (ng•hr/mL)								
1 日	◆	◆	BLQ	BLQ	274	620	3915	5840
28 日	◆	◆	48.2	163	366	849	◆	◆
C _{max} (ng/mL) – 28 日	◆	◆	3.83	8.86	74.7	49.0	◆	◆
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	15	13
体重 (g) ^a	291	193	293 (0.7%)	200 (3.6%)	290 (-0.3%)	207 (7.2%)	◆	190 (-1.6%)
摂餌量 (g) ^a	24	19	25 (4.2%)	17 (-10.5%)	25 (4.2%)	22* (15.8%)*	◆	17 (-10.5%)
摂水量 : (mL/24 hr)	32	26	33	29	28	26	26	26
一般状態								

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.5		5		50	
動物数	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15
着色鼻汁	0	0	0	0	0	0	3	3
色素涙	0	0	0	0	0	0	1	2
眼科学的検査								
蒼白の網膜	1	0	0	0	0	0	1	2
網膜血管の菲薄	0	0	0	0	1	0	1	2
心電図検査	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
血液学的検査								
	n=15	n=14	n=15	n=15	n=15	n=15	n=1	n=10
ヘモグロビン (g/dL)	15.1	15.5	15.2	15.1	15.1	15.3	12.2	12.8**
ヘマトクリット (%)	46	47	46	46	45	47	37**	39**
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	6.8	7.0	6.7	6.8	6.7	6.7	5.3**	5.7**
平均赤血球容積 (μm ³)	68	68	68	69	68	70**	70	70*
好中球数 (x10 ³ /mm ³)	1.21	0.89	1.31	0.77	1.15	0.98	7.30**	3.40**
骨髄 M/E 比	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	◆	0.8**
増加した発現頻度と強度								
AN	-	-	-	-	-	-	++ (1)	+ / ++ (4)
異型赤血球増加症	-	+ / ++ (4)	-	+ / ++ (9)	-	+ / ++ (13)	++ (1)	+ / +++ (10)
PCE	-	-	-	-	-	-	++ (1)	+ / +++ (4)
網赤血球数 (/1000 RBC)	37	26	37	28	34	28	186	75
血清生化学的検査								
	n=14 or 15	n=14 or 15	n=14 or 15	n=15	n=15	n=15	n=1	n=10
尿素窒素 (mg/dL)	21	20	20	19	20	21	53**	36**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.5		5		50	
動物数	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15
グルコース (mg/dL)	154	156	149	158	150	153	142	143*
コレステロール (mg/dL)	103	112	95	97**	78**	34**	13**	36**
トリグリセリド (mg/dL)	114	60	104	47**	97	14**	16*	11**
アルブミン (g/dL)	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.6	2.9**	3.4*
ALT (U/L)	50	45	52	60	63**	66	104**	95**
AST (U/L)	76	71	82	94	90*	94	175**	142**
アルカリフォスファターゼ (U/L)	314	242	373*	281	483**	742**	127*	349*
クレアチンキナーゼ (U/L)	354	307	444	308	328	293	593	508**
尿検査/水バランス	n=15	n=15	n=15	n=15	n=15	n=15	n=8	n=13
尿量 (mL/24 hr)	12	9	11	10	11	8	13	15**
比重 (g/mL)	1.046	1.045	1.047	1.044	1.046	1.050	1.038	1.034*
臓器重量 (%) ^b	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=0	n=2
肝臓	9.3394	6.0284	9.8390 (+5.3%)	11.1995 (+85.8%)**	10.1107 (+8.3%)	10.1646 (+68.6%)**	◆	7.7745 (+29.0%)
脾臓	0.8092	0.5718	0.8399 (+3.8%)	0.6564 (+14.8%)	0.8448 (+4.4%)	0.7185 (+25.7%)*	◆	0.7915 (+38.4%)**
子宮	◆	0.8730	◆	0.8487 (-14.6%)	◆	0.6849 (-27.5%)*	◆	0.5325 (-63.9%)*
計画的剖検	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=0	n=2
剖検								
肝臓；蒼白化	0	0	0	10**	1	10**	◆	1
病理組織学的検査								

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.5		5		50	
動物数	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15	M : 15	F : 15
肝臓 ; 肝細胞の脂質空胞化	0	1	10**	10**	10**	10**	◆	2
小腸 ; 吸収上皮細胞の脂質性空胞化	0	0	0	0	7**	10**	NA	1
計画外の剖検	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=15	n=13
剖検所見								
肝臓 ; 蒼白化 / 褐色化	◆	◆	◆	◆	◆	◆	4	6
病理組織学的検査								
肝臓 ; 小葉中心性壊死	◆	◆	◆	◆	◆	◆	8	4
小腸 ; 吸収上皮細胞の脂質性空胞化	◆	◆	◆	◆	◆	◆	9	6
脾臓 ; 髄外造血	◆	◆	◆	◆	◆	◆	6	2
多数の組織及び臓器 ; 出血	◆	◆	◆	◆	◆	◆	変化が みられた	変化が みられた
休薬後の評価								
動物数	M : 5	F : 5	M : 5	F : 5	M : 5	F : 5	M : 5	F : 5
剖検所見								
肝臓 ; 蒼白に変色	0	0	0	0	0	1	◆	◆
病理組織学的検査								
肝臓 ; 極く軽度から軽度の肝細胞の脂質空胞化	0	0	0	2	0	5	◆	◆

- : 特記すべき所見なし。

◆ : 評価しなかった。

* : $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 臓器重量は表示した増減で対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

表 11 ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：ラット/SD
試験開始週齢：約 5 週齢
初回投与年月日： 年 7 月 23 日

投与期間：6 ヶ月間（183 から 191 日まで毎日投与）
休薬期間：なし
投与方法：強制経口投与
溶媒/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：-96024
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-5

GLP 適用：特定項目を除き適（すなわち、被験物質及び対照物質の分析は、本試験では実施しなかった）。

特記事項：対照群を含め各用量の半分の動物に、脂溶性ビタミン（ビタミン A - 10,000 IU/kg、ビタミン D - 1,500 IU/kg、ビタミン E - 50 IU/kg 及びビタミン K - 0.3 mg/kg）を投与初日及びそれ以降週 1 回で皮下投与した。選抜した動物におけるビタミン A 及び E の測定は完全な GLP 適用では実施しなかった。統計評価において、ビタミンを投与しない対照群は比較用に用いた。

NOEL：未確定；NOAEL：0.02 mg/kg.

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
TK : AUC (ng•hr/mL)											
ロミタピド - 1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	24.2	38.9	151	300	1388	3524
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	19.2	20.1	104	358	1233	3322
10 週	N	◆	◆	BLQ	25.4	18.2	96.2	147	526	909	◆
	Y	◆	◆	BLQ	19.8	26.0	88.1	153	783	2121 (1)	5332
24 週	N	◆	◆	53.2	28.1	21.0	70.9	117	584	◆	◆
	Y	◆	◆	6.70	27.7	22.0	77.2	151	644	1200	3778
M1 - 1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6.5	13.0	130	425
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.1	113	339
10 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	12.1	40.5	282 (1)	◆
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	16.1	73.6	416	1868

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
24 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	10.9	43.5	◆	◆
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	15.6	63.3	396	1508
M3 -1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	18.3	22.4	231	257	3358	5597
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	16.2	BLQ	157	268	3955	2716
10 週	N	◆	◆	BLQ	13.8	12.8	86.2	271	1077	1971 (1)	◆
	Y	◆	◆	BLQ	18.6	33.1	70.2	245	1205	3732	19901
24 週	N	◆	◆	124	54.0	32.6	116	365	1213	◆	◆
	Y	◆	◆	12.2	38.1	35.6	141	298	1117	5680	29673
M2 -24 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	84.2	187	1131	2454	◆	◆
	Y	◆	◆	BLQ	43.4	41.5	146	1241	2829	11603	26336
C _{max} (ng/mL) -24 週											
ロミタピド	N	◆	◆	13.2	1.32	5.17	3.3	10.0	29.7	◆	◆
	Y	◆	◆	0.5	3.04	1.37	3.92	11.9	34.0	82.9	195
M1	N	◆	◆	1.08	BLQ	13.2	0.29 ^a	172	2.32	◆	◆
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	0.37 ^a	BLQ	170	4.72	39.7	98.7
M3	N	◆	◆	13.5	3.89	16.4	5.86	28.7	87.1	◆	◆
	Y	◆	◆	0.97	1.93	2.33	7.78	28.4	97.6	342	1676
M2	N	◆	◆	12.0	BLQ	4.32	8.85	60.6	128	◆	◆
	Y	◆	◆	BLQ	3.93	4.18	7.45	65.1	152	625	1303
死亡又は瀕死期屠殺	N	0	0	0	0	1 ^b	0	1 ^b	1 ^b	10 ^c	10 ^c
	Y	2 ^b	1 ^b	2 ^b	1 ^b	1 ^b	0	1 ^b	0	2 ^b	2 ^b

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
体重 (g) ^d	N	448	247	426	243	435	245	440	272**	◆	◆
	Y	446	252	434	243	447	248	436	264	422	268*
		-0.4%	2.0%	-3.1%	-1.6%	-0.2%	0.4%	-2.6%	6.9%	-5.8%	8.5%*
摂餌量 (g/day) ^d	N	21	14	20	16	20	16	21	16	◆	◆
	Y	23	17	20	17	22	16	21	16	23	17
		9.5%	21.4%	-4.8%	21.4%	4.8%	14.3%	0%	14.3%	9.5%	21.4%
摂水量 (mL/24 hr)	N	-	-	-	-	-	-	-	-	◆	◆
	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	N/Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	N/Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
血液学的検査											
総白血球数 (x10 ³ /mm ³)											
12 週	N	13.1	9.0	10.8	8.1	12.0	9.7	12.3	13.1**	◆	◆
	Y	16.1	11.2	14.8	10.0	15.3	11.1	15.6	15.0**	19.2**	15.9**
26 週	N	11.0	8.0	10.2	8.0	10.7	8.1	11.4	9.9	◆	◆
	Y	16.4**	11.1	13.3	10.9	12.2	11.1	16.2**	13.2**	18.7**	15.9**
白血球数 (x10 ³ /mm ³)											
12 週	N	12.04	8.18	9.76	7.22	10.77	8.74	10.77	11.72**	◆	◆
	Y	12.57	8.78	11.39	7.88	11.34	8.60	10.79	10.64**	13.88	12.39
26 週	N	9.53	6.91	8.67	6.43	8.94	6.79	9.63	8.24	◆	◆

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
	Y	9.57	7.41	8.78	6.51	8.83	7.40	10.25	8.33	10.76	8.25
網赤血球数 (/1000 RBC)											
12 週	N	32	24	◆	◆	◆	◆	30	34**	◆	◆
	Y	◆	◆	◆	◆	◆	◆	30	36**	39	48**
26 週	N	38	34	◆	◆	◆	◆	32	37	◆	◆
	Y	◆	◆	◆	◆	◆	◆	35	41	41	50*
異型赤血球増加症 [°]											
12 週	N	-	-	+ (1)	+ (1)	-	+ / + + (7)	+ (1)	+ (9)	◆	◆
	Y	+ (1)	+ (2)	+ (1)	+ / + + (3)	+ (3)	+ (5)	+ (5)	+ / + + (8)	+ / + + + (10)	+ / + + (8)
26 週	N	-	-	+ (2)	-	+ (1)	+ (1)	+ (2)	+ (2)	◆	◆
	Y	-	-	+ (2)	+ (1)	+ (3)	-	+ (6)	+ / + + (4)	+ / + + (8)	+ (8)
AN [°]											
12 週	N	-	-	-	-	-	-	-	-	◆	◆
	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ (1)
26 週	N	-	-	-	-	-	-	-	-	◆	◆
	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	+ (1)	-
PCE / 大球性赤血球 [°]											
12 週	N	-	-	-	-	-	-	-	-	◆	◆
	Y	-	-	-	-	-	-	-	+ (1)	+ (8)	+ (6)
26 週	N	-	-	-	-	-	-	-	-	◆	◆
	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	+ (4)	+ (6)
血清生化学的検査											

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
コレステロール (mg/dL)											
12 週	N	85	90	91	95	86	84	72	44**	◆	◆
	Y	88	101	90	100	89	86	86	51**	56**	39**
26 週	N	103	113	123	111	106	108	68**	48**	◆	◆
	Y	100	124	105	121	112	107	94	53**	52**	39**
トリグリセリド (mg/dL)											
12 週	N	115	66	85**	67	87**	61	87**	24**	◆	◆
	Y	93	84	89**	60	86**	65	62**	25**	30**	10**
26 週	N	108	82	115	68	91	55**	89	26**	◆	◆
	Y	100	82	108	65	105	62	90	25**	12**	10**
総たん白 (mg/dL)											
12 週	N	6.7	6.6	6.6	6.6	6.7	6.6	6.6	6.4	◆	◆
	Y	6.5	6.5	6.5	6.5	6.6	6.3	6.6	6.2**	6.2**	6.2**
26 週	N	6.7	7.0	6.6	6.8	6.8	6.8	6.6	6.6**	◆	◆
	Y	6.6	6.7	6.7	6.8	6.6	6.6**	6.5	6.4**	6.4**	6.4**
アルカリフォスファターゼ (IU/L)											
12 週	N	219	184	246	204	244	251	322**	508**	◆	◆
	Y	214	205	246	219	262	229	349**	465**	539**	499*
26 週	N	187	163	175	161	215	193	378**	562**	◆	◆
	Y	173	179	180	181	214	173	294	505**	489**	336**
ALT (IU/L)											
12 週	N	63	59	57	49	65	79**	60	85**	◆	◆

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
	Y	61	59	69	54	56	56	69	81**	75	59
26 週	N	79	67	64	62	61	86	80	102**	◆	◆
	Y	57	64	61	62	60	58	60	85	66	68
AST (IU/L)											
12 週	N	82	83	83	78	86	109**	84	127**	◆	◆
	Y	86	85	94	87	86	95	97	132**	108**	101
26 週	N	112	103	93	93	82	107	113	167**	◆	◆
	Y	90	101	86	99	87	92	91	139	101	132
リン (mg/dL)											
12 週	N	7.0	6.6	7.1	6.8	7.4	6.8	7.1	7.1	◆	◆
	Y	7.3	6.7	7.2	6.7	7.2	7.0	7.3	7.4**	7.6	6.7
26 週	N	6.3	6.1	6.3	6.4	6.4	5.6	6.2	6.0	◆	◆
	Y	6.6	6.1	6.1	6.2	6.5	6.2	6.2	6.4	6.9**	6.6
尿検査／水バランス											
尿量 (mL/24 hr)											
11 週	N	13	15	13	13	12	12	13	14	13	◆
	Y	14	12	11	14	15	10**	14	12	16	11
25 週	N	18	24	17	23	17	19	15	18	◆	◆
	Y	22	20	22	24	17	20	17	13**	15	14**
尿比重 (g/mL)											
11 週	N	1.044	1.035	1.044	1.037	1.048	1.039	1.044	1.038	1.050	◆
	Y	1.044	1.038	1.046	1.037	1.042	1.042	1.041	1.043**	1.040	1.047**

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
25 週	N	1.038	1.028	1.042	1.029	1.041	1.030	1.045	1.034	◆	◆
	Y	1.032	1.028	1.035	1.027	1.040	1.030	1.041	1.043**	1.046	1.040**
臓器重量 (%) ^f											
肝臓 (g)	N	11.44	5.94	11.13	5.82	11.29	7.34**	11.39	11.15**	◆	◆
	Y	11.48 0.3%	6.11 2.9%	11.18 -2.4%	6.16 3.7%	11.9 3.1%	7.19** 21.0%	11.79 3.1%	10.93** 84.0%**	13.26** 15.9%**	10.89** 83.3%**
脾臓 (g)	N	0.824	0.567	0.830	0.501	1.124	0.556	0.833	0.680**	◆	◆
	Y	0.914 10.9%	0.586 3.4%	0.868 5.3%	0.549 -3.2%	0.924 12.1%	0.589 3.9%	0.856 3.9%	0.677** 19.4%**	0.970 17.7%	0.819** 44.4%
計画外の剖検											
評価動物数	N	0	0	0	0	1	0	1	1	10	10
	Y	2	1	2	1	1	0	1	0	2	2
剖検											
肝臓；蒼白化	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	0	1	5
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	0	1
肺；褐色化	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	0	0	0
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	0	0
小腸；褐色化	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	0	5	2
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	1	1
病理組織学的検査 ^g											

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
肝臓											
肝細胞の脂質性空胞化 ; 極く軽度～中等度	N	◆	◆	◆	◆	1	◆	0	1	7	10
	Y	0	0	0	0	0	◆	1	◆	1	2
亜急性炎症 ; 極く軽度	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	1	2	4
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	0	1
単細胞壊死 ; 極く軽度	N	◆	◆	◆	◆	1	◆	0	0	1	1
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	0	1
小腸 ; 脂質性空胞化 ; 極く軽度～中等度	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	0	10	9
	Y	0	0	0	0	0	◆	0	◆	2	2
肺 ; 多巣性組織球症 ; 極く軽度	N	◆	◆	◆	◆	0	◆	0	0	5	6
	Y	1	0	0	0	0	◆	0	◆	1	1
投与終了時の剖検											
評価動物数	N	10	10	10	10	9	10	9	9	0	0
	Y	8	9	8	9	9	10	9	10	8	8
剖検											
肝臓 ; 蒼白化	N	0	0	0	0	0	1	0	8**	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	4	0	10**	7**	8**
肺 ; 褐色化	N	0	0	0	0	0	0	0	3	◆	◆
	Y	0	0	0	0	1	1	1	6*	8**	8**
小腸 ; 褐色化	N	0	0	0	0	2	0	2	8**	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	1	8**	8**	8***

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
病理組織学的検査											
肝臓											
肝細胞の単細胞壊死	N	0	0	0	0	2	6*	3	9**	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	5*	2	10**	1	7**
極く軽度	N	0	0	0	0	2	6	3	8	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	5	2	7	1	7
軽度	N	0	0	0	0	0	0	0	1	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
肝細胞の脂質性空胞化	N	0	0	0	6*	6**	10**	9**	9**	◆	◆
	Y	0	0	1	6**	4*	10**	9**	10**	8**	8**
極く軽度	N	0	0	0	6	6	1	6	0	◆	◆
	Y	0	0	1	6	4	0	9	0	7	0
軽度	N	0	0	0	0	0	5	3	0	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0
中等度	N	0	0	0	0	0	4	0	0	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	3	0	1	1	8
重度	N	0	0	0	0	0	0	0	9	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0
亜急性炎症	N	0	0	0	0	2	5*	1	9**	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	4	0	10**	2	8**
極く軽度	N	0	0	0	0	2	5	1	1	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	4	0	2	2	5

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
軽度	N	0	0	0	0	0	0	0	6	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	6	0	3
中等度	N	0	0	0	0	0	0	0	2	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
肺 ; 組織球症	N	1	1	2	1	1	1	2	7**	◆	◆
	Y	1	2	2	1	4	4	5	8**	8**	8**
極く軽度	N	1	1	2	1	1	1	2	7	◆	◆
	Y	1	2	2	1	3	4	5	5	2	0
軽度	N	0	0	0	0	0	0	0	0	◆	◆
	Y	0	0	0	0	1	0	0	3	6	3
中等度	N	0	0	0	0	0	0	0	0	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
重度	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Y	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸 ; 吸収上皮細胞の脂質空胞化	N	0	0	0	0	2	1	4*	9**	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	2	10**	8**	8**
極く軽度	N	0	0	0	0	2	1	3	1	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
軽度	N	0	0	0	0	0	0	0	8	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	7	6	6
中等度	N	0	0	0	0	0	0	1	0	◆	◆
	Y	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2

投与量 (mg/kg/day)	VS	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数		M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
追加検査											
肝臓中のビタミン濃度 ; 27 週											
ビタミン A (µg/g)	N	1328	2068	◆	◆	◆	◆	1108	644**	◆	◆
	Y	3196**	4440**	◆	◆	◆	◆	2744**	1958	1882**	1696*
ビタミン E (µg/g)	N	30.0	64.9	◆	◆	◆	◆	19.2	17.5*	◆	◆
	Y	116.0**	179.2**	◆	◆	◆	◆	106.9**	262.6**	84.4**	109.0
電子顕微鏡学的検査											
評価動物数	Y	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺 ; 肺泡組織球症	Y	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	1	1

- : 特記すべき所見なし

* = p<0.05 ; ** = p<0.01

◆ : 該当せず又は評価せず

VS : ビタミン補給 ; N : 補給せず ; Y : 補給 ; BLQ : 定量限界未満

^a N=1

^b 投与過誤の可能性あり

^c 雌雄各 1 例 ; 投与過誤の可能性あり

^d 投与終了時。ビタミン補給しない対照群の平均値を示す。投与群 (ビタミン補給した対照群を含む) は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^e + : 軽度 ; ++ : 中等度 ; +++ : 重度 ; (#) : 変化のみられた動物数を示す。

^f 臓器重量は表示した増減でビタミン補給しない対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

^g 計画外の剖検した動物で、肝臓の小葉中心性及び巣状凝固壊死並びに肝臓及び脾臓における髄外造血がみられたが、偶発的な変化かあるいは出血性血液損失と考えられた (そのため、その表は報告書に掲載していない)。

表 12 ラット 2 週間静脈内投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：ラット/SD
試験開始週齢：約 5 週齢
初回投与年月日： 年 9 月 16 日

投与期間：2 週間（14 から 16 日間）
休薬期間：なし
投与方法：静脈内投与
溶媒/投与形態：10% PEG-400/10% ethanol/1% Tween 80 溶液

試験番号：-96209
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-6

GLP 適用：不適

特記事項：投与 5 日以降、10 mg/kg を投与した動物では、投与部位である尾静脈の状態が悪化したため、腹腔内投与経路に変更した。
NOEL：未確定；NOAEL：<0.1 mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	対照 (0)		0.1		1		10	
	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
動物数								
TK : AUC	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g) ^a	229.2	163.0	223.2 -2.6%	166.2 2.0%	225.1 -1.8%	165.0 1.2%	205.3 -10.4%**	167.7 2.9%
摂餌量 (g)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
摂水量 (mL/8 hr)	1.87	3.97	1.83	3.49	2.19	1.79	1.91	1.99
一般状態								
投与部位；出血時間の延長	-	-	-	-	-	-	+	+
腫脹、変色及び皮膚の傷害	-	-	-	-	-	-	+	+
投与時の異常発声	-	-	-	-	-	-	+	+
尾の末端の欠落	-	-	-	-	-	-	+	+

投与量 (mg/kg/day)	対照 (0)		0.1		1		10	
動物数	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
眼科学的検査	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
心電図検査	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	13.65	14.08	13.53	14.52	13.99	14.93**	13.27	13.18**
ヘマトクリット (%)	42.84	42.38	42.26	43.27	41.57	44.64	39.09**	38.44**
RBC (x10 ⁶ /μL)	6.906	7.070	6.867	7.214	6.781	7.244	6.289**	6.243**
MCH (pg)	19.78	19.92	19.70	20.16	20.66**	20.63*	21.12**	21.13**
MCHC (%)	31.89	33.23	32.07	33.58	33.73**	33.62	33.97**	34.30
総白血球数 (x10 ³ /μL)	17.04	12.65	19.23	14.46	19.73	13.83	29.32**	24.32**
リンパ球数 (x10 ³ /μL)	14.91	10.69	17.13	12.90	17.60	11.83	22.30**	19.16**
好中球数 (x10 ³ /μL)	1.88	1.58	1.95	1.44	1.94	1.81	6.56**	4.69**
単球数 (x10 ³ /μL)	0.06	0.00	0.06	0.04	0.06	0.06	0.26*	0.31**
網赤血球 (%)	55.6	43.3	51.7	35.5	49.6	41.7	102.0**	111.5**
PCE (%)	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-50	10-50
APTT (sec)	19.64	19.61	20.51	19.55	20.38	19.45	23.28**	23.45**
血漿フィブリノーゲン (mg/dL)	255.0	231.0	243.5	221.5	245.0	232.0	285.0*	233.5
血清生化学的検査								
コレステロール (mg/dL)	137.9	138.5	129.6	150.4	110.7**	90.0*	57.1**	62.1**

投与量 (mg/kg/day)	対照 (0)		0.1		1		10	
	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
トリグリセリド (mg/dL)	95.0	74.5	84.6	67.1	94.2	33.3**	26.5**	9.8**
アルカリフォスファターゼ (U/L)	926.1	647.3	973.1	746.4	1590.2**	2583.6**	2366.4**	2028.6**
ALT (U/L)	133.8	102.1	133.8	98.2	117.2	111.6	106.1**	99.7
AST (U/L)	121.4	102.8	103.7	95.6	101.2	120.0*	109.9	119.7*
アルブミン (g/dL)	4.503	4.811	4.459	4.906	4.427	4.848	4.171**	4.507*
グロブリン (g/dL)	1.868	1.877	1.896	1.850	1.926	1.817	2.185**	2.149**
ビリルビン (mg/dL)	0.174	0.198	0.174	0.210	0.186	0.212	0.233**	0.244**
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量 (%) ^b								
肝臓	6.9025	4.9280	6.9873 1.2%	6.6954** 35.9%**	7.4858** 8.5%**	8.1916** 66.2%**	7.2272** 4.7%**	8.0805** 64.0%**
脾臓	0.6485	0.5204	0.6527 0.6%	0.5534 6.3%	0.6383 -1.6%	0.5696 9.5%	0.7362** 13.5%**	0.6956 33.7%**
腎臓	1.6776	1.2237	1.6489 -1.7%	1.2859 5.1%	1.6164 -3.6%	1.2152 -0.7%	1.4354** -14.4%**	1.2811 4.7%
前立腺/精嚢	0.8064	◆	0.7793 -3.4%	◆	0.8365 3.7%	◆	0.5381** -33.3%**	◆
剖検								
肝臓 ; 蒼白化	0	0	0	10**	8**	10**	8**	10**
小腸 ; 蒼白化	0	0	0	0	0	5*	10**	10**

投与量 (mg/kg/day)	対照 (0)		0.1		1		10	
動物数	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10
尾の投与部位 ; 暗色又は赤色に着色	3	1	3	0	6	2	10**	10**
腹腔内投与部位 ; 赤色又は黄色に変色	0	0	0	0	0	1	4	5
病理組織学的検査								
肝臓 ; 肝細胞の脂質性空胞化	0	0	9	10**	10**	10**	10**	10**
小腸 ; 吸収上皮細胞の脂質性空胞化	0	0	0	4	8**	9**	10**	10**
脾臓 ; 髄外造血	10	10	◆	◆	◆	◆	10	10
尾の投与部位 ;								
急性炎症	0	0	0	0	5*	1	10**	10**
壊死	0	0	0	0	0	0	10**	10**
血栓症	0	0	0	0	2	4	8**	7**
腹腔の投与部位 ; 亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	3	5

- : 特記すべき所見なし ; * = p<0.05 ; ** = p<0.01 ; ◆ : 評価せず

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 臓器重量は表示した増減で対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

表 13 イヌ 1 ヶ月間経口投与毒性試験

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始月齢：7~18 ヶ月齢
初回投与年月日： 年 2 月 20 日

投与期間：1 ヶ月間 (28 から 31 日間毎日投与)
休薬期間：NA
投与方法：ゼラチンカプセルによる経口投与
媒体/投与形態：75%PEG-400 溶液

被験物質：ロミタピド

試験番号：-96004
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-7

GLP 適用：適

特記事項：雌雄データを合算して統計解析を行った。

NOEL：未確定；NOAEL：0.2mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3
TK : AUC _{0-24hr} (ng•hr/mL)										
1 日	◆	◆	BLQ	BLQ	18.6	21.9	1297	1338	10520	10339
28 日	◆	◆	BLQ	BLQ	78.2	78.1	3239	1947	20415	11460
C _{max} (ng/mL) – 28 日	◆	◆	BLQ	BLQ	7.32	8.77	206	165	1214	857
特記すべき所見										
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) ^a	10.1		0%		-4.0%		-8.9%		-12.9%	
摂餌量 (%、1 日当たりの一定給餌量に対する摂餌量の割合) ^a	100		0%		0%		-17%		-27% ^{**}	
摂水量 (mL/24hr)	809		749		867		610		650	
一般状態										
血圧 (mm/Hg) ; 収縮期/拡張期/平均										
試験前	146/83/105		125/79/99		145/90/114		152/85/108		134/80/102	

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3
1 週	147/86/109		132/80/97		138/84/107		135/83/101		112/64/83	
4 週	135/84/106		140/88/107		133/72/95		124/74/94		119/59/79	
心拍数 ECG/BP より (beats/min);										
試験前	123/110		111/106		100/110		137/105		141/125	
1 週	114/109		102/101		99/90		98/107		96/95	
4 週	123/117		101/100		93/102		96/90		97/91	
眼科学的検査	-		-		-		-		-	
心電図検査	-		-		-		-		-	
血液学的検査										
単球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.03		0.11		0.08		0.09		0.27	
異型赤血球増加症	-		-		-		++/+++		++/+++	
APTT (sec)	14.4		13.7		12.1		12.6		10.5**	
血清生化学的検査										
尿素窒素 (mg/dL)	17		15		15		17		23	
コレステロール (mg/dL)	154		195		111		30**		38**	
トリグリセリド (mg/dL)	51		58		39		16**		6**	
ALT (U/L)	42		37		36		270		283	
AST (U/L)	25		28		38		61*		83**	
総たん白 (g/dL)	5.6		5.7		5.0*		4.8**		4.9*	
アルブミン (g/dL)	3.4		3.3		2.9**		2.9**		3.0	

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.02		0.2		2		20	
動物数	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3
グロブリン (g/dL)	2.2		2.4		2.1		1.9		1.9	
尿検査/水分バランス										
尿 pH	7.7		7.3		7.0		6.3**		6.1**	
尿比重 (g/mL)	1.039		1.039		1.033		1.038		1.051*	
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検										
小腸；粘膜表面の黄白色	0	0	0	0	2	2	3	3	3	3
病理組織学的検査										
肝臓；肝細胞の単細胞壊死、 脂質沈着	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1
小腸；吸収上皮細胞における 脂質の空胞化	0	0	0	0	2	2	3	3	3	3

- : 特記すべき所見なし

++ 中等度

+++ 重度

* = p<0.05

** = p<0.01

◆ : 評価せず

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

表 14 イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始月齢：約 7~12 ヶ月齢
初回投与年月日：[]年 7 月 30 日

投与期間：6 ヶ月間（191 から 204 日間毎日投与）
休薬期間：N/A
投与方法：経口投与
媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：[]-96025
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-8
GLP 適用：適

特記事項：対照群を含む各群半数の動物について、試験開始初日及びその後週に 1 回、脂溶性ビタミン（ビタミン A- 70,000 IU、D- 10,500 IU、E- 86 IU、K - 0.6 mg）を皮下投与により投与した。統計学的評価に際しては雌雄の値を合算し、ビタミンを処理していない対照群を比較対照とした。肺及び肝臓中のロミタピドとその代謝物の濃度分析は GLP 適用外で実施された。

NOEL： 0.01 mg/kg；NOAEL： 0.1 mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	VS	0		0.01		0.1		1		10	
動物数		M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2
TK : AUC (ng•hr/mL)											
ロミタピド - 1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	12.3	41.1	617	551	6940	6946
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	5.84	8.94	246	310	10032	8139
14 週	N	◆	◆	11.4	8.10	41.8	38.7	630	601	11129	10819
	Y	◆	◆	15.8	2.57	28.3	15.3	409	555	19742	12777
27 週	N	◆	◆	5.15	68.8	60.7	153	430	685	12235	11125
	Y	◆	◆	20.0	74.8	70.6	184	1721	1600	16195	13805
M1 - 1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	6.89	12.8	336	490	1856	1288
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	37.8	6.82	265	285	1861	2969
14 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	18.0	18.2	413	477	3693	5347
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	28.1	9.16	233	291	3696	7201
27 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	17.3	12.9	314	515	2986	4851
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	61.9	34.1	680	581	3612	5685

投与量 (mg/kg/day)	VS	0		0.01		0.1		1		10	
動物数		M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2
M3 - 1 日	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	146	288	578	471
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	1.74	6.59	117	146	856	999
14 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	387	235	1459	3916
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	61.3	30.6	337	349	1796	4710
27 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	20.2	12.9	117	313	1360	1586
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	65.3	46.2	403	324	1847	1940
M2 - 27 週	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	23.5	127	509	566
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	127	BLQ	580	601
C _{max} (ng/mL) - 27 週											
ロミタピド	N	◆	◆	2.22	6.50	3.91	10.4	35.9	55.0	900	646
	Y	◆	◆	2.73	9.67	4.93	31.7	142	407	946	1047
M1	N	◆	◆	BLQ	BLQ	1.62	1.34	19.4	29.0	2986	4851
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	4.78	12.4	51.0	122	3612	5685
M3	N	◆	◆	0.46 ^a	BLQ	1.41	2.33	8.85	25.2	77.9	98.8
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	4.53	9.54	26.5	57.7	123	138
M2	N	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.14	8.75	50.5	33.9
	Y	◆	◆	BLQ	BLQ	BLQ	11.9 ^a	13.8	25.4	50.5	40.1

表 14 (続き) : イヌ 6 ヶ月間経口投与毒性試験

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
特記すべき所見										
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) ^b	10.7	11.0 2.8%	10.7 0%	10.3 -3.7%	10.7 0%	10.8 0.9%	10.1 -5.6%	9.3 -13.1%	9.2 -14.0%	8.9 -16.8%
摂餌量 (%、1日当たりの一定給餌量に対する摂餌量の割合) ^b	86	97 12.8%	100 16.3%	88 2.3%	100 16.3%	98 14.0%	100 16.3%	100 16.3%	100 16.3%	97 12.8%
摂水量 (mL/24 hr)										
試験前	663	758	613	558	689	750	640	750	713	735
12 週	615	580	833	448	765	611	675	738	662	635
25 週	743	666	703	426	845	758	848	865	752	860
一般状態										
平均動脈圧 (mmHg)										
試験前	95	102	103	96	103	93	107	111	108	88
24 週	109	101	111	109	117	101	102	88	81	67**
心拍数 ECG より (beats/min)										
試験前	100	125	105	114	130	125	131	115	125	107

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
24 週	119	128	107	116	145	147	124	100	87	86
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査										
ヘモグロビン (g/dL)										
試験前	16.0	16.7	16.6	17.4	16.8	17.2	16.6	16.6	16.4	16.4
13 週	15.1	16.3	15.8	16.7	15.7	15.9	15.1	14.4	13.2	13.4
26 週	15.7	16.7	16.6	16.9	16.3	17.1	15.6	13.9	12.5**	12.8**
ヘマトクリット (%)										
試験前	46	48	48	51	50	51	48	48	48	48
13 週	44	47	46	50**	46	47	43	41	38**	38
26 週	47	50	50	51	48	51	45	40**	37**	38**
RBC (x10 ⁶ /mm ³)										
試験前	6.9	7.3	7.4	7.8	7.4	7.7	7.3	7.3	7.3	7.3
13 週	6.5	7.1	7.0	7.5	6.8	7.1	6.3	5.9	5.3**	5.5
26 週	6.7	7.3	7.4	7.5	7.1	7.5	6.4	5.6**	5.0**	5.4**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
血小板数 (x10 ³ /mm ³)										
試験前	296	245	264	266	299	280	262	291	281	250
13 週	287	249	260	291	307	331	360	470**	456	496**
26 週	329	238	297	263	333	246	415	471	466	508**
血漿フィブリノーゲン (mg/dL)										
試験前	141	147	127	118	130	116	122	145	118	127
13 週	148	154	178	150	173	133	168	177	190	211**
26 週	141	152	132	156	138	175	161	198	188	247**
異型赤血球増加症										
試験前	-	-	-	-	-	-	+(1F)	+(1F)	-	-
13 週	-	-	+(1F)	-	-	-	+(2M) +(1F) ++(1F)	+(2M) ++(2F)	++(2M) ++(2F)	+(2M) +(1F) ++(1F)
26 週	-	-	-	+(2F)	-	++(1F)	+(1M) ++(1M) ++(1F) +++ (1F)	+(2M) +++ (2F)	++(2M) +++ (2F)	++(2M) +++ (2F)
AN										

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
試験前	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13 週	-	-	-	-	-	-	-	-	+(1M) +(2F)	+(2F)
26 週	-	-	-	-	-	-	-	-	+(1M) +(2F)	+(2F)
血清生化学的検査										
コレステロール (mg/dL)										
試験前	145	182	133	170	139	153	133	176	163	176
13 週	164	166	168	174	137	148	44**	58**	25**	32**
26 週	148	182	132	169	118	124	44**	54**	24**	34**
トリグリセリド (mg/dL)										
試験前	39	50	32	45	58	43	41	51	40	47
13 週	59	48	38	66	41	36	44	71	10**	6**
26 週	57	71	39	46	41	40	58	70	9**	6**
総たん白 (g/dL)										
試験前	5.6	5.7	5.5	5.8	5.6	5.8	5.5	5.8	5.7	5.7
13 週	5.6	5.7	5.6	5.7	5.3	5.4	5.0	5.0	4.9**	4.8**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
26 週	5.7	5.9	5.6	5.8	5.5	5.5	5.4	5.0**	4.8**	5.1**
グロブリン (g/dL)										
試験前	2.3	2.3	2.1	2.3	2.2	2.3	2.2	2.4	2.3	2.3
13 週	2.3	2.3	2.2	2.4	2.3	2.2	1.9	2.0	1.8**	2.0
26 週	2.4	2.5	2.3	2.4	2.3	2.3	2.2	2.1	1.9**	2.2
アルブミン (g/dL)										
試験前	3.4	3.4	3.4	3.5	3.4	3.5	3.3	3.4	3.4	3.4
13 週	3.3	3.5	3.4	3.4	3.1	3.3	3.1	3.0	3.1	2.8**
26 週	3.3	3.5	3.3	3.3	3.2	3.2	3.2	2.9**	3.0**	2.9**
ALT (U/L)										
試験前	32	31	33	40	39	38	36	42	50	44
13 週	33	33	35	44	38	40	37	38	83	229**
26 週	40	30	33	43	41	38	41	35	117	133
AST (U/L)										
試験前	34	26	31	30	34	30	34	30	32	30
13 週	33	25	31	25	42	32	47	45	45	70**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
26 週	35	26	30	25	40	34	53	51	47	57
尿検査; 尿 pH										
試験前	7.6	7.5	7.0	7.4	7.4	7.4	7.5	7.4	7.4	7.4
12 週	7.4	8.0	7.8	7.9	7.8	7.9	6.3	6.5	5.6**	6.1
25 週	7.8	8.0	7.8	7.5	7.5	8.0	6.6	6.5**	6.5**	6.5**
投与終了後の解剖										
臓器重量 (%) ^c										
肝臓 (g); M	377.13	357.45 -5.2%	353.60 -6.2%	347.76 -7.8%	331.04 -12.2%	365.79 -3.0%	401.56 6.5%	375.02 -0.6%	433.74 15.0%	446.31 18.3%
F	327.71	361.50 10.3%	347.44 6.0%	279.01 -14.9%	340.36 3.8%	360.33 10.0%	361.79 10.4%	344.72 5.2%	413.37** 26.1%**	415.73** 26.9%**
剖検										
小腸; 粘膜表面の黄褐色変色	0	0	0	0	3	2	4	4	4	4
病理組織学的検査										
肝臓; 極く軽度の脂質沈着	0	0	0	0	0	0	3	3	4	4
小腸; 吸収上皮細胞における脂質性の空胞化	0	0	0	2	4	3	4	4	4	4

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
極く軽度	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	2	1	0	1	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	4	3	3	3
腸間膜リンパ節；マクロファージ における脂質性の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
極く軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
精巣；精細管変性、軽度～中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
追加試験										
ロミタピド及び代謝物の組織中濃度 (ng/g) ^d										
ロミタピド										
肝臓；M	◆	◆	◆	335	685	◆	286	◆	4051	4459
F	◆	◆	◆	274	693	◆	686	◆	2055	3609
肺；M	◆	◆	◆	BLQ	31.7	◆	741	◆	16885	9233
F	◆	◆	◆	BLQ	55.9	◆	206	◆	6563	14647
M1										

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
肝臓 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	228	◆	1780	1648
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	148	◆	1767	2305
肺 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	242	◆	8561	2898
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	282	◆	6534	7151
M3										
肝臓 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	531	383
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	42.8	◆	279	848
肺 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	59.2	◆	73.3	62.3
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	66.5	81.7
M2										
肝臓 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	85.1	71.3
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	62.9	79.2
肺 ; M	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	58.8	37.9
F	◆	◆	◆	BLQ	BLQ	◆	BLQ	◆	34.7	38.9
肝臓 総脂質										
濃度 (%)	3.6		4.1		4.1		4.1		3.6	

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.01		0.1		1		10	
動物数	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2	M : 2/ F : 2
VS	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
含有量 (g)	11.7		12.5		13.6		15.3*		14.1	
超微細構造の評価										
評価動物数	4	4	0	0	0	0	0	0	4	4
肝臓；肝細胞に脂肪沈着	0	0	◆	◆	◆	◆	◆	◆	4	4
小腸；吸収上皮細胞に脂肪沈着	0	0	◆	◆	◆	◆	◆	◆	4	4

- : 特記すべき所見なし；◆：評価せず；+：軽度；++：中等度；+++：重度；(#): 変化のみられた動物数を示す。

* = p<0.05；** = p<0.01；VS：ビタミン補給；N：補給せず；Y：補給；BLQ：定量限界未満

^a N=1

^b 投与終了時。全ての投与群及びビタミン補給した対照群の平均値を示す。ビタミン補給していない対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

^c 臓器重量は表示した増減でビタミン補給しない対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。数値は実重量の差を%で示す。

^d 肺及び肝臓中のロミタピド及びその代謝物濃度は雌雄各1例/群から求めた。組織サンプルは最終投与約24時間後の解剖時に採取した。

表 15 イヌ 1 年間経口投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始月齢：約 6 ヶ月齢
初回投与年月日： 年 11 月 25 日

投与期間：1 年間（364～365 日間 連日投与）
休薬期間：N/A
投与方法：ゼラチンカプセルによる経口投与
媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：-97057
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-9

GLP 適用：適

特記事項：

NOEL：未確定；NOAEL：<0.05 mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
TK : AUC (ng•hr/mL) – 344 日								
ロミタピド	◆	◆	14.6	7.8	246	230	4423	3869
M1	◆	◆	3.7	8.0	225	170	2110	2423
M3	◆	◆	BLQ	BLQ	181	97.9	740	875
M2	◆	◆	BLQ	BLQ	22.4 ^a	BLQ	253	349
C _{max} (ng/mL)								
ロミタピド	◆	◆	0.81	0.47	21.4	16.6	336	300
M1	◆	◆	0.75	0.99	14.3	10.3	121	129
M3	◆	◆	0.79 ^b	0.69	14.6	9.73	49.6	58.3
M2	◆	◆	BLQ	BLQ	4.27	3.15	16.7	22.5
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
体重 (kg) ^c	10.6	9.4	-2.8%	-2.1%	-4.7%	0%	-14.2%	-12.8%
摂餌量 (g/day) ^c	263	232	-12.5%	-7.8%	3.8%	19.8%	23.2%*	0.8%
摂水量 (g/day)	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 (発現総数/検査動物数)								
身体状態の詳細検査時								
透明眼漏 ; 右目	0/0	0/0	33/2	1/1	7/1	16/4	95/3	60/2
左目	0/0	1/1	15/1	1/1	2/1	44/2	61/4	63/3
軟便	6/2	12/4	32/3	2/1	21/3	13/3	15/4	25/4
粘性便	5/3	6/2	17/4	3/2	8/3	6/3	5/2	4/3
白色物質が混入した便	0/0	0/0	4/2	0/0	14/3	19/4	25/4	31/4
一過性の活動性低下	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
投与時								
透明眼漏 ; 右目	1/1	4/2	188/1	7/2	125/3	118/4	564/4	397/3
左目	3/2	8/2	118/2	20/3	74/4	348/3	256/4	413/3
軟便	27/3	42/4	166/4	28/4	70/4	45/3	83/4	86/4
粘性便	21/4	25/3	109/4	27/4	32/4	26/4	38/4	25/4
白色物質が混入した便	0/0	0/0	4/3	1/1	69/4	69/4	108/4	91/4
一過性の活動低下	0/0	0/0	3/2	1/1	0/0	0/0	37/4	8/3
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)								
試験前	13.8	13.8	14.6	15.6	13.7	13.2	13.9	14.4
25 週	16.3	15.3	16.3	16.6	14.7*	15.6	12.5**	13.2
52 週	16.5	14.6	16.2	15.5	15.0	15.3	12.2**	12.7**
ヘマトクリット (%)								
試験前	39.5	39.0	41.9	44.8	39.3	38.4	40.1	41.9
25 週	46.8	42.4	46.6	46.4	41.1*	44.3	36.2**	38.2
52 週	48.7	42.6	47.7	44.3	44.3	44.7	36.9**	38.0
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)								
試験前	5.92	5.87	6.26	6.61	5.96	5.86	6.01	6.24
25 週	6.96	6.27	6.87	6.76	6.20	6.68	5.18**	5.44
52 週	7.15	6.25	6.98	6.47	6.56	6.62	5.15**	5.29
平均赤血球容積 (femtoliters)								
試験前	66.8	66.5	67.0	67.8	66.0	65.5	66.7	67.2
25 週	67.2	67.7	67.8	68.6	66.4	66.3	70.0	70.5
52 週	68.1	68.2	68.3	68.7	67.7	67.7	71.7*	71.8
MCHC (g/dL)								
試験前	35.0	35.3	34.9	34.9	35.0	34.5	34.8	34.5
25 週	34.8	36.0	34.9	35.8	35.7*	35.2**	34.4	34.6**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
52 週	33.9	34.3	34.0	34.9	33.8	34.1	33.1	33.4**
網赤血球 (%)								
25 週	0.7	0.5	1.1	0.7	0.7	0.7	1.1	1.7**
52 週	0.9	0.3	0.7	0.3	0.9	0.3	1.3	1.7**
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)								
試験前	408	526	401	442	406	437	460	404
25 週	284	366	335	331	334	319	498**	472
52 週	282	362	314	350	357	349	449**	435
RBC 形態 ^d								
25 週	+PC (3) +GP (1)	-	+PC (3) ++PC (1) GP (1)	+PC (3) +GP (1) ++GP (1)	+PC (2) +GP (3) +NRC (1) +C (1)	+PC (3) +AN (2) +C (1)	++AN (3) +PC (4) +++C (4) +GP (2)	+PC (3) +GP (1) ++GP (1) +++C (4)
52 週	+PC (1) +GP (1)	+GP (1) +C (1)	+PC (1)	+PC (1) +GP (1) +C (1) +++C (1)	+PC (3) +PKC (1) +GL (2) +C (3)	+TD (1) +GP (1) +C (4)	+PC (3) +BSI (2) +HJB (1) +++C (4)	+PC (3) +HJB (2) +GP (2) +++C (4)
血清生化学的検査								
コレステロール (mg/dL)								
試験前	160	156	156	179	172	143	190	163
25 週	157	164	123*	188	90**	67**	26**	32**

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
52 週	166	176	114**	228	70**	75*	25**	30**
トリグリセリド (mg/dL)								
試験前	38	28	27	28	38	22	32	28
25 週	45	45	30	48	65	71	10*	12*
52 週	50	53	31*	47	32*	46	6**	7*
総たん白 (g/dL)								
試験前	5.3	5.2	5.4	5.3	5.4	5.1	5.3	5.1
25 週	6.0	5.7	5.8	5.7	5.2**	5.2	4.9**	4.8**
52 週	6.3	5.7	5.7	5.8	5.3*	5.2*	4.7**	4.5**
アルブミン (g/dL)								
試験前	3.4	3.3	3.3	3.5	3.4	3.4	3.3	3.2
25 週	3.6	3.6	3.5	3.5	3.2	3.4	3.1	3.1*
52 週	3.6	3.4	3.4	3.4	3.2	3.3	2.8*	2.8**
グロブリン (g/dL)								
試験前	1.9	1.9	2.1	1.9	2.0	1.7	2.0	1.9
25 週	2.4	2.1	2.3	2.1	2.0	1.8*	1.8*	1.7**
52 週	2.7	2.3	2.3	2.4	2.1**	1.9	1.9**	1.7**
AST (U/L)								

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
試験前	29	29	27	30	28	29	25	24
25 週	28	30	34	30	34	48*	38	42
52 週	36	28	36	31	44	51**	45	44*
カルシウム (mg/dL)								
試験前	10.5	10.4	10.5	10.6	10.5	10.4	10.6	10.7
25 週	10.4	10.2	10.1	10.2	10.1	10.3	9.7**	9.8
52 週	10.1	9.9	9.7	10.0	9.7	9.8	9.2	9.3*
尿検査								
尿 pH								
試験前	6.3	5.8	6.6	6.3	6.6	5.0	5.4	6.1
25 週	7.1	7.1	7.3	6.6	6.1*	6.5	5.9*	6.1
52 週	7.0	7.3	8.4	6.8	6.4	6.3	6.0	5.9*
臓器重量 (%) ^o								
肝臓	306.94	286.25	271.33 -11.6%	308.82 7.9%	330.31 7.6%	308.02 7.6%	402.08** 31.0%**	322.79 12.8%
剖検								
小腸；黄褐色変色	0	0	1	0	4	4	4	4
病理組織学的検査								
小腸；吸収上皮細胞における脂質性の空胞化	0	0	0	0	3	2	4*	4*

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4
極く軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	1	1	0	1
中等度	0	0	0	0	1	1	4	3
腸間膜リンパ節 ; マクロファージの空胞化	0	0	0	0	0	0	1	2
極く軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2

- : 特記すべき所見なし ; * = p<0.05 ; ** = p<0.01 ; NA : 該当せず、評価せず ; ◆ : 評価せず ; BLQ : 定量限界未満

^a n = 1 ; 他のイヌの血漿濃度定量限界未満であった。

^b n = 2

^c 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^d RBC 形態 : + 少数 ; ++ 中等度 ; +++ 多数 ; PC : 多染性 ; GP : 巨大血小板 ; C : 増生 ; NRC : 有核赤血球 ; AN : 赤血球不同 ; BSI : 好塩基性斑点 ; HJB : ハウエルジョリー小体 ; TD : 涙滴赤血球

^e 臓器重量は表示した増減でビタミン補給しない対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

表 16 イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始月齢：6~7 ヶ月齢
初回投与年月日： 年 8 月 14 日投与期間：2 週間
休薬期間：なし
投与方法：静脈内投与
媒体/投与形態：10% PEG-400/10%エタノール/1%Tween
80 溶液試験番号：-96331
CTD における記載箇所：M4.2.3.2-10
GLP 適用：適

特記事項：統計解析は実施せず(n=2). 対照群には 0.9%生理食塩液を投与（媒体ではない）

NOEL：未確定；NOAEL：<0.05 mg/kg

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2
TK : AUC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) ^a	7.6	6.2	6.3 -17.1%	6.1 -1.6%	6.3 -17.1%	5.8 -6.5%	6.0 -21.1%	5.8 -6.5%
摂餌量 (g/day) ^a	257.3	211.1	251.3 -2.3%	252.9 19.8%	152.8 -40.6%	199.1 -5.7%	117.6 -54.3%	179.0 -15.2%
摂水量 (g/day)	699	352	763	430	415	314	91	179
一般状態								
削瘦	-	-	1	-	2	2	2	2
口腔粘膜の蒼白	-	-	1	-	1	2	2	2
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査；QT 延長 正常範囲内	-	-	-	-	2	2	2	2

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2
血液学的検査								
異型赤血球増加症	-	-	-	-	+	+ / +++	++	+++ / +++++
血清生化学的検査								
コレステロール (mg/dL) : 試験前	178.0	145.5	153.5	148.5	122.5	121.5	142.5	161.0
2週	135.5	149.5	114.5	114.5	36.0	35.5	22.5	25.5
トリグリセリド (mg/dL) : 試験前	29.5	28.0	29.5	24.0	24.5	30.5	30.5	29.5
2週	23.5	34.5	19.0	18.0	18.0	12.0	3.5	5.0
総たん白 (g/dL) : 試験前	5.25	5.85	5.35	5.45	5.00	5.40	5.60	5.40
2週	4.75	5.40	5.00	4.95	4.45	3.90	4.65	4.45
アルブミン (g/dL) : 試験前	3.25	3.45	3.15	3.70	3.15	3.40	3.60	3.25
2週	3.10	3.25	3.05	3.30	2.80	2.50	2.95	2.80
グロブリン (g/dL) : 試験前	2.00	2.40	2.20	1.75	1.85	2.00	2.00	2.15
2週	1.65	2.15	1.95	1.65	1.65	1.40	1.70	1.65
尿検査 / 水分バランス								
pH	7.5	7.0	7.3	7.5	6.3	5.5	6.8	6.3
摂水量 (g/kg/day)	92.7	56.1	122.4	71.4	67.0	53.7	15.1	31.3
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検								
橈側皮静脈投与の部位、肥厚増大	0	0	1	1	1	1	2	2
腹腔、極く軽度～軽度の液体貯留	0	0	1	0	1	1	1	2

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		0.05		0.5		5	
動物数	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2	M : 2	F : 2
小腸								
粘膜/粘膜表面；軽度～中等度の脂肪性物質/黄色に変色	0	0	0	1	2	2	2	2
拡張	0	0	0	0	1	1	1	2
大腸；拡張	0	0	0	0	1	0	1	0
病理組織学的検査								
肝臓；脂質の増加								
極く軽度	2	2	1	2	1	1	1	0
軽度	0	0	1	0	1	1	1	2
小腸；吸収上皮細胞で極く軽度～中等度の空胞化	0	0	0	2 ^b	2	2	2	2 ^c

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

^b 極く軽度のみ

^c 軽度から中等度

- : 特記すべき所見なし

8. In Vitro 遺伝毒性試験

表 17 サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験

被験物質：ロミタピド

表題：Ames Reverse-Mutation Study in Salmonella and *Escherichia coli*

試験の種類：細菌における復帰突然変異

独立して実施した試験数：3

試験番号：■■-96630

菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌

プレート数：3

代謝活性化系：Aroclor1254 で誘導したラット肝 S-9、10%

分析細胞数/培養：-

GLP 適用：適

媒体：被験物質：DMSO 陽性対照：DMSO 又は水

処理日：■■年 3 月 12 日、19 日及び 27 日

処理：代謝活性化あり及びなしで 20 分間のプレインキュベーション後、48 時間のコロニー形成を行う。

CTD における記載箇所：M4.2.3.3.1-1

細胞毒性：用量設定試験において、ネズミチフス菌 TA100 では S-9 存在下で $\geq 250 \mu\text{g}/\text{plate}$ 、非存在下で $\geq 100 \mu\text{g}/\text{plate}$ 、大腸菌 WP2 uvrA では S-9 非存在下で $\geq 500 \mu\text{g}/\text{plate}$ であった。本試験及び確認試験の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から重度の細胞毒性（S-9 存在下及び非存在下）が認められた。大腸菌では、本試験及び確認試験において、軽度細胞毒性がみられた（S-9 存在下）。大腸菌の S-9 非存在下では、繰り返し試験を行った結果、細胞毒性は高用量で部分的に認められた。

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰コロニー数 (平均 \pm 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
			本試験				
代謝活性化あり	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	54 \pm 7	143 \pm 32	10 \pm 3	9 \pm 2	18 \pm 2
	ロミタピド	15.63	50 \pm 4	123 \pm 15	9 \pm 3	6 \pm 1	NT
		31.25	53 \pm 5	127 \pm 9	9 \pm 4	7 \pm 2	16 \pm 6
		62.5	57 \pm 3	141 \pm 24	8 \pm 5	5 \pm 2	19 \pm 4
		125	44 \pm 10	114 \pm 27	7 \pm 2	5 \pm 1	19 \pm 8
		250 ^{pp1}	26 \pm 11	39 \pm 10	3 \pm 1	2 \pm 2	18 \pm 2

代謝活性化	被験物質	用量段階(μg/plate)	復帰コロニー数 (平均±標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
		500 ^{PPT}	NT	NT	NT	NT	10 ± 4
	2-Aminoanthracene	2.5	998	781	169	99	-
	2-Aminoanthracene	10	-	-	-	-	506
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	14 ± 5	127 ± 22	9 ± 5	4 ± 2	15 ± 3
	ロミタピド	15.63	11 ± 1	95 ± 15	7 ± 5	4 ± 4	NT
		31.25	8 ± 9	68 ± 6	6 ± 5	3 ± 2	18 ± 3
		62.5	6 ± 1	52 ± 11	7 ± 5	2 ± 1	19 ± 1
		125	10 ± 4	38 ± 7	2 ± 1	1 ± 1	16 ± 3
		250 ^{PPT}	5 ± 1	43 ± 5	2 ± 1	1 ± 2	8 ± 2
		500 ^{PPT}	NT	NT	NT	NT	10 ± 5
	2-Nitrofluorene	2	777	-	-	-	-
	Sodium Azide	1	-	477	381	-	-
	9-Aminoacridine	100	-	-	-	508	-
Methyl methanesulfonate	2.5 μL/plate	-	-	-	-	366	
確認試験							
代謝活性化あり	DMSO	100 μL/plate	60 ± 13	124 ± 11	11 ± 4	8 ± 3	12 ± 2
	ロミタピド	15.63	59 ± 5	107 ± 11	13 ± 1	7 ± 3	NT
		31.25	55 ± 10	90 ± 10	11 ± 3	7 ± 3	8 ± 2

代謝活性化	被験物質	用量段階($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰コロニー数 (平均 \pm 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
		62.5	66 \pm 9	111 \pm 8	10 \pm 4	10 \pm 3	11 \pm 5
		125	45 \pm 4	66 \pm 19	9 \pm 2	6 \pm 5	11 \pm 6
		250 ^{PPT}	43 \pm 9	42 \pm 5	0 \pm 1	0 \pm 1	8 \pm 4
		500 ^{PPT}	NT	NT	NT	NT	6 \pm 0
	2-Aminoanthracene	2.5	1044	1003	154	48	-
	2-Aminoanthracene	10	-	-	-	-	563
代謝活性化なし	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	22 \pm 7	81 \pm 8	8 \pm 3	5 \pm 3	8 \pm 3
	ロミタピド	15.63	21 \pm 5	74 \pm 1	8 \pm 5	3 \pm 1	NT
		31.25	6 \pm 2	56 \pm 7	7 \pm 3	5 \pm 2	9 \pm 4
		62.5	10 \pm 4	38 \pm 8	7 \pm 3	3 \pm 1	6 \pm 2
		125	7 \pm 2	35 \pm 2	2 \pm 1	0 \pm 0	9 \pm 3
		250 ^{PPT}	3 \pm 1	40 \pm 9	0 \pm 0	0 \pm 0	14 \pm 2
		500 ^{PPT}	NT	NT	NT	NT	10 \pm 2
	2-Nitrofluorene	2	979	-	-	-	-
	Sodium Azide	1	-	579	388	-	-
	9-Aminoacridine	100	-	-	-	1115	-
	Methyl methanesulfonate	2.5 $\mu\text{L}/\text{plate}$	-	-	-	-	714
			繰り返し試験				

代謝活性化	被験物質	用量段階(μg/plate)	復帰コロニー数 (平均±標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	-	-	-	-	34 ± 3
	ロミタピド	31.25	-	-	-	-	34 ± 9
		62.5	-	-	-	-	34 ± 6
		125	-	-	-	-	27 ± 6
		250 ppt	-	-	-	-	29 ± 8
		500 ppt	-	-	-	-	19 ± 4
	2-Nitrofluorene	2	-	-	-	-	-
	Sodium Azide	1	-	-	-	-	-
	9-Aminoacridine	100	-	-	-	-	-
	Methyl methanesulfonate	2.5 μL/plate	-	-	-	-	798

注記：TA98 株及び TA100 株のネズミチフス菌をテスターとして用い、探索的 Ames 試験(●-95712)が非 GLP 下で実施された。代謝活性あり及びなしの条件で、ロミタピド濃度が 5000 μg/plate まで、変異原性は認められなかった。

ppt：化学的沈殿物の存在

NT：当該濃度で試験をせず

-：該当なし

表 18 初代ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験

被験物質：ロミタピド

表題：Cytogenetics Study in Primary Human Lymphocytes

試験の種類：染色体異常試験

独立して実施した試験数：2（2人のドナーから採取し、2反復で行った）

試験番号：■■■■-96686

系統：ヒト末梢血リンパ球

プレート数：

代謝活性化系：Aroclor1254で誘導したラット肝 S-9、2%

分析細胞数/培養：200

GLP 適用：適

媒体：被験物質：DMSO 陽性対照：滅菌水

処理日：■■■■年9月9日

処理：ロミタピド；S-9代謝活性化なしで24時間又はS-9代謝活性化ありで5時間

CTDにおける記載箇所：M4.2.3.3.1-2

細胞毒性：細胞毒性（分裂指数が>50%減少）を示す濃度を最高用量として評価

遺伝毒性：なし

S-9 代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	分裂指数 (平均%±標準誤差)	細胞毒性 ^a (対照に対する%)	異常細胞 (平均%)	異常/細胞
代謝活性化なし	DMSO	10 µL/mL	10.5 ± 0.1	100	3.0	0.03
	ロミタピド	0.5	9.5 ± 0.8	90	1.0	0.01
		1	6.8 ± 0.6*	65	1.5	0.02
		2	5.5 ± 0.5**	52	1.5	0.02
		4	4.4 ± 0.4**	42	1.5	0.02
	Mitomycin C	0.1	5.1 ± 0.6**	49	41	0.66
代謝活性化あり	DMSO	10 µL/mL	11.1 ± 0.5	100	2.0	0.02
	ロミタピド	1	9.5 ± 0.4	86	3.5	0.04
		2	7.9 ± 0.8**	71	3.0	0.03
		4	7.2 ± 0.7**	65	2.5	0.03
		8	4.5 ± 0.4**	41	1.5	0.02

	Cyclophosphamide	4	4.9 ± 0.6**	44	38	0.69
--	------------------	---	-------------	----	----	------

^a 分裂指数を基に算定

統計解析：Student “t”検定；* - P<0.05；** - P<0.01

9. In Vivo 遺伝毒性試験

表 19 ラット経口投与小核試験

被験物質：ロミタピド

表題：Oral Micronucleus Study in Rats

試験の種類：骨髄細胞の小核試験

動物種/系統：ラット/SD

週齢：8週齢

評価した細胞：多染性赤血球

分析細胞数/動物：2000

毒性/細胞毒性：1000 mg/kg で雄 1 例の死亡を含む毒性兆候が認められた。雌では、骨髄 PCE の減少がみられ、極く軽度の用量依存的な骨髄毒性を示した。

遺伝毒性：なし

暴露証明：1000 mg/kg での明らかな毒性

処理計画：3日間連続投与

計測時間：最終投与 24 時間後

投与方法：強制経口投与

媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：■■-96629

GLP 適用：適

投与日：■■年 3 月 19 日から 21 日

CTD における記載箇所：M4.2.3.3.2-1

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	平均% PCEs (±標準偏差)	平均% MN-PCEs (±標準偏差)
媒体(75% PEG-400)	0	5M	50 ± 6.0	0.16 ± 0.15
		5F	53 ± 2.5	0.08 ± 0.04
ロミタピド	10	5M	47 ± 5.6	0.16 ± 0.12
		5F	47 ± 4.1	0.10 ± 0.06
	100	5M	45 ± 3.9	0.17 ± 0.12
		5F	42 ± 2.7	0.14 ± 0.04
	1000	4M	47 ± 6.2	0.12 ± 0.09
		5F	41 ± 1.9	0.13 ± 0.11
Cyclophosphamide	7	5M	47 ± 4.8	2.83 ± 0.50**
		5F	44 ± 1.3	1.55 ± 0.35**

Dunnett's 検定；** - P<0.01

10. がん原性試験

表 20 AEGR-733 (旧-201038) によるマウス 104 週間混餌投与がん原性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：マウス/CD-1(ICR)

投与期間：最大 104 週間^a

試験番号：AEGR-733PC0003

試験開始週齢：6~6.5 週齢

投与方法：混餌

CTD における記載箇所：M4.2.3.4.1-1

初回投与年月日：M：年 5 月 31 日

媒体/投与形態：げっ歯類用認証飼料#2018S (Harlan Teklad)にロミ
タピドを混和/混餌

F：年 6 月 1 日

対照群の処理：基礎飼料のみ

GLP 適用：適

高用量群の設定根拠：本試験の高用量は、ロミタピドを3ヵ月間で1.5、5、15及び45 mg/kg/日の用量で混餌投与したマウス混餌投与用量設定試験(96057)における所見とトキシコキネティクスデータを基に設定した。高用量45 mg/kgで血清コレステロールとトリグリセリドが重度に低下しており、その全身曝露量はHoFH患者に以前投与した最高用量80 mgの場合の曝露量に比較して ≥ 25 倍と予測された。ロミタピドはマウスとヒトで同様の代謝プロファイルを示し、in vitro 又は in vivo の遺伝毒性が認められていないことから、本試験の用量設定の根拠としてヒトのAUCの倍数を利用することが支持された。

特記事項：36例/性のモニター動物を設定した。投与前の期間及び3ヵ月に1回程度モニター動物より採血し、血清検査を実施した。

性別	M						F					
	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
投与量 (mg/kg/day)												
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
TK 動物数	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
投与期間中												
TK - ロミタピド												
27 週												
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	28.0	139	772	1827	5329	NA	26.9	118	657	1546	5364
C _{max} (ng/mL)	NA	1.59	6.68	43.6	95.0	277	NA	1.61	6.74	48.3	109	273

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
TK – M3												
27 週												
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	102	436	2444	6034	18285	NA	47.5	210	1341	4209	10552
C _{max} (ng/mL)	NA	5.26	28.4	133	369	1076	NA	3.10	13.3	84.8	208	654
TK – M1												
27 週												
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	^b	93.3	746	1970	10397	NA	^b	90.2	557	1890	6662
C _{max} (ng/mL)	NA	^b	5.34	42.1	93.4	832	NA	^b	6.01	30.4	110	330
TK – M2												
27 週												
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	^b	5.55	269	609	2261	NA	^b	12.2	199	704	1965
C _{max} (ng/mL)	NA	^b	0.695	13.9	28.4	104	NA	^b	1.58	9.84	36.3	109
特記すべき所見												
死亡又は瀕死期屠殺	41	41	43	45	46	46	45	42	42	35	33	43
生存率 (%)	32	32	28	25	23	23	25	30	30	42	45	28
一般症状												
膨満、左側面 腹部	1	1	-	1	-	1	1	1	1	2	-	8
膨満、右側面 腹部	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	-	7

性別	M						F					
	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
投与量 (mg/kg/day)												
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
膨満、左前面 腹部	-	1	1	2	-	-	1	-	2	3	8	15
膨満、右前面 腹部	1	1	1	-	1	-	1	2	3	1	4	13
膨満、正中前面 腹部	25	25	27	26	41	32	28	28	28	24	35	40
傷/痂皮、背側 頸部	7	7	4	11	6	8	2	9	2	1	1	4
傷/痂皮、左背側 頸部	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
傷/痂皮、右背側 頸部	-	1	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-
傷/痂皮、左腹側 頸部	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
傷/痂皮、右腹側 頸部	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
傷/痂皮、腹側 頸部	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
傷/痂皮、両耳	10	11	10	10	10	16	1	8	2	4	3	14
傷/痂皮、左耳	10	18	14	10	11	13	4	8	8	5	5	12
傷/痂皮、右耳	13	13	15	10	6	15	4	7	5	3	8	17
体重 - 680 日 (M)/698 日 (F) ^c	50 g	-0.4%	0.2%	-7%	-10% [#]	-9% [#]	45.3 g	0.9%	-6%	-9.5%	-8%	-16% [#]
摂餌量 - 673-679 ^c 日	33.7 g	2.7%	6.2%	14.2% [#]	9.5%	0.6%	34.9g	9.5%	3.7%	11.5%	16.0%	0.6%
ビタミンの分析 (肝臓) - 27 週												
投与後 20 時間												
ビタミン A (µg/g)	2403	2255	2308	952	521	74	2997	3218	2775	937	541	136
ビタミン E (µg/g)	17.3	29.5	21.5	NC	NC	NC	27.2	33.8	31.4	19.6	NC	NC

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
投与後 24 時間												
ビタミン A (µg/g)	2448	2303	1948	955	367	99	3078	3143	2715	1151	710	132
ビタミン E (µg/g)	20.6	33.4	17.7	NC	NC	NC	27.5	37.0	41.3	12.3	NC	NC
投与終了後の剖検時												
ビタミン A (µg/g)	4313	3390	3050	1481	1067	633	6120	4918	4330	1202	324	925
ビタミン E (µg/g)	20.3	18.1	18.3	12.4	10.8	7.44	41.0	31.7	32.2	10.9	NC	16.2
発癌が認められた動物数	6	6	4	3	3	2	4	4	9	3	3	2
剖検所見 (全動物)												
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
空腸												
変色	0	0	0	1	5	3	0	0	0	3	6	4
膨満	0	2	0	4	2	3	1	0	0	1	5	5
腫瘤	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3	2
肥厚	0	0	1	3	6	9	0	0	0	11	14	10
十二指腸												
変色	0	0	1	0	2	3	0	0	0	2	3	4
膨満	4	0	2	4	5	8	2	1	1	0	7	7
肥厚	0	0	0	5	4	5	0	0	0	3	7	10

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
回腸												
変色	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	2
膨満	0	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	2
肥厚	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2	4
肝臓												
変色	7	5	6	12	11	13	2	1	3	12	9	6
肺												
変色	7	3	3	1	3	11	6	8	5	8	6	12
脾臓												
腫大	2	3	7	12	13	10	12	8	12	12	12	13
皮膚												
痂皮	10	15	11	21	10	16	3	11	6	7	3	16
卵巣												
嚢胞	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34	34	44	49	50	44
病理組織学的検査 ^d												
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍性病変												
肝臓												

性別	M						F					
	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
投与量 (mg/kg/day)												
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腫を有する総動物数	25 (60) ^e	25 (60) ^e	44 (60)** ^e	42 (60)** ^e	43 (60)** ^e	37 (60) ^e	5 (60)	0 (60)	2 (60)	23 (60)** ^e	25 (60)** ^e	19 (60) ^e
肝細胞腺腫	4	5	13*	11*	16**	15	1	0	1	12**	12**	10
肝細胞癌腫	23	22	40**	38**	36**	30	4	0	1	17**	16*	11
小腸												
腸管上皮細胞腫を有する 総動物数	0 (58)	2 (59)	1 (60)	2 (60)	9 (58)**	5 (60)	0 (60)	0 (58)	0 (59)	0 (60)	8 (60)**	3 (60)
十二指腸												
腺腫	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
癌腫	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1
空腸												
腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0
癌腫	0	0	1	1	6	3	0	0	0	0	5	1
回腸												
癌腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
副腎												
副腎皮質に腫瘍を有する 総動物数	2 (60)	0 (41)	1 (44)	0 (43)	6 (58)	1 (60)	2 (59)	0 (42)	1 (43)	0 (35)	1 (60)	0 (60)
腺腫	2	0	1	0	4	1	0	0	0	0	0	0

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
癌腫	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0
褐色細胞腫	0 (60)	1 (40)	0 (43)	0 (43)	0 (58)	0 (60)	2 (58)	0 (41)	1 (43)	0 (34)	0 (60)	0 (60)
胆嚢												
腺腫	0 (55)	1 (35)	0 (38)	0 (39)	1 (52)	0 (52)	2 (57)	1 (39)	0 (43)	0 (32)	0 (60)	0 (55)
ハーダー腺												
腫瘍を有する総動物数	8 (60)	7 (43)	4 (43)	1 (46)	1 (60)*	4 (60)	9 (60)	3 (43)	2 (42)	3 (35)	2 (60)**	3 (60)
腺腫	8	7	4	1	1	4	8	3	2	3	2	3
癌腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺												
細気管支／肺泡に腫瘍を有する総動物数	23 (60)	16 (60)*	14 (60)* _e	11 (60)** _e	10 (60)** _e	3 (60)** _e	14 (60)	5 (60)**	6/60* _e	11 (60) _e	4 (60)**	5 (60)
腺腫	10	5	8	7	6	2	5	1	4	9	3	2
癌腫	13	11	7	5	5	2	9	4	3	3	1	3
卵巣												
卵巣腫瘍を有する総動物数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 (57)	3 (58)	1 (59)	2 (60)	6 (60)	0 (60)
腺腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3	1	2	5	0
癌腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	1	0

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体												
腺腫	1 (60)	0 (41)	0 (42)	0 (43)	3 (60)	0 (60)	2 (60)	0 (41)	1 (42)	0 (35)	0 (60)	1 (57)
皮膚／皮下組織												
扁平上皮乳頭腫／癌腫を有する総動物数	0 (60)	0 (45)	0 (45)	1 (47)	0 (60)	0 (60)	2 (60)	2 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)
乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
癌腫	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫	0 (60)	0 (45)	0 (45)	0 (47)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	2 (60)
精巣／精巣上体												
間細胞腫	1 (60)	0 (41)	1 (44)	2 (47)	4 (60)	3 (60)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
子宮												
平滑筋腫／平滑筋肉腫を有する総動物数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0 (60)	1 (60)	1 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)
平滑筋腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0	0	0
平滑筋肉腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	1	0
全身／腔腫瘍												
血管腫／血管肉腫を有する総動物数	2 (60)	3 (60) ^e	7 (60) [*]	3 (60)	2 (60)	1 (60)	4 (60)	4 (60)	8 (60)	10 (60)	5 (60)	4 (60)
血管腫	1	3	0	0	0	0	3	3	5	6	4	2

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
血管肉腫	1	1	7	3	2	1	1	1	3	4	1	2
組織球性肉腫	0 (60)	1 (60)	5 (60)*	0 (60)	1 (60)	0 (60)	5 (60)	3 (60)	6 (60)	6 (60)	6 (60)	3 (60)
リンパ肉腫	5 (60)	5 (60)	3 (60)	2 (60)	3 (60)	2 (60)	9 (60)	11 (60)	6 (60)	8 (60)	5 (60)	3 (60)
顆粒球性白血病	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	2 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)
非腫瘍性病変 (薬物誘因性)												
脾臓												
造血、髄外、亢進	29 (60)	33 (59)	30 (60)	48 (60)**	43 (60)**	48 (60)**	28 (60)	38 (60)	28 (60)	45 (60)**	43 (60)**	39 (60)**
極く軽度	10	7	8	4	2	3	2	8	7	8	1	1
軽度	10	12	13	10	5	8	10	17	10	14	12	8
中等度	6	10	6	10	10	15	7	7	6	10	12	14
重度	3	4	2	23	25	22	9	6	5	12	17	15
重篤	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1
肺												
浸潤、リンパ球	27 (60)	21 (60)	29 (60)	27 (60)	30 (60)	48 (60)**	31 (60)	26 (60)	21 (60)*	40 (60)	46 (60)**	53 (60)**
極く軽度	17	10	20	17	25	33	21	16	11	26	29	24
軽度	9	10	5	10	5	15	7	8	7	13	14	28

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
中等度	1	1	3	0	0	0	3	2	3	1	3	1
重篤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浸潤、マクロファージ、肺胞	27 (60)	17 (60)*	27 (60)	27 (60)	34 (60)	53 (60)*	23 (60)	25 (60)	23 (60)	38 (60)**	42 (60)**	57 (60)**
極く軽度	13	9	18	18	27	36	11	14	17	27	26	24
軽度	7	4	2	4	2	14	6	6	4	8	13	30
中等度	2	3	6	5	3	3	2	4	1	3	3	3
重度	5	1	0	0	2	0	4	1	1	0	0	0
重篤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺胞の棘状突起	2 (60)	2 (60)	1 (60)	0 (60)	5 (60)	23 (60)**	1 (60)	0 (60)	2 (60)	3 (60)	13 (60)**	33 (60)**
極く軽度	2	2	1	0	5	21	1	0	2	3	12	28
軽度	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	5
小腸												
上皮細胞の空胞化が増加する動物総数	1 (60)	10 (59)**	24 (60)* *	33 (60)**	32 (58)**	36 (60)**	0 (60)	5 (60)*	17 (59)**	52 (60)**	54 (60)**	36 (60)**
十二指腸												
空胞化、上皮、増加	1	2	14	28	29	35	0	2	9	48	51	32
極く軽度	1	1	12	14	8	11	0	2	8	18	14	7

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
軽度	0	1	2	11	14	16	0	0	1	29	32	22
中等度	0	0	0	3	7	8	0	0	0	1	5	3
回腸												
空胞化、上皮、増加	0	1	9	25	28	29	0	1	3	37	48	26
極く軽度	0	1	9	20	14	15	0	1	3	19	18	17
軽度	0	0	0	5	13	14	0	0	0	17	28	9
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0
空腸												
空胞化、上皮、増加	0	10	22	23	31	34	0	3	16	46	53	33
極く軽度	0	8	12	12	9	5	0	3	11	13	19	12
軽度	0	2	10	9	15	16	0	0	5	15	24	14
中等度	0	0	0	2	7	13	0	0	0	18	10	7
卵巣												
傍卵巣嚢腫												
所見あり	NA	NA	NA	NA	NA	NA	40 (57)	40 (58)	47 (59)	54 (60)**	53 (60)**	54 (60)**
皮膚／皮下組織												
炎症／表皮過形成	13 (60)	16 (45)	12 (45)	20 (47)	10 (60)	17 (60)	4 (60)	12 (60)*	6 (60)	9 (60)	8 (60)	14 (60)**

性別	M						F					
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
極く軽度	1	1	1	0	0	0	0	1	0	2	2	0
軽度	1	3	1	3	2	1	1	2	1	2	1	2
中等度	3	9	5	5	4	4	3	3	4	2	3	3
重度	8	3	5	12	4	12	0	6	1	3	2	9
潰瘍／糜爛	11 (60)	13 (45)	12 (45)	14 (47)	9 (60)	16 (60)	3 (60)	9 (60)	5 (60)	5 (60)	4 (60)	15 (60)**
極く軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度	0	4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3
中等度	7	5	4	2	3	3	3	3	3	1	2	5
重度	4	4	6	12	5	12	0	6	2	3	2	6
重篤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
骨髄、胸骨												
増生、骨髄系	18 (60)	13 (41)	11 (43)	20 (45)	16 (58)	25 (60)	16 (59)	16 (43)	12 (42)	9 (34)	12 (59)	26 (59)*
極く軽度	12	4	5	12	10	8	8	3	8	4	3	14
軽度	5	8	6	8	5	16	6	13	4	5	8	12
中等度	1	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0
透過型電子顕微鏡												
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

性別	M						F					
	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45	0 (対照)	0.3	1.5	7.5	15	45
投与量 (mg/kg/day)												
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肺マクロファージ又は肺細胞 に脂肪性の空胞の増加	0	2	1	0	0	3	0	0	0	0	1	2

- : 特記すべき所見なし ; NA : 該当せず ; NC : 未計算

: 有意差は実測値に基づく (%ではない)。

* : 有意水準 5.0%で有意 ; ** =有意水準 1.0%で有意

^a がん原性試験の雌については、100週において対照群の生存動物数が15匹に達したため投与を終了した。雄の45 mg/kg/day群については投与99週で、7.5 mg/kg/day群については投与102週で各群の雄の生存動物数が≤15に達したため、投与を終了した。残っている雄動物に関して投与を終了し、安楽殺した。

^b 0.3 mg/kg投与の雌雄の濃度が定量限界未満となったので分析を実施しなかった。

^c 対照群の平均値を示す。投与群については対照群との差を%で示す。

^d 検査した病理組織の数を括弧中の数値に示した。

^e 1例又はそれ以上の動物で腺腫と癌腫の両方が認められた。

表 21 AEGR-733 (旧-201038) によるラット 104 週間経口投与がん原性試験

被験物質：ロミタピド

動物種/系統：ラット/ChI:CD(SD)

投与期間：最大 99 週間

試験番号：AEGR-733PC0002

試験開始週齢：5～6 週齢

投与方法：強制経口投与

CTD における記載箇所：M4.2.3.4.1-2

初回投与年月日：M：年 5 月 13 日

媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

F：年 5 月 14 日

対照群の処理：75% PEG-400 溶液

GLP 適用：適

高用量群の設定根拠: 本試験の投与量はロミタピドのラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験(-96024)における所見とトキシコキネティクスデータを基に設定した。雄への 0.25、1.7、及び 7.5 mg/kg 並びに雌への 0.03、0.35、及び 2.0 mg/kg の投与量は 6 ヶ月間投与試験を基に設定した。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 (-96024 に基づく)。これらの用量でロミタピドを投与した時の全身曝露量は、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)。ロミタピドがラットとヒトで同様の代謝プロファイルを示し、in vitro 又は in vivo の遺伝毒性が認められていないことから、本試験の用量設定の根拠としてヒトの AUC の倍数を利用することが支持された。

特記事項：10 例/性のモニター動物を設定した。投与前の期間及び 3 ヶ月に 1 回程度モニター動物より採血し、血清検査を実施した。

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
TK 動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
投与段階								
TK - ロミタピド								
27 週								
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	17.1	155	435	NA	5.35	140	565
C _{max} (ng/mL)	NA	1.74	11.6	30.4	NA	0.353	7.61	32.3

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
TK – M3								
27 週								
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	11.8	203	816	NA	NT (1)	235	1786
C _{max} (ng/mL)	NA	2.24	18.9	59.5	NA	NT (1)	16.2	129
TK – M1								
27 週								
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	NT (2)	9.09	83.9	NA	NT (2)	NT (2)	52.4
C _{max} (ng/mL)	NA	NT (2)	2.19	7.94	NA	NT (2)	NT (2)	5.19
TK – M2								
27 週								
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	NA	78.6	678	2625	NA	NT	208	1320
C _{max} (ng/mL)	NA	4.24	33.0	130	NA	NT	10.3	63.6
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺	40	43	32	30	40	45	28	19
生存率 (%)	33	28	47	50	33	25	53 ⁺⁺	68 ⁺
一般症状								
赤色被毛、頭側部	9	14	15	20	5	6	7	8
赤色被毛、頭部全体	8	8	10	14	10	5	6	6

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
粗毛	7	4	4	6	7	12	8	22
体重 ^a								
687日 (M) / 663日 (F)	933 g	-6%	-7%	-18% [#]	612 g	-6%	-12%	-20%
摂餌量								
673-679日 (M) / 645-651日 (F)	239	209	210	218	169	170	151	162
発癌が認められた動物数	17	20	22	14	34	40	28	24
剖検所見 (全動物) ^b								
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓								
変色	11	20	36	37	14	18	41	41
肥大	2	11	13	14	0	2	21	21
肥厚	0	2	1	2	0	0	2	9
肺								
変色	3	8	21	20	2	5	7	34
十二指腸								
変色	1	0	1	5	0	0	1	8
膨満	0	0	0	7	0	0	0	2

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
空腸								
変色	1	2	6	9	0	0	1	12
肥厚	1	0	5	8	0	0	1	16
卵巣								
嚢胞	NA	NA	NA	NA	7	6	11	11
病理組織学的検査 (全動物) °								
腫瘍性病変								
脾臓								
腺房細胞腺腫	7 (60)	5 (59)	5 (60)	15 (60)	0 (60)	2 (60)	1 (60)	3 (60)
島細胞								
脾内分泌腫瘍を有する総動物数	7 (60)	6 (59)	1 (60) *	10 (60)	2 (60)	1 (60)	5 (60)	2 (60)
腺腫	5	5	0	8	1	1	5	2
癌腫	2	1	1	2	1	0	0	0
副腎								
皮質腫瘍を有している総動物数	2 (60)	1 (59)	2 (60)	2 (60)	4 (60)	6 (60)	3 (60)	1 (60)
腺腫	1	1	2	1	4	6	3	0
癌腫	1	0	0	1	0	0	0	1

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
髄質腫瘍を有する総動物数	9 (60)	9 (59)	11 (60)	10 (60)	0 (60)	3 (60)	1 (60)	4 (60)
良性の褐色細胞腫	8	7	8	8	0	2	1	3
悪性の褐色細胞腫	1	2	3	2	0	1	0	1
肝臓								
肝細胞腫を有する総動物数	2 (60)	2 (59)	2 (60)	5 (60)	4 (60)	1 (60)	4 (60)	9 (60)
肝細胞腺腫	1	0	2	2	4	0	2	7
肝細胞癌腫	1	2	0	3	0	1	2	2
乳腺								
乳腺腫を有する総動物数	NA	NA	NA	NA	27 (59) ^d	34 (54) ^d	21 (39) ^d	18 (59) ^d
腺腫	NA	NA	NA	NA	2	0	1	3
線維腺腫	NA	NA	NA	NA	19	23	14	10
癌腫	NA	NA	NA	NA	12	20	12	11
線維腺腫／癌腫	NA	NA	NA	NA	25 ^d	34 ^d	21 ^d	18 ^d
腺腫／線維腺腫／癌腫	NA	NA	NA	NA	27 ^d	34 ^d	21 ^d	18 ^d
下垂体								
下垂体前葉に腫瘍を有する総動物数	37 (60)	41 (59)	40 (60)	43 (60)	51 (60)	53 (60)	55 (60)	56 (60)
腺腫	37	41	39	43	47	49	55*	52

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
癌腫	0	0	1	0	4	4	0*	4
子宮／頸部								
子宮内膜間質ポリープ	NA	NA	NA	NA	1 (60)	1 (60)	3 (60)	1 (60)
皮膚／皮下組織								
角化棘細胞腫	7 (60)	7 (46)	5 (37)	2 (60)	0 (60)	1 (49)	1 (30)	0 (60)
甲状腺								
C-細胞腫瘍を有する総動物数	10 (60)	9 (59)	11 (60)	14 (60)	9 (60)	2 (48)*	1 (29)**	6 (60)
腺腫	9	8	10	14	9	2	1	6
癌腫	1	1	1	0	0	0	0	0
濾胞細胞腫瘍を有する総動物数	5 (60)	6 (59) ^d	9 (60)	13 (60) ^d	1 (60)	0 (48)	1 (29)	2 (60)
濾胞細胞腺腫	4	5	9	12	1	0	1	2
濾胞細胞癌腫	1	2	0	3	0	0	0	0
全身／腔腫瘍								
血管腫瘍を有する総動物数	0 (60)	3 (42)	2 (34)	3 (60)	0 (60)	0 (45)	1 (28)	0 (60)
血管腫	0	0	1	1	0	0	1	0
血管肉腫	0	3	1	2	0	0	0	0
非腫瘍性病変 (薬物誘因性)								

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
副腎髄質								
過形成	10 (60)	7 (59)	10 (60)	26 (60)	2 (60)	5 (60)	4 (60)	7 (60)
肝臓								
空胞化、肝細胞、門脈周囲性／ 汎小葉性	10 (60)	54 (59)**	59 (60)**	60 (60)**	18 (60)	48 (60)**	60 (60)**	59 (60)**
極く軽度	3	0	2	0	9	10	0	0
軽度	6	10	4	2	9	14	1	0
中等度	1	20	10	12	0	19	10	15
重度	0	23	42	46	0	4	42	36
重篤	0	1	1	0	0	1	7	8
線維症、巣状／多巣状	4 (60)	8 (59)	17 (60)**	28 (60)**	4 (60)	3 (60)	17 (60)**	18 (60)**
極く軽度	4	4	10	19	4	1	7	10
軽度	0	4	4	8	0	2	8	7
中等度	0	0	3	1	0	0	2	1
嚢胞変性	12 (60)	10 (59)	27 (60)**	23 (60)**	3 (60)	3 (60)	6 (60)	5 (60)
極く軽度	10	9	22	20	2	3	4	2
軽度	1	1	4	3	1	0	2	3

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
中等度	1	0	1	0	0	0	0	0
肺								
肺中隔肥厚、肺泡マクロファージ浸潤に関連	3 (60)	8 (59)	35 (60)**	42 (60)**	1 (60)	4 (60)	21 (60)**	27 (60)**
極く軽度	3	7	25	36	1	4	19	19
軽度	0	1	10	6	0	0	2	7
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球浸潤、肺泡マクロファージの貯留に関連	13 (60)	22 (59)*	30 (60)**	45 (60)**	10 (60)	12 (60)	28 (60)**	49 (60)**
極く軽度	12	18	20	35	10	12	24	24
軽度	1	4	10	10	0	0	4	23
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
肺泡の棘状突起	9 (60)	19 (59)*	31 (60)**	35 (60)**	2 (60)	5 (60)	21 (60)**	44 (60)**
極く軽度	9	18	25	33	2	5	19	24 (60)
軽度	0	1	6	2	0	0	2	16 (60)
中等度	0	0	0	0	0	0	0	4 (60)
卵巣								
傍卵巣嚢腫								

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
所見あり	NA	NA	NA	NA	15 (60)	16 (60)	27 (60)*	28 (60)**
脾臓								
過形成、腺房細胞	3 (57)	4 (55)	11 (49)*	8 (52)	1 (59)	0 (60)	0 (60)	6 (54)
極く軽度	1	3	3	1	0	0	0	0
軽度	2	1	1	2	0	0	0	3
中等度	0	0	2	3	1	0	0	2
重度	0	0	5	1	0	0	0	1
重篤	0	0	0	1	0	0	0	0
チモージェン顆粒、減少	11 (60)	14 (59)	22 (60)*	33 (60)**	14 (60)	14 (60)	10 (60)	40 (60)**
極く軽度	6	11	8	11	12	13	7	26
軽度	5	3	14	22	2	1	3	14
空胞化、腺房上皮	0 (60)	6 (59)*	8 (60)**	5 (60)*	0 (60)	0 (60)	3 (60)	37 (60)**
極く軽度	0	3	4	5	0	0	3	26
軽度	0	3	4	0	0	0	0	11
小腸								
十二指腸								
上皮空胞化、増加	0 (55)	13 (51)**	30 (56)**	53 (57)**	0 (59)	3 (60)	9 (59)**	57 (59)**

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
極く軽度	0	7	17	14	0	2	6	12
軽度	0	6	13	32	0	1	3	37
中等度	0	0	0	7	0	0	0	8
回腸								
上皮空胞化、増加	1 (53)	0 (50)	8 (53)*	14 (55)**	0 (59)	0 (60)	0 (57)	6 (58)*
極く軽度	1	0	8	13	0	0	0	6
軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸								
上皮空胞化、増加	0 (54)	11 (52)**	42 (55)**	53 (57)**	0 (58)	2 (60)	12 (58)**	51 (59)**
極く軽度	0	6	8	5	0	1	4	3
軽度	0	4	14	18	0	1	5	13
中等度	0	1	20	30	0	0	3	35

性別	M				F			
投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)	0.25	1.7	7.5	0 (対照)	0.03	0.35	2.0
甲状腺								
過形成、濾胞細胞	2 (60)	6 (59)	6 (60)	3 (60)	3 (60)	0 (48)	0 (29)	2 (60)

- : 特記すべき所見なし ; NA : 該当なし ; NT(1) : 0.03 mg/kg 群の雌について、定量化できなかったためトキシコキネティクス分析を行わなかった。 ; NT(2) : 0.25 mg/kg 群の雄、0.03 及び 0.35 mg/kg 群の雌について定量化できなかったためトキシコキネティクス分析を行わなかった。

* : 有意水準 1% で有意

** : 有意水準 5% で有意

: 有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^a 対照群の平均値を示す。投与群については対照群との差を%で示す。

^b 全群の動物は 100 週前に投与を終了した。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 例に達したため、投与を終了した。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 例に達したため、投与を終了した。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 例に達したため、投与を終了した。

^c 検査した病理組織の数を括弧中の数値に示した。

^d 1 例又はそれ以上の動物で複数の腫瘍を有していた。統計解析に際しては、それらの動物を 1 例とカウントした。

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

表 22 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ロミタピド

動物種／系統	投与方法 (媒体／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット /CrI:CD(SD) BR VAF/Plus	経口投与 [75% (v/v) PEG-400 水溶液]	G6-15	0 (媒体), 0.05, 0.5, 25, 50	8	母動物及び胚発生に対する NOAEL=0.05 mg/kg	■-96015
ウサギ /Hra(NZW)SPF	経口投与 [75% (v/v) PEG-400 水溶液]	G6-18	0 (媒体), 0.5, 25	5	母動物の死亡及び瀕死期屠殺が PEG-400 に関連した過度な毒性として 発生。MTD 又は NOAEL は求められな かった。	■-96324
ウサギ /Hra(NZW)SPF	経口投与 [75% (v/v) PEG-400 水溶液]	G6-18	0 (媒体), 5, 10, 20, 40	5	母動物に対する NOEL= \geq 40 mg/kg; 胚発生に対する NOAEL=10 mg/kg	■-96031
フェレット /Marshall Farms	経口投与 [75% (v/v) PEG-400 水溶液]	G12-28	0 (媒体), 1.6, 4, 10, 25	6	母動物及び胚・胎児に対する毒性を全 用量で検討。薬物に関連した奇形が発 生；これらの用量では母動物への毒性 がみられた。NOAEL は求められな かった。	■-97008

MTD：最大耐量；NOAEL：無毒性量

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

表 23 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

被験物質：ロミタピド

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠?：適
動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)
試験開始日齢：65~71 日齢
初回投与年月日：[REDACTED]年 4 月 2 日
特記事項：雄及び雌を合わせている

投与期間 M：交配前の 28 日間及び解剖までの期間；F：交配前の 15 日間及び妊娠 7 日までの期間
交尾成立日：F：G0
帝王切開日：G13
投与方法：経口投与（強制）
媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：AEGR-733PC0001
CTD における記載箇所：M4.2.3.5.1-1
試験施設：[REDACTED]
GLP 適用：適

NOAEL：

F₀ M：1 mg/kg（一般毒性学的）；5 mg/kg（生殖毒性学的）

F₀ F：1 mg/kg

F₁ 胎児：1 mg/kg

投与量 (mg/kg) (M/F)	0 (媒体)	0.04/0.2	0.2/1	1/5
M				
評価動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	1	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	1	-
臓器重量	-	-	-	-
体重（終末）(%) ^a	585.9 g	-2.4	+1.2	-0.5
摂餌量 (D23-72) (%) ^a	30.0 g	-2.3	-0.3	-4.7
交尾までに要した平均日数	2.2	2.8	2.4	3.4
交尾した雄動物数	25	25	25	25

投与量 (mg/kg) (M/F)	0 (媒体)	0.04/0.2	0.2/1	1/5
受胎能を有する雄動物数	25	24	23	25
精子運動性 輸精管	-	-	-	-
精子数 精巣上体尾部				
精子数 (%) ^b	177.0	+5.6	+11.2	+28.1**
精子密度 (%) ^b	1438.32	+7.4	+15.8	+29.8
未処置 F				
評価動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	25	24	23	25
全吸収胚母動物数	0	2	0	0
平均黄体数	16.0	15.7	16.6	16.3
平均着床数	15.4	14.5	16.1	15.8
平均着床前胚死亡率	3.1	10.2	2.7	2.6
平均生存受胎産物数	14.0	13.4	14.7	14.6
平均死亡受胎産物数	1.5	1.1	1.4	1.2
死亡受胎産物/母体 (%)	8.5	14.4	8.9	7.8
処置 F				
評価動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺	1	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重増加量 (D1-15) (%) ^a	+11.1 g	+32.4	+36.9	+22.5

投与量 (mg/kg) (M/F)	0 (媒体)	0.04/0.2	0.2/1	1/5
妊娠時体重増加量 (G0-8) (%) ^a	+33.0 g	+7.6	-0.3	+2.1
交配前摂餌量 (D1-15) (%) ^a	17.4 g	+4.6	+4.0	+5.2
妊娠時摂餌量 (G0-8) (%) ^a	22.4 g	+1.3	-1.3	-3.1
平均性周期 / 14 日	3.0	3.1	3.2	2.9
交尾までに要した平均日数	2.1	1.8	2.1	1.8
精子が確認された雌動物数	24	25	25	25
妊娠動物数	23	23	25	23
全吸収胚母動物数	0	0	0	0
平均黄体数	15.6	15.1	15.5	16.8
平均着床数	15.0	14.4	14.8	15.9
平均着床前胚死亡率	4.5	6.5	5.3	5.0
平均生存受胎産物数	13.8	13.1	13.8	14.5
平均死亡受胎産物数	1.2	1.3	1.0	1.3
死亡受胎産物 / 母体 (%)	9.1	7.8	7.0	8.5

- : 特記すべき所見なし ; D : 試験日数 ; G : 妊娠日

^a 対照群は平均値を示す。投与群については対照群との差を%で示す。

^b 対照群は平均値を示す。投与群については対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。精子密度は精子数を画像領域中の容量 (34.3×10^{-6} mL) で割り、2 (希釈倍率) を乗じて得られる。そして、 10^{-6} を乗ずることにより精子濃度が得られる。得られた精子濃度 (少数 1 位に丸める) に 50 (容量) を乗じ、左精巣上体重量で除することにより精子密度が得られる。精子自動分析装置のデジタルイメージは若干小さく (4 ピクセル) 評価されるため、計算値は実視野より約 0.8% 異なってくる。このことにより実容量を過小評価し、精子濃度を過大に評価してしまうことになる。

** $P < 0.01$

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

表 24 ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ロミタピド

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠?：適

動物種／系統：ラット／CrI:CD(SD)BR VAF/Plus

試験開始週齢：9～10 週齢

初回投与年月日：■■■■年 10 月 8 日

特記事項：なし

投与期間：G6-G15

交尾成立日：G0

帝王切開日：G20

投与方法：経口投与（強制）

媒体／投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：■■■-96039

CTD における記載箇所：M4.2.3.5.2-1

試験施設：■■■

GLP 適用：適

NOAEL：

F₀ F：0.4 mg/kg

F₁ 胎児：0.04 mg/kg

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
母動物／非妊娠雌				
評価動物数	22	22	22	22
妊娠動物数	20	22	21	21
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0
全吸収胚母動物数	0	0	0	1
一般状態				
膈周囲に受胎産物の吸収に関連した物質	0	0	0	9**
剖検	-	-	-	-
体重 (G16) (%) ^a	333.5 g	+1.6	+0.5	-2.0
摂餌量 (G6-16) (%) ^a	30.9 g	+5.5	+3.6	+2.6

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
妊娠子宮 (%) ^b	81.1 g	-1.7	-3.7	-43.6**
実重量 脾臓 (%) ^b	0.73 g	+6.8	+0.0	+41.1**
相対重量 脾臓 (%) ^b	0.23 g	+4.3	+0.0	+39.1**
平均黄体数	14.9	14.6	15.8	15.5
平均着床数	14.0	13.4	14.7	14.6
平均着床前胚死亡率	5.6	8.5	6.6	5.7
同腹児				
評価母体数	20	22	21	21
生存胎児数	13.4	12.8	13.8	7.0**
平均吸収胚数	0.6	0.5	0.9	7.4
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	2
平均着床後胚死亡率 (%)	3.9	4.6	6.2	52.0**
平均胎児体重 (g)	3.80	4.02*	3.57*	2.85**
胎児の性比 (%M)	47.1	48.2	45.3	42.0
胎児の異常				
外表異常				
頭部：外脳症				
胎児数 (%)	0	0	0	17 (11.6)**
母体数 (%)	0	0	0	8 (42.1)**

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
皮膚：もろい皮膚				
胎児数 (%)	0	0	0	3 (2.0)*
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
腹部：臍ヘルニア				
胎児数 (%)	0	0	3 (1.0)	28 (19.0)**
母体数 (%)	0	0	2 (9.5)	12 (63.2)**
腹部：腹壁破裂				
胎児数 (%)	0	0	4 (1.4)	8 (5.4)**
母体数 (%)	0	0	3 (14.3)	7 (36.8)**
肛門：鎖肛				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.3)	3 (2.0)*
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	2 (10.5)
前肢及び後肢所見：総計				
胎児数 (%)	0	0	3 (1.0)	3 (2.0)*
母体数 (%)	0	0	3 (14.3)	2 (10.5)
尾：短尾				
胎児数 (%)	0	0	2 (0.7)	20 (13.6)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	12 (63.2)**
尾：太い短尾				

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
胎児数 (%)	0	0	1 (0.3)	18 (12.2)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	9 (47.4)**
尾：曲尾				
胎児数 (%)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	12 (8.2)**
母体数 (%)	0	1 (4.5)	2 (9.5)	5 (26.3)**
尾：無尾				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.3)	8 (5.4)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	6 (31.6)**
尾：捻転尾				
胎児数 (%)	0	0	0	8 (5.4)**
母体数 (%)	0	0	0	7 (36.8)**
尾：らせん尾				
胎児数 (%)	0	0	0	8 (5.4)**
母体数 (%)	0	0	0	5 (26.3)*
内臓異常				
脳に現れた変化：総計				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	17 (23.0)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	10 (58.8)**
脳：側脳室あるいは第3脳室、軽度拡張				

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	12 (16.2)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	7 (41.2)**
脳：大脳半球奇形				
胎児数 (%)	0	0	0	4 (5.4)*
母体数 (%)	0	0	0	4 (23.5)*
心臓に現れた変化：総計				
胎児数 (%)	0	0	2 (1.4)	3 (4.1)*
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	3 (17.6)
骨格異常				
頭頂間骨：骨化遅延				
胎児数 (%)	0	0	2 (1.4)	12 (16.4)**
母体数 (%)	0	0	2 (9.5)	8 (44.4)**
頭頂間骨：形成不全				
胎児数 (%)	6 (4.5)	2 (1.4)	2 (1.4)	10 (13.7)*
母体数 (%)	4 (20.0)	2 (9.1)	2 (9.5)	4 (22.2)
頭頂骨：骨化遅延				
胎児数 (%)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	9 (12.3)**
母体数 (%)	2 (10.0)	1 (4.5)	0	3 (16.7)
頭頂骨：形成不全				

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
胎児数 (%)	2 (1.5)	0	3 (2.1)	7 (9.6)**
母体数 (%)	2 (10.0)	0	3 (14.3)	2 (11.1)
前頭骨：形成不全				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	6 (8.2)**
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	3 (16.7)
椎骨：椎体、 皿鈴型				
胎児数 (%)	5 (3.7)	1 (0.7)	9 (6.3)	52 (71.2)**
母体数 (%)	4 (20.0)	1 (4.5)	6 (28.6)	17 (94.4)**
椎骨：椎体、二分化				
胎児数 (%)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (3.5)	43 (58.9)**
母体数 (%)	1 (5.0)	1 (4.5)	5 (23.8)	17 (94.4)**
椎骨：椎弓、二分化				
胎児数 (%)	0	0	4 (2.8)	21 (28.8)**
母体数 (%)	0	0	2 (9.5)	11 (61.1)**
椎骨：椎体、骨化不全				
胎児数 (%)	1 (0.7)	0	0	26 (35.6)**
母体数 (%)	1 (5.0)	0	0	10 (55.6)**
椎骨：椎体、片側性骨化				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	23 (31.5)**

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.04	0.4	4
母体数 (%)	0	0	1 (4.8)	11 (61.1)**
恥骨：骨化遅延				
胎児数 (%)	0	0	4 (2.8)	4 (5.5)*
母体数 (%)	0	0	2 (9.5)	2 (11.1)
胎児 骨化指標の平均				
胸骨分節	5.57	5.82	5.39	4.58**
中手骨 (前足)	3.84	3.97	3.75	3.39
影響が認められた胎児の総数 (母体数)	48 (18)	30* (13*)	60 (20)	125** (19)

- : 特記すべき所見なし ; G : 妊娠日

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 25 ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ロミタピド

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠? : 適
動物種/系統：ウサギ/Hra(NZW)SPF
試験開始月齢：5.5~6 ヶ月齢
初回投与年月日：[]年 10 月 27 日
特記事項：なし

投与期間：G6-G18
交尾成立日：G0
帝王切開日：G29
投与方法：経口投与（胃管）
媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液

試験番号：[]-96032
CTD における記載箇所：M4.2.3.5.2-4
試験施設：[]
(現 [])
GLP 適用：適

NOAEL :
F₀ F : 0.1 mg/kg
F₁ 胎児 : 10 mg/kg

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.1	1	10
母動物/非妊娠雌				
評価動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	20	20	20	19
死亡又は瀕死期屠殺	0	1	1	3
流産した動物数	1	0	0	2
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重 (G19) (%) ^a	4.06 kg	+0.2	-2.2	-3.0
摂餌量 (G6-19) (%) ^a	153.9 g	+0.1	-28.5**	-26.1**
平均黄体数	10.0	9.7	10.0	9.4
平均着床数	9.7	9.4	9.3	9.1

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	0.1	1	10
平均着床前胚死亡率	3.1	4.1	8.4	3.6
同腹児				
評価母体数	19	19	19	14
生存胎児数	9.2	9.0	8.7	8.3
平均吸収胚数	0.5	0.3	0.4	0.8
死亡胎児を有する母体数	1	0	1	0
平均着床後胚死亡率 (%)	5.7	2.6	6.5	8.7
平均胎児体重 (g)	43.38	42.90	42.30	42.26
胎児の性比 (%M)	50.8	57.1	57.8	50.8
胎児の異常				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-
影響が認められた胎児の総数 (母体数)	13 (10)	18 (11)	7 (6)	15** (10) ^b

- : 特記すべき所見なし ; G : 妊娠日数

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 頭蓋骨の骨化に関連した軽微な変異を有した胎児数が有意に増加したが、用量相関性は認められなかった。

** $P < 0.001$

14. 生殖発生毒性試験：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

表 26 ロミタピド（旧 AEGR-733 及び █████-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）

被験物質：ロミタピド

試験計画 ICH 4.1.2 に準拠?：適
動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)
試験開始日齢：66 日齢
初回投与年月日：████年 12 月 20 日
特記事項：なし

投与期間：G7 日から L20
交尾成立日：G0
投与方法：経口投与（強制）
媒体/投与形態：75% PEG-400 溶液
同腹児の調整：非調整

試験番号：AEGR-733PC0014
CTD における記載箇所：M4.2.3.5.3-1
試験施設：████████████████████
GLP 適用：適

NOAEL：

F₀ F：1 mg/kg（一般毒性学的）；0.3 mg/kg（生殖毒性学的）
F₁ M：NA
F₁ 同腹児：0.1 mg/kg

投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.1	0.3	1
F ₀ F	評価動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	25	25	25	25
	死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0
	流産あるいは全吸収胚母体数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	妊娠時体重 (%) ^a	393.9 g	-2.5	-1.9	-5.5**
	授乳時体重 (%) ^a	334.1 g	-1.8	+2.8	+3.1

投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.1	0.3	1
F ₀ F	妊娠時摂餌量 (%) ^a	24.0 g	-5.8*	-3.8	-6.7**
	授乳時摂餌量 (%) ^a	51.3 g	-3.7	-3.7	-24.4**
	平均妊娠期間 (日数)	22.3	22.6	22.6	22.8**
	異常分娩	b	0	0	0

- : 特記すべき所見なし ; L : 哺育日数

^a 妊娠又は哺育終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 1例の母動物 (2704) において、分娩が観察されたが、全受胎産物は母動物に喰われたと推察された。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 26 (続き) : ロミタピド (旧 AEGR-733 及び █████-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)

被験物質 : ロミタピド

投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.1	0.3	1	
F ₁ 同腹児 : (離乳前)	評価母体数	25	25	25	25	
	平均着床数	14.1	14.7	13.8	14.3	
	平均出産児数 / 母体	13.5	13.8	13.0	11.6	
	平均出生児数 / 母体	13.4	13.8	13.0	11.0	
	死産児を有する母体数	2	2	1	5	
	出生 4 日後生存率	318/322	340/344	322/324	217/274**	
	離乳時生存率 (%)	99.7	99.7	99.4	97.7**	
	全同腹児死亡数	0	0	0	0	
	出生児平均体重変化 (g) ^a	+35.0	+32.4	+33.2	+31.5	
	出生児性比 (M、1 日目) (%)	50.3	48.4	48.5	50.8	
	出生児一般症状					
	尾、曲尾	0	0	0	17**	
	尾、短尾	0	0	0	15**	
	身体、蒼白	0	0	0	5**	
	頭部、腫瘤	0	0	0	4**	
頭部の正中下方又は尾の先端が紫色、赤色又は黒色	0	0	0	3**		

投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.1	0.3	1
	出生児剖検	-	-	-	-
F ₁ M : (離乳後)	離乳後評価動物数	25	25	25	25
	死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	体重変化 (g) ^b	+500.2	+489.2	+485.0	+435.7
	摂餌量 (%) ^c	26.6 g	-1.1	-0.8	-8.3
	包皮分離までの平均日齢 (日数)	44.6	45.9	45.0	45.9
	受動回避	-	-	-	-
	水迷路学習能	-	-	-	-
	交尾までに要した平均日数	3.5	3.3	2.8	3.5
	交尾動物数	22	23	24	25
	授精動物数	20/22	21/23	22/24	25/25
F ₁ F : (離乳後)	離乳後評価動物数	25	25	25	25
	死亡又は瀕死期屠殺	1 ^d	0	0	2 ^{e,f}
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	交配前体重変化 (g) ^b	+251.0	+236.8	+241.7	+225.4
	妊娠時体重変化 (g)	+182.2	+190.0	+187.3	+169.3

投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.1	0.3	1
	交配前摂餌量 (%) ^c	19.8 g	-6.1*	-6.6*	-11.1**
	妊娠時摂餌量 (%) ^c	28.5 g	-5.6	-6.3	-11.2*
	膻開口までの平均日齢 (日数)	33.0	33.3	33.6	32.8
	受動回避	-	-	-	-
	水迷路学習能	-	-	-	-
	交尾までに要した平均日数	4.1	3.5	2.9	3.5
	交尾動物数	22	25	25	25
	妊娠動物数	20	23	23	25
	平均黄体数	15.0	16.2	16.0	14.6
	平均着床数	14.4	15.6	15.5	12.9
	平均着床前胚死亡率 (%)	4.4	3.6	3.1	11.4
F ₂ 同腹児 :	平均生存受胎産物 / 母体	13.6	15.0	14.9	12.4
	平均吸収胚数	0.8	0.6	0.6	0.5
	死亡受胎産物を有する母体数	0	0	0	0
	死亡受胎産物数	0	0	0	0
	平均着床後胚死亡率 (%)	6.5	3.6	4.2	3.7
	胎児体重 (g)	5.66	5.46	5.45	5.66
	胎児の性比 (%M)	53.6	47.8	50.6	50.5
	胎児の異常	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし

^a 出生から離乳まで。21日の平均体重から1日の平均体重の差を算出。

^b 離乳から交配まで

^c 交配前期間又は妊娠期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

^d 1例のラット（3601）において、臨床症状の悪化が観察されたため、生後92日に安楽殺した。

^e 1例の母動物（3684）が生後119日に分娩したため安楽殺した；交配日が確認されなかった。

^f 1例の母動物（3688）が妊娠21日に分娩したため安楽殺した。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

15. 新生児を用いた試験

表 27 ロミタピド: 幼若ラット 28 日間強制経口投与毒性予備試験

被験物質: ロミタピド

動物種/系統: ラット/Crl:CD® (SD)BR

投与期間: 28 日間

試験番号: AEGR-733PC0030 (12-4395)

試験開始週齢: 21 日齢

休薬期間: なし

CTD における記載箇所: M4.2.3.5.4-1

初回投与年月日: 年 3 月 18 日

投与方法: 強制経口投与

試験施設:

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 75% PEG-400 溶液

GLP 適用: 適

MTD: 雄 - 12 mg/kg/day; 雌 - 未確定

投与量 (mg/kg)	0 (対照)		3.0	0.5	6.0	1.5	12.0	3.5	20.0	6.0
	M	F								
動物数 PND 21/22	3	3	18	18	18	18	18	18	18	18
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	1 ^b	0	0	0	0	1 ^b	0	0
TK : AUC _{0-24hrs} (ng•hr/mL)	-	-	379	63.2	867	296	1530	580	2540	785
C _{max} (ng/mL)	-	-	29.1	4.45	90.0	30.1	139	48.2	241	83.3
動物数 PND 48	3	3	9 ^c	9	9	9	9	9 ^c	9	9
TK : AUC _{0-24hrs} (ng•hr/mL)	-	-	228	202	361	467	624	808	1240	1430
C _{max} (ng/mL)	-	-	15.3	10.3	22.6	24.8	43.5	44.6	96.1	80.8
特記すべき所見										

投与量 (mg/kg)	0 (対照)		3.0	0.5	6.0	1.5	12.0	3.5	20.0	6.0
	M	F								
動物数 PND 48	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡又は瀕死期屠殺	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1
体重 (%) ^a 28 日	277.6	-	-	-	-	-	-9.6%	-	-12%	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d	10 ^d
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
凝固検査										
プロトロンビン時間 (対照: sec; 投与群: 対照との差異を sec で示す。)	16.4	15.9	1.0	1.4	1.5	1.6	1.6	2.4	1.5	2.4
APTT (対照: sec; 投与群: 対照との差異を sec で示す。)	14.6	14.2	-0.8	-1.7	-0.3	-0.7	-1.4	-1.3	-0.7	-1.7
血清生化学的検査										
コレステロール (mg/dL)	74	74	0.43X	0.62X	0.27X	0.32X	0.26X	0.31X	0.26X	0.26X
トリグリセリド (mg/dL)	90	50	0.44X	0.56X	0.31X	0.5X	0.32X	0.28X	0.23X	0.34X
AST (U/L)	121	118	1.48X	1.59X	1.53X	1.8X	1.4X	1.64X	1.52X	1.75X
ALT (U/L)	53	40	1.25X	1.68X	1.75X	1.98X	1.45X	2.0X	1.36X	1.6X
アルカリフォスファターゼ (U/L)	377	256	1.63X	2.03X	2.46X	1.77X	2.44X	2.12X	1.4X	3.46X
リン (mg/dL)	9.5	8.7	1.09X	1.05X	1.12X	1.08X	1.08X	1.15X	1.08X	1.14X

投与量 (mg/kg)	0 (対照)		3.0	0.5	6.0	1.5	12.0	3.5	20.0	6.0
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
グルコース (mg/dL)	101	99	0.75X	0.81X	0.85X	0.78X	0.8X	0.84X	0.7X	0.89X
総たん白 (g/dL)	5.3	-	-	-	-	-	0.94X	-	0.94X	-
アルブミン (g/dL)	3.6	-	-	-	-	-	0.94X	-	0.97X	-
グロブリン (g/dL)	1.7	-	-	-	-	-	0.88X	-	0.88X	-
剖検										
十二指腸の変色	0	0	7	3	10	9	10	9	9	9
十二指腸の肥厚	0	0	5	2	10	9	10	9	9	9
空腸の変色	0	0	9	7	10	9	10	9	9	9
空腸の肥厚	0	0	6	6	10	9	10	9	9	9

- : 特記すべき所見なし ; X = 倍数の変化を示す。

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 3.0 mg/kg/day 群の TK 試験用雄 1 例が投与 18 日 (PND 38) に死亡後に発見された (肺の全葉の剖検所見より投与過誤が考えられた)。さらに、3.5 mg/kg/day 群の TK 試験用雌 1 例が投与 12 日 (PND 32) に瀕死期屠殺した (剖検所見は認められなかった)。

^c PND 48 の TK 試験用血液採取は最高 9 例/性/群について実施した。

^d PND 49 の臨床病理検査用の採血は、血液学的検査及び血清生化学的検査用に最高 5 例/性/群について実施し、凝固検査用として最高 5 例/性/群について実施した。剖検は 10 例/性/群の全例について実施した。

表 28 ロミタピド: 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験 (回復性を含む)

被験物質: ロミタピド

動物種/系統: ラット/Crl:CD® (SD)BR

投与期間: 90 日間

試験番号: AEGR-733PC0031 (12-4396)

試験開始日齢: PND 21

休薬期間: 28 日間

CTD における記載箇所: M4.2.3.5.4-2

初回投与年月日: █████年 5 月 15 日

投与方法: 強制経口投与

試験施設: ████████████████████

特記事項: 肝臓分析

溶媒/投与形態: 75% PEG-400 溶液

GLP 適用: 適

NOAEL: 未確定

Subset A*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
特記すべき所見											
死亡又は瀕死期屠殺	1	0		1	0		0	1		1	0
体重 (%) ^a (91 日)	557.0	304.7		-11% ²	-		-14% ³	-		-20% ³	-7%
摂餌量 (%) ^a 1-8/11 日 ^c	11.7	-		-15% ³	-		-17% ³	-		-11% ^{2c}	-
一般状態	-	-		-	-		-	-		-	-
機能検査											
後肢の握力 (g)	904.5	-		-	-		-	-		-13% ¹	-
自発運動	-	-		-	-		-	-		-	-
学習及び記憶	-	-		-	-		-	-		-	-

Subset A*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
聴覚性驚愕反応	-	-		-	-		-	-		-	-
性成熟											
達成日齢 (PND)	44.4	32.8		+3% ²	-		+6% ³	+9% ¹		+8% ³	+12% ³
肝臓分析											
18:2 リノール酸 (mg/g)	19.5	10.9		+3.8X	+7.6X		+2.9X	+7.5X		+3.2X	+6.9X
18:3 リノール酸 (mg/g)	1.6	0.9		+3.6X	+6.7X		+2.5X	+5.6X		+2.5X	+4.8X
ビタミン A (µg/g)	2005.0	2726.7		-36%	-39%		-33%	-56%		-59%	-63%
ビタミン E (µg/g)	83.8	170.0		-	-		-	-		-54%	-68%
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
血液学的検査											
白血球 (10 ³ /µL)	10.74	6.94		+1.34X ²	+1.38X ¹		+1.33X ²	+1.61X ³		+1.40X ³	+1.70X ³
好中球 (10 ³ /µL)	1.79	1.08		-	+1.70X ²		+1.45X ¹	+2.21X ²		+1.64X ²	+2.78X ³
リンパ球 (10 ³ /µL)	8.37	5.48		+1.35X ¹	-		+1.32X ¹	+1.51X ²		+1.36X ²	+1.51X ²
単球 (10 ³ /µL)	0.32	-		+1.53X ¹	-		+1.31X ¹	-		+1.28X ¹	-
凝固検査											
プロトロンビン時間 (sec)	-	16.5		-	+4.2% ²		-	+6.1% ²		-	+4.9% ²
血清生化学的検査											

Subset A*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
AST (U/L)	120	91		+1.22X	+2.12X ³		+1.37X	+2.95X ³		+1.21X	+2.38X ³
ALT (U/L)	33	25		+1.61X ³	+2.56X ³		+1.82X ³	+3.80X ³		+1.70X ³	+3.32X ³
アルカリフォスファターゼ (U/L)	121	63		+1.78X ³	+2.02X ²		+3.40X ³	+3.68X ³		+4.84X ³	+6.60X ³
グルコース (mg/dL)	129	106		-26% ³	-24% ³		-32% ³	-32% ³		-30% ³	-26% ³
コレステロール (mg/dL)	61	59		-26% ²	-25% ²		-18% ²	-36% ³		-34% ³	-53% ³
トリグリセリド (mg/dL)	-	42		-	-36% ²		-	-26% ²		-	-43% ³
尿検査	-	-		-	-		-	-		-	-
尺骨計測	-	-		-	-		-	-		-	-
臓器重量 (%) ^a											
肝臓実重量 (g)	14.2398	8.2873		+15%	+44% ³		+9%	+40% ³		+11%	+37% ³
脾臓実重量 (g)	-	0.5875		-	-		-	+22% ²		-	+19% ²
卵巣実重量 (g)	-	0.0946		-	-		-	-		-	+38% ³
剖検											
肝臓 - 蒼白化	0	0		5	9		3	7		7	10
十二指腸 - 肥厚	0	0		2	1		3	4		5	8
空調 - 肥厚	0	0		2	3		7	6		9	12
回腸 - 肥厚	0	0		0	1		1	0		0	6

Subset A*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
病理組織学的検査											
肝臓 - 肝細胞の空胞化	0	1		10	12		7	11		9	12
肝臓 - 単核細胞浸潤	7	1		11	12		9	11		10	12
小腸 - 粘膜上皮の空胞化	0	0		6	4		9	8		11	12
肺 - 肺胞組織球症	3	4		4	3		5	4		4	10
脾臓 - チモージェン顆粒の減少	0	0		0	2		7	9		6	12
腸間膜リンパ節 - 洞性赤血球増加症	0	1		4	1		3	6		9	10
回復性試験：											
評価動物数	6	6		6	6		6	6		6	6
死亡又は瀕死期屠殺	0	0		0	0		0	0		0	0
体重 (%) ^a (25 日)	649.0	-		-10%	-		-10%	-		-11%	-
摂餌量 (%) ^a	-	-		-	-		-	-		-	-
一般状態	-	-		-	-		-	-		-	-
機能検査	-	-		-	-		-	-		-	-
自発運動	-	-		-	-		-	-		-	-
学習及び記憶	-	-		-	-		-	-		-	-

Subset A*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
聴覚性驚愕反応	-	-		-	-		-	-		-	-
血液学的検査	-	-		-	-		-	-		-	-
凝固検査	-	-		-	-		-	-		-	-
血清生化学的検査	-	-		-	-		-	-		-	-
尿検査	-	-		-	-		-	-		-	-
臓器重量 (%) ^a											
卵巣実重量 (g)	-	0.0843		-	-		-	-		-	+27% ¹
評価動物数	6	6		6	6		6	6		6	6
剖検											
肺 - 変色	-	0		-	-		-	-		-	1
病理組織学的検査											
肝臓 - 肝細胞の空胞化	0	0		1	2		1	0		1	2
肝臓 - 単核細胞浸潤	3	2		1	0		3	3		3	2
肺 - 肺胞組織球症	0	1		0	1		1	1		2	4

* Subset A ラットではビタミン及び必須脂肪酸を添加した基礎飼料 [ビタミン A 及び D は 5 倍、ビタミン E は 10 倍、リノール酸は 2 倍、並びに 0.5% の DHA 及び EPA を含む 2% の魚油を含有] を、試験期間中の投与開始時より自由摂取とした。

- : 特記すべき所見なし ; ¹ - p<0.05 ; ² - p<0.01 ; ³ - p<0.001 ; g = グラム ; cm = センチメートル ; mg = ミリグラム ; PND = 生後日数 ; X = 倍数の変化を示す。

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%又は対照群との倍数の変化で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。実重量は表示した増減で対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

^b 3.0 mg/kg/day 群の雄 1 例 (No. 2056) が投与 35 日の死亡後に発見された (投与過誤と考えられた)。その他、対照群の雄 1 例 (No. 1032、2 日)、1.5 mg/kg/day 群の雌 1 例 (No. 3575、27 日) 及び 12 mg/kg/day 群の雄 1 例 (No. 4090、9 日) が死亡後に発見された。

^c 12 mg/kg/day 群の%の差は 1-11 日及び対照群の平均値 14.1 g に基づいている。

表 28 (続き) : ロミタピド: 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験 (回復性を含む)

被験物質: ロミタピド

Subset B*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
TK : AUC _{0-24h} (ng•h/mL)	-	-		277	333		527	521		1170	1320
TK : C _{max} (ng/mL)	-	-		20.2	33.3		34.2	27.1		70.1	67.5
特記すべき所見											
死亡及び瀕死期屠殺 ^b	0	0		1	0		1	1		0	0
体重 (%) ^a (91 日)	521.3	-		-	-		-12% ²	-		-14% ³	-
摂餌量 (%) ^a (1-8/11/18 日) ^c	11.2	10.0		-9.8% ²	-		-8% ^{1c}	-12% ^{2c}		-12% ^{2c}	-13% ^{2c}
一般状態	-	-		-	-		-	-		-	-
機能検査											
後肢の握力 (g)	835.6	-		-	-		-	-		-8%	-
前肢の握力 (g)	1319.7	-		-	-		-11% ¹	-		-7% ¹	-
着陸開脚 (cm)	6.0	-		-	-		-	-		+10%	-
自発運動	-	-		-	-		-	-		-	-
学習及び記憶	-	-		-	-		-	-		-	-
聴覚性驚愕反応	-	-		-	-		-	-		-	-

Subset B*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
性成熟											
達成日齢 (PND)	44.3	32.9		+5% ²	-		+5% ³	+6% ¹		+9% ³	+13% ³
肝臓分析											
18:2 リノール酸 (mg/g)	19.9	12.3		+4.2X	+9.0X		+4.1X	+8.5X		+3.7X	+6.6X
18:3 リノール酸 (mg/g)	0.8	0.5		+3.6X	+6.2X		+3.7X	+5.8X		+3.3X	+4.8X
ビタミン A (µg/g)	901.2	1016.7		-64%	-66%		-73%	-79%		-84%	-85%
ビタミン E (µg/g)	36.3	61.3		-42%	-		-73%	-68%		-84%	-92%
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
血液学的検査											
網赤血球数 (10 ⁹ /L)	204.4	154.4		-	-		+1.17X	+1.26X		+1.28X ¹	+1.28X
白血球数 (10 ³ /µL)	12.37	8.43		-	-		-	+1.42X ²		+1.22X ¹	+1.36X ²
好中球数 (10 ³ /µL)	1.97	0.96		+2.40X ³	+3.54X ³		+1.64X ³	+3.99X ³		+2.12X ³	+4.05X ³
単球数 (10 ³ /µL)	0.38	-		-	-		-	-		+1.39X ¹	-
凝固検査											
プロトロンビン時間 (sec)	16.3	15.5		-	+12.9% ²		-	+18.1% ³		+12.9% ²	+27.1% ³
血清生化学的検査											
AST (U/L)	114	95		+5.32X ³	+8.69X ³		+2.65X ³	+5.57X ³		+3.44X ³	+5.72X ³
ALT (U/L)	34	29		+7.85X ³	+10.4X ³		+3.59X ³	+4.72X ³		+5.21X ³	+4.86X ³

Subset B*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
アルカリフォスファターゼ (U/L)	97	63		+3.07X ³	+3.06X ³		+4.87X ³	+6.05X ³		+3.74X ³	+5.59X ³
グルコース (mg/dL)	112	108		-19% ²	-23% ³		-21% ²	-20% ³		-26% ³	-25% ³
コレステロール (mg/dL)	60	71		-8%	-28% ³		-20% ¹	-51% ³		-32% ³	-65% ³
トリグリセリド (mg/dL)	-	44		-	-36% ²		-	-32% ²		-	-48% ³
尿検査	-	-		-	-		-	-		-	-
尺骨計測	-	-		-	-		-	-		-	-
臓器重量 (%) ^{a, d}											
肝臓実重量 (g)	12.4330	6.9495		+44% ³	+81% ³		+33% ³	+79% ³		+37% ³	+82% ³
脾臓実重量 (g)	-	0.5697		-	+17% ²		-	+30% ³		-	+35% ³
卵巣実重量 (g)	-	0.0919		-	+21% ¹		-	+34% ²		-	+32% ²
副腎実重量 (g)	-	0.0642		-	+18% ²		-	+19% ²		-	+24% ³
腎臓実重量 (g)	-	1.6824		-	-		-	-		-	+11% ²
動物数	18	18		18	18		18	18		18	18
剖検											
肝臓 - 蒼白化	0	0		5	10		7	10		8	10
十二指腸 - 肥厚	0	0		3	1		7	9		8	12
空腸 - 肥厚	0	0		5	4		9	10		12	12
回腸 - 肥厚	0	0		0	0		3	0		1	7
肺 - 変色	0	0		0	0		0	0		1	4

Subset B*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
病理組織学的検査											
肝臓 - 肝細胞の空胞化	0	2		11	12		10	11		12	12
肝臓 - 単核細胞浸潤	8	4		11	11		10	10		12	12
小腸 - 上皮の空胞化	0	0		9	8		10	12		12	12
肺 - 肺胞組織球症	0	2		1	2		4	4		6	7
脾臓 - チモーゲン顆粒の減少	0	0		6	10		8	10		12	12
副腎 - 皮質肥大	-	0		-	4		-	4		-	6
腸間膜リンパ節 - 洞性赤血球増加症	1	0		2	1		4	3		9	6
回復性試験：											
評価動物数	6	6		6	6		6	6		6	6
死亡又は瀕死期屠殺	0	0		0	0		0	0		0	0
体重 (%) ^a (25日)	596.6	-		-	-		-11%	-		-10%	-
摂餌量 (%)	-	-		-	-		-	-		-	-
一般状態	-	-		-	-		-	-		-	-
機能検査											
後肢握力 (g)	933.5	-		-	-		-	-		-20% ¹	-
前肢握力 (g)	1377.8	-		-	-		-	-		-16%	-
評価動物数	6	6		6	6		6	6		6	6

Subset B*											
投与量 (mg/kg)	0 (対照)			3	0.5		6	1.5		12	3.5
	M	F									
自発運動	-	-		-	-		-	-		-	-
学習及び記憶	-	-		-	-		-	-		-	-
聴覚性驚愕反応	-	-		-	-		-	-		-	-
血液学的検査	-	-		-	-		-	-		-	-
凝固検査	-	-		-	-		-	-		-	-
血清生化学的検査	-	-		-	-		-	-		-	-
尿検査	-	-		-	-		-	-		-	-
臓器重量 (%) ^d											
卵巣 - 実重量 (g)	-	0.0738		-	-		-	-		-	+30%
剖検	-	-		-	-		-	-		-	-
病理組織学的検査											
肝臓 - 肝細胞の空胞化	0	0		0	0		1	0		1	4
肝臓 - 単核細胞浸潤	3	3		2	1		3	0		3	6
肺 - 肺胞組織球症	1	2		0	0		2	3		4	4

* Subset B ラットは試験期間中に基礎飼料のみを摂取した。

- : 特記すべき所見なし ; ¹ - p<0.05 ; ² - p<0.01 ; ³ - p<0.001 ; g - グラム ; X = 倍数の変化を示す。

^a 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%又は対照群との倍数の変化で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

^b 以下の動物が死亡状態で発見された。: 3 mg/kg/day 群の雄 1 例 (No. 6121、10 日)、6 mg/kg/day 群の雄 1 例 (No. 7143、10 日)及び 1.5 mg/kg/day 群の雌 1 例 (No. 7659、86 日)

^c 6 mg/kg/day 群の%の差は 1-11 日に基づき、12 mg/kg/day 群の%の差は 1-18 日に基づいている (対照群の平均値はそれぞれ 13.8 及び 20.5 g の値を用いた)。1.5 及び 3.5 mg/kg/day 群の%の差は 1-8 日に基づいている (対照群の平均値は 10.0 g の値を用いた)。

^d 実重量は表示した増減で対照群との差を示す。数値は実重量の差を%で示す。

16. 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、局所刺激性試験は実施していない。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、ロミタピドのヒトでの静脈内投与試験を支持する目的で、注射部位での局所刺激性を評価した（報告書番号■■-96035、■■-96036、■■-96041、■■-96209 及び■■-96331）。

17. その他の毒性試験

表 29 その他の毒性試験

被験物質：ロミタピド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
抗原性試験							
抗原性試験 モルモット Crj:Hartley	感作：			5M／群	モルモットの 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。	不適	■- 0740580
	強制経口投与	5回／週で 3週間	1 mg／動物				
	皮下投与	1回／週で 3週間	0.5 mg／動物				
	惹起：						
	静脈内投与	単回	1 mg／動物				
免疫毒性試験							
マクロファージ機能の評価： 食作用及び呼吸破裂ラット／ CrI:CD(SD)	強制経口投与	3ヵ月間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	10F	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。	適	AEGR-733PC0011

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
ラット連鎖球菌宿主抵抗性試験における評価 ラット／ CrI:CD(SD)	強制経口投与	88 日間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4.0	20F	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を確認するために試験を実施した。 AEGR-733PC0011 (マクロファージ機能の評価)の結果より、ロミタピドはマクロファージに影響を及ぼさなかったことから、本試験については投与 88 日に終了し、評価しなかった。	適	AEGR-733PC0012
毒性発現の機序に関する試験							
毒性検討試験 ラット／SD	強制経口投与	1 カ月間	0, 50 (ビタミン K 補給群と非補給群)	15M/15F	50 mg/kg ± ビタミン K 群：摂餌量、体重増加量、血清コレステロール、トリグリセリド及び総たん白の減少；心臓、腎臓、前立腺／精囊、卵巣及び子宮重量の減少；肝臓及び脾臓重量の増加が認められた。 ビタミン K 非補給群：出血による死亡 (8M/10F) を伴う明らかな毒性が認められた。 ビタミン K 補給群：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。	適	■-96016
胚・胎児発生検討試験 ラット／ CrI:CD(SD)BR VAF/Plus	強制経口投与	10 日間 (GD 6-15)	0, 5 (ビタミン補給群と非補給群)	8F	非経口によるビタミン補給によりロミタピドの母動物 (体重増加量の減少) 又は胎児 (吸収胚及び奇形) への毒性を抑制できなかった。	不適	■-96022

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
実験動物及びヒトの肺における MTP 発現 (マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト)	肺及び肝臓の組織サンプルは無処置の動物及びヒトより採取	NA	NA	NA	他の動物種に比較して、ラット肺の MTP レベルがより高いことを示した。	不適	■-91006534 6
AEGR-733PC0003 試験より得られたマウス肝臓の電子顕微鏡による評価 マウス／ CrI:CD-1(ICR)	AEGR-733PC 0003 試験より得られた致死性肝がんによる瀕死期屠殺したマウスの肝臓標本	NA	0, 45	5M	45 mg/kg 群：肝細胞の超微細構造の所見として、ペルオキシゾームの増殖、脂肪球及びリソソームの増加、粗面小胞体の小胞増加がみられた。	不適	AEGR-733PC0018
代謝物の毒性試験							
Ames 復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 (M1)	<i>In vitro</i>	46-50 時間	S-9 による代謝活性化ありの条件下で 100～5000 µg/plate S-9 による代謝活性化なしの条件下で 66.7～5000 µg/plate	NA	■-203215 (M1)は、Ames 復帰突然変異試験において、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。	適	■-17787-0-401R
牛角膜混濁度及び透過性試験 牛の摘出角膜 (M1)	<i>In vitro</i>	4 時間 (混濁) 1 時間 (透過性)	M1 の 20%MEM 溶液	NA	■-203215 (M1) は重度の眼刺激性を有することが示された。	適； 特定項目を除く ^a	A96BB27.35 0

動物種／ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一 群の動物 数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
その他の試験							
3ヵ月間強制経口 投与毒性検討試 験 (TK) ラット/ CrI:CD(SD)	強制経口投与	3ヵ月間	0, 0.01, 0.04, 0.15, 4	対照群 及び4 mg/kg 群: 65F、 その他 の群: 25F	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較して増加し、高用量4 mg/kgで最も明らかであった。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。肺組織へのリン脂質の蓄積は認められなかった。	適	AEGR- 733PC0008
6ヵ月間経口投与 毒性検討試験 ラット/SD	強制経口投与	6ヵ月間 3及び6ヵ月 間休薬	0, 2	24M/24F	6ヵ月間投与後：多数の臨床病理パラメータの変動がみられた。肝臓中ビタミンA及びE濃度の減少、肝臓重量の増加、肝臓の脂質性空胞化、亜急性炎症及び単細胞壊死がみられた。肺の組織球症がみられた。小腸における吸収上皮細胞の脂質性空胞化がみられた。 3ヵ月間休薬後：雌のみに肝臓中ビタミンA濃度の減少、肝臓に極く軽度の脂質空胞化及び軽度のマクロファージ浸潤並びに肺に軽度の組織球症がみられた。 6ヵ月間休薬後：雌のみに肝臓中ビタミンA濃度の減少及び肝臓に極く軽度のマクロファージ浸潤がみられた。	適； 特定項 目を b	■-97027

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別／一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
104 週間強制経口投与検討試験 ラット／ CrI:CD(SD)	強制経口投与	104 週間	雄：0, 1.7, 7.5 雌：0, 0.35, 2 ビタミン A、D、E あるいは K の補給あり又は補給なし。 (血漿及び肝臓中のビタミン A 及び E 濃度についてのみ測定)	30M/30F	試験終了時：ロミタピド投与群の肝臓中ビタミン A 及び E レベルは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。 ビタミン補給群は、死亡率、一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量に対して毒性学的影響を与えたとはいえられなかった。	不適	AEGR-733PC0004
反復混餌投与探索試験 ハムスター／ golden Syrian	経口投与／混餌 (標準飼料又は高脂肪飼料)	3 日間	0, 1, 3, 10	4 例／群	≥3 mg/kg：門脈周囲肝細胞に微小水泡形成 (脂質) がみられた。小腸細胞に脂質の蓄積がみられた。 標準飼料又は高脂肪飼料を与えた動物間で、これらの変化は同様であった。	不適	■■■■- May■■■■ ^a
		7、14 又は 21 日間	0, 1, 3, 6	4 例／群 ／各投与期間	用量依存的な肝臓及び小腸における脂質蓄積がみられた。 標準飼料又は高脂肪飼料を与えた動物間で、これらの変化は同様であった。		

NA：該当せず

^a 被験物質及び対照物質の含量測定は本試験では実施しなかった。

^b 肺及び肝臓中におけるロミタピド及びその代謝物濃度測定を除き GLP 下で実施した。