TABLE OF CONTENTS

略語一覧 4
1. まとめ 5
1.1. 単回投与毒性試験 9
1.2. 反復投与毒性試験 9
1.3. 遺伝毒性試験 12
1.4. がん原性試験 12
1.5. 生殖発生毒性試験 12
1.6. 局所刺激性試験 13
1.7. 不純物毒性試験 13
1.8. その他の毒性試験 13
2. 単回投与毒性試験 15
2.1. ラットを用いた静脈内ボーラス単回投与毒性試験 15
2.2. イヌを用いた静脈内ボーラス単回投与毒性試験 15
3. 反復投与毒性試験（TK 評価を含む） 17
3.1. ラットを用いた 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験（毒性予備試験） 17
3.2. ラットを用いた 4 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 18
3.3. ラットを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験 20
3.4. ラットを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験 21
3.5. ラットを用いた週 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験 22
3.6. ラットを用いた 26 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験 25
3.7. イヌを用いた 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験 27
3.8. イヌを用いた 4 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験 28
3.9. イヌを用いた 4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験 30
3.10. イヌを用いた 4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験 31
3.11. イヌを用いた薬物動態及び用量設定試験 31
3.12. イヌを用いた週 1 又は 2 回、1 時間静脈内持続注入による 4 週間反復投与毒性試験 33
3.13. イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間又は 24 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験 35
3.14. イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験（高用量試験） 36
3.15. イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験（低用量試験） 37
3.16. イヌを用いた週 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回投与反復投与毒性試験 39

4. 遺伝毒性試験 42
4.1. In vitro 試験 42
4.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験） 42
4.1.2. マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験 43
4.2. In vivo 試験 44
4.2.1. ラットを用いる骨髄小核試験 44
5. がん原性試験 45
6. 生殖発生毒性試験 46
6.1. 受胎能及び初期胚発生に関する試験 46
6.2. 胚・胎児発生に関する試験 46
6.2.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験） 46
6.2.2. ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験） 47
6.2.3. ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験） 48
6.3. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 48
7. 局所刺激性試験 49
7.1. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 49
7.2. 局所リンパ節試験（LLNA） 49
8. その他の毒性試験 51
8.1. 不純物の毒性試験 51
8.1.1. ラットを用いた単回投与毒性試験 51
8.1.2. ラットを用いた反復投与毒性試験 51
8.2. その他の試験 52
8.2.1. ラットを用いた単回経口投与試験（アップダウン法） 52
8.2.2. マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験 53
8.2.3. ヌードマウスを用いた反復投与毒性試験（循環器毒性） 54
8.2.4. In vitro 心毒性試験 55
8.2.5. In vitro 骨髄毒性試験 56
8.2.6. 未成熟雌ラットを用いた子宮への影響試験 56
8.2.7. 光毒性 57
8.2.8. 新規添加剤（PVP K17）の毒性 57
9. 考察及び結論 61
10. 参考文献 64

LIST OF TABLES

Table 1:　毒性試験一覧 6
Table 2:　TK パラメータ 26
Table 3:　ボーラス投与（1 日目）又は 1 時間持続注入（19 日目）の TK パラメータ（C_{max}） 33
Table 4:　ロミデプシンを週 1 回又は週 2 回の 1 時間静脈内持続注入により 4 週間にわたって反復投与したときの TK パラメータ（投与終了 2 分後の血中濃度） 34
Table 5:　妊娠 17 日のラットにおける TK パラメータ 48
Table 6:　ヌードマウス心毒性試験の用量及び投与レジメン 54
Table 7:　K17 の毒性試験の概要と結果（BASF 社データ） 59
Table 8:　大動物に PVP を静脈内投与した際の毒性試験の概要と結果 60

略語一覧

略　語	定　義
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
A/G	Albumin / globulin ratio　アルブミン／グロブリン比
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time　活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration　時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen　血中尿素窒素
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
C_{max}	Peak （maximum） plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
ECG	Electrocardiogram　心電図検査
EU MAA	European Marketing Authorization Application　EU における医薬品販売承認申請
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
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
Hb	Hemoglobin　ヘモグロビン
HCT	Hematocrit　ヘマトクリット
HDAC	Histone deacetylase　ヒストン脱アセチル化酵素
IC_{50}	Concentration of drug producing 50% inhibition　50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use　日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LDH	Lactate dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
MCH	Mean corpuscular hemoglobin　平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration　平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume　平均赤血球容積
MCP	Monocyte chemoattractant protein　単球走化性因子
MCSF	Macrophage colony stimulating factor　マクロファージコロニー刺激因子
MDC	Macrophage-derived chemokine　マクロファージ由来ケモカイン
MTD	Maximum tolerated dose　最大耐量
NA	Not applicable　該当データなし
NC	Not calculated　算出せず
NCE	Normochromatic erythrocytes　正染性赤血球数
ND	Not determined　測定せず
NDA	New Drug Application　新薬承認申請書
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level　無毒性量
PCE	Polychromatic erythrocytes　多染性赤血球
PLT	Platelet　血小板数
PT	Prothrombin time　プロトロンビン時間
PVP	Polyvinylpyrrolidone　ポリビニルピロリドン
RBC	Red blood cell　赤血球数
S9	Aroclor 1254-induced rat liver　アロクロール 1254 誘導ラット肝ホモジネート
TG	Triglyceride　トリグリセリド
TK	Toxicokinetics　トキシコキネティクス
t_{max}	Time to peak plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
WBC	White blood cell　白血球数
γ-GTP	Gamma-glutamyl trans ferase　ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ

1. まとめ

ロミデプシン（depsipeptide、Cyclic peptide、FK228、FR901228、NSC-630176、NSC-630176D）はがん遺伝子の機能を直接阻害する新規化合物のスクリーニングからみいだされたヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤である。ロミデプシンの毒性を評価するために主にラット及びイヌを用いて静脈内ボーラス投与及び静脈内持続注入による単回及び反復投与毒性試験を実施した。さらに、in vivo 及び in vitro 遺伝毒性試験、ラット胚・胎児発生毒性試験並びにその他の毒性試験を実施した。なお、「がん原性試験」、「受胎能及び初期胚発生に関する毒性試験」並びに「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」に関しては、本剤が進行がん患者の治療を目的とするために必要ないと判断した[抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（平成 22 年 6 月 4 日　薬食審査発 0604 第 1 号）]。また、光毒性試験は、ロミデプシンが波長 190～700 nm に吸収ピークを持たず、一般毒性試験において皮膚に光毒性を示唆する変化がみられなかったことから、「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日 薬食審査発 0521 第 1 号）に基づき不要と判断した。なお、製剤中に賦形剤として含まれる添加物（K17）は、これまで本邦において静脈内投与で使用された実績のない新添加物に該当することから、毒性評価を行った。

ロミデプシンで実施した毒性試験の一覧を Table 1 に示した。

Table 1:　毒性試験一覧

	試験の種類及び期間	投与スケジュール	動物種	GLP 適用	試験番号	添付資料
単回投与						
	静脈内ボーラス単回投与毒性試験	単回	ラット	適	GLR910291	4.2.3.1.1
	静脈内ボーラス単回投与毒性試験	単回	イヌ	適	GLR910294	4.2.3.1.2
反復投与毒性試験						
	2 週間反復静脈内ボーラス投与試験（予備試験）	2 週間連続投与	ラット	非	GLR910292	4.2.3.2.1
	4 週間反復静脈内ボーラス投与試験	4 週間連続投与	ラット	適	GLR910293	4.2.3.2.2
	反復間欠静脈内持続注入試験（予備試験）	4 日に 1 回、静脈内 4 時間持続注入で 3 回投与	ラット	適	[redacted]183-8000-XCI	4.2.3.2.3
	反復間欠静脈内持続注入試験	4 日に 1 回、静脈内 4 時間持続注入で 3 回投与	ラット	適	[redacted]184-8000-XCII	4.2.3.2.4
	3 週間反復間欠静脈内持続注入試験	7 日に 1 回、静脈内 4 時間持続注入で 3 回投与	ラット	適	GLR030561	4.2.3.2.5
	26 週間反復間欠静脈内ボーラス投与試験	月 3 回投与／1 週休薬で 26 週間（計 20 回投与）	ラット	適	501650	4.2.3.2.6
	2 週間反復静脈内ボーラス投与試験（予備試験）	2 週間連続投与	イヌ	非	GLR910295	4.2.3.2.7
	4 週間反復静脈内ボーラス投与試験	4 週間連続投与	イヌ	適	GLR910296	4.2.3.2.8
	4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与試験（予備試験）	週 1 回、又は 2 回静脈内ボーラスで 4 週間	イヌ	非	GLR910297	4.2.3.2.9
	4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与試験	週 2 回、静脈内ボーラス投与で 4 週間	イヌ	非	GLR910298	4.2.3.2.10
	薬物動態試験及び持続注入時間検討試験（予備試験）	30 秒ないし 4 分ボーラス及び 1 時間で静脈内持続注入、単回	イヌ	非	[redacted]2-6464-XCV	4.2.3.2.11
	4 週間反復間欠静脈持続注入試験（予備試験）	週 1 回又は 2 回、1 時間静脈内持続注入で 4 週間	イヌ	適	[redacted]3-6464-XCVI	4.2.3.2.12
	反復間欠静脈内持続注入試験（持続注入時間の影響）	4 日に 1 回、4 又は 24 時間静脈内持続注入で 3 回投与	イヌ	適	[redacted]318-8000-XXXVIII	4.2.3.2.13
	反復間欠静脈内持続注入試験（留置カテーテルの影響）	4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入で 3 回投与	イヌ	適	[redacted]63-8000-LX	4.2.3.2.14
	反復間欠静脈内持続注入試験	4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入で 3 回投与	イヌ	適	[redacted]660-8000-LXXVIII	4.2.3.2.15
	3 週間反復間欠静脈内持続注入試験	週 1 回、4 時間静脈内持続注入で 3 回投与	イヌ	適	GLR030590	4.2.3.2.16

	試験の種類及び期間	投与スケジュール	動物種	GLP 適用	試験番号	添付資料
遺伝毒性試験						
	細菌を用いる復帰変異原性試験（Ames 試験）	In vitro	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1537、TA1535、TA98） *E.coli* (WP2uvrA)	適	[redacted]25107	4.2.3.3.1.1
	マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験	In vitro	マウスリンフォーマ（L5178Y)細胞株	適	[redacted]25590	4.2.3.3.1.2
	骨髄小核試験	静脈内ボーラス投与	ラット	適	[redacted]25561	4.2.3.3.2.1
生殖発生毒性試験						
	胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6-16 日に連続静脈内ボーラス投与	ラット	適	[redacted]25115	4.2.3.5.2.1
	胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6-16 日に連続静脈内ボーラス投与	ラット	適	[redacted]25501	4.2.3.5.2.2
	胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6-17 日に連続静脈内ボーラス投与	ラット	適	ROMI-TOX-005	4.2.3.5.2.3
局所刺激性試験						
	皮膚刺激性試験	4 時間皮膚接触	ウサギ	適	[redacted]25564	4.2.3.6.1
	局所リンパ節試験	単回及び 3 日間連続で局所塗布	マウス	適	[redacted]25565	4.2.3.6.2
不純物の毒性試験						
	急性毒性試験	単回又は 2 回静脈内ボーラス投与	ラット	非	ROMI-TOX-001	4.2.3.7.6.1
	15 日間反復静脈内ボーラス投与試験	週 1 回、3 回静脈内ボーラス投与	ラット	適	ROMI-TOX-002	4.2.3.7.6.2
その他の毒性試験						
	単回経口投与試験	単回経口投与	ラット	適	[redacted]25566	4.2.3.7.7.1
	4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与試験	週 1 回又は 2 回ボーラス投与で 4 回投与	マウス	適	[redacted]653-6464-LXXXIX	4.2.3.7.7.2
	反復間欠投与試験（循環器毒性）	静脈内投与： 4 日に 1 回、3 回投与 5 日間連続投与 腹腔内投与： 4 日に 1 回、3 回投与 3 時間ごとに 1 回、1 日 8 回投与を 4 日に 1 回、3 回投与	マウス	非	[redacted]1145-6464-LXXX	4.2.3.7.7.3

	試験の種類及び期間	投与スケジュール	動物種	GLP 適用	試験番号	添付資料
	心毒性試験	In vitro	心筋細胞（ラット胎児、イヌ幼犬、不死化ヒト細胞株）	非	[redacted]362-8000-XLI	4.2.3.7.7.4
	骨髄毒性試験	In vitro	骨髄細胞（マウス、イヌ、ヒト）	非	Hipple CRC	4.2.3.7.7.5
	子宮への影響試験	生後 19-21 日に連続静脈内ボーラス投与	ラット	適	ROMI-TOX-003	4.2.3.7.7.6

1.1. 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 2 つの単回投与毒性試験を実施した。ラットでは、ロミデプシンの 0.7～5.1 mg/kg（4.2～30.6 mg/m^2）の範囲の 7 用量をボーラス静脈内投与による単回投与毒性で検討した。ロミデプシンに起因する死亡が 3.6 及び 5.1 mg/kg の用量で発現し、概略の致死量は、雄ラットでは 2.6～3.6 mg/kg、雌ラットでは 3.6 mg/kg と推定された（GLR910291）。イヌにロミデプシンを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg（それぞれ 0.2、2.0 及び 20 mg/m^2）の用量でボーラス静脈内投与（5 分未満）による単回投与毒性試験を実施した。死亡はみられなかったが、一般状態の変化の発現頻度及び重症度が 0.1～1.0 mg/kg で増加した。0.01 mg/kg では、一般状態の変化は認められなかった（GLR910294）。

1.2. 反復投与毒性試験

ラットを用いたボーラス及び静脈内持続注入による反復投与毒性試験を実施した。

ラットを用いたボーラス投与による反復投与毒性試験（GLR910292 及び GLR910293）では、ロミデプシンを 0.0032～1.0 mg/kg（0.0192～6.0 mg/m^2）の用量範囲で連日 2 週間又は 4 週間ボーラス静脈内投与を行った。最高用量（1.0 mg/kg）で 10 例中 4 例（雌雄各 2 例）が死亡し、1 例（雄）を一般状態悪化のため安楽死させた。特徴的な血液学的変化として、赤血球系パラメータ、PLT、WBC 及びリンパ球数の減少、分葉核好中球数の増加並びに PT 延長が認められた。観察された血液生化学的変化は、アルブミン減少、AST、LDH、γ-GTP、CK 及び総ビリルビンの増加並びに ALP、A/G 比、グルコース、コレステロール、TG、リン脂質、カリウム及び総タンパク質の減少であった。血液学的変化に関連した病理組織学的変化が脾臓、胸腺、肝臓及び骨髄に認められ、雌ラットでは 0.01 mg/kg 以上の用量でリンパ系、骨髄及び卵巣に変化が認められた。これらの結果からロミデプシンの無毒性量は、雌雄のラットのいずれにおいても 0.0032 mg/kg と推定された。

ラットを用いたボーラス投与による長期反復投与毒性試験（501650）は、ロミデプシン 0.1、0.33 及び 0.67/1.0 mg/kg（0.6～6.0 mg/m^2）の用量を週 1 回、3 週間静脈内ボーラス投与、1 週休薬のコースによる 26 週間間欠投与を行った。一般状態の変化は、高用量（0.67/1.0 mg/kg）でみられた尾（投与部位近傍）の乾燥、発赤、痂皮又は壊死性変化のみであった。体重及び摂餌量の減少が中及び高用量群で認められた。血液学的検査ではロミデプシンのすべての用量において、対照群と比較し PLT 及び WBC 並びに白血球分画絶対数の減少、網状赤血球数及び平均血小板容積に増加が認められた。これらの変化の多くは、最終投与後 2 週までに回復又は回復傾向がみられた。血液生化学的検査及び尿検査のいずれにおいても、ロミデプシン投与に関連した変化は認められなかった。臓器重量の変化として、胸腺及び卵巣の重量減少がすべての用量で、下垂体重量増加が中及び高用量で、子宮重量減少が高用量のみでみられた。剖検では、胸腺及び卵巣がしばしば縮小を示し、中及び高用量群では下垂体の腫大が認められた。投与に関連する病理組織学的所見は、これら 3 つの組織に加えて、骨髄、脾臓、肝臓、子宮、膣、乳腺及び精巣で観察された。骨髄では褐色色素の沈着を伴う骨髄細胞数の減少が中及び高用量群で認められ、卵巣萎縮、乳腺萎縮及びリンパ系組織の萎縮・壊死がすべての用量で認められた。その他病理組織学的所見は、中又は高用量群のみに認められた。このロミデプシンを 1 週 1 回 3 週間投与し、1 週休薬によるラット 26 週間間欠投与毒性試験では無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と推定された。

ラット用いた反復間欠静脈内持続注入試験では、ロミデプシンを 0.33、1.67 及び 3.3 mg/kg（1.98、10 及び 19.8 mg/m^2）の用量で 4 時間静脈内持続注入を 1、5 及び 9 日目に実施した。1.67 mg/kg の用量では 5～10 日目に 10 例中 7 例のラットが死亡又は一般状態悪化のため安楽死させ、3.3 mg/kg では 3～5 日目に 10 例全例が死亡又は一般状態悪化のため安楽死させた。投与部位の毒性（腫脹、壊死）は投薬群の方がより重度であったが、溶媒対照群を含むすべての群で認められた。骨髄細胞枯渇が用量制限毒性と考えられ、最大耐量は 0.33～1.67 mg/kg（1.98～10 mg/m^2）と判断された（[redacted]

[redacted]183- 8000- XCI）。さらに、生理食塩液で希釈した 0.1、1.0 及び 1.67 mg/kg（0.6、6.0 及び 10 mg/m^2）の用量を 4 時間静脈内持続注入した結果、1.67 mg/kg 群の 10 例中 2 例を一般状態悪化のため安楽死させた。0.1 mg/kg では、可逆的な骨髄抑制及びリンパ節における細胞枯渇が認められた。その他、すべての群で投与部位の病変（壊死）がみられ、その発現頻度及び重症度は投薬群の方が高かった（[redacted]184-8000-XCII）。

以上の試験結果を参考にして、ロミデプシン 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量で静脈内 4 時間持続注入を 1、8 及び 15 日に行った。1.0 mg/kg の用量で雄 11 例中 4 例、雌で 12 例中 5 例が、初回投与後 2～3 日に死亡した。ロミデプシンの 3 用量いずれにも、リンパ系及び造血系の変化が見られたことから、無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と推定された。最大耐量は雌雄いずれにおいても 0.3 mg/kg であった。ロミデプシン静脈内持続注入投与による体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の変化は可逆的であり、7 日間の各投与間隔又は 2 週間の休薬期間において、回復又は回復傾向を示した（GLR030561）。

イヌを用いたボーラス連続投与、間欠投与及び持続注入による静脈内反復投与毒性試験を実施した。

静脈内ボーラス投与による連日反復投与毒性試験（GLR910295 及び GLR910296）では、ロミデプシンを 0.0032～1.0 mg/kg（0.064～20 mg/m^2）の用量で 2 週間又は 4 週間にわたり連日静脈内ボーラス投与を行った。高用量群（1.0 mg/kg）では 6～9 日目に 3 例中 2 例の動物が死亡し、他の 1 例は一般状態が悪化したため安楽死させた。これらの動物では、一般状態の変化として、血液を含む又は含まない嘔吐、軟便・粘液便・水様便・赤褐色便、出血、口腔粘膜、結膜及び耳介の潮紅並びに自発運動の低下が認められた。体重及び摂餌量の減少が、すべてのロミデプシン投与群で用量に依存して認められた。血液学的検査では、中及び高用量群で、好中球数増加、リンパ球数、好酸球数及び単球数減少、網状赤血球数減少、フィブリノゲン増加並びに APTT の延長が認められた。血液生化学的検査では、総タンパク質、総コレステロール及び AST の増加並びに無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール及び鉄の減少が認められた。尿検査ではロミデプシンに関連する所見は認められなかった。剖検で認められた主な所見は、リンパ系並びに投与部位に認められ、これらの変化に加え、心臓、腎臓、肺、胆嚢及び消化管等の種々な臓器に暗赤色巣がみられた。病理組織学的検査では、すべてのロミデプシン投与群で骨髄の赤芽球減少、骨髄球／赤芽球比の顕著な増加が認められた。以上の結果より、すべての投与群でリンパ系の変性、壊死及び可染小体マクロファージ増加がみられたことから、4 週間連日投与による無毒性量は 0.0032 mg/kg 未満と推定された。

イヌを用いた間欠ボーラス投与毒性試験（GLR910297 及び GLR910298）では、ロミデプシンを 0.1～2.0 mg/kg（2.0～40 mg/m^2）の用量範囲で週 1 回又は 2 回のボーラス静脈内投与を 4 週間行った。連日静脈内投与試験と比較して、間欠投与では毒性の軽減が認められた（胸腺及びリンパ系にみられた変化を除く）。この所見により、イヌを用いた 1.0 mg/kg 以上の用量での週 2 回投与は忍容されることが示唆された。

イヌを用いた静脈内持続注入による反復投与毒性試験を実施した。投与方法を検討した試験（[redacted]2 6464 XCV）では、ロミデプシンを 0.5～2.0 mg/kg（10～40 mg/m^2）の用量でボーラス静脈内投与（橈側皮静脈）を行った。2.0 及び 1.0 mg/kg の用量で 2～8 日目に死亡が認められた。投与時間をボーラス投与から 4 分（10 mL/分）及び 1 時間（2 mL/kg/分）に延長したところ、毒性が軽減した。さらに用量設定試験（[redacted]3-6464-XCVI）では、0.5、1.0 又は 2.0 mg/kg（10、20 又は 40 mg/m^2）の用量での 1～1.5 時間静脈内持続注入（橈側皮静脈）を、週 1 回又は 2 回、4 週間にわたって実施した。試験中に死亡したのは週 2 回のスケジュールで投与した 2.0 mg/kg 群の 1 例のみ（31 日目）であったことから、観察された全身毒性は前の試験のボーラス投与時と比較して軽度であった。1.0 又は 2.0 mg/kg の用量で週 2 回投与したイヌにおいて、投与部位の局所的腫脹が認められた。ロミデプシンの静脈内持続注入の時間による薬物に関連した毒性及び局所刺激性変化への影響

をみる目的で、持続注入ロミデプシン、1.0 及び 2.0 mg/kg（20 及び 40 mg/m^2）の用量での 4 日に 1 回静脈内持続注入により、3 回投与した。その結果、2.0 mg/kg の用量での 4 時間又は 24 時間静脈内持続注入により、それぞれ 4 例中 1 例（4 日目）及び 4 例中 4 例（2 日目）が死亡した。4 時間静脈内持続注入の方が、24 時間持続注入と比較して、観察された毒性は軽度であった。用量制限毒性として消化管毒性（嘔吐及び血性下痢）及び投与部位の毒性がみられ、持続注入時間を問わずロミデプシン投与群の全用量でカテーテル部位の腫脹が認められた（[redacted]318-8000-XXXVIII）。ロミデプシンを 0.5 及び 1.0 mg/kg の用量で 4 日ごとに 4 時間静脈内持続注入により合計 3 回投与した試験（[redacted]63-8000-LX）では、嘔吐及び下痢は認められたが死亡例は認められず、WBC 増加に伴う好中球の増加、リンパ球減少、投与部位の肥厚及び胸腺の縮小が 0.5 及び 1.0 mg/kg 共に認められた。[redacted]660-8000-LXXVIII では、ロミデプシンのより低用量（0.05、0.1、0.5 又は 1.0 mg/kg）での 4 時間静脈内持続注入を 1、5 及び 9 日目に実施して毒性を検討した。イヌにおける最大耐量は 1.0 mg/kg（20 mg/m^2）であり、用量制限毒性は投与部位における薬物に関連した炎症及び／又は壊死であった。

以上の試験結果を参考として、ロミデプシンを 0.3 及び 1.0 mg/kg の用量で 4 時間静脈内持続注入により週 1 回、3 回投与した試験を実施した（GLR030590）。嘔吐、下痢等の一般状態の変化が認められたが死亡例は認められなかった。体重及び摂餌量の減少が初回投与後に認められたが 2 回目投与以降軽減した。血液学的検査で好中球及び PLT の増加、WBC 及び RBC の減少、網状赤血球の減少が、血液生化学的検査で総コレステロール、AST、LDH の増加、BUN 及び電解質の減少が認められ、高用量群では ALT 及び CK の増加も認められた。剖検所見では消化器系及び投与部位の変化が認められ、病理組織学的変化として、骨髄、リンパ系組織及び雄生殖器官の萎縮又は壊死、消化器系の炎症及び腎臓に変化が認められた。被験物質に関連した変化は 2 週間の休薬期間でほぼ回復を示した。以上の結果から無毒性量は 0.3 mg/kg 未満と推定された。

要約すると、静脈内ボーラス投与によるいずれの試験においても、リンパ球、分葉核好中球増加、単球、PLT の減少及び一過性の WBC の減少が認められたが、各投与の間に回復することが多かった。また、フィブリノゲンの増加が認められたが、各投与の間に回復は認められなかった。0.1 mg/kg を上回る用量で HCT、Hb 及び網状赤血球数の減少もみられたが、その多くは休薬期間中に正常に戻った。これらの変化は用量との関連性がみられ、用量の増加に伴って増加した。ラット及びイヌのいずれにおいても、血液学的パラメータは、概ねロミデプシンの各投与の間及び投与終了後に回復した。血液生化学的パラメータには、試験及び動物種間である程度の一貫性も認められた。血液生化学的検査では、ALT、AST、ALP 及びフィブリノゲンがしばしば増加した。イヌではコレステロール、CK 及び LDH の増加並びに BUN 及び電解質の減少もみられた。すべての血液生化学的変化は、休薬期間中に回復した。病理組織学的変化は脾臓、胸腺、肝臓及び骨髄に認められた。脾臓及び胸腺に認められた変化は、髄外造血増加及びリンパ系萎縮・壊死を示した。その他、生殖器及び消化管の変化はラット同様にイヌにも認められた。これらの肉眼及び病理組織学的所見の多くは、1～2 週間の休薬期間中に軽減した。

静脈内持続注入による試験では、ラットに 1.0 mg/kg 以上（6.0 mg/m^2 以上）の用量で 4 日ごと又は週 1 回、計 3 回 4 時間持続静脈内投与したところ、多くの場合、死亡又は一般状態の悪化により安楽死させた。高頻度にみられた毒性は投与部位の毒性、体重減少、WBC 減少、PLT 減少、骨髄細胞枯渇、リンパ節／リンパ球枯渇及び肝酵素上昇であった。血液学的検査においてリンパ球の軽度の減少が中及び高用量群で引き続きみられたが、いずれの毒性も回復した。リンパ球数、分葉核好中球数、単球数及び好酸球数を含む WBC の一過性の減少が、すべての用量でみられた。PLT の減少がみられたが、各投与の間に概ね回復した。HCT、Hb 及び網状赤血球数の減少もみられたが、休薬期間中に概ね正常に戻った。これらの変化には用量関連性がみられ、用量の増加に伴って増加し、0.1 mg/kg を上回る用量で認められた。血液生化学的検査では、一貫して ALT、AST、ALP 及びフィブリノゲンの増加がみられた。すべての血液生化学的変化は、休薬期間中に回復した。血液学的デ

ータに関連する病理組織学的変化が脾臓、胸腺、肝臓及び骨髄に認められた。以上の結果より、ラットにおける無毒性量は 0.10 mg/kg 未満と推定された。

イヌを用いた反復投与毒性試験では、検討したすべて又はほとんどの用量で、投与部位、骨髄、リンパ系組織、脾臓、腎臓、胃及び腸管の病理組織学的変化が認められた。これらの変化の多くは 2 週間の休薬期間後に回復した。これらの試験の一部において、ロミデプシンの 4 時間点滴静注を 4 日ごとに 3 回実施したときの最大耐量は約 1.0 mg/kg（20 mg/m^2）、無毒性量は 0.05 mg/kg 未満と推定された。イヌにおける、週 1 回、3 回投与した際の無毒性量は 0.3 mg/kg 未満と推定された。

ラット及びイヌの毒性試験の結果により、毒性は用量及び投与スケジュールに依存することが示唆された。より長い（4 時間）静脈内持続注入スケジュール及び間欠投与のときに毒性が最も弱かった。イヌにおける 1 mg/kg の用量をヒトにおける 12.7 mg/m^2 の用量と比較すると、C_{max} に基づく曝露量は同程度であった。

1.3. 遺伝毒性試験

ロミデプシンについて、標準的な遺伝毒性試験の組合せを実施した。ネズミチフス菌の 4 菌株及び大腸菌の 1 菌株を用いた復帰突然変異（Ames）試験では、ロミデプシンをジメチルスルホキシド（DMSO）の溶液として、本評価系における被験物質の溶解限度及びそれを上回る 5000 µg/プレートまでの濃度で検討したところ、いずれの菌株においても変異原性は認められなかった（[redacted]25107）。マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験では、ロミデプシンはマウスリンフォーマ L5178Y 細胞において 0.3 µg/mL までの濃度で極めて弱い遺伝毒性を示すことが示唆された。しかし、この変化は統計学的有意差があるものの、その程度は低かった。また、より高い濃度では細胞毒性がみられた（[redacted]25590）。ロミデプシンのラット小核試験では、ラットに最大耐量（雄は 1 mg/kg、雌は 3 mg/kg）を静脈内投与した結果、骨髄細胞に小核は誘導されなかった（[redacted]25561）。

1.4. がん原性試験

本剤は進行がん患者の治療を目的とするため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日薬食審査発 0604 第 1 号）にしたがって、がん原性試験は実施しなかった。

1.5. 生殖発生毒性試験

予備的な生殖発生毒性試験を、雌ラットを用いてロミデプシンを 0.0032、0.01、0.032 及び 0.1 mg/kg（0.6 mg/m^2）の用量で、妊娠 6 日から 16 日まで連日静脈内ボーラス投与した。その結果 0.1 及び 0.032 mg/kg で母動物への影響が、0.1mg/kg で胎児への影響が認められた（[redacted]25115）。予備試験の結果より、ロミデプシン 0.006、0.02 及び 0.06 mg/kg の用量で、妊娠 6 日から 16 日まで連日静脈内投与した。その結果、母動物の体重減少が 0.06 mg/kg 及び摂餌量減少が、0.06 及び 0.02 mg/kg で認められ、平均胎児体重減少が同じく認められた。しかしながら、その他に明らかな胎児毒性は認められなかった。本試験条件下における母動物及び胎児における無毒性量は 0.006 mg/kg と判断された。（[redacted]25501）。

ラットを用いた更なる胚・胎児発生に関する試験（ROMI-TOX-005）では、より高い用量 0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg を妊娠 6 日から 17 日まで投与した。0.5 mg/kg 群の 1 例が妊娠 18 日に死亡した。0.5 mg/kg 群の母動物でみられた一般状態の変化は、膣周囲付着物質（褐色又は赤色）、円背位、軽度、中等度又は重度の脱水、尾の腫脹、耳褪色、四肢褪色及び自発運動の低下であった。ロミデプシン 0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg の用量では、用量に依存して母動物の体重増加量及び摂餌量の減少並びに体重減少が、対照群と比較して認められた。妊娠子宮重量及び補正した妊娠 21 日の母動物体重

が、0.2 及び 0.5 mg/kg 群で減少した。片側又は両側腎の白色隆起部位が、0.5 mg/kg 群で認められた。発生の所見として、1 腹を除くすべての腹で全胚吸収が 0.5 mg/kg 群でみられ、早期吸収胚の増加が 0.2 mg/kg 群で認められた。胎児体重減少が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群でみられた。後肢捻転及び網膜褶曲の発現頻度の増加が 0.2 mg/kg 群で認められた。胎児骨化遅延（尾椎、中足骨及び／又は後肢趾骨）が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群でみられ、過剰胸部肋骨の発現頻度の増加が 0.5 mg/kg 群で認められた。

これらの結果より、ロミデプシンの母動物における無毒性量は 0.1 mg/kg 未満であり、胎児発生に関する無毒性量は 0.1 mg/kg（0.6 mg/m^2/；AUC_t：2.44 ng·h/mL）であった。特筆すべきこととして、低用量で毒性変化がみられたことから、ロミデプシンは器官発生期の胎児に有害作用を及ぼす可能性が示唆された。

1.6. 局所刺激性試験

局所刺激性試験では、ロミデプシンの遅延型接触過敏症誘発能及び本薬の急性皮膚刺激性及び感作能を評価した。ロミデプシンをマウスの耳介に局所適用した後、リンパ節への[^{3}H]-チミジンの取込みを測定したところ、本薬は 0.1%の局所濃度で感作性を有すると考えられ（[redacted]25565）、0.025～0.1%の用量範囲で用量反応関係が認められた。ロミデプシンをウサギの皮膚に局所適用したところ、刺激性は認められなかった（[redacted]25564）。イヌにロミデプシン及び溶媒を静脈内投与した翌日、ロミデプシン及び溶媒を皮内注射したところ、全例で浮腫及び紅斑がみられたことから、溶媒（9%エタノール／36%プロピレングリコール／55%生理食塩液）がこれらの皮膚感作性所見の原因であることが示唆された（[redacted]2-6464-XCV）。

1.7. 不純物毒性試験

ロミデプシンの不純物である、t-ブチルアルコール（TBA）を臨床投与レジメンに従ってラットに静脈内投与したときの毒性プロファイルを確認した（ROMI-TOX-002）。TBA を 5、50 及び 500 mg/kg/週の用量で 3 週間投与した。その結果、最高用量の 500 mg/kg/週を投与したときに一過性にみられた一般状態の変化は、行動変化（異常歩行、運動失調、活動性低下／亢進、全身衰弱、横臥位）、生理的変化（浅呼吸／努力性呼吸、呼吸数の増加又は減少、筋緊張の低下、部分閉眼及び脱水の疑い）、尿の変化又は尿関連の可能性がある変化（泌尿器／腹部の赤色被毛汚染、赤色尿、動物ケージ／受け皿における液状又は乾燥赤色物質）及び尾にみられたより持続的な変化（皮膚黒色化／青色化／白色化／赤色化、皮膚乾燥／痂皮／腫脹及び分泌物を伴う又は伴わない病変）であった。赤血球系パラメータ（RBC、HCT 及び Hb）の減少及びそれに伴う網状赤血球数増加が雌雄で認められた。WBC（主として好中球及び単球）の増加が雌雄にみられた。500 mg/kg/週でみられた病理組織学的所見により、投与部位の局所刺激性が示唆された。雄ラットでは、腎臓における $\alpha_{2\mu}$ グロブリンに一致する近位尿細管硝子滴の発現頻度及び重症度の増加が認められた。

無毒性量は 50 mg/kg/週（曝露量 300 mg/m^2/週に等しい）と推定された。したがって、ラットにおける TBA の無毒性量（mg/m^2 単位）は、可能性があるヒトへの最高曝露量の約 100 倍であることから、TBA は臨床上問題ないと考えられた。

1.8. その他の毒性試験

ロミデプシンのその他の毒性試験として、骨髄毒性、心毒性、循環器毒性、子宮への影響、光毒性、新規添加剤の毒性 を評価した。$CD2F_1$ マウス、イヌ及びヒトから採取した培養骨髄細胞におけるロミデプシンの毒性を検討したところ、IC_{50} はマウスで 1.0 nM、イヌで 0.35 nM 及びヒトで 0.03 nM であり培養細胞増殖抑制作用が認められた（Hipple CRC）。新生児ラット及びイヌの心筋細胞並びに不死化ヒト胎児心筋細胞株に 0.1～100 μM の濃度のロミデプシンを曝露したところ、細胞毒性及び LDH の遊離が認められた（[redacted]362-8000-XLI）。また、マウス in vivo 試験（[redacted]

[redacted]1145-6464-LXXX）において 0.2～8.0 mg/kg（0.6～24 mg/m^2）の用量範囲で 4 つの異なる投与スケジュールにより、一部の動物で LDH アイソザイムパターンに変動がみられたが、用量との関連はみられず動物間でばらつきがあったことから、これらの所見の意義は明らかでなかった。得られた限定的な血液生化学的検査及び病理組織学的検査の結果により、心臓への影響の可能性が示唆された。ロミデプシンの子宮への影響試験を、未成熟雌ラットを用いて実施した（ROMI-TOX-003）。ロミデプシンは子宮への影響試験において 0.4 mg/kg（実際の平均 1 日用量は 0.462 mg/kg）までの用量で影響を示さなかった。

ロミデプシン製造作業における安全性を担保する目的で、ラットを用いた単回経口投与毒性試験を実施した。その結果、17.5 mg/kg（105 mg/m^2）の用量での忍容性は良好であったが、55～550 mg/kg の用量では死亡及び一般状態の変化（姿勢への影響、よろめき歩行、振戦、不整呼吸及び立毛）が用量の増加に伴って観察され、投与後 2 日以内に消失した。ロミデプシン投与に関連する剖検所見として、胸腺の混濁及び暗色巣並びに肺の暗赤色化が認められた。ロミデプシンのラットにおける経口投与による概略の致死量は、55 mg/kg（330 mg/m^2）と推定された（[redacted]25566）。

雄マウスを用いた反復投与毒性試験（[redacted]653-6464-LXXXIX）では、3.6、5.3 及び 8.0 mg/kg（10.8、15.9 及び 24 mg/m^2）の用量での週 1 回又は 2 回の静脈内ボーラス（尾静脈）投与を 4 週間行った。いずれのスケジュール（週 1 回投与群で 10 例中 4 例及び週 2 回投与群で 10 例中 2 例）においても、高用量群で薬物に起因する死亡がみられた。多くは投与部位の局所的変化に関連する一般状態の変化の発現頻度が、ロミデプシンを週 2 回投与したマウスで増加した。投与部位の局所的変化に関連する多くの肉眼的及び病理組織学的変化もみられ、週 2 回投与群のマウスでは発現頻度及び重症度の増加が認められた。マウスでみられた毒性は、投与部位の炎症、骨髄における枯渇／過形成、脾臓の造血細胞増殖、脾臓／胸腺萎縮、肝臓の造血巣及び脂肪変性並びに精巣萎縮であった。精巣萎縮を除いて、いずれの毒性も投与終了後 2 週間以内に回復した。

ロミデプシンは 190～700 nm までのスペクトルデータから、光毒性の懸念がないことが確認された。なお、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても光毒性を示唆する皮膚の傷害は観察されず、ヒト臨床試験においても光毒性に起因すると考えられる皮膚の傷害は観察されていない。

ロミデプシンの製剤中に添加されている K17 は、これまで本邦において静脈内投与で使用された実績のない新添加物に該当する。毒性試験の結果から、 K17 に起因する安全性上の懸念として過敏症反応が推定される。しかし、ロミデプシン使用実態下での過敏症の副作用報告率は極めて低く、ロミデプシン投与によるベネフィットは潜在的なリスクを上回ると考えられる。

2. 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いたロミデプシンの静脈内ボーラス単回投与毒性試験を実施した。

2.1. ラットを用いた静脈内ボーラス単回投与毒性試験

［試験番号　GLR910291、添付資料　4.2.3.1.1、評価資料］

本試験ではロミデプシンをラットに単回静脈内ボーラス投与したときの急性毒性を評価した。ロミデプシンを、0（生理食塩液－陰性対照）、0（80%プロピレングリコール水溶液－溶媒対照）、0.7、1.0、1.4、1.9、2.6、3.6 及び 5.1 mg/kg の用量で、ラット（1 群雌雄各 5 例）に投与した。それぞれの動物に 5 mL/kg の投与容量及び 2 mL/分の速度で尾静脈内に投与した。

使用したラットは投与時に約 6 週齢で、体重は雄が 206～236 g、雌が 150～174 g であった。動物の一般状態の観察を、投与直後、投与の 5、15、30 及び 60 分後並びに 2、3、4 及び 6 時間後に実施し、その後、投与 14 日後まで 1 日 2 回行った。体重測定を投与前並びに投与の 1、3、5、7、11 及び 14 日後に行った。投与 14 日後の観察終了後に剖検を行った。観察期間中に死亡した動物については、できるだけ早く剖検を行った。

5.1 mg/kg 群では雄 5 例中 5 例及び雌 5 例中 4 例が、3.6 mg/kg 群でも雄 5 例中 5 例及び雌 5 例中 1 例が観察期間中に死亡した。これらの死亡の多くは投与翌日にみられた。2 例の動物（0.7 mg/kg 群の 1 例及び 3.6 mg/kg 群の 1 例）は投与後 10 分以内に死亡した。0.7 mg/kg 群では雄 1 例が死亡したが、1.0～2.6 mg/kg の投与群では死亡が認められなかった。

ロミデプシン投与群において、血尿、運動性低下、腹臥位、強直性痙攣、呼吸数減少、正向反射消失、振戦、よろめき歩行、頻呼吸、立毛及び不整呼吸が認められた。一般状態の変化の多くは投与後 2 日以内に消失した。投与の 2 日以上後に発現した一般状態の変化として、尾の暗赤色化又は黒色化、尾端喪失及び脱毛が認められた。溶媒対照群にみられた一般状態の変化は、運動性低下、腹臥位、頻呼吸及び血尿等であった。これらの所見より、投与群でみられた一般状態の変化のほとんどは溶媒に起因するものと考えられた。陰性対照群では異常な変化は認められなかった。

すべての投与群で投与後 5 日間に一過性の体重減少がみられたが、その後陰性対照群と同様に増加した。

投与後間もなく死亡した 2 例の動物では、剖検で異常所見はみられなかった。投与翌日に死亡した動物のほぼ全例に共通してみられた所見は、胸腺の白濁及び暗赤色斑並びに肺の暗色化であった。観察期間終了後まで生存した動物では、5.1 mg/kg 群の雌 1 例で胸腺の白色斑、脾臓表面の変色及び尾の変色がみられ、1.4 mg/kg 群の雌 1 例で胸腺実質の白濁、胸腺の微小白色巣、腺胃のびまん性点状出血及び尾端喪失を伴う尾の変色が散発的に認められた。これらの結果に基づき、概略の致死量は雄ラットで 2.6～3.6 mg/kg、雌ラットで 3.6 mg/kg と推定された。

2.2. イヌを用いた静脈内ボーラス単回投与毒性試験

［試験番号　GLR910294、　添付資料　4.2.3.1.2、　評価資料］

本試験ではロミデプシンをイヌに単回静脈内にボーラス投与したときの急性毒性を評価した。ロミデプシンを 0（生理食塩液で希釈した 80%プロピレングリコール／20%エタノール－溶媒対照）、0.01、0.1 及び 1.0 mg/kg の用量で、イヌ（1 群雌雄各 1 例）に投与した。それぞれの動物に 4 mL/kg の投与容量及び 10 mL/分の速度で静脈内に投与した。

雌雄のイヌは投与開始時に約 6 ヵ月齢で、体重は雄が 8.3～9.95 kg、雌が 7.75～8.7 kg であった。イヌの一般状態の観察を投与後 6 時間行い、その後、試験終了まで 1 日 2 回実施した。体重測定は、投与前並びに投与の 1、2、3、4、5、6、7、9、11 及び 14 日後の給餌前に行った。摂餌量は毎日測

定した。体温及び心拍数の測定を、投与前、投与 6 時間後並びに投与の 1、2、4、7、11 及び 14 日後の給餌前に行った。血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査を、投与前並びに投与の 1、4、7 及び 14 日後に実施した。投与の 2 週間後に動物を剖検し、臓器重量測定を肺（気管支を含む）、肝臓（胆汁を排出した胆嚢を含む）、心臓、膵臓、腎臓及び胸腺（肉眼的異常がみられた 2 例のみ）について実施した。重量測定した臓器及び他の一部の組織・臓器について、病理組織学的検査を実施した。

本試験では観察期間中に死亡例は認められなかった。一般状態の変化の発現頻度及び重症度が用量の増加に伴って増加した。0.01 mg/kg 群では一般状態の変化はみられず、溶媒対照群では嘔吐及び軟便がみられたのみであった。0.1 mg/kg 群の雄では舌なめずり、自発運動の低下、流涙、鼻端乾燥及び嘔吐が投与後にみられ、雌では流涙のみが認められた。1.0 mg/kg 群の雄では振戦、不規則心拍数、頻呼吸及び体温の低下が投与中にみられたのに対し、雌では振戦及び体温の低下が認められた。1.0 mg/kg 群の雌雄動物では一方又は両方の動物で、投与後の 2 日間に自発運動の低下、眼粘膜うっ血、嘔吐、不整呼吸、咳嗽及び流涎がみられた。雄では投与の 10～13 日後に軟便も認められた。

0.1 及び 1.0 mg/kg 群で投与翌日に体温上昇がみられた。いずれの投与群にも心拍数の異常はみられなかったが、1.0 mg/kg 群では投与中のみにおいて不規則な心拍数が認められた。0.1 mg/kg 群の雌及び 1.0 mg/kg 群の雌雄で体重及び摂餌量の減少が投与後数日間にみられたが、その後は正常であった。投与 10 日後にみられた 0.1 mg/kg 群の雄における摂餌量の減少は、ロミデプシンに起因するものではないと考えられた。

血液学的変化は 1.0 mg/kg 群で投与 1 日後にみられた WBC 及びリンパ球数相値の減少並びに 0.1 mg/kg の雌では投与 1 日後にみられたリンパ球数相対値の減少のみであった。血液生化学的変化は、0.1 mg/kg 群の雌における投与 1 日後だけにごく軽度のリン脂質増加が認められた。この変化は 1.0 mg/kg 群の雌にも認められた。1.0 mg/kg 群ではさらに AST、グルコース及び総コレステロール（雌のみ）の増加並びにカルシウム、カリウム及び BUN（雄のみ）の減少も認められた。他の少数の変化はいずれもロミデプシン群及び溶媒対照群のいずれにおいてもみられたことから、ロミデプシンに起因するものではなく溶媒に起因するものと考えられた。

ロミデプシンに起因すると考えられる肉眼的所見は、1.0 mg/kg 群の雄及び 0.1 mg/kg 群の雌における胸腺萎縮のみであった。この所見に伴って、0.1 mg/kg 群の雌及び 1.0 mg/kg 群の雄で絶対胸腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、上記の肉眼的異常がみられた動物で、胸腺皮質リンパ球の減少が認められた。

以上、イヌにロミデプシンを単回静脈内投与したときの無毒性量は 0.01 mg/kg であった。0.1 及び 1.0 mg/kg の用量で毒性変化がみられたが、イヌにおける最大耐量（MTD）は 1.0 mg/kg 超（20 mg/m^2 超）と推定された。

3. 反復投与毒性試験（TK 評価を含む）

ラット及びイヌを用いたロミデプシンの静脈内ボーラス又は持続注入による反復投与毒性試験を実施した。

3.1. ラットを用いた 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験（毒性予備試験）

［試験番号　GLR910292、添付資料　4.2.3.2.1、参考資料］

本試験ではロミデプシンをラットに静脈内ボーラス投与したときの毒性を評価した。雌雄各 5 例のラットにロミデプシンを 0（生理食塩液）、0.1、0.32 及び 1.0 mg/kg の用量で各個体 5 mL/kg の投与容量により、連日 2 週間反復尾静脈内投与した。

ラットは投与開始時に 6 週齢で、体重範囲は雄が 224～262 g、雌が 156～195 g であった。動物の一般状態の観察を、毎日投与前及び投与後に実施した。体重測定は、投与開始前、投与期間中の週 2 回及び剖検前に実施した。摂餌量は投与期間中に週 2 回測定した。最終投与翌日にすべての動物から血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。最終投与翌日に動物を剖検し、肝臓、腎臓、胸腺及び脾臓の重量を測定した。これらの組織に加えて、骨髄及び剖検時に肉眼所見がみられた器官及び組織について、病理組織学的検査を行った。

1.0 mg/kg 群の雄 5 例中 2 例が、投与 9 及び 11 日目にそれぞれ死亡した。雄 1 例が 11 日目に著しい一般状態の悪化を示したため安楽死させた。雌 2 例がそれぞれ 12 及び 15 日目に死亡した。他の投与群では観察期間中の死亡は認められなかった。

1.0 mg/kg 群では、一般状態の変化として、自発運動の低下、脱毛及び軟便による肛門周囲の被毛汚れが認められた。他の投与群では一般状態の変化はみられなかった。体重増加量及び摂餌量はいずれも用量に依存して減少した。

血液学的検査では、雌雄のいずれにおいても、HCT、Hb、RBC、WBC、リンパ球数、PLT、MCV 及び MCH（雄のみ）が用量に依存して減少し、単球数、分葉核好中球数及び MCHC の用量依存的な増加が、ロミデプシン投与群の雌雄でみられた。血液生化学的検査では総タンパク質（雄及び中用量群の雌のみ）、アルブミン（雄のみ）、A/G（雌雄）、グルコース（雌のみ）、鉄（雌のみ）、コレステロール（雌雄）及び TG（雄及び低用量の雌のみ）の用量に依存して減少し、また、AST、LDH 及び γ-GTP は雌雄のいずれにおいても用量に依存して増加した。

剖検時に、0.1 mg/kg 群では毒性所見は認められなかった。0.32 mg/kg における唯一の肉眼所見は、雌 5 例中 3 例における卵巣暗赤色化であった。1.0 mg/kg 群では、ロミデプシン投与に関連すると考えられる肉眼所見として、肝臓及び腎臓の白色斑、胸腺の淡黄白色化、胃、小腸及び肺の赤色斑並びに精巣及び副腎の暗赤色化が観察された。

病理組織学的検査では以下の変化がみられた。

肝臓：1.0mg/kg で肝細胞巣状壊死、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤、髄外造血が雌雄に、胆管過形成及び巣状肝細胞壊死が雄に認められた。巣状肝細胞壊死は雌 0.1 mg/kg にも認められた。髄外造血が 0.32 mg/kg 群雄にも認められた。

脾臓：髄外造血が雌雄 0.1 mg/kg 以上に、リンパ球変性が 0.1 及び 0.32 mg/kg 群にみられ、白脾髄退縮が雌 0.32 mg/kg 及び 1.0 mg/kg の雌雄に認められた。

胸腺：リンパ球変性・壊死が 0.1 mg/kg 以上の雌雄に、萎縮が雌雄の 0.1 及び 0.32 mg/kg 群、又雌 1.0 mg/kg にみられ、間質炎症性細胞浸潤が 0.1 及び 0.32 mg/kg 群の雄に認められた。

骨髄：骨過形成が 0.32 mg/kg の雌雄、並びに骨髄発育不全及び細胞変性が、雄 0.32 及び 1.0 mg/kg 群の雌雄にみられた。

以上、ロミデプシンを 2 週間反復静脈内投与したところ、すべての用量で毒性変化が認められた。ラットにみられた特徴的な変化は、赤血球パラメータ、PLT、リンパ球数、アルブミン及びコレステロールの減少並びに AST 及び γ-GTP の増加であった。血液学的データに関連した病理組織学的変化が脾臓、胸腺、肝臓及び骨髄に認められた。これらの所見により、主要な毒性標的臓器は血液系と考えられた。

3.2. ラットを用いた 4 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

［試験番号　GLR910293、添付資料　4.2.3.2.2、参考資料］

本試験ではロミデプシンをラットに 4 週間反復静脈内ボーラス投与したときの毒性を評価するとともに、2 及び 4 週間の休薬期間における毒性変化の回復性を評価した。1 群雌雄各 12 例のラットに、ロミデプシンを 0、0.0032、0.010、0.032 及び 0.10 mg/kg の用量で 4 週間反復静脈内ボーラス投与した。0、0.032 及び 0.10 mg/kg 群については、2 及び 4 週間の休薬による回復性を評価するため、別に 1 群雌雄各 12 例の動物にも投与した。それぞれの動物に 5 mL/kg の投与容量及び 2 mL/分の投与速度で尾静脈内に投与した。溶媒は生理食塩液とした。本試験におけるロミデプシンの用量は、先に実施したラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（GLR910292）の結果より、血液学的及び病理組織学的パラメータに変化が認められると予測される 0.10 mg/kg を最高用量と設定した。

投与開始時にラットは 6 週齢で、体重範囲は雄が 189～229 g、雌が 129～175 g であった。動物の一般状態の観察を、毎日投与前及び投与後並びに夕方に実施し、休薬期間中は 1 日 1 回実施した。体重測定は、投与開始前、投与期間中及び休薬期間中を通して週 2 回及び剖検前に実施した。摂餌量は投与期間中及び休薬期間中を通して週 2 回測定した。眼科学的検査を、全例について投与開始前、投与期間終了時、休薬期間の 2 週目及び休薬期間終了時に行った。最終投与翌日、休薬期間の 2 週目及び休薬期間終了時に、全例から血液を採取し血液学的及び血液生化学的検査を実施した。各群の雌雄各 6 例について、投与 4 週目、休薬 2 週目及び休薬期間終了時に尿を採取し、尿検査を実施した。

最終投与翌日に各群の雌雄各 12 例を又最終投与の 2 週間後及び 4 週間後に対照群、0.032 mg/kg 群及び 0.10 mg/kg 群の雌雄各 6 例の剖検を行うとともに種々の臓器の重量を測定した。すべての群について剖検時に組織・臓器を採取し、対照群及び最高用量（0.10 mg/kg）群については、採取したすべての組織及び臓器について病理組織学的検査を実施した。また、その他の群については、少数の標準的な組織・臓器、肉眼的異常がみられたすべての組織・臓器、下垂体、副腎及び唾液腺並びに精巣及び卵巣について、病理組織学的検査を行った。対照群及び最高用量群の雌雄各 2 例から採取した肝臓及び腎臓については、電子顕微鏡検査も実施した。

ロミデプシン投与による死亡例は認められなかった。0.032 mg/kg 群の雄 1 例が 11 日目の投与後に死亡したが、死亡例の剖検結果から明らかに投与過誤によるものであった。投与期間中及び休薬期間中において、ロミデプシン投与に関連すると考えられる一般状態の異常な変化は認められなかった。0.10 mg/kg 群の雌雄で体重増加量減少がみられ、総体重増加量の減少は 0.032 mg/kg 群の雄及び 0.10 mg/kg の雌雄に認められた。体重増加量減少は、休薬期間の最初の 2 週間にも引き続き認められた。摂餌量の減少も、0.032 及び 0.10 mg/kg 群の雌雄において主に投与期間中にみられたが、休薬期間の初期にもある程度認められた。

眼科学的検査では異常は認められなかった。

投与期間終了時における血液学的所見として、雄では、WBC 減少が 0.010 mg/kg/以上で、HCT 及びリンパ球数相対値の減少、分葉核好中球数相対値の増加が 0.032 mg/kg 以上で、Hb、MCH 及び MCV の減少並びに PT 延長が 0.10 mg/kg でみられ、雌では、WBC 及び PLT の減少が 0.032 mg/kg 以上で、Hb、MCH、MCV 及びリンパ球数相対値の減少並びに分葉核好中球数増加及び PT 時間の延長が 0.1 mg/kg で認められた。2 週間の休薬期間終了時に引き続きみられたのは、0.032 又は

0.1 mg/kg 群の雌における MCH 減少並びに 0.1 mg/kg 群の雌における MCV の減少のみであった。4 週間の休薬期間終了時に引き続きみられたのは、0.1 mg/kg 群の雌における MCV の減少のみであった。

投与期間終了時における血液生化学的変化として、雄ではアルブミンの減少が 0.010 mg/kg 以上で、AST 及び LDH の増加が 0.032 mg/kg 以上で、γ-GTP、CK 及び総ビリルビンの増加並びに ALP、A/G、グルコース、コレステロール、TG、リン脂質、カリウムの減少が 0.10 mg/kg で、総タンパク質の減少が 0.032 mg/kg でそれぞれ認められた。雌における投与期間終了時の血液生化学的変化として、γ-GTP の増加が 0.010 mg/kg 以上で、AST 増加及びアルブミン減少が 0.032 mg/kg 以上で、総タンパク質減少が 0.032 mg/kg で、LDH、CK 及び総ビリルビンの増加並びに TG 減少が 0.10 mg/kg で、それぞれ認められた。2 週間の休薬期間後には、A/G の増加が 0.032 mg/kg 以上の群の雄で、グルコースの増加が 0.032 mg/kg 以上の群の雌で、コレステロール増加が 0.10 mg/kg 群の雌で、それぞれ認められた。4 週間の休薬期間終了時には、クレアチニンの減少が 0.10 mg/kg 群の雄で、コレステロール及びアルブミンの増加が 0.10 mg/kg 群の雌で、それぞれ認められた。

尿検査では、尿量増加及び尿比重低下が 0.10 mg/kg 群の雌雄に、軽度から中等度の潜血陽性が 0.032 mg/kg 以上の群の雄に、重度の陽性が 0.10 mg/kg 群の 6 例中 1 例の動物に認められた。2 週間の休薬期間終了時に、0.10 mg/kg 群の雄 6 例中 1 例で軽度の潜血陽性がみられた。4 週間の休薬期間終了時には、異常な尿検査所見は認められなかった。

投与期間終了時の剖検所見として、胸腺実質の白濁、脾臓の軽度の腫大及び脾臓表面上の白斑散在が 0.10 mg/kg 群の雌雄に観察され、卵巣の萎縮及び卵胞不明瞭が 0.10 mg/kg 群の雌に認められた。2 週間の休薬期間終了時には、0.10 mg/kg 群における脾臓及び卵巣の所見が少なくとも一部の動物で引き続き観察され、4 週間の休薬期間終了時には、卵巣の所見及び脾臓の軽度の腫大が、再び一部の動物で認められた。

投与期間終了時のロミデプシン投与に関連すると考えられる絶対又は相対臓器重量の変化として、副腎の重量減少が 0.010 mg/kg 以上の群の雄及び 0.032 mg/kg 以上の群の雌に、唾液腺の重量減少が 0.032 mg/kg 以上の群の雌雄に、胸腺の重量減少が 0.032 mg/kg 以上の群の雄及び 0.10 mg/kg 群の雌に、脾臓の重量増加が 0.10mg/kg 群の雌雄に、それぞれ認められた。2 週間の休薬期間終了時のロミデプシンの投与に関連したと考えられる絶対又は相対臓器重量の変化として、唾液腺及び副腎の重量減少並びに脾臓の重量増加が 0.10 mg/kg 群の雄に、唾液腺の重量減少が 0.032 mg/kg 以上の群の雌に、卵巣の重量減少が 0.10 mg/kg 群の雌に、それぞれ認められた。4 週間の休薬期間終了時のロミデプシンの投与に関連したと考えられる絶対又は相対臓器重量の変化として、脾臓の重量増加が 0.10 mg/kg 群の雄に、卵巣の重量減少並びに下垂体及び腎臓の重量増加が 0.10 mg/kg 群の雌に、それぞれ認められた。

投与期間終了時の剖検例の病理組織学的検査において、ロミデプシンに起因すると考えられる所見が、脾臓、胸腺、下顎及び腸間膜リンパ節、消化管粘膜下リンパ節、骨髄並びに卵巣に認められた。特に 0.10 mg/kg の用量では、脾臓でリンパ球の軽度から中等度の変性及び壊死、可染小体マクロファージの軽度の増加並びに軽度から中等度の髄外造血増加がみられた。リンパ球及びマクロファージの変化は、0.032 mg/kg 群の一部の動物にも認められた。胸腺では、0.032 及び 0.10 mg/kg 群において均質な核を有し可染小体を伴ったリンパ球の軽度から中等度の変性及び壊死がみられた。可染小体マクロファージは用量に依存して増加し、0.010 mg/kg 群の少数例で最初に認められた。リンパ節では、軽度から中等度のリンパ球の変性及び壊死が、0.032 mg/kg 以上の群の大部分の動物でみられた。可染小体マクロファージの増加が 0.010 mg/kg 以上の群の雄及び 0.032 mg/kg 以上の群の雌に認められた。同様の変化が消化管の粘膜下リンパ節にみられたが、最高用量である 0.10 mg/kg 群の少数例においてのみであった。骨髄では、軽度のリンパ球の変性及び壊死が 0.010 mg/kg 群の少数例の雌にみられ、0.10mg/kg 群あるいは最高用量群の雌雄ではより高頻度に認められた。卵巣で

は、未成熟卵胞及び黄体小型化を伴う軽度から中等度の成熟抑制が、0.10 mg/kg 群の雌全例でみられた。その他の所見は、ロミデプシン投与に関連しない変化と考えられた。

2 及び 4 週間の休薬期間終了時には、0.10 mg/kg 群の雌ほぼ全例で軽度から中等度の卵巣の成熟抑制がみられた。 投与期間終了時にみられた他の所見は、全体として 2 及び 4 週間の休薬期間終了時には認められなかった。

要約すると、ロミデプシンの 0.010 mg/kg 以上の用量において、リンパ系、骨髄及び雌ラットの卵巣に変化が認められ、無毒性量は、雌雄のラットのいずれにおいても 0.0032 mg/kg と推定された。

3.3. ラットを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験

［試験番号 [redacted]183-8000-XCI、添付資料　4.2.3.2.3、評価資料］

本試験ではロミデプシンをラットに 4 日に 1 回の 4 時間静脈内持続注入により合計 3 回投与したときの毒性及びその回復性を評価した。副次的目的は、ロミデプシンの頸静脈内持続注入により誘発される局所変化を評価することであった。1 群 10 例の雄のラットに、ロミデプシンを 0、0.33、1.67 及び 3.3 mg/kg の用量で投与した。それぞれの投与は、外科的に挿入した頸静脈カニューレから 3.3 mL/kg/時間の速度での 4 時間の静脈内持続注入により実施した。溶媒として 56.8%のエタノール／プロピレングリコール（1:4）及び 43.2%の生理食塩液を使用した。本試験で使用した用量及び投与方法は、ロミデプシンのイヌを用いた反復投与毒性試験（[redacted]660-8000-LXXVIII）で得られた結果（血管及び血管周囲組織における局所刺激作用）に基づいた。

ラットは投与開始時 13～14 週齢で、体重範囲は 192～258 g であった。低及び高用量群の投与時期と中用量群の投与時期が離れていたことから、2 つの溶媒対照群を設定した。動物の生死の確認を 1 日 2 回行い、一般状態の観察を 31 日目まで 1 日 1 回以上実施した。体重測定は投与開始前、1、5、9、11、15、19、23 及び 26 日目並びに剖検前に行った。全例について初回投与前、3、7、11 及び 23 日目並びに剖検前に血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。尿の色調変化又は泌尿生殖器への分泌物付着がみられた場合に採尿を行った。

3 回目（最終）投与の 2 日後である 11 日目に、各群の 5 例のラットを剖検した。各群の他の 5 例については、最終投与 22 日後の 31 日目に剖検した。それぞれの剖検時にすべての投与群から組織及び臓器を採取して、病理組織学的検査を実施した。

観察期間中に、3.3 mg/kg 群の 10 例中 3 例のラットで 3 日目又は 4 日目に死亡が発見され、残りの 10 例中 7 例は一般状態の悪化により、4 日目又は 5 日目に安楽死させた。1.67 mg/kg 群では 10 例中 3 例は 6 日目又は 9 日目に一般状態の悪化により安楽死させ、10 例中 4 例で 5、6 又は 10 日目に死亡が発見された。ロミデプシンに関連した一般状態の変化の多くは、1.67 及び 3.3 mg/kg 群で 5 日目から 11 日目に観察された。これらの投与群の一部の動物において剖検の 1～3 日前にカテーテル留置部位に隣接する部位（顔面、頸部及び前肢など）でみられた腫脹は、ロミデプシンに起因するものと考えられた。その他の一般状態の変化として、毛づくろいの減少、削痩、円背位、活動性低下、努力性呼吸、眼球陥入、斜視眼、眼分泌物、冷触感又は温触感、泌尿生殖器分泌物及び虚脱が認められた。これらの一般状態の悪化はロミデプシンに起因するものと考えられた。溶媒対照群を含むすべての群で体重が減少し、さらにロミデプシン投与群の 5 日目又は 11 日目では、対照群より低値を示した。

血液学的検査では、3 及び 11 日目に検討したロミデプシンのすべての投与群で、用量に関連した WBC、リンパ球数、分節核好中球数、単球数及び好酸球数の減少が認められた。23 日目には、リンパ球数の減少が継続し認められたが、低用量（0.33 mg/kg）群におけるこれらのパラメータはいずれも正常範囲内の値を示した。RBC、HCT、Hb、PLT 及び網状赤血球数の減少並びに有核赤血球数の増加が、すべてのロミデプシン投与群で 3～11 日目に認められた。しかし、23 日目には、低用量

（0.33 mg/kg）群に生物学的意義のある変化は認められなかった。赤血球の好塩基性斑点が、3 及び 11 日目に、いずれのロミデプシン投与群においても認められた。

血液生化学的検査では、ALP、AST、ALT 及びフィブリノゲンの増加が、3 及び 11 日目にすべてのロミデプシン投与群でみられた。BUN の増加も 0.33 及び 1.67 mg/kg 群で 11 日目にみられ、6 日目及び 9 日目に一般状態の悪化により安楽死させた 1.67 mg/kg 群のラットでも軽度の増加が認められた。23 及び 31 日目の生存例では、生物学的意義のある血液生化学的検査値の変化は認められなかった。

11 日目以前に剖検された動物に認められたロミデプシン投与に起因すると考えられた病理組織学的所見は、骨髄における種々の造血細胞の枯渇、リンパ節、脾臓及び胸腺におけるリンパ系細胞の枯渇及び壊死、胸腺浮腫、皮下組織（注射部位）の炎症並びに血管（注射部位）の壊死であった。リンパ節、脾臓、胸腺及び投与部位血管の病変がすべてのロミデプシン投与群でみられたが、骨髄及び皮下組織の病変は中及び高用量群（1.67 及び 3.3 mg/kg 群）のみで認められた。31 日目の剖検時に 0.33 mg/kg 群の生存例でみられた唯一のロミデプシンに関連する病変は、軽度のリンパ球数減少及び血管壊死であった。

以上、1、5 及び 9 日目に 4 時間点滴静注した ロミデプシンの最大耐量は、0.33 mg/kg/回以上、1.67 mg/kg/回未満であった。骨髄への毒性は用量制限毒性と考えられた。

3.4. ラットを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験

［試験番号 [redacted]184-8000-XCII、添付資料　4.2.3.2.4、評価資料］

本試験ではエタノール及びプロピレングリコールの含有量がより少なく生理食塩液の含有量がより多い溶媒にロミデプシンを溶解、4 日に 1 回、4 時間の静脈内持続注入を合計 3 回行ったときの毒性及びその回復性を評価した。副次的目的は、ロミデプシンの静脈内投与により頸静脈及び周囲の組織にみられる局所変化の程度を評価することであった。1 群 10 例の雄のラットに、ロミデプシンを 0、0.1、1.0 及び 1.67 mg/kg の用量で投与した。それぞれのラットにロミデプシン又は溶媒を 4 日間隔で 3 回投与した。それぞれの投与は、外科的に埋設した頸静脈カニューレを介し各用量を 3.3 mL/kg/時間の速度で 4 時間静脈内持続注入により実施した。ロミデプシンの濃度は、種々の用量で同じ投与容量を維持するために投与群間で変動させた。溶媒は、28.4%（v/v）のエタノール／プロピレングリコール（1:4）及び 71.6%（v/v）の生理食塩液とした。本試験で使用した用量及び投与方法は、前に実施したラット用量設定試験（[redacted]183-8000-XCI）において、溶媒に関連すると考えられる溶血性貧血（赤血球系変化）がラットにみられたことから、エタノール及びプロピレングリコールの含有率がより低い組成の溶媒を設定した。

ラットは投与開始時に 15～16 週齢で、体重範囲は 218～260 g であった。動物の生死の確認を 1 日 2 回行い、一般状態観察を 31 日目まで 1 日 1 回以上実施した。体重測定は投与開始前、1、5、9、11、15、21、23 及び 26 日目並びに剖検前に行った。全例について初回投与前、3、7、11 及び 23 日目並びに剖検前に血液を採取し、血液学的及び血液生化学的パラメータの検査を実施した。

3 回目（最終）投与の 2 日後である 11 日目に、各群の 5 例のラットの剖検を行った。各群の他の 5 例については、最終投与 22 日後の 31 日目に剖検した。それぞれの剖検時にすべての投与群から組織及び臓器を採取、病理組織学的検査を実施した。

観察期間中に、1.67 mg/kg 群の 10 例中 2 例のラットを 6 及び 7 日目に一般状態悪化のため安楽死させた。1.0 及び 1.67 mg/kg 群のラットでは、ロミデプシン関連の一般状態の変化として、斜視眼、毛づくろいの減少、蒼白、円背位及び／又は冷触感並びに削痩が観察された。1.67 mg/kg 群の数例の動物で、カテーテル埋設部位に隣接する部位（顔面、頭部、頸部及び前肢など）に腫脹がみられ、ロミデプシンに起因する変化と考えられた。平均体重減少が、1.0 及び 1.67 mg/kg 群で 5～15 日目に

認められたが、31 日目には、すべてのロミデプシン投与群の平均体重は溶媒対照群と同程度であった。

血液学的検査では、用量に関連した WBC、リンパ球数、単球数及び PLT の減少が、ロミデプシンのすべての用量で認められた。1.0 及び 1.67 mg/kg 群では、分節核好中球数、好酸球数、RBC、HCT、Hb 及び網状赤血球数の減少並びに有核赤血球数の増加もみられた。1.0 又は 1.67 mg/kg 群のラットでは、3～11 日目に赤血球の好塩基性斑点も観察された。しかし、1.0 及び 1.67 mg/kg 群で 31 日目に引き続きみられた変化は、ごく軽度のリンパ球数減少のみであった。

血液生化学的検査では、ALP、AST 及びフィブリノゲンの増加が、1.0 及び 1.67 mg/kg 群で 3 及び 11 日目に認められたが、 23 日目には、いずれの投与群においても生物学的意義のある血液生化学的検査値の変化はみられなかった。

剖検時にみられたロミデプシン投与との関連ありと考えられる肉眼所見は、胸腺の縮小及びゼラチン質化、脾臓の縮小、胸水、カテーテル設置に使用した血管（頸静脈）の肥厚、皮膚（皮下組織）のゼラチン質化又は肥厚並びに全身の削痩であった。

11 日目の剖検及びそれ以前に一般状態悪化のため安楽死させた動物におけるロミデプシン投与関連と考えられる病理組織学的所見は、骨髄における種々の造血細胞の枯渇（1.0 及び 1.67 mg/kg）、リンパ節（全用量）、脾臓（全用量）及び胸腺（1.0 及び 1.67 mg/kg）におけるリンパ系細胞枯渇及び壊死、胸腺浮腫（1.0 及び 1.67 mg/kg）、皮下組織の炎症（注射部位；1.67 mg/kg のみ）並びにカテーテル挿入部位又はカテーテル末端から下流の血管壊死（全用量）であった。31 日目の剖検時に引き続きみられた所見は、血管壊死（全用量）、脾臓のリンパ球枯渇（1.0 及び 1.67 mg/kg）及び胸腺浮腫（1.67 mg/kg のみ）であった。

以上、ロミデプシンを 1、5 及び 9 日目に 4 時間静脈内持続注入したときの最大耐量は 1.0 mg/kg/回であった。骨髄への毒性は用量制限毒性と考えられた。

3.5. ラットを用いた週 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験

［試験番号　GLR030561、添付資料 4.2.3.2.5、評価資料］

本試験ではラットにロミデプシンを 4 時間静脈内持続注入により週 1 回、3 週間投与したときの毒性を評価するとともに、2 週間の休薬期間による毒性変化の回復性を検討した。4 群のラット（1 群雌雄各 12 例）に、ロミデプシンを 0、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量で投与した。それぞれの動物に、2 mL/kg/時間の速度で 4 時間かけて、大腿静脈に埋設したカテーテルから投与した。溶媒は、0.2%エタノール及び 0.8%プロピレングリコールを含む生理食塩液とした。本試験の用量は先に実施したラットの毒性試験（[redacted]184-8000- XCII）において、1.0 及び 1.67 mg/kg（6 及び 10 mg/m^2）の用量で、血管壊死、脾臓のリンパ球枯渇及び胸腺浮腫が認められた結果に基づき設定した。

ラットは投与開始時に約 8 週齢で、体重範囲は雄が 299～364 g、雌が 207～273 g であった。動物の一般状態観察を、それぞれの投与の前後及び投与 1 時間後に行った。休薬期間を含む非投与日には 1 日 2 回の観察を実施した。体重は投与開始前、1、4、8、11 及び 15 日目並びに剖検日に測定した。回復性試験群の動物については、休薬 2、5、9 及び 12 日目及び剖検日に体重を測定した。摂餌量は、剖検日を除いて、投与期間中及び休薬期間中の体重と同じ日に測定した。摂水量は 15 日目及び休薬 10 日目に測定した。眼科学的検査は、全例について投与開始前、15 及び 16 日目および休薬 10 日目に実施した。最終投与の 2 日後及び休薬期間終了時に、全例から血液を採取して血液学的及び血液生化学的検査を実施した。14 及び 15 日目及び休薬 9 及び 10 日目に尿検査を実施した。

最終投与の 2 日後に、対照群を含む各群の雌雄各 6 例を剖検し、種々の臓器の重量を測定した。最終投与の 2 週間後に、対照群を含む各群の雌雄各 6 例を剖検し、種々の臓器の重量を測定した。そ

れぞれの剖検時にすべての投与群から組織及び臓器を採取し、対照群及び最高用量群（1.0 mg/kg）並びに観察期間中に死亡した動物から採取した組織及び臓器について、病理組織学的検査を実施した。また、高用量群でロミデプシン関連の可能性がある変化がみられた組織及び臓器については、低及び中用量群の全例でも病理組織学的検査を行った。投与終了時にロミデプシン関連の可能性がある変化がみられた組織及び臓器については、休薬期間終了時にすべての投与群で病理組織学的検査を行った（所見がみられた左右の臓器がある組織については両側検査を、みられなかった組織については片側検査を実施した）。

1.0 mg/kg 群（高用量）では、雄 11 例中 4 例及び雌 12 例中 5 例が、ロミデプシン初回投与の 2 又は 3 日後に死亡した。これらの動物でみられた一般状態の変化は、初回投与後の自発運動の低下、振戦、強直性／間代性痙攣、呼吸緩徐、流涎、腹臥位、軟便及び鼻口周囲の汚れであった。同様の一般状態の変化が、計画剖検時まで生存した 1.0 mg/kg 群の動物で初回投与後にみられたが、これらの変化は一過性であり、初回投与 3 日後には消失した。一般状態の変化の発現頻度及び重症度は 2 回目投与後には減少し、3 回目投与後には認められなかった。中及び低用量（0.3 及び 0.1 mg/kg）群では、被験物質に関連する異常な一般状態の変化はみられなかった。低用量群の雌 12 例中 2 例及び高用量群の雄 12 例中 1 例は、静脈内カテーテルによる投与が困難となったため安楽死させた。これらの所見はロミデプシン投与に関連しないと考えられた。

ロミデプシンのそれぞれの投与後に高用量群の雄のみで一過性の体重減少がみられたが、高用量群の雌、0.1 及び 0.3 mg/kg 群では認められなかった。摂餌量の一過性の減少が、中及び高用量群の雌雄で 3 回の投与後にそれぞれみられたが、低用量（0.1 mg/kg）では初回投与後に雄だけで認められた。摂水量の増加が高用量群雌のみに観察されたが休薬期間の測定日はみられず、低及び中用量群では摂水量の変化は認められなかった。尿検査は、雌雄の高用量群でに尿量の増加及び浸透圧濃度の低下を示す以外、低及び中間用量では投与群においても生物学的意義のある変化はみられなかった。薬物投与期間中の眼科学的検査では、水晶体の限局性混濁が、0.3 mg/kg 群の雄 12 例中 2 例並びに 1.0 mg/kg 群の雄 7 例中 7 例及び雌 7 例中 3 例で観察された。この変化は被験物質に関連した変化と判断され、一部の動物（1.0 mg/kg 群の雄 3 例中 3 例及び雌 3 例中 1 例並びに 0.3 mg/kg 群の雄 6 例中 3 例）では休薬期間中を通して持続的に認められた。

血液学的検査では 0.1 mg/kg 群に変化はみられなかった。0.3 mg/kg 群では WBC 及びリンパ球数相対値の有意な減少並びに分葉核好中球数相対値の増加が、雌雄に認められた。この用量では、雄の桿状核好中球数相対値の有意な増加並びに雌の PT 及び APTT の延長も認められた。1.0 mg/kg の雌雄にみられた変化は、HCT 減少、PT 及び APTT の延長、リンパ球数相対値の減少、桿状核好中球数相対値の増加、分葉核好中球数相対値の増加で、高用量群の雄のみに認められる変化は RBC、Hb、MCV 及び網状赤血球数の減少、MCHC の増加並びに高用量群の雌のみでの WBC 減少、単球数相対値増加及びフィブリノゲン増加であった。赤芽球数の増加が中及び高用量群の雌雄にみられたが、これらの増加は概して統計学的に有意でなかった。休薬期間終了時に、高用量群の雌雄にみられた変化は、RBC、Hb 及び HCT の減少、網状赤血球数の増加、高用量群の雄で MCV 及び MCHC の増加、リンパ球数相対値の減少及び分葉核好中球数相対値の増加、中用量群の雄で WBC の減少であった。休薬期間終了時に高用量群の雌雄で赤芽球がみられたが、その数は投与期間終了時よりも少なかった。

血液生化学的検査では 0.1 mg/kg 群に変化はみられなかった。0.3 mg/kg 群では、AST 及び LDH の有意な増加及び ALP の減少が雌雄ともに認められた。1.0 mg/kg の雌雄にみられた変化は、AST 及び LDH、アミラーゼ及び CK の増加、カリウム及びカルシウムの減少、高用量群の雄のみでのコレステロール、TG、リン脂質及び α_2 グロブリン比率の増加並びに γ グロブリン、ナトリウム、クロール及び A/G の減少、高用量群の雌のみでの ALT 及び ALP の増加並びに TG 減少であった。

CK アイソザイム画分では、MM（クレアチンキナーゼ-3）及び BB（クレアチンキナーゼ-1）並びに MM の比率の増加並びに BB の比率の減少が 1.0 mg/kg 群の雌雄にみられたのに対し、BB の増加

は 0.3 mg/kg 群の雌のみに認められた。LDH アイソエンザイム画分では、高用量群の雌雄で LD-1 から LD-5 の測定値及び LD-5 の比率が増加し、LD-1 及び LD-3 の比率が減少した。0.3 mg/kg 群では、LD-2 及び LD-5 が雌雄で増加したのに対し、LD-1、LD-3 及び LD-4 は雄のみで増加した。休薬期間終了時には引き続き高用量群の雌で CK 及び LDH のみが増加し、LDH アイソザイムには変動がみられたが、これらの差は投与期間終了時より軽度であったことから、すべての血液生化学的変化は可逆的であることが示唆された。心筋のアイソザイムには増加がみられなかったことから、LDH 及び CK の増加は骨格筋に由来するものであり、心臓の損傷に起因しないと考えられた。

剖検時に高用量群の雌雄にみられた器官重量の変化は、唾液腺重量減少、胸腺重量減少（中用量群の雌雄にもみられた）、脾重量減少、副腎重量減少（中及び高用量群の雌にみられた）及び卵巣重量減少であった。休薬期間終了時にみられた臓器重量の変化は、高用量群の雌のみにおける脾重量増加並びに中及び高用量群の雌における卵巣重量減少であった。その他に、少数の重量変化（下垂体、甲状腺、心臓、肝臓及び前立腺）がみられたが、病理組織学的検査で関連すると思われる異常がみられなかったことから、これらは毒性学的意義のないものと考えられた。

計画剖検前に死亡した動物では、ロミデプシンに関連すると考えられる肉眼的所見は認められなかった。これらの動物から採取した組織及び臓器の病理組織学的検査でみられたロミデプシンに起因すると考えられる変化は、主としてリンパ系組織で観察されたリンパ組織の壊死／減少、造血組織における造血細胞減少並びに顎下腺、副腎、乳腺、結腸及び胃といった他の器官にみられた変性／壊死であった。

最終投与 2 日後の計画剖検まで生存した動物にみられたロミデプシン投与に関連すると考えられる唯一の肉眼的所見は、高用量群の雄のみに認められた心臓の暗赤色巣であった。この変化は回復性試験群ではみられなかったことから、回復性が示唆された。病理組織学的検査でみられたロミデプシンに起因すると考えられる変化は、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg におけるごく軽度から重度の胸腺のリンパ組織壊死、0.3 及び 1.0 mg/kg におけるごく軽度から中等度の脾臓における白脾髄のリンパ組織壊死、それに伴う高用量群の雌雄にみられたごく軽度又は軽度のリンパ球減少及びごく軽度又は軽度の造血細胞減少、0.3 及び 1.0 mg/kg におけるごく軽度又は軽度のリンパ節のリンパ球及び顎下腺、腺房細胞壊死、全投与群の骨髄におけるごく軽度又は軽度の可染小体マクロファージ増加、1.0 mg/kg 群の雄並びに 0.3 及び 1.0 mg/kg 群の雌における大腿骨骨髄の軽度の骨化、0.3 及び 1.0 mg/kg におけるごく軽度の肝髄外造血、1.0 mg/kg におけるごく軽度の胃粘膜鉱質沈着、1.0 mg/kg 群の雄における十二指腸、空腸及び回腸のごく軽度の上皮変性／壊死並びに十二指腸の軽度のびらん、0.3 又は 1.0 mg/kg 群の雄並びに 1.0 mg/kg 群の雌におけるごく軽度又は軽度の回腸及び盲腸のリンパ節の壊死、0.3 又は 1.0 mg/kg 群の雌におけるごく軽度又は軽度の卵胞減少及び／又はごく軽度の黄体小型化、1.0 mg/kg 群の雄における乳腺腺房細胞のごく軽度な萎縮、1.0 mg/kg 群の雄における副腎でのごく軽度の皮質細胞壊死及び髄質の好酸性小滴並びに 1.0 mg/kg 群の雄における軽度の心臓うっ血であった。

回復期間終了時にみられたロミデプシン関連の病理組織学的所見は、1.0 mg/kg 群の雌雄におけるごく軽度又は軽度の脾臓造血細胞の増加、1.0 mg/kg 群の雌雄におけるごく軽度の脾臓のリンパ球減少（ただしこの所見の重症度は投与終了時に比較し軽度であった）、1.0 mg/kg 群の雌 3 例中 1 例における大腿骨骨髄の軽度の骨化、高用量群にごく軽度又は軽度の卵胞減少及び／又はごく軽度の黄体小型化（卵巣所見の発現頻度及び重症度は投与終了時より休薬期間終了時の方が重度）であった。

以上、検討したロミデプシンの 3 用量のいずれにおいても、リンパ系／造血系の変化がみられたことから、無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と推定された。最大耐量は雌雄のラットのいずれにおいても 0.3 mg/kg であった。ロミデプシン点滴による体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の変化は可逆的であり、7 日間の投与間隔又は 2 週間の休薬期間内において回復又は回復傾向が認められた。

3.6. ラットを用いた 26 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験

［試験番号　501650、添付資料　4.2.3.2.6、評価資料］

本試験ではロミデプシンをラットに週 1 回で 3 回投与、1 週休薬で 26 週間静脈内ボーラス投与して毒性を評価した。1 群雌雄各 20 例のラットに、ロミデプシンを 0、0.1、0.33 及び 0.67/1.0 mg/kg の用量を投与した。高用量群は 0.67 mg/kg の用量で投与を開始し、この用量で 2 回投与した後、1.0 mg/kg に増量した。TK 評価用として 1 群雌雄各 10 例のラット（TK 群）に同様に投与した。それぞれの動物に尾静脈から低速静脈内ボーラス投与を行った。溶媒は 2%のエタノール／98%の生理食塩液（v/v）とした。用量及び投与スケジュールは、ラットを用いた毒性試験で得られた最大耐量及び 1、8 及び 15 日目に静脈内投与する臨床での投与スケジュールに基づいて設定した。

ラットは投与開始時に約 6 週齢で、体重範囲は雄が 192～232 g、雌が 147～185 g であった。投与は 1、8、15、29、36、43、57、64、71、85、92、99、113、120、127、141、148、155、169 及び 176 日目に実施した。すべての動物について、生死、一般状態の観察及び投与部位の反応を 1 日 2 回観察した。また、主試験の動物については、詳細な観察を、投与開始前に 1 回以上及び投与期間を通して週 1 回行った。全例についての個体別の体重測定を、群分け日、投与開始前 8 日目及び投与開始前日、投与期間中週 1 回、剖検前日及び剖検日の絶食下で実施した。主試験のすべての動物について、個体別の摂餌量を、投与開始前 9 日目から投与期間を通して週 1 回測定した。眼底カメラ及びスリットランプを用いた眼科学的検査を、投与開始前に 1 回（全例）並びに 13 及び 25 週目（主試験の動物のみ）に実施した。血液学的検査及び血液生化学的検査のための採血を、絶食させた 1 群雌雄各 9～10 例の動物について、13 週目及び剖検時（27 週目）に行った。また、13 及び 26 週目の終了時に、これらの同じ 9～10 例の動物を代謝ケージに絶食及び絶水下で約 16 時間収容し、尿サンプルを採取して種々のパラメータを評価した。血中濃度測定用血液は初回投与及び 176 日目に、投与後 10 分、0.5、1、2、4 及び 6 時間に頸静脈より採血し、血漿を分離した。血漿中のロミデプシン濃度を測定、t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、k_{el} 及び $t_{1/2el}$ を算出した。

主試験の死亡例については剖検して組織を保存した。主試験の投与期間終了時に生存していた全例及び投与期間中に一般状態の悪化により安楽死させた動物を剖検し、種々の臓器の重量を測定した。対照群及び高用量群（0.67/1.0 mg/kg）並びに投与期間中に死亡した動物の組織について、病理組織学的検査を行った。また、低及び中間用量群においてはロミデプシン関連の変化がみられた臓器及び組織並びに低及び中用量群の死亡例より採取したすべての組織について病理組織学的検査を行った。

対照群の雄 1 例、0.1 mg/kg 群の雄 20 例中 1 例及び 0.33 mg/kg 群の雌 20 例中 1 例が、試験中に死亡あるいは一般状態の悪化により安楽死させた。死亡が発見された動物においては、死亡前の一般状態の悪化は認められなかった。対照群の雄 1 例を人道的理由（後肢の使用制限）により安楽死させた。剖検及び病理組織学的検査では、0.1 mg/kg 群の雄の死因を解明できなかった。雌の剖検では、頸部腹側から胸部腹側にかけて凝血塊が認められた。病理組織学的検査で、隣接する周囲の骨格筋に出血（グレード 5 段階中 4）がみられたことから、このラットの死亡は投与に関連しない採血事故と考えられた。

投与関連の一般状態の変化として、0.67/1.0 mg/kg 群で尾の投与部位皮膚の乾燥、発赤又は痂皮形成が観察された。

統計学的に有意な体重及び体重増加量の減少が、0.33 mg/kg 以上の群の雄に用量依存的にみられた。投与期間終了時における 0.33 及び 0.67/1.0 mg/kg 群の体重は、対照群よりそれぞれ 11.2%及び 15.3%少なく、それに伴って、これらの用量では有意な摂餌量減少が認められた。ロミデプシン投与に関連する眼科学的所見はみられなかった。

血液学的検査では、13 週目に、WBC 及び白血球分画（絶対）細胞数の用量に関連した減少傾向が、ロミデプシン投与群の雌雄で認められた。0.1 mg/kg、0.33 mg/kg 及び 0.67/1.0 mg/kg 群の WBC は、対照群と比較して、雄でそれぞれ 1.58、2.67 及び 4.77 分の 1、雌でそれぞれ 1.16、2.16 及び 3.42 分の 1 であった。0.33 mg/kg 以上の用量では統計学的有意差が認められた。同程度の変化が好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数又は好塩基球数にもみられ、多くのパラメータについて、0.33 mg/kg 以上で統計学的有意差が認められた。用量に関連した PLT 減少（雄で 1.56 分の 1 まで、雌で 1.84 分の 1 まで）及び平均血小板容積増加（雄で 1.41 倍まで、雌で 1.20 倍まで）もみられ、0.33 mg/kg 以上で統計学的有意差が認められた。網状赤血球（比率及び絶対数）の統計学的に有意な増加が、0.67/1.0 mg/kg 群の雄及び全投与群の雌にみられた。27 週目には、これらの傾向は引き続きみられたが、より軽度であった。0.1 mg/kg、0.33 mg/kg 及び 0.67/1.0 mg/kg 群の WBC は、対照群と比較して、雄でそれぞれ 1.13、1.55 及び 1.68 分の 1、雌でそれぞれ 1.41、1.72 及び 1.94 分の 1 であり、0.67/1.0 mg/kg 群では統計学的有意差が認められた。リンパ球数又は好塩基球数にも同様の変化がみられた。平均血小板容積の用量依存的な増加（1.10 倍まで）が雄に引き続きみられ、0.67/1.0 mg/kg 群では統計学的有意差がみられた。網状赤血球（比率及び絶対数）の用量に関連した統計学的に有意な増加が、すべての投与群の雄又は雌にみられた。

血液生化学的検査及び尿検査では、薬物関連の変化は認められなかった。

TK は 1.76～18.7 ng•h/mL（初回投与時）、4.22~86.9 ng•h/mL（176 日）であり、いずれも投与量の増加にともない増加した。また、性差は認められなかった（Table 2 ）。

Table 2:　TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-tlast}$(ng•h/mL)	
		1 日	176 日	1 日	176 日
0.1	雄	9.50	19.0	1.76	5.16
	雌	17.9	19.2	2.49	4.22
0.33	雄	53.0	129	11.7	28.7
	雌	37.1	92.3	7.96	20.4
0.67/1.0*	雄	60.7	377	17.0	86.9
	雌	93.0	362	18.7	73.2

*0.67 mg/kg の用量で投与を開始し、この用量で 2 回投与した後、1.0 mg/kg に増量

臓器重量の変化では、胸腺の平均絶対及び相対重量が、低及び中用量群の雌雄及び高用量群の雄で減少し、下垂体の平均絶対及び相対重量が、中用量群の雌雄及び高用量群の雌で増加及び卵巣の平均絶対及び相対重量が、すべての用量で減少した。子宮の平均絶対及び相対重量が、高用量群の雌で減少を示した。

剖検所見では、胸腺では縮小が、低用量群（0.1 mg/kg）の雌雄各 1 例、中用量群の雄 20 例中 6 例、雌 20 例中 2 例及び高用量群の雄 20 例中 4 例にみられ、卵巣では縮小が、低用量群の雌 20 例中 2 例、中用量群の雌 20 例中 18 例及び高用量群の雌 20 例中 19 例にみられた。下垂体の腫大が対照群及び低用量群ではそれぞれ雌 20 例中 2 例にみられたが、中用量群では雌 20 例中 9 例、高用量群では雌 20 例中 10 例に観察され、増加が認められた。

病理組織学的所見では以下の所見が認められた。骨髄では軽微から中等度の造血細胞の減少（対照群を上回る）が、すべてのロミデプシン投与群の雄ラット並びに中用量群（0.33 mg/kg）及び高用量群（0.67/1.0 mg/kg）の雌ラットに認められ、琥珀色色素（色素沈着）増加が、主に中及び高用量群の雌雄に巨核球の増加（巨核球細胞増加）が、高用量群の雌雄の少数例で低頻度に観察された。脾臓では、リンパ組織萎縮／壊死（軽微から軽度）が、主に中及び高用量群の雌雄で認められた。脾臓の髄外造血増加は、高用量群の雄では軽微から軽度に増加し、中及び高用量群の雌では顕著に認められた。対照群の一部の雄ラットを含め雌雄のロミデプシン投与群の脾臓に琥珀色色素増加が認

められた。琥珀色色素沈着は対照に比べて強い傾向を示した。胸腺では、リンパ組織萎縮／壊死（軽微から重度）が、すべての投与群の雌雄のラットで対照群に比べて強く観察され、それに伴う胸腺重量減少が、全投与群の雄並びに低及び中用量群の雌に認められた。この変化の特徴は、胸腺の皮質及び髄質において、リンパ球の壊死又は消失を示すものであった。中及び高用量群の一部の雌雄においては、皮質領域のリンパ球が逆に増加（リンパ球過形成）が認められた。高用量群の雌にみられた胸腺の絶対及び相対重量の増加は、この変化による可能性があると考えられた。肝臓では、肝細胞及び／又はクッパー細胞における琥珀色色素（多くは軽微）の増加が、すべてのロミデプシン投与群の雌雄に認められた。

下垂体ー性腺系の組織及び臓器におけるいくつかの病理組織学的所見が、特に雌ラットで観察された。下垂体では、下垂体前葉末端部の軽微から軽度の過形成が、中及び高用量群の雌で増加した。過形成に伴って、多くの場合、下垂体の絶対及び相対重量増加並びに剖検所見の腫大が認められた。高用量群雌の少数例において、末端部細胞の細胞質空胞増加が観察された。卵巣の病理組織学的検査で、軽微から重度の萎縮が、 低用量群の雌 20 例中 15 例並びに中及び高用量群の全例に認められた。この萎縮性変化は黄体数減少を伴う卵胞の軽微な減少から完全な卵巣の不活性に及ぶものであった。病理組織学的所見として認められた萎縮は、絶対及び相対卵巣重量の減少並びに剖検所見の縮小に関連してみられた。卵巣では、特に低及び中用量において、嚢胞数の増加も認められた。子宮の萎縮が、低、中及び高用量群のそれぞれ 20 例中 14 例、20 例中 20 例及び 20 例中 19 例の雌ラットにみられた。この変化の病理組織学的検査では、粘膜上皮の厚さの減少並びに内膜腺の活性低下及びポリープ形成を示した。高用量ではこの変化に伴って子宮の絶対及び相対重量減少がみられ、卵巣不活性化による二次的変化と考えられた。同様に、膣においても、上皮変性／壊死又は粘液分泌を伴う又は伴わない粘膜の菲薄化若しくは萎縮が、投与群の少数例の雌ラットにみられ、卵巣刺激性の喪失による二次的変化と考えられた。乳腺の萎縮が、投与群の多くの雄及びすべての雌に認められた。雄ラットでは、精細管上皮の局所的及び／又は多巣性の変性／萎縮が、中用量群の 1 例及び高用量群の 20 例中 10 例に認められた。

ロミデプシンを 0、0.1、0.33 及び 0.67/1.0 mg/kg の用量で月 3 回、26 週間にわたり静脈内ボーラス投与したところ、すべての用量で投与に関連する変化が認められた。これらの結果により、ロミデプシンを反復投与すると、WBC、白血球分画比、リンパ球数及び好中球数が減少するものの、血液生化学的パラメータには影響がないことが示唆された。ロミデプシン関連の臓器重量の変化が胸腺、下垂体、卵巣及び子宮にみられ、肉眼的所見が胸腺、卵巣及び下垂体に認められた。また病理組織学的変化が、骨髄、脾臓、胸腺、肝臓、下垂体、卵巣、子宮、膣、乳腺及び精巣で観察された。これらのことから、ラットにおける標的臓器は、造血系、胸腺、下垂体及び生殖臓器であることが示唆された。すべての用量で被験物質関連の所見がみられたことから、無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と推定された。

3.7. イヌを用いた 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験

［試験番号　GLR910295、　添付資料　4.2.3.2.7、参考資料］

本試験では、イヌを用いるロミデプシンの 4 週間反復投与毒性試験における適切な用量を設定するために実施した。1 群 3 例（雄 2 例、雌 1 例）のイヌに、ロミデプシンを 0、0.10、0.32 及び 1.0 mg/kg の用量で 1 日 1 回、4 mL/kg の投与容量及び 10 mL/分の投与速度で橈側皮静脈内に 2 週間静脈内ボーラス投与した。ロミデプシンをエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、その後生理食塩液で希釈（1：10）した。溶媒対照群を含むすべての投与群において、投与物中のエタノール及びプロピレングリコールの濃度は一定に保った。

群分け時にイヌは 5～10 ヵ月齢で、体重範囲は 5.0～14.0 kg であった。動物の一般状態観察及び生死確認を、毎日投与前及び投与後 6 時間まで実施した。体重測定は投与開始日、投与 3、7、10 及び

14 日目並びに剖検日に実施した。摂餌量は投与期間中毎日測定した。投与開始前並びに投与 2、3、7 及び 14 日目に全例から血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を行った。

最終投与翌日にすべての生存例を剖検し、6 つの臓器（心臓、脾臓、肺、肝臓、腎臓及び膵臓）の重量を測定した。すべての投与群(各群 1 又は 2 例)から採取した特定の組織及び臓器及び肉眼的異常所見がみられた臓器について、病理組織学的検査を実施した。剖検時に採取した骨髄の塗抹標本を作製、顕微鏡検査により骨髄球/赤芽球比（M/E 比）を算出した。

高用量群（1.0 mg/kg）では 6 日目から 9 日目にかけて 3 例中 2 例の動物が死亡し、他の 1 例は一般状態の悪化により安楽死にさせた。これらの動物における一般状態の変化として、血液を伴う又は伴わない嘔吐、軟便／粘液便／水様便／赤褐色便、出血、口腔粘膜・結膜及び耳介の発赤並びに自発運動低下が認められた。中及び低用量群（それぞれ 0.32 及び 0.1 mg/kg）では途中死亡はみられなかった。中用量群では、一般状態の変化として、嘔吐、軟便／粘液便、口腔粘膜発赤、流涎、注射部位の腫脹及び自発運動低下が認められた。低用量群の一般状態の変化として、嘔吐及び注射部位の腫脹がみられた。嘔吐は溶媒対照群においても観察された。

用量に相関した体重減少がすべてのロミデプシン投与群で投与 3 日目以降にみられ、摂餌量減少がロミデプシン投与群で用量に相関して認められた。

血液学的検査では、好中球数増加、リンパ球数、好酸球数及び単球数の減少並びにフィブリノゲン増加が、すべてのロミデプシン投与群で用量に相関して認められた。これらの変化は、低用量群と比較して、中及び高用量群で変化が強まり、発現期間の延長がみられた。さらに、中及び高用量群では網状赤血球数減少及び APTT 延長も認められた。骨髄の顕微鏡検査では、すべてのロミデプシン投与動物で赤芽球が減少し、骨髄球/赤芽球比（M/E 比）が顕著に増加した。血液生化学的検査では、すべてのロミデプシン投与群で総タンパク質、総コレステロール及び AST の増加又は増加傾向がみられたのに対し、電解質の無機リン酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム及びクロール並びに鉄には減少又は減少傾向が認められた。ALT の増加が中及び高用量群の一部の動物にみられ、LDH の増加が高用量群の 3 例中 2 例の動物のみで認められた。

剖検時における肉眼所見として、主にリンパ系の変化及び種々の臓器の暗赤色巣が、すべてのロミデプシン投与群で認められた。 暗赤色巣が、中及び高用量群で心臓に、低及び中用量群で腎臓に、及びすべてのロミデプシン投与群で投与部位、肺、胆嚢及び消化管組織に認められた。胸腺縮小が各投与群の 3 例中 1～3 例に、下顎リンパ節の組織軟化が中用量群に、脾臓の不明瞭な濾胞が高用量群の全例に認められた。ロミデプシン関連の臓器重量の変化はみられなかった。

すべてのロミデプシン投与群の病理組織学的検査 で、一部の動物に、骨髄の赤芽球減少及び顆粒球増加、腎臓の皮髄境界部の出血、投与部位の血管周囲出血及び炎症性浸潤並びに脾臓、胸腺及び下顎リンパ節のリンパ濾胞萎縮及び好中球浸潤が観察された。中及び高用量群には心外膜及び／又は心内膜の出血も認められた。

以上、検討した 3 用量のいずれにおいてもリンパ系／造血系の変化がみられたことから、無毒性量は 0.10 mg/kg 未満と推定された。その他の変化として、出血が心臓及び腎臓にみられ、消化管にも散見された。

3.8. イヌを用いた 4 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験

［試験番号　GLR910296、添付資料　4.2.3.2.8.、参考資料］

本試験ではロミデプシンをイヌに 4 週間連日静脈内ボーラス投与したときの毒性を評価するとともに、4 週間の休薬期間による毒性変化の回復性を評価した。1 群雌雄各 3 例からなる 4 群のイヌに、ロミデプシンを 0、0.0032、0.010 及び 0.032 mg/kg の用量で、2 mL/kg の投与容量及び 10 mL/分の投与速度で橈側皮静脈内に 4 週間連日投与した。溶媒は生理食塩液とした。本試験の用量は、先に実

施したイヌ 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験（GLR910295）において、ロミデプシンを 0.10～1.0 mg/kg の用量で投与したイヌに、体重、摂餌量、電解質、骨髄の赤芽球及びリンパ球の減少並びに胸腺及びリンパ濾胞の萎縮がみられた結果に基づき、高用量は 0.032 mg/kg に設定した。

投与開始時においてイヌは 6 ヵ月齢であり、体重範囲は雄が 8.50～9.95 kg、雌が 7.55～9.10 kg であった。0.032 mg/kg 群ではさらに 6 例（雌雄各 3 例）のイヌを追加し、4 週間の休薬期間後に回復性を検討した。動物について、毎日投与の前後に一般状態の観察を行った。投与開始前及び休薬期間中の観察は 1 日 1 回とした。聴診器による呼吸、心拍数及び胃腸音の検査を週 1 回行い、体温も直腸体温計を用いて週 1 回測定した。体重は週 1 回、及び摂餌量は毎日測定、週単位摂餌量で評価した。眼科学的検査を、全例について投与開始前、投与期間中の最後の週及び休薬期間終了時に実施した。血液を全例から投与開始前に 2 回、投与 2 週目、最終投与翌日、休薬期間 2 週目及び休薬期間終了時に採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。全例について投与開始前、投与期間の 2 及び 4 週目並びに休薬期間終了時に 24 時間尿を採取して尿検査を行った。

最終投与翌日に休薬群を除くすべての動物を剖検し、種々の臓器の重量を測定した。最終投与の 4 週間後に 0.032 mg/kg の回復性試験群の動物を剖検し、種々の臓器の重量を測定した。それぞれの剖検時に採取した組織及び臓器について病理組織学的検査を実施した。投与終了時に剖検した対照群及び最高用量群の雄 3 例中 2 例及び雌 3 例中 2 例並びに高用量の回復性試験群の雌雄各 3 例中 2 例について、肝臓及び腎臓の電子顕微鏡検査も実施した。

本試験では途中死亡は認められなかった。ロミデプシン投与に関連すると考えられる一般状態の変化はみられず、投与関連の体温、心拍数及び眼科学的検査の変化も認められなかった。高用量群の数例の雄で体重及び／又は体重増加量が軽度に減少し、摂餌量の減少も中用量群の雌 3 例中 1 例、高用量群の雄 6 例中 2 例及び雌 6 例中 5 例に認められた。

血液学的検査では、ごく軽度の WBC の減少が高用量群の雌雄で投与期間中に認められた。高用量群の雌で ATPP の延長がみられたが、これらの変化は正常範囲内の変動であった。血液生化学的検査では AST 及び ALT の減少が高用量群の雌雄に、カリウムの減少が高用量群の雄に、グルコースの増加及び ALP の減少が高用量群の雌にみられたが、これらの所見はいずれも毒性学的意義のないものと考えられた。尿検査ではロミデプシンに関連する所見は認められなかった。

剖検では軽度の胸腺萎縮が、中及び高用量群でそれぞれ雌 3 例中 1 例に観察された。骨髄塗抹標本の検査では、好酸球の増加が高用量群の雄 3 例中 1 例に、赤芽球減少が高用量群の雌 3 例中 2 例に、骨髄球/赤芽球比増加（M/E 比）が高用量群の雌 3 例中 1 例に、それぞれ認められた。胸腺実重量の減少が、中及び高用量群のそれぞれ雌 3 例中 1 例で認められた。ロミデプシンの投与に起因すると考えられる病理組織学的所見が、投与期間終了時にリンパ系、骨髄及び肝臓に認められた。特に胸腺、脾臓における軽度から中等度の可染小体マクロファージの増加及び軽度のリンパ球の変性及び壊死が、中及び高用量群の一部の動物で観察された。高用量群では胸腺におけるごく軽度の皮質リンパ球減少もみられ、高用量群の数例の雌では赤脾髄における軽度のヘモジデリン沈着も認められた。リンパ節では軽度から中等度のリンパ球の変性及び壊死がすべての用量でみられ、高用量では重症度の増加を伴っていた。これらの動物の多くにおいて、リンパ節の可染小体マクロファージが増加した。骨髄では軽度から中等度の赤芽球及び細胞食作用の減少が高用量群の全例にみられ、中用量群の雌 3 例中 1 例では軽度の細胞食作用が認められた。肝臓では肝細胞内の硝子小体が高用量群の雄 3 例中 1 例にみられ、クッパー細胞内のヘモジデリン沈着が高用量群の雌 3 例中 1 例に認められた。

休薬期間終了時にみられたロミデプシンに関連すると考えられる病理組織学的所見は、高用量群の雄 3 例中 1 例及び雌 3 例中 2 例でみられた赤脾髄の軽度のヘモジデリン沈着のみであった。この所見により、他のすべての病理組織学的変化は回復したことが示唆された。

以上、リンパ系におけるリンパ球の変性、壊死及び可染小体マクロファージ増加がすべての投与群でみられたことから、4 週間連日投与による無毒性量は 0.0032 mg/kg 未満と推定された。

3.9. イヌを用いた 4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験

［試験番号　GLR 910297、添付資料　4.2.3.2.9、参考資料］

本試験ではロミデプシンの低用量を間欠ボーラス投与で、イヌに 4 週間投与したときの毒性を評価した。雄イヌ（1 群 1 例）に、ロミデプシン 0.5 及び 1.0 mg/kg の用量を週 1 回 4 週間静脈内ボーラス投与した、また 0.1 及び 0.5 mg/kg の用量を週 2 回 4 週間投与した。ロミデプシンをエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、その後生理食塩液で希釈（1：10）した。それぞれの動物に 4 mL/kg の投与容量及び 10 mL/分の投与速度で橈側皮静脈内に投与した。本試験の用量は先に実施したイヌ 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験（GLR910295）において、イヌに連日 2 週間投与したところ、1.0 mg/kg の用量で死亡並びに血液学的検査及び骨髄細胞検査における異常が認められたことより設定した。

投与開始時の体重範囲は 10.2～11.5 kg であった。動物の一般状態の観察を、投与日には投与前及び投与 6 時間後まで、非投与日には 1 日 2 回行った。体温を、投与前並びに投与の 4 及び 24 時間後に測定した。体重測定を、投与開始前並びに投与期間中の 5、8、12、15、19、22、27 及び 29 日目に行った。摂餌量は毎日測定した。心電図検査（ECG）を投与直前及び投与 24 時間後に行った。投与開始前及び 2、8、9、15、16、22、23 及び 29 日目に全例から血液を採取して、限定的な血液学的及び血液生化学的検査を行った。週 2 回投与を行った動物については、5、6、27 及び 28 日目にも血液を採取して、血液学的及び血液生化学的検査を行った。

29 日目に全例を剖検し、主要臓器の重量を測定した。剖検時に骨髄を採取して顕微鏡検査を実施した。

剖検前の死亡は認められなかった。一般状態の変化は、主として週 1 回投与の高用量群にみられた軟便、水様便及び／又は粘液便のみであった。試験中に数例の動物で体温上昇がみられた。体重の変化はみられなかったが、摂餌量減少が、すべての投与群でそれぞれの投与の 1 又は 2 日後に認められた。心電図検査では明確な変化はみられなかった。

血液学的検査では、投与後の総 WBC の変化はみられなかったが、それぞれの投与翌日（採血を行った場合）に好中球数増加並びにリンパ球数及び単球数の減少が認められた。フィブリノゲンの増加もみられた。好中球数は次回の投与前に概ね正常値に戻ったが、単球数は正常値を上回って増加する傾向がみられ、フィブリノゲンには引き続き高値が認められた。血液生化学的検査では、すべての投与群で投与翌日に BUN、無機リン酸、カルシウム及び鉄の減少が認められた。AST の増加が 1.0 mg/kg 週 1 回投与群で投与後のみにみられたが、次回投与前には正常に戻っていた。

剖検時の肉眼所見として、胸腺縮小が 0.5 又は 1.0 mg/kg 群の動物に認められた。0.1 mg/kg 週 2 回投与群の動物で胸腺にびまん性の赤色斑がみられたが、胸腺重量の減少は認められなかった。骨髄の顕微鏡検査では、いずれの用量及びレジメンにおいても、有核細胞数又は骨髄球/赤芽球比の明確な変化はみられなかった。

以上、連日静脈内投与と比較して、週 1 回又は週 2 回の静脈内投与では、胸腺及びリンパ系組織にみられた所見を除いて、観察された毒性が軽度であった。これらの結果により、ロミデプシンをイヌに週 2 回の投与レジメンで間欠静脈内投与する場合の投与量として 1.0 mg/kg 以上が可能であると考えられた。イヌにおける心臓及び骨髄の変化が用量及び投与頻度の増加によって影響を受けるか否かを確認するには、更なる試験が必要と考えられた。

3.10.イヌを用いた 4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験

［試験番号　GLR910298、添付資料　4.2.3.2.10、参考資料］

本試験では、ロミデプシンを 4 週間にわたり間欠ボーラス投与したときの毒性を評価した。雄イヌ（1 群 1 例）に、ロミデプシンを 1.0 及び 2.0 mg/kg の用量を 4 mL/kg の投与容量で 10 mL/分の投与速度で橈側皮静脈内に週 2 回、4 週間静脈内ボーラス投与した。ロミデプシンをエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、その後生理食塩液で希釈（1：10）した。先に実施したイヌ 4 週間反復間欠静脈内ボーラス投与毒性試験（GLR910297）でロミデプシンをイヌに週 1 回又は 2 回、4 週間にわたり投与したところ、胸腺萎縮がみられたが、イヌ 2 週間反復静脈内ボーラス投与毒性試験（GLR910295）で観察された骨髄の赤血球系細胞減少や心臓出血は認められなかった。本試験は、これらの毒性がロミデプシンの用量及び投与頻度の増加に関連するか否かを確認するために実施した。

投与開始時の体重範囲は 10.4 及び 11.7 kg であった。動物の一般状態及び症状の観察を、投与日には投与前及び投与 6 時間後まで、非投与日には 1 日 2 回行った。体温を、投与前並びに投与の 4 及び 24 時間後に測定した。体重測定を、投与開始前並びに投与期間中の 5、8、12、15、19、22、26 及び 29 日目に行った。摂餌量は毎日測定した。心電図検査を投与直前及び投与 24 時間後に行った。投与開始前及び 2、5、6、8、9、15、16、22、23、26、27 及び 29 日目に全例から血液を採取して、血液学的及び血液生化学的検査を行った。29 日目に全例を剖検し、主要臓器の重量を測定した。剖検時に骨髄を採取して顕微鏡検査を実施した。

剖検前の死亡は認められなかった。一般状態の変化として、散発的な嘔吐及び軟便／水様便／黒色便／粘液便が両投与群に、腫脹及び自発運動低下が 2.0 mg/kg 群に認められた。両投与群で体重減少及び摂餌量減少が投与期間を通して認められた。心電図検査では、いずれの用量においても、それぞれの投与の翌日に QT 間隔延長がみられたが、次回投与前には回復していた。2.0 mg/kg 群で 20 日目以降に ST 分節の増加傾向が認められた。

血液学的検査では、好中球数増加、リンパ球数及び単球数の減少並びにフィブリノゲン増加が、両投与群で投与開始翌日に認められた。好中球数及びリンパ球数は次回投与前に回復する傾向がみられたが、単球数は正常値を上回って増加し、フィブリノゲンは引き続き増加が認められた。これらの変化はそれぞれの投与後にみられた。また、15 日目以降に両投与群で網状赤血球数が減少し、26 日目以降に赤血球系パラメータの減少傾向が認められた。血液生化学的検査では、AST の増加並びに鉄、無機リン、カルシウム及びカリウムの減少が、両投与群において初回投与翌日以降にみられた。LDH の増加が 2.0 mg/kg 群で認められた。2.0 mg/kg 群の AST を除いて、これらの変化は、いずれも次回投与前に正常範囲に回復し、1.0 mg/kg 群では再発することはなかった。最終投与後に BUN、LDH 及び AST の増加がみられた。

剖検時観察では、胸腺は重量が減少し、縮小及び暗赤色斑が、いずれの用量においても観察された。また、2.0 mg/kg 群では、心臓の心外膜及び心膜の暗赤色点の散在、白色化及び肥厚並びに暗赤色の心嚢液滞留が認められた。腎臓の皮髄境界部の暗赤色斑、脾臓の膿瘍結節、肺の暗赤色から黄白色巣及び肝変化が認められた。骨髄の顕微鏡検査では顕著な赤芽球減少がみられたが、全有核細胞数には明らかな変化は認められなかった。2.0 mg/kg では出血及び心嚢液貯留がみられ、肺及び脾臓のいずれにおいても所見がみられたことから、この変化は被験物質に起因した変化ではなく感染症に起因する可能性があると考えられた。

3.11.イヌを用いた薬物動態及び用量設定試験

［試験番号　[redacted]2-6464-XCV、添付資料　4.2.3.2.11、参考資料］

本試験ではイヌにおけるロミデプシンの血漿中 TK の検討及び毒性に及ぼす投与方法の影響を評価した。初期の試験で静脈内ボーラス投与により変化がみられたため、投与濃度及び投与速度を変更し評価した。1 群雌雄各 1～2 例のイヌに、ロミデプシンを 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg の用量で 1、12 及び 19 日目に静脈内投与した。1 日目には 1 mL/kg の投与容量で約 30 秒間の静脈内ボーラス投与を行った。12 日目には、10 mL/分の投与速度及び 4 mL/kg の投与容量で、約 4 分間静脈内投与を行った。19 日目には 2 mL/kg/時間の速度で 1 時間の静脈内持続注入を行った。ロミデプシンはエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、生理食塩液でさらに希釈した。

イヌは投与開始時に約 8～11 ヵ月齢で、投与開始前の体重範囲は雄が 7.2～9.4 kg、雌が 7.0～8.4 kg であった。動物は 1 日 1 回以上観察した。体温測定を投与直前及び投与 3 時間後に行い、瀕死例については安楽死前にも実施した。さらに、2、5、8、15 及び 26 日目にも測定した。体重は投与開始前、1、4、5、8、12、15、19、22 及び 26 日目並びに安楽死前に測定した。摂餌量及び摂水量の測定は、投与開始前並びに 1～8 日目、15、19 及び 26 日目（摂餌量のみ）に実施した。投与開始前並びに 2、5、11、13、15、18、20 及び 26 日目に、全例から血液を採取して血液学的及び血液生化学的検査を実施した。血漿中ロミデプシン濃度測定用とし、投与前（0）及び投与終了後（2、5、10、20、30、60、90 及び 120 分、4、6、8 及び 12 時間）に、又瀕死例についても採血した。

死亡例又は安楽死例の全例について剖検を行い、広範囲の組織及び臓器を採取、病理組織学的検査を実施した。46 日目まで生存した動物は剖検せず、元の動物コロニーに戻した。

合計 5 例のイヌが安楽死に至った。これらはいずれも所定の用量を 1 mL/kg の投与容量で約 30 秒間投与した後に生じた。これらの安楽死させた 5 例のイヌは 2.0 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、1.0 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 1 例であった。

一般状態の変化が最も高頻度にみられたのは、1 日目にロミデプシンを静脈内ボーラス投与したときであり、用量の増加に伴って重症度が増加した。安楽死例でみられた一般状態の変化は、活動性低下、歯肉の発赤又は褪色、舌のチアノーゼ、頻呼吸及び努力性呼吸、眼球陥入、眼分泌物、皮膚発赤、注射部位の発赤／腫脹、後肢使用減少、耳発赤、血性下痢、胸郭腹側及び右肩の腫脹、肢のドレナージ及び嘔吐であった。試験期間を通して生存したロミデプシン投与群のイヌにみられた一般状態の変化は、耳発赤、蒼白、眼分泌物、歯肉発赤又は蒼白、注射部位の腫脹／発赤、活動性低下及び皮膚発赤等であった。散発的な体温上昇が、0.5 及び 1.0 mg/kg 群の数例に認められた。体重減少がすべての投与群にみられたが、ロミデプシンの各投与の間で概ね回復した。摂餌量は静脈内ボーラス投与の翌日には概ね減少し、試験終了時まで生存した動物では正常値に戻った。対照的に、摂水量は、試験終了時まで生存した大部分の動物で正常であった。

血液学的検査では、ロミデプシンによる好中球数の増加及びリンパ球数の減少が認められた。低速静脈内投与（12 日目の投与）又は 1 時間点滴静注（19 日目の投与）の 24 時間後にみられた WBC 増加は、静脈内ボーラス投与（1 日目の投与）後にみられたものより概ね高度であった。ロミデプシン投与群では、RBC、Hb 及び HCT の減少を指標とする貧血も認められた。

血液生化学的検査では、1.0 及び 2.0 mg/kg 群でロミデプシンのボーラス投与後に CK 増加が認められた。LDH の増加も、すべてのロミデプシン投与群で、ボーラス投与及び短時間投与（12 日目の投与）のいずれにおいても認められた。AST の増加が、1.0 及び 2.0 mg/kg 群で、やはりボーラス投与及び短時間投与のいずれにおいても認められた。

血漿中ロミデプシン濃度測定の結果、ボーラス投与（1 日目）又は 1 時間持続注入（19 日目）の投与方法に関係なく、最初の採血時点である投与終了後 2 分に最高値を示した。ボーラス投与（Day1）においては、Cmax に明白な用量依存性は認められず、検討した用量を通しての測定値は雄で 1.8～3.8 µg/mL、雌で 1.2～3.4 µg/mL の範囲で、投与終了後 30 分までに定量下限未満に低下した。1 時間持続静脈内投与後（Day 19）の最高血漿中濃度は、検討した用量を通して平均雄で 0.34

～0.47 μg/mL、雌で 0.27～0.40 μg/mL の範囲で、投与後 20 分以内で定量下限未満に低下した。各群の平均の値を Table 3 に示した。

Table 3:　ボーラス投与（1 日目）又は 1 時間持続注入（19 日目）の TK パラメータ（C_{max}）

投与量（mg/kg）	性	C_{max} (ng/mL)	
		1 日目	19 日目
0.5	雄	2.666	0.368
	雌	2.289	0.301
1.0	雄	2.828	0.467
	雌	2.123	0.313
2.0	雄	2.895	―
	雌	2.676	0.403

安楽死例の剖検では、局所的変化及び肢又は注射部位近傍の腫脹がみられた。局所的変化の認められた部位は、ゼラチン様肥厚、赤色化、局所リンパ節肥大（膝窩又は前肩甲骨）・赤色化を示した。また、腸(粘膜及びリンパ節)、扁桃又はリンパ節の赤色化が認められた。病理組織学的検査では、肢の投与部位近傍における浮腫、うっ血、出血、化膿性炎症、壊死及び血栓症が観察された。膝窩又は前肩甲骨リンパ節におけるリンパ濾胞の限局性壊死並びに広範壊死及び炎症が認められた。リンパ濾胞の限局性壊死は、胸腺、脾臓及び消化管にもみられた。後者の所見は、一般に注射部位近傍の組織損傷により生じた疼痛及び活動不能に伴うストレス及び摂餌量減少に起因する非特異的な変化の可能性が考えられた。心病変はみられなかった。

以上、ロミデプシンを 0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg の用量で静脈内投与したときの忍容性は、約 4 分間の投与又は 1 時間静脈内持続注入投与の方が、30 秒間のボーラス投与より良好であった。ロミデプシンを 4 分間かけて投与したところ、LDH、CK 及び AST が増加した。イヌにおける一般状態の変化は、投与速度を遅くすることにより軽減したが、臨床検査パラメータの変化には薬物投与速度への依存性はほとんど認められなかった。試験期間を通して生存した動物におけるロミデプシン誘発性の毒性は可逆的と考えられたが、貧血は一部の動物で試験終了時にも認められた。無毒性量は決定できなかった。

さらに、投与 12 日目に一部動物にロミデプシン及び溶媒を静脈内投与する前にロミデプシン（1 μg）及び溶媒を皮内投与したところ、浮腫及び発赤が認められた。この結果より、溶媒による過敏性皮膚反応が示唆された。

3.12.イヌを用いた週 1 又は 2 回、1 時間静脈内持続注入による 4 週間反復投与毒性試験

［試験番号 [redacted]3-6464-XCVI、添付資料　4.2.3.2.12、評価資料］

本試験では、ロミデプシンを週 1 回又は週 2 回の 1 時間静脈内持続注入により 4 週間にわたって反復投与したときの毒性を評価するとともに、イヌにおける血漿中ロミデプシンの濃度を測定した。1 群雌雄各 1 例のイヌに、ロミデプシンを 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg の用量で、週 2 回、4 週間及び 0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg の用量で週 1 回、4 週間、橈側皮静脈又は伏在静脈から 1 時間かけて静脈内持続注入した。各投与群で同じ投与容量を使用した。ロミデプシンはエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、生理食塩液でさらに希釈した。容積比はロミデプシン溶液 11.4 に対して生理食塩液 88.6 とした。本試験の用量及び投与方法は、イヌの用量設定試験（[redacted]2-6464-XCV）で得られた所見、すなわちロミデプシンのボーラス投与に伴って明らかな一般状態の変化及び死亡がみられ、薬物投与速度を遅くすると一般状態の変化が減少する事に基づき設定した。

イヌは投与開始時に約 8～10 ヵ月齢で、投与 1 日目の体重範囲は雄が 8.4～10.1 kg、雌が 6.8～9.8 kg であった。動物の生死を 1 日 2 回確認し、一般状態観察を 1 日 1 回以上行った。投与日には、点滴

終了後の一般状態の変化を記録した。体温測定は投与開始前、それぞれの投与直前及び点滴の 3 時間後に実施した。体重測定は、投与開始前、1、4、8、11、15、18、22、23、25、26、30、36、43 及び 50 日目に実施した。摂餌量及び摂水量は、投与開始前、投与 1 週目は連日、その後は週 1 回以上測定した。投与開始前並びに 1、2、4、8、11、12、16、19、22、26、30、36、43 及び 50 日目にすべての動物から採血し、血液学的及び血液生化学的検査を行った。血漿中ロミデプシン濃度測定用の採血を初回投与時、22 日及び 25 日の投与前ならびに投与終了後 2、5、10、20、30、60、90、及び 120 分、4、6、8 及び 12 時間に実施したが、測定は投与終了 2 分後の時点のみ実施した。各群 1 例を 23 日目（週 1 回投与）又は 26 日目（週 2 回投与）に剖検した。残りのイヌは 50 日目に剖検した。全例の組織及び臓器について病理組織学的検査を実施した。

2.0 mg/kg 週 2 回投与群の雄 1 例を 31 日目に安楽死させた。この動物はロミデプシン投与を合計 8 回受けていた。

一般状態の変化は初回投与後が最も強く、いずれの投与方法においても同程度であった。認められた変化は、活動性低下、嘔吐、蒼白、耳発赤、歯肉発赤、強膜充血、眼分泌物、斜視眼、下痢及び異常呼吸であった。体温には影響は認められなかった。体重は週 1 回投与ではいずれの用量でも毎回減少したが、次の投与日の前に回復を示した。週 2 回投与群では投与期間終了時に体重減少がみられたが、生存例における 50 日目の体重は 1 日目と同程度であった。摂餌量はすべての週 1 回投与群で減少したが、休薬期間中に正常に戻った。摂水量は週 1 回及び週 2 回投与のいずれにおいても投与期間中に数日間減少し、休薬期間中に正常に戻った。

ロミデプシンを週 1 回又は週 2 回投与したところ、すべての用量で血液学的変化がみられた。HCT の減少により軽度の貧血が生じた。それぞれの投与後に WBC が増加した結果、周期性白血球増加が生じた。これは主に好中球の増加に伴った変化で、リンパ球は顕著に減少した。血液生化学的検査では AST、CK 及び LDH の増加が、両投与方法及びすべての用量で認められた。AST の増加は周期的で投与時点との関連があったのに対し、CK 及び LDH の増加にはロミデプシン投与時点との関連はみられなかった。31 日目に安楽死させた雄イヌでは、安楽死日に BUN（111%）、クレアチニン（154%）及び ALP（550%）の増加がみられた。30 日目には、このイヌにおけるこれらの検査値は正常であった。

血漿中ロミデプシン濃度測定の結果、各投与群の初回及び最終投与の投与終了 2 分後のロミデプシン濃度は両投与方法とも 1.0 及び 2.0 mg/kg 群の個体間で大きなばらつきがみられた。このばらつきは本剤の血中消失速度ならびに個体ごとの投与速度の違いに起因すると考えられる。各群の値を Table 4 に示した。

Table 4:　ロミデプシンを週 1 回又は週 2 回の 1 時間静脈内持続注入により 4 週間にわたって反復投与したときの TK パラメータ（投与終了 2 分後の血中濃度）

投与スケジュール	投与量 (mg/kg)	性	投与終了 2 分後の血中濃度 (ng/mL)		
			1 日目	22 日目	25 日目
週 1 回、4 週間投与	0.5	雄	0.253	0.423	—
		雌	0.265	0.424	—
	1.0	雄	0.654	1.197	—
		雌	0.401	0.497	—
	2.0	雄	0.615	1.271	—
		雌	1.108	1.073	—
週 2 回、4 週間投与	0.5	雄	0.306	—	0.350
		雌	0.324	—	0.665
	1.0	雄	0.354	—	0.645
		雌	0.375	—	0.789
	2.0	雄	0.578	—	0.730
		雌	0.349	—	1.547

－：測定せず

剖検で投与群の 12 例中 6 例のイヌにみられたロミデプシンに関連した所見は、心臓の暗色巣又は暗色斑、削痩、空腸の赤色リンパ系組織、肺の暗色化又は斑状病変、リンパ節の発赤／暗色化／腫大、注射部位の痂皮形成を伴う皮膚の肥厚／発赤／斑状病変及び扁桃の発赤であった。病理組織学的検査では、骨髄の細胞枯渇、胸腺、リンパ節、脾臓、扁桃及び／又は小腸のリンパ組織における巣状壊死、細胞枯渇、出血及び／又は色素沈着、肝臓の巣状壊死、肺の出血及び／又は炎症、注射部位の皮膚又は皮下組織における炎症、出血、壊死及び／又は潰瘍形成並びに右心房の心外膜下出血（3 例）であった。この病変には用量関連性がみられず、結合組織のみに観察され、心臓組織の関与はなかったことから、その意義は不明であった。これらの病理組織学的所見の多くは最終投与後に剖検した動物で観察され、休薬期間終了時に剖検したイヌでは、ほとんど病変は認められなかった。

以上、ロミデプシンに関連した一般状態の変化、体重、摂餌量及び摂水量の変化並びに血液学的及び血液生化学的検査での変化は、総用量又は投与頻度との関連は認められなかった。骨髄、リンパ組織、肝臓、肺及び注射部位にみられた病理組織学的変化は、ロミデプシンに関連すると考えられた。週 2 回投与でのこれらの病変の発現頻度及び重症度には、週 1 回投与と比較して増加がみられた。薬物誘発性の変化の多くは休薬期間中（25 日超）に回復した。最大耐量は、週 1 回投与では 2.0 mg/kg、週 2 回投与では 1.0 mg/kg であった。用量制限毒性は、骨髄、腸及び注射部位局所の変化であった。

3.13.イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間又は 24 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験

［試験番号 [redacted]318-8000-XXXVIII、添付資料　4.2.3.2.13、評価資料］

本試験では、ロミデプシンを 16 例のイヌ（各群雌雄 2 例）に 4 日ごとに 0.2 mL/kg/時間の速度での、橈側皮静脈又は頸静脈から 4 時間又は 24 時間静脈内持続注入により合計 3 回投与（1、5 及び 9 日目）したときの毒性を評価した。用いた用量は 0 mg/kg（24 時間点滴）、1.0 mg/kg（4 時間点滴）及び 2.0 mg/kg（4 時間又は 24 時間点滴）で、エタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、生理食塩液でさらに希釈した。最終溶媒比は、エタノール／プロピレングリコールが 56.8%、生理食塩液が 43.2%であった。本試験の用量及び投与方法は、イヌを用いた 30 秒から 1 時間の範囲の投与方法による先に実施した試験で、静脈内ボーラス投与では死亡がみられたが、4 分間及び 1 時間の持続注入では注射部位の炎症及び全身毒性が軽減した所見により、投与時間の延長が局所毒性及び全身毒性を軽減したことより決定した。

イヌは初回投与時に 9～14 ヵ月齢で、体重範囲は雄が 9.0～11.6 kg、雌が 7.8～9.8 kg であった。動物の生死を 1 日 2 回確認した。一般状態の観察を、投与開始前並びにそれぞれのロミデプシン点滴の開始 1、3、6 及び 12 時間後に行った。非投与日の一般状態の観察は 1 日 1 回以上実施した。直腸温の測定を、投与前及びそれぞれの点滴の開始約 3 時間後に行った。体重は投与開始前並びに 1、5、9、11、12、15、18、22、25、29、36、43 及び 50 日目に測定した。摂餌量及び摂水量は、最初の 10 日間は毎日、その後は週 1 回測定した。心血管系パラメータとして、血圧、心拍数及び心電図検査を、初回投与前から 16 日目まで持続的に、23、30、37、44 及び 50 日目にも 24 時間の測定を行った。

投与開始前並びに 3、7、11、15、22、29、36、43 及び 50 日目に全例から血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

11 日目又は 51 日目にすべてのイヌを剖検し、組織及び臓器を採取して、病理組織学的検査を実施した。

24 時間静脈内持続注入した 2.0 mg/kg 群の 4 例全例が、初回ロミデプシン点滴終了 5～8 時間後（2 日目）に死亡した。4 時間静脈内持続注入した 2.0 mg/kg 群の 1 例を 4 日目に一般状態の悪化により安楽死させたが、この死亡例は薬物投与関連ではなく感染症に起因した可能性が推測された。

すべての投与群で一般状態の変化として、ロミデプシン投与に使用した留置カテーテル隣接部位の腫脹、嘔吐、下痢、血性下痢（2.0 mg/kg の 24 時間点滴群のみ）、瞬膜突出、陰茎出血（1.0 mg/kg の 4 時間点滴群の 4 例中 1 例のみ）、眼分泌物、強膜充血、耳発赤、皮膚発赤、歯肉発赤／褪色、過度の流涎、活動性低下、呼吸促迫、跛行及び攻撃行動が認められた。5 及び 9 日目のロミデプシン点滴静注後には、軽度の消化管毒性の徴候（下痢及び嘔吐）がみられた。体重減少が、2 日目以降に生存したイヌにみられた。摂餌量及び摂水量はいずれも投与期間中に減少し、一部の例では休薬期間中も減少が認められた。血圧及び心電図にはロミデプシンに関連する変化はみられなかった。

血液学的検査では、ロミデプシンのいずれの用量においても好中球性の増加及びそれに伴うリンパ球減少が認められた。WBC の増加に付随して分節核好中球数が増加し、リンパ球数は減少した。休薬期間中、RBC の減少が両用量で一部の動物に認められた。

血液生化学的検査では、いずれの用量においても AST、ALP、CK 及び LDH が増加し、2.0 mg/kg のみで PT が延長した。少数のロミデプシン投与動物でカリウム、ナトリウム及びクロールの減少がみられたが、総投与量との一貫した関係は認められなかった。AST、BUN、クレアチニン及びグルコースの増加が、2 日目に死亡したイヌのみにみられた。CK 及び LDH のアイソザイムデータでは、心臓組織に関連するアイソザイム画分の変動は認められなかった。

剖検時にみられたロミデプシン関連と考えられる肉眼病変として、胸腺縮小、心臓の病巣、肺の病巣、リンパ節の暗色化／腫大、小腸暗色化、注射部位皮膚の肥厚／暗色化が雌雄に、皮膚のゼラチン様及び膀胱暗色化が雄のみに、大腸暗色化、肺暗色化、乳腺肥厚／暗色化及び腸間膜暗色化が雌のみに、それぞれ観察された。

ロミデプシンに関連したと考えられる病理組織学的所見として、消化管粘膜の変性／壊死、出血、拡大及び形質細胞浸潤、骨髄の細胞枯渇及び出血、注射部位周囲軟組織の炎症及び浮腫、リンパ節、扁桃、胸腺及び脾臓のリンパ系組織萎縮／リンパ球枯渇、心臓、肺、脳、大腸、膀胱、乳腺、リンパ節及び腸間膜の出血、精巣及び精巣上体の精子減少並びに精巣の精細管変性が観察された。リンパ球枯渇、注射部位の慢性炎症及び精巣の精子減少は、51 日目にも引き続き認められた。

以上、4 時間点滴静注による毒性は、同じ用量での 24 時間点滴より軽度であった。ロミデプシンに関連した毒性は 51 日目には回復したが、リンパ球枯渇、投与部位の慢性炎症及び精巣の精子減少は継続し認められた。消化管及び注射部位局所の毒性は、イヌにおける用量制限毒性であった。最大耐量は、1.0 mg/kg の用量での 1、5 及び 9 日目における 4 時間静脈内持続注入した用量であった。

3.14.イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験（高用量試験）

［試験番号 [redacted]63-8000-LX、添付資料　4.2.3.2.14、評価資料］

本試験では、ロミデプシンのより低い用量での毒性を評価するとともに、留置経皮カテーテルの局所組織損傷の発現頻度及び重症度に及ぼす影響を評価した。各群雌雄各 1 例のイヌに、ロミデプシンを 0、0.5 及び 1.0 mg/kg の用量で、0.2 mL/kg/時間の速度で 4 日ごとに 4 時間静脈内持続注入により合計 3 回（1、5 及び 9 日目）投与した。ロミデプシンはエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、生理食塩液でさらに希釈した。最終溶媒比は、エタノール／プロピレングリコールが 28.4%、生理食塩液が 71.6%であった。本試験の用量は、ロミデプシンをイヌに 1.0 及び 2.0 mg/kg の用量で留置カテーテルにより 4 時間又は 24 時間点滴静注した過去の試験 [redacted]

[redacted]318- 8000- XXXVIII）で 4 時間又は 24 時間の投与スケジュールを用いたすべての用量において、カテーテル部位に近接した組織に局所的炎症、浮腫及び出血が認められたことより設定した。

イヌは初回投与時に 9～12 ヵ月齢で、体重範囲は雄が 10.4～10.8 kg、雌が 7.3～7.4 kg であった。動物の生死を 1 日 2 回確認した。一般状態の観察を、投与開始前並びにそれぞれのロミデプシン点滴の開始 1、3、6 及び 12 時間後に行った。非投与日の一般状態観察は 1 日 1 回以上実施した。直腸温の測定を、投与前及びそれぞれの点滴の開始約 3 時間後に行った。体重は投与開始前、1、5、9、12、15、18、22 及び 25 日目並びに 11 日目又は 30 日目の剖検前に測定した。摂餌量及び摂水量は、最初の 10 日間は毎日、その後は週 1 回測定した。心電図をそれぞれの持続注入の開始前、開始 4 時間後並びに点滴終了の約 1 及び 4 時間後に測定した。

投与開始前並びに 3、7、11、15、22 及び 30 日目に全例から血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。雄イヌは 11 日目に、雌イヌは 30 日目に剖検し組織及び臓器を採取して病理組織学的検査を実施した。

全例とも計画剖検時まで生存した。一般状態観察では嘔吐、下痢、カテーテル挿入部位腫脹、耳発赤、歯肉発赤及び強膜充血が認められた。特筆すべき点として、耳発赤は溶媒投与動物にも観察された。体温上昇が、初回投与後にすべてのロミデプシン投与動物で、5 日目の二回目投与後に 4 例中 3 例、及び 9 日目の三回目投与後に 4 例中 1 例認められた。体重減少はすべてのロミデプシン投与動物にみられたが、減少した体重は休薬期間中に回復もしくは回復傾向にあった。摂餌量及び摂水量は投与日又はその翌日に減少を示した。摂餌量減少の持続期間及び程度には、ロミデプシンの用量との関連が認められた。心電図検査では変化はみられなかった。

血液学的検査では、好中球性の増加及びそれに伴うリンパ球減少が、ロミデプシンのいずれの用量においても認められた。WBC の増加に伴って分節核好中球が増加し、リンパ球数が減少した。雌イヌでは、11 日目から 30 日目の剖検まで RBC の減少がみられた（雄イヌは 11 日目に剖検した）。ロミデプシン投与群の雄イヌにおける血液生化学的検査では、ALP、ALT 及び AST の正常域に近い変動が認められた。CK 及び LDH のアイソエンザイムに対して、本薬の一貫した影響は認められなかった。

剖検時には両用量の雌雄における注射部位の肥厚及び胸腺縮小並びに両用量の雄における肺の病巣のみであった。両用量でみられた病理組織学的所見は、胸腺、リンパ節、扁桃及び脾臓のリンパ組織萎縮、投与部位の炎症、雄の肺における出血及び壊死が認められ、並びに 1.0 mg/kg 群の雄における精巣の変性及び精巣上体の異型細胞（大型精子細胞）が認められた。

認められた多くの所見は 30 日目（最終投与の 21 日後）には回復した。イヌにおける用量制限毒性は消化管及び注射部位の毒性であった。最大耐量は、1.0 mg/kg であった。

3.15.イヌを用いた 4 日に 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回反復投与毒性試験（低用量試験）

［試験番号 [redacted]660-8000-LXXVIII、添付資料　4.2.3.2.15、評価資料］

本試験では、先にイヌで検討した投与用量よりも低用量でのロミデプシンの毒性を評価し、また、ロミデプシン誘発性の局所組織損傷の発現頻度及び重症度に及ぼす留置経皮カテーテルの影響を評価した。各群雌雄 1 例のイヌに、ロミデプシンを 0、0.05、0.1、0.5 及び 1.0 mg/kg の用量で、4 日ごとに 0.2 mL/kg/時間の速度での 4 時間静脈内持続注入により合計 3 回（1、5 及び 9 日目）投与した。ロミデプシンはエタノール及びプロピレングリコール（1：4）に溶解させ、生理食塩液でさらに希釈した。最終溶媒比は、エタノール／プロピレングリコールが 28.4%（v/v）、生理食塩液が 71.6%（v/v）であった。本試験の用量は、[redacted]63-8000-LX 試験の結果に基づいて設定した。

イヌは初回投与時に 9～11 ヵ月齢で、体重範囲は雄が 10.7～13.1 kg、雌が 8.4～11.6 kg であった。動物の瀕死状態及び生死を 1 日 2 回確認した。一般状態の観察を、投与開始前並びにそれぞれのロミデプシン持続注入の開始後 1、3、6 及び 12 時間に行った。非投与日の一般状態観察は 1 日 1 回以上実施した。直腸温の測定を、投与前及びそれぞれの点滴の開始約 3 時間後に行った。体重は投与開始前並びに 1、5、9、11、15、18、22、26 及び 30 日目に測定した。摂餌量及び摂水量は、最初の 10 日間は毎日、その後は週 1 回測定した。心電図をそれぞれの点滴の開始前、4 時間の点滴終了時並びに点滴終了の約 1 及び 4 時間後に測定した。

投与開始前並びに 3、7、11、15、22 及び 30 日目に全例から血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

11 日目に各投与群の雄（0.05mg/kg のみ雌）及び 30 日目に各投与群の雌（0.05 mg/kg のみ雄）を剖検し、組織及び臓器を採取し、病理組織学的検査を実施した。

全例とも計画剖検時まで生存した。一般状態の変化は、0.5 及び 1.0 mg/kg 群のみにみられた嘔吐及び下痢／血性下痢であった。0.1、0.5 及び 1.0 mg/kg 群では頸静脈カテーテル挿入部位の腫脹がみられ、30 日目の休薬期間終了時にも認められた。その他の観察された一般状態の変化は、強膜充血（0.1～1.0 mg/kg）、眼分泌物（0.05、0.5、1.0 mg/kg）、瞬膜突出（1.0 mg/kg）、耳発赤（全用量）及び大腿カテーテル切開部位の腫脹（溶媒対照群を含むすべての群；ロミデプシン投与に使用していない部位）はロミデプシンに関連した変化ではないと考えられた。体温にはロミデプシンに関連した変化は認められなかった。

体重減少が 1～15 日目に溶媒対照群を含めてすべての動物にみられたが、減少の程度はロミデプシン投与動物の方が大きかった。減少した体重は休薬期間中に概ね回復した。摂餌量及び摂水量はいずれもロミデプシン投与群において減少した。摂餌量減少がすべての用量でみられたのに対し、摂水量減少は 0.1～1.0 mg/kg の用量でのみ認められた。心電図検査ではロミデプシンの影響は認められなかった。

血液学的検査では、ロミデプシン投与により、血管の炎症及び壊死との関連の可能性がある用量依存的でない好中球性増加が認められた。多くのイヌで WBC 数増加に伴って好中球数増加がみられたが、30 日目には WBC 及び好中球数はいずれも正常範囲内であった。用量に関連したリンパ球数減少が、ロミデプシンのすべての用量で認められたが、30 日目には正常範囲内であった。単球数の一過性の減少は溶媒対照群にも認められたこと、また PLT の減少は一過性で 7 日目から 30 日目にかけて正常範囲内であったことからロミデプシンと関連のない変化と推測された。RBC もすべての投与群で減少し、30 日目にも完全には回復していなかった。

血液生化学的検査では AST の増加がロミデプシンの 0.5 及び 1.0 mg/kg の用量でみられたが、30 日目には回復した。ALP は 1.0 mg/kg 群のみでごく軽度に増加したが、7 日目には正常範囲に戻った。CK の一過性の増加が 1.0 mg/kg 群のみにみられたが、7 日目には正常範囲に戻った。フィブリノゲンの増加がすべての投与群にみられたが、30 日目には正常範囲に戻った。

剖検でみられたロミデプシンの投与に関連すると考えられる所見は、頸静脈投与部位の肥厚、肺の病巣、胸腺小型化、縦隔ゼラチン質化、精巣縮小及び前立腺縮小であった。ロミデプシンと関連しないと考えられた肉眼所見は、大腿注射部位の肥厚（シャム部位；ロミデプシン投与には使用していない部位）、大腸結節及びリンパ節腫大であった。

頸静脈及び大腿静脈並びに血管周囲組織の炎症及び壊死が認められた。これらの病変の重症度及び発現頻度には用量関連性があり、最も大きな変化はロミデプシンを投与した頸静脈内のカテーテル挿入部位に認められた。また、血管では、挿入部位の上流及び下流のいずれにおいても、炎症及び壊死が認められた。シャム部位であり、ロミデプシンの投与には使用していない大腿静脈においても、より軽度ではあったが炎症が認められた。その他のロミデプシンに関連する病理組織学的変化として、胸腺、扁桃、脾臓あるいはリンパ節のリンパ球枯渇が、0.5 及び 1.0 mg/kg において最終投

与 2 日後及び 21 日間の休薬期間終了時に認められた。精細管の変性及び精子減少、精巣上体の精子減少及び異型細胞（大型精子細胞）、前立腺萎縮並びに肺の出血及び壊死が、1.0 mg/kg 群の雄のみにみられ、ロミデプシン投与との関連が推測された。この動物は 11 日目に剖検した。雄は 1 群当たり 1 例のみであったため、これらの変化の回復性は評価できなかった。

以上、0.05 mg/kg においても体重、摂餌量及び摂水量の減少、血液学的検査値の変動が認められた。頸静脈カテーテル挿入部位の腫脹並びにそれに伴うカテーテル挿入頸静脈及び血管周囲組織におけるロミデプシン関連の病理組織学的炎症及び／又は壊死は用量制限毒性と考えられた。その他のロミデプシンに関連した病理組織学的変化として、リンパ球枯渇、肺の壊死並びに雄生殖臓器及び付属臓器の変化がみられ、最大耐量は 1.0 mg/kg であった。

3.16.イヌを用いた週 1 回、4 時間静脈内持続注入による 3 回投与反復投与毒性試験

［試験番号　GLR030590、添付資料　4.2.3.2.16、評価資料］

本試験では、イヌにロミデプシンを 4 時間静脈内持続注入により週 1 回、3 週間投与したときの毒性を評価するとともに、2 週間の休薬期間による毒性変化の回復性を検討した。1 群雌雄各 4 例のイヌに、ロミデプシンを 0、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量を 2 mL/kg/時間の速度で、4 時間かけて橈側皮静脈からの投与で週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）投与した。溶媒は、エタノール／プロピレングリコール（1：4）を 1%及び生理食塩液を 99%とし、さらに生理食塩液で正確な濃度に希釈した。本試験の用量は先に実施したイヌの試験（[redacted]318-8000-XXXVIII）において、2.0 mg/kg の用量での間欠投与により、瀕死及び死亡が認められたことから、最高用量は 1.0 mg/kg に設定した。

群分けの時点でイヌは 7～8 ヵ月齢で、体重は雄が 7.6～10.6 kg、雌が 6.9～10.1 kg であった。動物の一般状態の観察をそれぞれの投与前及び投与後 3 時間まで行い、非投与日には 1 日 2 回観察した。体重は投与開始前、投与期間中の 4、8、11、15、18、22、25 及び 29 日目並びに剖検日に測定した。摂餌量は毎日測定した。心電図検査は、投与前、初回及び 3 回目の投与の約 10 分後及び 24 時間後並びに 23 日目（最終投与の 8 日後）に実施した。眼科学的検査は投与開始前、2 回目投与の 1 日後（9 日目）及び 29 日目（最終投与の 14 日後）に実施した。投与開始前並びに 3、17 及び 29 日目に、全例から血液を採取して、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。尿検査は初回投与前及び 9 日目に実施した。

17 日目又は 29 日目に各群半数例を剖検し、主要な臓器の重量を測定した。また、組織及び臓器を採取し、病理組織学的検査を実施した。

すべての動物が計画剖検まで生存した。0.3 及び 1.0 mg/kg の両用量でみられた一般状態の変化は、嘔吐及び軟便／水様便／粘液便であった。高用量群の雄 1 例で初回投与翌日に頻呼吸及び筋緊張の亢進がみられ、4 及び 5 日目に暗赤色便／粘液便が認められた。注射部位の腫脹及び硬結が高用量群の雄 1 例で 2 回目投与後にみられたが、これらの変化は 2 回目投与時にロミデプシンが血管外に漏出したことによるものと考えられた。体重減少が両投与群で初回投与後にみられたが、2 回目投与前に回復した。その後、投与回数の増加に伴って、体重減少の発現例数が減少した。摂餌量の減少も両投与量でみられたが、これらの発現頻度は投与回数の増加に伴って減少した。

血液学的検査では、初回投与後に両用量にみられた変化は、WBC 減少、リンパ球比減少、桿状核好中球比増加、分節核好中球比増加、単球比減少、APTT の延長及びフィブリノゲン増加であった。3 回目投与後に同じ変化がみられたが、0.3 mg/kg で WBC 減少を示した個体は減少し、フィブリノゲン増加の程度は、いずれの用量においても低下した。高用量群の一部の個体で 3 回目投与後に新たに認められた変化は、HCT、Hb 及び RBC の減少、網状赤血球比減少並びに PLT 増加であった。0.3 mg/kg で認められたいずれの変化も 2 週間の休薬期間終了時（29 日目）には正常範囲に回復したが、雄 4 例中 1 例に HCT 及び Hb の減少、雌 4 例中 1 例に網状赤血球比増加がそれぞれ認められていた。1.0 mg/kg 群ではほとんどの変化に回復がみられ、赤血球系パラメータの減少の発現頻度は増

加傾向を示し、網状赤血球比にも増加が認められた。群平均値に基づくと、血液学的検査値には、初回及び 3 回目の投与後に、対照群と比較して統計学的有意差がみられた。しかし、個別値が背景範囲内にあるか又は所見の用量依存性がみられなかったことから、これらは毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学的変化では、両用量で初回投与後に、総コレステロール、AST 及び LDH の増加、BUN、無機リン酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム及びクロールの減少並びに高用量群のみにおける ALT 及び CK の増加であった。これらの変動の多くは 3 回目投与後には正常範囲に戻り、最終投与 2 週間後の 29 日目にはほぼ正常範囲に戻った。

尿検査では、ロミデプシンの投与に関連したと考えられる所見は認められなかった。眼科学的検査では、ロミデプシンに起因すると考えられる異常所見はみられなかった。

心電図検査では、心拍数の増加が、0.3 mg/kg 群の雌 4 例中 1 例及び 1.0 mg/kg 群の雄 4 例中 2 例において、投与 10 分後に観察された。用量に関連した QT 間隔延長が、両投与群の動物で、初回投与 24 時間後及び 3 回目投与の 24 時間後にみられた。特に QT 間隔延長は、0.3 mg/kg 群の雄 4 例中 1 例及び雌 4 例中 2 例並びに 1.0 mg/kg 群の雄 4 例中 2 例及び雌 4 例中 4 例において、初回投与 24 時間後に認められた。このうち 1.0 mg/kg 群の雌雄各 1 例では、QTc 延長もみられた。3 回目投与の 24 時間後においても、QT 間隔延長が、初回投与 24 時間後に変化がみられた動物の多くで認められた。この所見は、両投与群のそれぞれ他の 1 例にも新たにみられた。0.3 mg/kg 群で初回投与 24 時間後に変化がみられた 1 例の動物では、QT 間隔延長は認められなかった。

これらの所見に加えて、心拍数減少、PR 間隔延長並びに QRS 及び QTc 間隔短縮がみられた。ただし、これらの所見は投与前値と同程度であるか又は対照群においても認められ、心臓に特異的な病理組織学的異常所見を伴わなかったことから、被験物質に関連しないと判断された。

群平均値で見ると、対照群と比較した統計学的有意差が、1.0 mg/kg 群雌の心拍数及び RR 間隔（初回及び 3 回目投与 10 分後）にみられたが、心拍数のすべての個別値は背景範囲内であった。統計学的有意差が 1.0 mg/kg 群雌の QRS 間隔（初回及び 3 回目投与の 24 時間後）、PR 間隔及び QTc 間隔（3 回目投与の 10 分後）並びに 0.3 mg/kg 群雌の QRS 間隔（初回投与 24 時間後）に認められた。しかし、個別値は背景範囲内であったことから、これらの変化には毒性学的意義はないと判断された。

最終投与 2 日後の剖検時に 1.0 mg/kg 群でみられた所見は、胃の暗赤色斑、心臓の右心室中隔における暗赤色巣（雌 2 例中 1 例、この変化は放血時の死戦期出血に起因すると考えられる）及び注射部位の肥厚（雌 2 例中 1 例のみ）であった。しかし、病理組織学的検査に基づき、心臓及び注射部位の所見は被験物質に起因するものではないと判断された。2 週間の休薬期間後には、0.3 及び 1.0 mg/kg 群のいずれの動物にも肉眼的毒性所見は認められなかった。注射部位の暗赤色巣が、対照群を含むすべての投与群で認められた。

最終投与 2 日後に 1.0 mg/kg 群で観察され、ロミデプシン投与に関連する可能性があると考えられた臓器重量の変化は、雌 2 例中 1 例の相対腎重量増加及び雄 2 例中 2 例の相対精巣重量減少のみであった。

最終投与 2 日後に両用量でみられた病理組織学的所見は、骨髄やリンパ節、胸腺及び脾臓におけるリンパ系組織並びに雄性生殖臓器の萎縮又は壊死、リンパ系組織及び胃の炎症性変化、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血、腎臓の尿細管病変及び間質単核細胞浸潤並びに小腸及び大腸の粘膜上皮変性（高用量のみ）であった。赤血球系パラメータ、WBC 及びアルブミンの変化、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血、及び雄性生殖臓器への影響は、回復群の動物にも認められた。骨髄の病理組織学的変化はみられなかったことから、赤血球系パラメータ及び WBC の変化は、十分な休薬期間をおくことによって回復することが示唆された。雄性生殖臓器の病理組織学的変化は軽微なも

のに留まっており、ヘモジデリン沈着による臓器機能への影響は全体に認められなかった。したがって、回復性試験群の動物にみられた変化は毒性学的に重要でないと考えられた。

以上、無毒性量は 0.3 mg/kg 未満と推定された。ロミデプシンを 0.3 及び 1.0 mg/kg の用量での 4 時間点滴により週 1 回、3 週間投与したところ、骨髄、リンパ系組織、脾臓、腎臓、胃及び腸に病理組織学的変化がみられたが、被験物質に関連する変化の多くは 2 週間の休薬期間後に回復した。

4. 遺伝毒性試験

ロミデプシンの遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験を実施した。

4.1. In vitro 試験

4.1.1. 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

［試験番号 [redacted]25107、添付資料　4.2.3.3.1.1、評価資料］

本試験では、ロミデプシンのネズミチフス菌（TA 1535、TA 1537、TA 98 及び TA 100）及び大腸菌（WP2uvrA）における遺伝子突然変異誘発能の有無を確認した。ロミデプシンは、DMSO により溶解し希釈した。陽性対照物質として、2 アミノアントラセン（2 AAN）、アジ化ナトリウム（NaN_3）、9 アミノアクリジン（9 AA）、2 ニトロフルオレン（2 NF）及び N エチル N ニトロ N ニトロソグアニジン（ENNG）を使用した。アジ化ナトリウム以外の陽性対照物質は DMSO に溶解し、アジ化ナトリウムは滅菌超精製水に溶解した。

変異原性試験の適切な用量を設定するため、S9mix（Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝臓の S9 画分と補酵素））の存在下及び非存在下で、ロミデプシンの 17、50、167、500、1667 及び 5000 µg/プレートの用量で菌株 TA 100 を用いた細胞毒性試験を実施した。S9 mix の存在下及び非存在下のいずれにおいても、細菌に対する毒性は認められなかった。最高濃度の 5000 µg/プレートでは、ロミデプシンの析出がみられた。

5 つの菌株すべてを用いて、S9 mix の存在下及び非存在下での直接プレート法及びプレインキュベーション法により実施した。ロミデプシンを使用した用量は、いずれの試験においても 17、50、167、500、1667 及び 5000 µg/プレートであった。S9 mix の存在下及び非存在下のいずれにおいても、それぞれの菌株及び用量当たり 3 枚のプレートを作製した。

直接プレート法試験では、2 mL の軟寒天を滅菌した小試験管に入れ、0.5 mL の S9 mix 又は 0.05 M のリン酸緩衝液（pH 7.4）を添加し、その後 0.1 mL の細菌を添加した。最後に溶媒、被験物質又は陽性対照の溶液（100 µL）を添加した。その後試験管の内容物を混和し、2%グルコースを添加した Vogel-Bonner 培地 E 中に 1.5%精製寒天 20 mL を含有した最小培地プレート上に播種し、約 37°C で 2～3 日間インキュベートした。プレインキュベーション法試験では、0.5 mL の S9 mix 又は 0.05 M リン酸緩衝液（pH 7.4）を滅菌試験管に入れてから 0.1 mL の細菌を加え、最後に溶媒、被験物質又は陽性対照の溶液（試験管当たり 100 µL）を添加した。試験管に蓋をして約 37°C のインキュベーター内で 20 分間振盪した。その後、2 mL の軟寒天をそれぞれの試験管に添加し、内容物を混和して上記のように寒天プレート上に播種し、約 37°C で 2～3 日間インキュベートした。

それぞれの処理方法でのインキュベーション後にコロニー数を最高の感度で計数した。すなわち直径 0.1 mm 以上のコロニーを数えた。プレートにおける析出の有無を観察し、顕微鏡でマイクロコロニー増殖の有無も調べた。

直接プレート法及びプレインキュベーション法の試験で得られた結果は、いずれも試験の信頼性に関する基準を満たした。溶媒対照値は本試験施設における正常範囲内であった。陽性対照により、試験の感度及び S9 mix の代謝活性が証明された。

ロミデプシンについて得られた結果は活性化条件に関わらず、5 つの菌株のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。プレインキュベーション法では、S9 mix の存在下及び非存在下のいずれにおいても細菌に対する毒性としてマイクロコロニー背景細菌叢の菲薄化がみられた。この毒性はネズミチフス菌のすべての菌株にみられたが、大腸菌では認められなかった。

直接法試験では 5000 µg/プレートの用量でロミデプシンの析出がみられたが、復帰変異コロニーの計数は妨害されなかった。プレインキュベーション試験では 1667 及び 5000 µg/プレートの用量でロミデプシンの析出がみられ、これらの濃度では復帰変異コロニー数の正確な計数ができなかった。

要約すると、ロミデプシンを DMSO の溶液として、溶解限度まで及びそれ以上の濃度で検討したところ、ネズミチフス菌及び大腸菌において変異原性は示されなかった。

4.1.2. マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験

［試験番号 [redacted]25590、添付資料　4.2.3.3.1.2、評価資料］

本試験では、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞の tk+tk-遺伝子座におけるロミデプシンの正突然変異誘発能を検討した。ロミデプシンは DMSO を用いて溶解及び希釈した。

S9 mix 非存在下で使用した陽性対照は、250 µg/mL のメタンスルホン酸エチル（EMS、大コロニー誘導物質）及び 10 µg/mL のメタンスルホン酸メチル（MMS、通常はより多数の小コロニーを誘導する）であった。S9 mix 存在下では、2.5 µg/mL の 3-メチルコラントレン（3- MC、大コロニー及び小コロニー誘導物質）を使用した。EMS 及び 3-MC は DMSO に溶解させ、MMS は水に溶解させた。

細胞毒性試験は S9 mix の非存在下及び存在下で、ロミデプシンは、0.1、0.3、1、3.3、10、33.3、100、333.3 及び 1000 µg/mL の濃度で実施した。最高濃度は本評価系における調製可能な最高濃度である。標準的な S9mix 存在下及び非存在下で 4 時間の曝露期間を用いた試験及び S9 非存在下でのロミデプシンへの 24 時間曝露による試験を実施した。S9 非存在下で細胞を 4 時間曝露したときの相対浮遊細胞増殖率（RSG）は、0.1 µg/mL で 39.1%、0.3 µg/mL で 6.1%であった。1 µg/mL を上回る濃度では致死性が認められた。S9 mix 存在下でのロミデプシンの細胞毒性はやや弱く、0.3 µg/mL では RSG が 20.8%に低下し、1 µg/mL を上回る濃度では致死性が認められた。S9 mix 非存在下で曝露期間を 24 時間に延長したところ、ロミデプシンの細胞毒性が極めて強くなり、より低い濃度範囲での試験が必要になった。生存率及び増殖率が算出可能であったのは最低濃度の 1.56 ng/mL のみであり、この濃度における RSG は 13.8%であった。特筆すべきこととして、ロミデプシン処理培養における培養初期の細胞の生存率は良好であったが、1～2 日目にかけて細胞死がみられた。ロミデプシンの 333.3 µg/mL 以上の濃度では析出が認められた。

変異原性試験は次に示す 6 試験を実施した。

試験 1：用量範囲；6.25～100 ng/mL、S9 mix 非存在下

試験 2：用量範囲；25～300 ng/mL、S9 mix 存在下

試験 3：用量範囲；75～175 ng/mL、S9 mix 非存在下

試験 4：用量範囲；150～350 ng/mL、S9 mix 存在下

試験 5：用量範囲；75～225 ng/mL、S9 mix 非存在下

試験 6：用量範囲；70～160 ng/mL、S9 mix 非存在下

いずれの試験においても、ロミデプシンへの曝露は 4 時間であった。それぞれの試験で溶媒対照及び、陽性対照群を設けた。その結果について、溶媒対照とロミデプシンの各濃度の間での対数変異率を比較するとともに、変異率とロミデプシンの濃度との線形傾向を解析した。

陽性対照で得られた突然変異頻度には予想された増加がみられ、「小型」コロニーの十分な回復が証明された。一部の実験ではより広範囲の濃度を使用したが、全体に許容可能かつ解釈可能な結果が得られたのは、処理培地中のロミデプシンの最終濃度を、S9 mix 非存在下では 6.25～225 ng/mL、S9 mix 存在下では 25～350 ng/mL とした場合であった。

S9 mix 存在下での試験 2 及び 4 の両試験並びに S9 mix 非存在下での試験 1 及び試験 5 では、ロミデプシン処理培養において突然変異頻度がわずかに増加した。これらの実験は確定的でないと判断し追加の試験を実施した。S9 mix 非存在下の試験 3 では陽性結果に関するすべての基準を満たしたが、生物学的意義のある突然変異頻度の増加がみられたと判断されるのは最高濃度のみであり、この濃度では許容可能な最大の毒性が認められた。S9 mix 非存在下の試験 6 の実験では極めて弱い陽性結果が得られた。実施した 6 つの実験のいずれにおいても、突然変異頻度とロミデプシン濃度との有意な線形傾向が認められた。

要約すると、ロミデプシンは、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞において極めて弱い変異原性を示した。統計学的有意差はみられたものの、活性の程度は低かったことから、このクラスの薬物における生物学的意義は低いと考えられる。

4.2. In vivo 試験

4.2.1. ラットを用いる骨髄小核試験

［試験番号 [redacted]25561、添付資料　4.2.3.3.2.1、評価資料］

本試験では、ラットの骨髄赤血球における小核試験を用いて、ロミデプシンの in vivo 遺伝毒性を評価した。ロミデプシンを、80%プロピレングリコール／20%エタノールに溶解し、生理食塩液で 1:10 に希釈した。投与容量は、すべてのロミデプシン及び溶媒対照について 5 mL/kg とした。陽性対照物質のシクロホスファミドは、蒸留水で 5 mg/mL 溶液を調製し、10 mL/kg の投与容量で必要な目標用量の 50 mg/kg を投与した。

使用した雌雄のラットは、6～7 週齢で体重は雄が 180～241 g、雌が 136～242 g であった。最初に、小核試験における適切な用量範囲を決定するための毒性試験を実施した。各投与群の雌雄各 3 例に、ロミデプシンを 1、3 及び 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与して毒性を評価した。その結果、3 mg/kg では雄 3 例中 3 例が死亡し、5 mg/kg では雌雄ともに 3 例中 3 例が死亡した。毒性試験の所見に基づいて毒性の性差が確認された。小核試験での使用に適切と考えられる最大耐量は、雄では約 1 mg/kg、雌では 3 mg/kg であった。

以上の結果から、小核試験では、3 群の雄の CD ラットにロミデプシンを 0.25、0.5 及び 1 mg/kg の用量で静脈内ボーラス投与し、雌の CD ラットには 0.75、1.5 及び 3 mg/kg の用量で投与した。溶媒対照群及び陽性対照群のラットにも同様に投与した。ロミデプシンの低及び中用量群並びに陽性対照群にはそれぞれ雌雄各 5 例の動物をおき、投与 24 時間後にサンプルを採取した。溶媒対照群及びロミデプシンの高用量群では、それぞれ雌雄各 10 例の動物から投与 24 及び 48 時間後にそれぞれ 5 例からサンプルを採取した。最後に、溶媒の影響を補足するために無処置対照群として雌雄各 3 例についても小核試験を実施した。

高用量群（3 mg/kg）の雌 2 例が計画剖検前に死亡した。高用量群の雌雄において、一般状態の変化として行動抑制が観察された。

ロミデプシンを投与したラットの骨髄赤血球において小核の誘導は検出されなかった。小核を有する多染性赤血球（MN-PCE）の最高発現頻度は、高用量群の雌における 0.09%であった。この投与群では、骨髄毒性の徴候である多染性赤血球／正染性赤血球（PCE/NCE）比の抑制も認められた。溶媒対照群及び無投与対照群の動物の小核発現頻度は 0.02～0.03%と正常背景値であったのに対し、シクロホスファミド投与群の動物では骨髄小核の大幅な増加が認められた（雄で 2.01%、雌で 0.90%）。

要約すると、ロミデプシンを雄の CD ラットに最大耐量の 1 mg/kg までの用量で、雌の CD ラットに最大耐量の 3 mg/kg までの用量で、それぞれ静脈内ボーラス投与し、24 及び 48 時間後にサンプル採取したところ、骨髄細胞に小核は誘導されなかった。

5. がん原性試験

進行がん患者の治療を目的とするため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日薬食審査発 0604 第 1 号）にしたがって、がん原性試験は実施していない。

6. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は胚・胎児発生に関する試験（予備試験及び 2 つの本試験）のみを実施した。

6.1. 受胎能及び初期胚発生に関する試験

反復投与毒性試験において、精巣及び卵巣が臓器重量の減少を示し、病理組織学的に変化が認められ、受胎能への影響が示唆された。加えて、進行がん患者の治療を目的とするため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日薬食審査発 0604 第 1 号）にしたがって、雌雄の受胎能及び着床までの初期発生に関する試験は実施していない。

6.2. 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験）

［試験番号 [redacted]25115、添付資料　4.2.3.5.2.1、参考資料］

本試験では、ロミデプシンの妊娠雌ラットにおける最大耐量を推定し、胚・胎児発生に関する試験の高用量及び低用量設定のために実施した。ロミデプシンを 80%プロピレングリコール／20%エタノール（v/v）に溶解させ、生理食塩液で希釈した。陰性対照群にはロミデプシンの高用量群と同様に生理食塩液で希釈した溶媒を投与した。すべての投与群について投与容量は 5 mL/kg、投与速度は約 2 mL/分とした。

30 例の異なる雄と交配した妊娠 3 日のラットを入手した（交尾確認日を妊娠 0 日とした）。入手時のラットは約 9 週齢で、体重は 206～229 g であった。交尾確認雌ラットを 1 群 6 例からなる 5 群に分け、ロミデプシンの 0（溶媒対照）、0.0032、0.01、0.032 及び 0.1 mg/kg の用量に割り付けた。動物に妊娠 6 日から妊娠 16 日まで、尾静脈側部から連日静脈内投与した。

すべての動物について早朝及びその日のできるだけ遅い時間に生存の有無を確認し、また、投与への反応も毎日確認した。さらに、毎日投与前及び投与後に一般状態を観察した。個体別の体重を妊娠 4 日、6～17 日及び 20 日に測定し、摂餌量を妊娠 4 日から毎日測定した。

ラットを妊娠 20 日に剖検し、胸腔内及び腹腔内を肉眼的に観察した。 子宮を摘出してそのまま重量を測定し、切開して内容物を検査した。それぞれの卵巣の妊娠黄体数並びに子宮内のすべての着床部位の数及び位置を記録した。それぞれの着床物を、生存胎児、死亡胎児（死亡した満期の胎児で浸軟のエビデンスがみられないもの）、後期胚死亡（胚又は胎児と識別可能な浸軟組織で尾、四肢、口及び鼻といった外表の特徴が認識可能であり、明らかに識別可能な胎盤が付着したもの）又は早期胚死亡（子宮内壁に付着した明確な無形態の変色組織塊；大きさは多様）に分類した。それぞれの胎児について外表異常の有無を観察した後、それぞれの子宮における生存胎児の体重をまとめて測定した。

0.1 及び 0.032 mg/kg の用量で母動物の体重及び摂餌量の減少が認められた。他には明らかな母動物毒性は示されなかった。

剖検では、ロミデプシンの 0.1 mg/kg の用量で、平均胎児体重が陰性対照群と比較して減少したが、外表異常は認められなかった。

これらの所見に基づき、0.1 mg/kg の用量は、胚・胎児発生に関する試験の最高用量として高すぎる可能性があると考えられた。しかし、0.032 mg/kg の用量は、十分に高い用量ではないと考えられた。その結果、最終的な胚・胎児発生に関する試験の最高用量を 0.06 mg/kg とし、より低い用量は 0.006 及び 0.02 mg/kg とした。

要約すると、本試験の結果に基づき、最終的な胚・胎児発生に関する試験の用量は 0.006、0.02 及び 0.06 mg/kg に設定した。

6.2.2. ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験）

［試験番号 [redacted]25501、添付資料　4.2.3.5.2.2、評価資料］

本試験では、ロミデプシンを妊娠ラットの器官形成期に投与したときの妊娠に及ぼす影響を評価した。ロミデプシン溶液は 80%（v/v）プロピレングリコール／20%エタノール（v/v；溶媒）に 5 mg/mL 溶解した保存溶液を生理食塩液で希釈して 50 µg/mL の中間保存溶液を調製した。それを生理食塩液で段階希釈して各投与群の正確な濃度の投与液を調製した。陰性対照群にはロミデプシンの高用量群と同様に生理食塩液で希釈した溶媒を投与した。すべての投与群について投与容量は 5 mL/kg、投与速度は約 2 mL/分とした。

妊娠 1、2 又は 3 日の 80 例のラットを入手した（交尾確認日を妊娠 0 日とした）。妊娠 4 日のラットは約 9 週齢で、体重は 182～333 g であった。雄 1 例当たりの交尾雌数は 3 例以下とし、同じ雄の交配相手の雌は異なる群に割り付けた。ラットを 4 群に分け（1 群当たり 20 例の交配雌）、ロミデプシンの 0（溶媒対照）、0.006、0.02 及び 0.06 mg/kg の用量に割り付けた。妊娠 6 日から妊娠 16 日まで、尾静脈側部から連日静脈内投与した。

すべての動物について早朝及びその日のできるだけ遅い時間に生存の有無を確認し、また、投与への反応も毎日確認した。さらに、投与前及び妊娠 20 日に詳細な観察を行った。個体別の体重を妊娠 4 日、6～17 日及び 20 日に測定し、摂餌量を妊娠 4 日から毎日測定した。

ラットを妊娠 20 日に剖検し、胸腔内及び腹腔内を肉眼的に観察した。子宮を摘出してそのまま重量を測定し、切開して内容物を検査した。それぞれの卵巣の妊娠黄体数並びに子宮内のすべての着床部位の数及び位置を記録した。それぞれの着床物を、生存胎児、死亡胎児（死亡した満期の胎児で浸軟のエビデンスがみられないもの）、後期胚死亡（胚又は胎児と識別可能な浸軟組織で尾、四肢、口及び鼻といった外表の特徴が認識可能であり、明らかに識別可能な胎盤が付着したもの）又は早期胚死亡（子宮内壁に付着した明確な無形態の変色組織塊；大きさは多様）に分類した。それぞれの胎児について外表異常の有無を観察した後、その腹の胎児の体重を測定した。その後、胎児を切開して性別を判定した。それぞれの子宮から摘出した生存胎児の半数をメチル化エチルアルコールに固定し、他の半数はブアン液に固定した。

アルコール固定した胎児を切開し、胸部及び腹部の異常の有無を検査した。臓器を除去した屠体を水酸化カリウムで浸軟させ、骨格をアリザリンレッド S で染色した後、胎児をグリセリン水溶液中で透明化した。これらの標本について骨格異常の有無及び骨化度を検査した。ブアン液で固定した胎児は、Wilson 法の変法により軟組織の異常の有無を検査した。

本試験の生存妊娠期間中において、ロミデプシン投与に関連すると考えられる一般状態の変化はみられず、途中死亡は認められなかった。母動物におけるロミデプシンの影響として、体重増加量減少が 0.06 mg/kg 群でみられ、摂餌量減少が 0.06 及び 0.02 mg/kg 群で認められた。

妊娠維持にはロミデプシン投与の明らかな影響は認められなかった。陰性対照群と比較した胎児体重のわずかな減少が 0.06 及び 0.02 mg/kg 群でみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

0.06 mg/kg 群では、肝中葉の突出（軽微な突出を含む）を伴った横隔膜腱領域の局所的菲薄化の発現頻度が減少した。いずれのロミデプシン投与群においても、主に頭蓋骨及び仙椎弓における骨化遅延の発現頻度が陰性対照群と比較して減少したが、本試験の陰性対照群における発現頻度は、過去の 7 試験及び直近の 1 試験の陰性対照群と比較して高かったことから、母集団には変化がなく、本試験の陰性対照群の値が異常であることが示唆された。0.006 mg/kg 群の所見は背景データの範囲内であったことから、正常範囲内と考えられた。0.06 及び 0.02 mg/kg 群における骨化遅延の発現頻

度減少は背景データよりも低い値を示した。さらに、0.06 mg/kg 群に認められた内臓所見（齢の割に良好な発達が示唆されている）は骨格所見を裏付けるものと考えられ、骨格所見は骨化遅延の減少ではなく増加していると推測された。すなわち、0.06 及び 0.02 mg/kg 群では母動物に対する毒性がみられたことに加えて胎児体重がわずかに減少しており、これらはいずれも骨化遅延の減少ではなく増加に関連する可能性がある。したがって、このわずかな減少の生物学的意義は明らかでなく、これらの所見は真の変化ではなかった可能性がある。しかし、これらの変化が再現される可能性は完全には否定できない。

以上、本試験の条件下において、母動物及び胎児における無毒性量は 0.006 mg/kg と判断された。

6.2.3. ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験）

［試験番号　ROMI-TOX-005、添付資料　4.2.3.5.2.3、評価資料］

ロミデプシン、0（溶媒）、0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg の用量を交尾が確認された雌ラット（1 群 25 例）の妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与した。トキシコキネティクス試験用として、別の交尾確認雌ラット（1 群 6 例）にも同様に投与した。

0.5 mg/kg 群の雌 1 例の死亡が妊娠 18 日に発見されたが、他のすべてのラットは剖検時まで生存した。

母動物における一般状態の変化として、0.5 mg/kg 群で膣周囲物質（褐色又は赤色）、円背位、軽度、中等度又は重度の脱水、尾の腫脹、耳の蒼白、四肢の蒼白及び自発運動低下が認められた。ロミデプシンの 0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg 群で、対照群と比較して用量依存的な体重増加量及び摂餌量の減少又は体重減少が、認められた。0.2 及び 0.5 mg/kg 群で妊娠子宮重量及び妊娠 21 日目の体重から妊娠子宮重量を引いた値（補正した母動物体重）の減少がみられた。剖検時に、片側又は両側の腎臓の白色隆起部位が、0.5 mg/kg 群で観察された。さらに、0.5 mg/kg 群では 1 腹を除くすべての腹で全胚吸収がみられ、0.2 mg/kg 群では早期吸収胚の増加が認められた。

胎児所見として、胎児体重減少が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群でみられた。0.2 mg/kg 群で、後肢捻転及び網膜褶曲を有する胎児及び腹の発現頻度が増加した。胎児骨化遅延（尾椎、中足骨及び／又は後肢趾骨）が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群にみられ、過剰肋骨の発現頻度が 0.5 mg/kg 群で有意に増加した。

TK 測定の結果、AUC は 0.1 から 0.2 mg/kg では用量に相関し、0.5 mg/kg ではより大きい増加を示し、平均 AUC は 0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg でそれぞれ 2.44、4.99 及び 17.2 ng•hr/mL の値を示した（Table 5 ）。

Table 5:　妊娠 17 日のラットにおける TK パラメータ

群／用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (時間)	AUC_t (ng•h/mL)
II / 0.1	6.64	0.166	2.44
III / 0.2	14.5	0.166	4.99
IV / 0.5	44.5	0.166	17.2

これらのデータに基づくと、母動物におけるロミデプシンの無毒性量は 0.1 mg/kg 未満であり、胎児発生に関する無毒性量は 0.1 mg/kg（0.6 mg/m^2；AUC_t：2.44 ng•h/mL）であった。

6.3. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

進行がん患者の治療を目的とするため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日薬食審査発 0604 第 1 号）にしたがって、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施していない。

7. 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及びマウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）を実施した。

7.1. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

［試験番号 [redacted]25564、添付資料　4.2.3.6.1、参考資料］

本試験では、ロミデプシンをウサギの無処置皮膚に 4 時間経皮曝露したときの皮膚刺激性及び／又は腐食性の有無を検討した。ロミデプシンは粉砕して微粉化し、そのまま適用した。

2 例の雄ウサギ（投与日の体重は 3.09 及び 2.76 kg）を使用した。ウサギにおける試験デザインを以下に示す。

ロミデプシン投与の 1 日前に、ウサギ側腹部の約 8 cm × 8 cm の部位を刈毛した。その翌日に、2 つのガーゼパッチ（2.5 cm × 2.5 cm）を局所適用した。躯幹上部にロミデプシン 0.5 g を含有するパッチを適用し、躯幹下部には薬物を含有しないパッチを適用して陰性対照とした。十分な皮膚への接触を確保するため、皮膚及びパッチを蒸留水で十分に湿らせた。その後、それぞれのパッチを半閉塞テープで覆い、ウサギの胴体に伸縮性包帯を巻いた。4 時間の接触後にパッチを除去し、皮膚を蒸留水で拭いて両部位の輪郭を描いた。

動物について早朝及びその日のできるだけ遅い時間に生死を確認し、処置への反応を調べた。パッチ除去の約 1、24、48 及び 72 時間後に両部位を観察し、紅斑及び／又は浮腫の皮膚反応についてグレードをつけた（グレード 0 は無反応で、グレード 4 は最も重度の反応）。

その結果、観察期間を通して一般状態の変化はみられなかった。いずれの動物においても、ロミデプシン及び陰性対照による処置部位では、ともに紅斑や浮腫は認められなかった。

以上、本試験の条件下において、ロミデプシンはウサギ皮膚に対する刺激性を示さないと判断された。

7.2. 局所リンパ節試験（LLNA）

［試験番号 [redacted]25565、添付資料　4.2.3.6.2、参考資料］

本試験では、CBA/Ca 雌マウスを用いて、OECD ガイドライン 429 皮膚感作性；局所リンパ節試験（2002）に従い、ロミデプシンの遅発型接触性過敏症発生の可能性について検討した。ロミデプシンをアセトン／オリーブ油（4：1、v/v）の溶液として投与した。5 mg/mL の保存溶液を調製し、希釈し試験に用いた。また、溶媒を陰性対照として使用した。投与容量はいずれの群においても 25 µL とした。

マウスは入手時に約 6～8 週齢で、体重範囲は 14～19 g であった。試験 1 では、1 群 5 例からなる 3 群の雌に、ロミデプシン 1、2.5 及び 5%の濃度の溶液（25 µL）を、それぞれの耳の裏側に塗布した。5 例からなる別の 1 群の雌に溶媒のみを塗布し、陰性対照とした。本試験用量ではいずれの群においても重度の一般状態の変化がみられたため、より低い用量で試験 2 を実施し、遅延型接触過敏症発生の可能性を評価した。試験 2 では、1 群 5 例からなる別の 4 群の雌マウスに、ロミデプシン溶液を 0.025、0.05、0.1 又は 0.25%の濃度で適用するとともに、5 例からなる他の 1 群の雌マウスに溶媒のみを適用し、陰性対照とした。塗布は連日 3 日間実施した。最終塗布 3 日後に、各動物に 3H-チミジン含有リン酸緩衝生理食塩液を静脈内投与し、その 5 時間後にリンパ節を採取して、シンチレーションカウンターによりトリチウム標識チミジンの取込みを測定した。

すべての動物について早朝及びその日のできるだけ遅い時間に生死を確認し、投与への反応をそれぞれの投与日に調べるとともに、その後 1 日 1 回観察した。体重を投与直前（1 日目、全例）及び 6 日目（試験 2 の群）に測定した。

ロミデプシンの 0.025、0.05、0.1 及び 0.25%群の動物における一般状態の変化として、円背位及び行動抑制が、3 日目から観察期間終了時まで認められた。高用量群（0.25%）の 2 例では、5 及び 6 日目に削痩も観察された。ロミデプシン 0.025、0.05 及び 0.1%群の体重増加量は対照群と同程度であったが、0.25%群では 5 例中 3 例の動物で体重減少がみられた。

陰性対照群との比較により算出したロミデプシン群の刺激指数は、0.025、0.05、0.1 及び 0.25%でそれぞれ 1.5、2.4、2.8 及び 2.2 倍であった。0.1%濃度における 2.8 の刺激係数を丸めると 3 倍となり、感作性あり（陽性）と判断された。ロミデプシンが刺激物質であるか否かの判定には用量反応のエビデンスも考慮にいれたが、特に 0.025～0.1%の濃度範囲では用量反応が認められた。0.25%群の動物では、より低い用量と比較して重度の一般状態の変化がみられたことから、刺激指数が低かった理由はこれにより説明可能であった。

以上、本試験の条件下において、ロミデプシンはマウスに対し、感作性ありと判断された。

8. その他の毒性試験

8.1. 不純物の毒性試験

8.1.1. ラットを用いた単回投与毒性試験

［試験番号　ROMI-TOX-001、添付資料　4.2.3.7.6.1、参考資料］

ロミデプシンの不純物である t-ブチルアルコールを、ラットに 0.5、5.0 又は 50 mg/kg の用量で単回又は 2 回静脈内投与し、3 日間の一般状態の観察、体重測定及び剖検を実施した。これらのいずれにおいても、死亡例は認められず、被験物質関連の毒性変化は認められなかった。

本試験の結果に基づくと、t-ブチルアルコールを 0.5 及び 5.0 mg/kg の濃度で単回静脈内投与したとき、また 50 mg/kg までの用量で 1 回又は 2 回静脈内投与したとき、被験物質に関連した毒性変化はみられなかった。

8.1.2. ラットを用いた反復投与毒性試験

［試験番号　ROMI-TOX-002、添付資料　4.2.3.7.6.2、評価資料］

ロミデプシンの不純物である t-ブチルアルコールを、1 群雌雄各 10 例のラットに、0（生理食塩液）、5、50 及び 500 mg/kg/週の用量で、週 1 回、15 日間にわたり計 3 回静脈内投与した。16 日目に動物を剖検した。

検査項目は、一般状態観察（毎日）、体重（週 1 回）、摂餌量（週 1 回）、眼科学的検査（投与前、14 日目）、血液学的検査及び凝固検査（剖検時）、血液生化学的検査（剖検時）、尿検査（15 日目）、剖検時の肉眼検査、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

全例とも剖検時まで生存した。

t-ブチルアルコール関連の毒性所見は、体重、摂餌量、眼科学的検査及び凝固検査においては 500 mg/kg/週までの用量でみられず、一般状態観察、臨床検査値、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では 5 及び 50 mg/kg/週の用量まで毒性所見は認められなかった。

t-ブチルアルコールの投与に起因すると考えられる毒性所見は、500 mg/kg/週群でのみ観察された。この群の雌雄で一過性にみられた一般状態の変化は、行動変化（異常歩行、運動失調、活動性低下／亢進、全身衰弱、横臥位）、生理的変化（浅呼吸／努力性呼吸、呼吸数の増加又は減少、筋緊張低下、部分閉眼及び脱水の疑い）並びに尿の変化又は尿に関連する可能性がある変化（被毛の赤色汚れ［泌尿生殖部位／腹部］、赤色尿、動物のケージ／受け皿にみられた液状又は乾燥した赤色物）であった。雌雄における注射部位の刺激に伴った持続的変化として、尾の皮膚黒色化／青色化／白色化／赤色化、皮膚乾燥／痂皮／腫脹及び分泌物を伴う又は伴わない病変が観察された。この投与群における局所刺激性を示唆する病理組織学的所見として、雌雄で尾静脈注射部位周囲の炎症、出血、血栓症、棘細胞増生、潰瘍形成、筋線維変性／再生及び／又は骨膜増殖が認められた。これらに対応する肉眼所見は、暗色化部位、潰瘍形成及び／又は痂皮であった。雄ラットの腎臓にみられた α2μ グロブリンに一致して、近位尿細管硝子滴の発現頻度及び重症度が増加した。

t-ブチルアルコールの投与に起因しない所見として、500 mg/kg/週群の雌雄に WBC 増加（主に好中球及び単球）、赤血球系減少（RBC、HCT 及び Hb）及びそれに伴う網状赤血球数増加、ALT、AST、コレステロール、グロブリン及びカリウム（雄のみ）の増加並びに A/G 比の減少がみられたが、すべて正常な生物学的変動の範囲内であった。すべての用量で尿量増加（500 mg/kg/週群の雌雄で最も顕著）及び尿比重低下がみられた。これらの変化はアルコールの利尿作用に起因する可能性があると考えられた。tert-ブタノール群の一部の雌において、泌尿器（腎臓及び膀胱）の炎症及び移行上皮細胞過形成がみられたが、明らかな用量関連性は認められなかった。一部の雄及び／又

は雌では、膝窩リンパ節の二次的な肉眼的及び病理組織学的変化（肉眼所見として暗色化部位及び腫大、それに伴う病理組織学的所見として洞赤血球増加／出血及びリンパ組織過形成）が観察された。500 mg/kg/週群にみられた肝重量（雌雄）及び副腎重量（雌のみ）の増加には、病理組織学的変化は伴っていなかった。

一過性の一般状態の変化及び一部関連する臨床検査の変化を伴う肉眼所見及び病理組織学的所見を含む投与部位の刺激性を示唆する変化が 500 mg/kg/週でみられたことから、無毒性量は 50 mg/kg/週と判断された。

8.2. その他の試験

その他の毒性試験では、ラットを用いた単回経口投与毒性（アップダウン法）、マウスを用いた 4 週間反復投与毒性、ヌードマウスを用いた反復投与毒性（循環器毒性）、in vitro 心毒性、in vitro 骨髄毒性及び未成熟雌ラットを用いた子宮への影響を評価し、また、ロミデプシンの光毒性及び新規添加剤（ K17）の毒性を評価した。

8.2.1. ラットを用いた単回経口投与試験（アップダウン法）

［試験番号 [redacted]25566、添付資料　4.2.3.7.7.1、参考資料］

本試験では、ロミデプシンをラットに単回経口投与したときの急性毒性を評価するとともに、50%致死量を算出した。本試験の副次目的は、製剤の製造時における作業者の安全性及びヒトが経口摂取した場合の安全性を担保するための情報を得ることであった。合計 6 例の雌ラット（入手時 7～8 週齢で体重は 171～196 g）に、ロミデプシンを 17.5、55、175 又は 550 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。各個体は投与 14 日後まで連日観察した。体重を週 1 回測定し、全例を剖検した。各個体への投与には 2 日以上の間隔をおき、次の用量は直近に投与した動物の生死に基づいて選択した。ロミデプシンを、溶媒［80%プロピレングリコール／20%エタノール：生理食塩液；1：9（v/v）］の溶液として、5 mL/kg の容量で投与した。

1 例のラットに 17.5 mg/kg を投与したところ剖検まで生存した。2 例のラットに 55 mg/kg を投与したところ、このうち 1 例で重度の一般状態の変化及び過度の体重減少がみられたため、6 日目に安楽死させた。2 例のラットに 175 mg/kg を投与したところ、このうち 1 例が 6 日目に死亡が発見され、他の 1 例では 8 日目にやはり重度の一般状態の変化及び過度の体重減少がみられたため安楽死させた。1 例のラットに 550 mg/kg を投与したところ、4 日目に重度の一般状態の変化がみられたため安楽死させた。

観察期間中にみられた一般状態の変化は、振戦 、よろめき、円背位、削痩、行動抑制、眼及び鼻の赤色分泌物、軟便、被毛湿潤、立毛、生殖器周囲湿潤、腹部腫脹、ハンドリング時の興奮及び活動性亢進、蒼白、冷触感及び四肢青色化が認められた。一般状態の変化の発現頻度及び重症度は、概ね用量の増加に伴って増加した。

17.5 mg/kg 投与ラットでは、1 日目から 8 日目にかけて体重が増加し、8 日目から 15 日目にかけて体重が減少した。観察期間終了時（15 日目）まで生存した 55 mg/kg 投与雌ラットの体重増加量は正常範囲と考えられた。剖検前に安楽死させた動物で体重減少が認められた。

剖検時において、17.5 mg/kg 投与ラットでは毒性所見はみられなかった。55 mg/kg の用量では肝臓の暗色化及び削痩が観察された。175 mg/kg では肝臓及び膵臓の暗色化、脾臓小型化及び削痩が認められた。550 mg/kg では、肝臓、心臓、肺、下垂体及び副腎の暗色化、脾臓及び盲腸の小型化、小腸及び脳の赤色化並びに腺胃の膨張及び赤色化、非腺胃部に多数の蒼白化巣がみられた。これらの剖検所見はロミデプシン投与に関連し、生存期間中の所見に伴うものと考えられた。

以上、本試験条件下において、ロミデプシンをラットに単回経口投与したときの 50%致死量は 55 mg/kg と推定された。

8.2.2. マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験

［試験番号 [redacted]653-6464-LXXXIX、添付資料　4.2.3.7.7.2、参考資料］

本試験では、ロミデプシンを 2 つの異なる投与スケジュールでマウスに反復静脈内投与したときの最大耐量を設定するとともに、毒性を評価した。ロミデプシンを、0、3.6、5.3 及び 8.0 mg/kg の用量で、雄マウス（1 群 10 例）に週 1 回又は 2 回、4 週間間欠静脈内ボーラス投与した。ロミデプシンは 10 mL/kg の容量で、尾静脈内にボーラス投与した。溶媒は、0.9%滅菌注射用生理食塩液で希釈したエタノール及びプロピレングリコール 1:4（v/v）とした。用量は雌のヌードマウスを用いた探索的試験（[redacted]1145-6464-LXXX）において、ロミデプシンを連日及び間欠投与スケジュールにより静脈内投与したところ、間欠投与の方がマウスにおける忍容性は優れていることが示唆されたことより、設定した。

雄マウスは投与開始時に約 7 週齢で、体重は 21.3～28.7 g であった。

動物の瀕死状態及び生死を 1 日 2 回確認し、一般状態の観察を毎日行った。体重測定を、1、4、5、8、12、15、19、22、23、26、28、29、36、43 及び 50 日目並びに剖検前に実施した。標準的な血液学的検査のための採血を、週 1 回投与群については 23 日目に、週 2 回投与群については 28 日目に行い、残りの全例について 50 日目に実施した。これらの日に採取した血液を用いて、血液生化学的検査（BUN、AST、ALT 及び総タンパク質）を実施した。

生存例の約 50%を、週 1 回投与群については 23 日目に、週 2 回投与群については 28 日目に剖検し、すべての群の残りの動物は 50 日目に剖検した。全ての動物について、骨、骨髄、脳、結腸、十二指腸、生殖腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、膵臓、脾臓、胃及び胸腺を採取し、対照群及び高用量群については病理組織学的検査を実施した。

8.0 mg/kg 週 1 回投与群の 10 例の動物のうち 2 例は 4 日目に死亡が認められ、2 例は 15 日目に一般状態の悪化により安楽死させた。8.0 mg/kg 週 2 回投与群の 10 例の動物のうち、2 例を 20 日目に一般状態の悪化により安楽死させた。

すべてのロミデプシン投与群における一般状態の変化が、主として投与部位又はその近傍で薬物投与に伴う変化が認められた。尾の一般状態の変化として、ただれ、腫脹、痂皮及び壊死の 1 つ以上が観察された。また、尾根／肛門部位周囲の皮膚崩壊がみられた。いずれの投与スケジュールにおいても、5.3 及び 8.0 mg/kg 群で円背位及び／又は削痩が認められた。投与直後にみられた一般状態の変化である異常行動（よろめき、放心及び横転）は、溶媒に起因する可能性が推測された。

用量に関連した体重増加量の変化が、いずれの投与スケジュールにおいてもすべてのロミデプシン投与群でみられ、最も大きな変化は 8.0 mg/kg 群で最終投与後に認められた。

23 日目の血液学的検査では、週 1 回投与群のマウスで用量に関連した RBC、Hb 及び HCT の軽微な減少並びに MCV、MCH、PLT、網状赤血球数及び有核赤血球数の増加がみられた。これらの明らかな変化は 50 日目には認められなかった。ロミデプシン週 2 回投与群では、RBC、Hb、HCT 及び MCHC の減少並びに MCV、MCH、PLT、網状赤血球数、WBC、好中球数及び有核赤血球数の増加がみられた。50 日目に認められた有意な血液学的所見は、8.0 mg/kg 群における軽度の PLT 増加のみであった。いずれの投与レジメンにおいても AST の明らかな増加がみられたのに対し、週 1 回投与レジメンでは明らかな用量関連の総タンパク質減少が認められた。これらの変化は、いずれも 50 日目には認められなかった。

週 1 回投与群における薬物関連の肉眼所見として、尾の病変、脾臓腫大、大腿骨骨髄褪色、両側精巣小型化及びカーカス褪色が観察された。ロミデプシン週 2 回投与群における薬物関連の肉眼所見

として、尾の皮膚病変、脾臓の腫大及び／又は褪色、大腿骨骨髄褪色並びに精巣の小型化、褪色及び／又は斑状化が認められた。8.0 mg/kg 群の病理組織学的検査では、最終投与の 1～2 日後の安楽死例における薬物関連の所見として、尾の皮膚の炎症、脾臓の骨髄球系細胞増殖、脾臓の赤芽球系細胞増殖、脾臓の赤芽球系細胞壊死、骨髄の骨髄球系細胞増殖、骨髄枯渇、肝臓の造血細胞巣、精巣変性及び胸腺萎縮が観察された。また、8.0 mg/kg 週 1 回投与群では、赤脾髄萎縮及び肝脂肪変性も認められた。精巣の病変は 50 日目剖検例でも引き続き観察された。

以上、ロミデプシンを週 1 回又は週 2 回投与したところ、薬物誘発性の死亡、体重増加量の変化及び臨床検査値の変化には、総投与量又は投与頻度のいずれとも関連は認められなかった。多くが投与部位の局所的変化に関連する一般状態の変化の発現頻度は、週 2 回投与群の方が高かった。多くの肉眼病変及び病理組織学的所見も投与部位の局所的変化に関連するものであり、その発現頻度及び重症度は、やはり週 2 回投与群の方が高かった。精巣の病変はロミデプシンの最終投与後 2 週間以上持続したことから、この変化は回復しないことが示唆された。最大耐量はいずれのスケジュールにおいても 5.3 mg/kg であり、用量制限毒性は投与部位の局所毒性であった。

8.2.3. ヌードマウスを用いた反復投与毒性試験（循環器毒性）

［試験番号 [redacted]1145-6464-LXXX、添付資料　4.2.3.7.7.3、参考資料］

本試験の目的は、ロミデプシンがイヌにおいては循環器毒性が認められるも、ラットでは認められないことから、第 2 の動物種におけるロミデプシンの心毒性の有無を評価した。本試験は有効性の部又は毒性の部により構成されているが、この要約は心毒性に焦点を当てたものである。有効性の部のマウスには LOX IMVI 黒色腫異種移植腫瘍を皮下移植したが、毒性の部のマウスには腫瘍移植を行わなかった。マウスを用いた薬効薬理試験で有効性のみられた投与量における心毒性発現の有無を検討した。ロミデプシンを、雌 NCr ヌードマウス（非担がん）（1 投与スケジュール当たり 25 例；1 群 5 例）に、0～ 5.3 又は 0～8.0 mg/kg の用量での静脈内及び腹腔内 Q4D × 3（4 日に 1 回、3 回投与）、0～2.16 mg/kg の用量での静脈内 QD × 5（5 日間連続投与）並びに 0～0.66 mg/kg の用量での腹腔内 Q3Hr × 8、Q4D × 3（3 時間毎に 8 回投与/日を 4 日に 1 回、3 回投与）を実施した。ロミデプシンは 25%ポリエチレングリコール（PEG）の脱イオン水溶液を用いて Q4D × 3 及び QD × 5 の投与レジメンで投与するか、又は脱イオン水のみを用いて Q3Hr × 8、Q4D × 3 の投与レジメンで投与するとともに、それぞれの投与方法における対照群には溶媒を投与した。

投与用量及び投与レジメンを Table 6 に示した。

Table 6:　ヌードマウス心毒性試験の用量及び投与レジメン

投与経路	投与スケジュール	検討したロミデプシンの用量
静脈内	Q4D × 3	0、 2.4、 3.6、 5.3 及び 8.0 mg/kg/回
	QD × 5	0、 0.64、 0.96、 1.44 及び 2.16 mg/kg/回
腹腔内	Q4D × 3	0、 1.6、 2.4、 3.6 及び 5.3 mg/kg/回
	Q3Hr × 8、Q4D × 3	0、 0.2、 0.3、 0.45 及び 0.66 mg/kg/回

本試験の毒性試験用のマウスは最終投与 3～5 日目に安楽死させ、心臓の病理学的検査を含む評価を実施した。有効性試験に用いた動物についても、38 例を 37 日目又は 44 日目に安楽死させ、その心臓サンプルについても病理組織学的検査を実施した。

0.45 及び 0.66 mg/kg の用量での腹腔内投与を Q3Hr × 8、Q4D × 3 のスケジュールで実施した計 10 例のマウスは、全例が試験終了前に死亡した。2.16 mg/kg/回の用量での静脈内投与を QD × 5 のスケジュールで実施した群では、1 例を除く全例が最終投与 3～5 日後の観察期間終了時まで生存した。

ロミデプシンを 4 つの異なるスケジュールで投与したところ、雌マウスの血液学的パラメータに明らかな変化が認められた。Q4D × 3 スケジュールによる静脈内投与では、貧血、WBC 及び PLT の減少がみられた。すべての投与群で対照群と比較して PLT の減少がみられ、2.4～8.0 mg/kg 群のマウスにおける値は、対照値のそれぞれ約 65～83%であった。

QD × 5 スケジュールによりロミデプシンを静脈内投与された雌マウスでは、血液学的変化として貧血、PLT 減少及び網状赤血球減少が認められた。Q4D × 3 腹腔内投与群の雌マウスにおける明らかな血液学的所見はリンパ球減少であった。Q3Hr × 8、Q4D × 3 スケジュールでは、より低用量を投与した雌マウスで明らかな WBC、PLT 及び網状赤血球減少がみられ軽微な貧血がみられた。Hb 及び HCT は、これらの動物の RBC と同様に減少した。このスケジュールでより高い用量を投与したマウスは生存しなかったため、血液学的データは得られなかった。

血液生化学的検査では、CK 及び LDH に統計学的に有意な変化は認められなかった。数例のマウスで LDH アイソエンザイムパターンに若干の変動がみられたが、用量関連性はなく動物間のばらつきが認められたことから、この所見の意義は不明であった。

心毒性を評価した毒性用及び有効性用の動物において、剖検時に心臓の異常な肉眼所見は認められなかった。ロミデプシンを 2.16 mg/kg の用量で QD × 5 のスケジュールにより静脈内投与したマウス並びに 0.3 又は 0.66 mg/kg/回の用量で Q3Hr × 8、Q4D × 3 のスケジュールにより腹腔内投与したマウスにおいて、絶対心重量が減少した。0.3 mg/kg 群の雌マウスの体重は対照群と同程度であったが、投与群の相対心重量は溶媒対照群より有意に少なかった。0.66 mg/kg 群（腹腔内、Q3Hr × 8、Q4D × 3）では相対心重量の増加が認められた。

QD ×5 スケジュールによるロミデプシン最終投与の 3 日後に剖検したマウス（1.44 mg/kg 群の 5 例中 1 例及び 2.16 mg/kg 群の 5 例中 3 例）において、心病変が観察された。本試験の有効性用動物において、静脈内 Q4D ×3、腹腔内 Q4D ×3 及び静脈内 QD ×5 のスケジュールに割り付けた数例のマウスで心病変が認められた。

本試験のマウスの心臓について病理組織学的検査を実施したところ、2 つの異なる種類の病変が観察された。1 つのタイプは心筋の毛細血管を含む血管内の顆粒球数増加であり、好中球浸潤が示唆された。これは単に循環血中の顆粒球増加を反映したものであり、必ずしもロミデプシンの心毒性を示唆するものではない。第 2 のタイプの病変は、通常は線維芽細胞がわずかに混在した顆粒球が豊富な細胞外浸出液の血管外病巣からなり、慢性局所性炎症と診断された。このタイプの病変はロミデプシンによる心臓の変化と解釈され、炎症が認められた心臓の一部における巣状壊死及び鉱質沈着によるものと考えられる。マウスの心病変発現における被験物質の役割については、本試験では評価しなかった。

要約すると、ロミデプシン関連の血液学的パラメータの変化は、用量、投与経路及び投与スケジュールの違いに関連するものであった。間欠静脈内投与は、他の投与レジメンと比較して忍容性が良好で、抗腫瘍活性は優れていた。分割投与による致死性は、同じ投与日数での単回投与より高かった。マウスで得られた限定的な血液生化学的検査及び病理組織学的検査の結果により、ロミデプシンによる心毒性の可能性が示唆された。

8.2.4.　In vitro 心毒性試験

［試験番号 [redacted]362-8000-XLI、添付資料　4.2.3.7.7.4、参考資料］

本試験では、ロミデプシンの心毒性の有無を in vitro 評価系を用い検討した。ロミデプシンを、最初は DMSO に溶解、さらに細胞培地で希釈して、0.1、1、10 及び 100 µM の濃度で細胞培養に加えた。陽性対照として、ミノキシジル及びドキソルビシンを、それぞれ 0.1～100 及び 0.001～10 µM の濃度で使用した。

心筋細胞を、新生児ラット（F344 及び SD）及びビーグル犬から分散・濃縮処置により採取した。及び W1 ヒト胎児心筋細胞株も使用した。細胞をロミデプシン又は陽性対照とともに 6 時間培養した後、洗浄して 24、48 及び 72 時間インキュベートし、細胞毒性を評価した。スケジュール変更により、イヌの筋細胞のインキュベーション時間は 30、50 及び 72 時間となった。筋細胞について[3-(4, 5- dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]（MTT）色素変換による生存性の解析及び培地への LDH の遊離を測定した。

ロミデプシンは、新生児 F344 ラット、SD ラット及びビーグル犬並びに W1 不死化ヒト胎児心筋細胞株から採取した心筋細胞において細胞毒性を示し、LDH の遊離を誘発した。F344 ラット及び SD ラットのいずれにおいても、ロミデプシンの 0.1 μM の濃度で 72 時間後の細胞集団は 53～54%減少した。ビーグル犬の細胞では、72 時間後に線維芽細胞の混入がみられたため解釈の可能性が制限されたが、ロミデプシンの 100 μM の濃度で 30 時間に筋細胞が 87%抑制された。ヒト細胞株はこれらの実験で検討したすべてのロミデプシン濃度に感受性を示し、10 μM の濃度における 24 時間までの阻害率は 100%であった。これらの実験におけるロミデプシンの細胞毒性は、ミノキシジルやドキソルビシンよりも強かった。

以上、本試験の条件下において、ロミデプシンは新生児ラット、イヌ及びヒトの心筋細胞に対して細胞毒性を示した。

8.2.5.　In vitro 骨髄毒性試験

［試験番号　Hipple CRC、添付資料　4.2.3.7.7.5、参考資料］

本試験では、マウス、イヌ及びヒトの骨髄細胞におけるロミデプシンの毒性を評価した。ロミデプシンを 0.001、0.01、0.1、1.0、3.0 及び 10.0 nM の濃度で細胞培養液に添加した。1 及び 10 μM の濃度のアジドチミジン（AZT）を陽性対照として使用した。

$CD2F_1$ 雄マウス、ビーグル犬及びヒトから採取した骨髄細胞を使用した。細胞を上記濃度のロミデプシンとともに培養した後、洗浄して組織培養皿に播種した。ロミデプシン処理サンプルのコロニー数と無処置対照サンプルのコロニー数を比較することにより、増殖抑制率を算出した。

ヒト骨髄細胞におけるロミデプシンの IC_{50}（培養細胞の増殖を 50%抑制するロミデプシンの濃度）は 0.03 nM であった。ロミデプシンの骨髄毒性には種依存性がみられ、IC_{50} はイヌ骨髄で 0.35 nM、マウス骨髄で 1.0 nM であった。同じ動物種から採取した異なる骨髄標本の間で、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞（CFU-GM）に対するロミデプシンの毒性にある程度の不均一性が認められた。

以上、これらの結果により、ロミデプシンの in vivo 骨髄毒性評価のモデルとしてビーグル犬が適切であることが示唆された。

8.2.6.　未成熟雌ラットを用いた子宮への影響試験

［試験番号　ROMI-TOX-003、添付資料　4.2.3.7.7.6、評価資料］

ロミデプシンを生後 19 日から 21 日の未成熟の雌ラット（1 群 10 例）に静脈内ボーラス投与し、その子宮肥大作用の有無を検討した。投与用量は 0（溶媒）、0.1 及び 0.4 mg/kg とした。ロミデプシン投与液の分析値は、それぞれの目標濃度の-13.5%～ +45.0%であったことから実質平均 1 日用量は 0.120 及び 0.462 mg/kg であった。

ロミデプシンの用量は本試験におけるパート A（予備検討）試験において、未成熟雌ラットに 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/kg の用量で 3 日間投与（生後 19 日から 21 日まで）し、いずれの群においても死亡例は認められないが、投与用量に依存した体重増加抑制が認められ、0.4 mg/kg 投与群で

は体重減少が認められたことから設定した。陽性対照物質として、エチニルエストラジオールを未成熟雌ラット（1 群 10 例）に経口投与（BID）した。

全例とも剖検時まで生存した。一般状態の変化はみられず、子宮重量（湿重量及び乾燥重量）には陰性対照と比較して統計学的有意差は認められず、膣開口性にも変化はみられなかった。

ロミデプシン投与の結果と考えられる変化として、0.1 及び 0.4 mg/kg 群における用量依存的な体重増加量抑制及び体重減少並びに 0.4 mg/kg 群における卵巣及び卵管（両側）の重量減少が認められた。

エチニルエストラジオールの投与により、子宮重量（湿重量及び乾燥重量）及びこれらの重量と最終体重との比率が有意に増加した。

ロミデプシン投与未成熟雌ラットの子宮重量には変化がみられなかったことから、ロミデプシンは子宮肥大を誘発しないと結論された。

8.2.7.　光毒性

ロミデプシンは 190～700 nm までのスペクトルデータから、太陽光の波長内（290 スペクトルデー）に光の吸収帯が存在しないことが示され、さらに拡大したスペクトルからもノイズレベルしかピークは検出しなかったため、太陽光の波長内（290 の吸収帯が存在）に光の吸収帯が存在しないことを確認した（CTD 2.3.S.3.1 を参照）。また、ラット、イヌを用いた一般毒性試験で光毒性を示唆する皮膚の変化は観察されなかった。よって、ロミデプシンには光毒性の懸念がないことが確認された。

8.2.8.　新規添加剤（PVP K17）の毒性

［添付資料 4.2.3.7.7.7、参考資料］

［添付資料 4.2.3.7.7.8、参考資料］

PVP K17（製品名：Kollidon 17PF、以下 K17）は、ロミデプシンに含まれる添加物である。本添加物は、これまで本邦において静脈内投与で使用された実績のない新添加物に該当する。

K17 は、BASF 社が商標を所有し、製造する添加物である。すべての Kollidon 製品は、分子量の異なるポリビニルピロリドン（PVP：一般的に povidone とも称される）から成る。K17 は、平均分子量 17 KDa（15.3～18.4 KDa）、Pyrogen free の高純度で精製された非経口投与専用の添加物である。ロミデプシンでは凍結乾燥時の塊の安定性及び適切性を保証するため、K17 はロミデプシン原薬に対し 2：1 の比で配合されている。K17 を賦形剤として選択した理由は、毒性が非常に低く、優れた溶解性と安定性を有するためである。

ロミデプシンの毒性試験は、ロミデプシン原薬をエタノール及びプロピレングリコールで溶解して静脈内に投与されており、K17 が添加されたロミデプシン製剤を用いての毒性試験は実施されていない。

K17 は BASF 社により、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の試験が実施され、毒性プロファイルが評価された。なお、K17 の静脈内投与での反復投与毒性試験は実施されていない。また、生殖発生毒性及び遺伝毒性は、K17 ではなく PVP として評価されている。本邦では食品安全委員会における食品健康影響評価結果［添加物評価書 ポリビニルピロリドン（2013 年 7 月）］において、PVP は遺伝毒性、生殖発生毒性の懸念はないと判断され、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取容量を特定する必要はないとされている。

BASF 社が実施した K17 の主な毒性試験の概要と結果を Table 7 に示す。これらの毒性試験結果から、K17 はげっ歯類に対して特に懸念される毒性を示さなかった。しかし、イヌ肝内注入急性毒性試験において過敏症（アナフィラキシー様）反応が認められ、唯一懸念される毒性と考えられた。また、ラットでの ADME 試験では K17 は高用量（50 mg/kg）においても腎臓でろ過され、主に尿中に排泄されることから、PVP 蓄積症（povidone storage disease）を引き起こす可能性は低いことが示された。

Table 7:　K17 の毒性試験の概要と結果（BASF 社データ）

Study	Species	Route of Administration	No. animals/ Doses	Results
Acute Toxicity	Rat (Wistar)	Oral	5M & 5F/ 5000 mg/kg	No signs of toxicity
Acute Toxicity	Dog	Intrahepatic Infusion 3 minute infusion	3M & 2F/ 5000 mg/kg	Mortality in 2/5 Hypertension、 increased histamine. Signs of anaphylaxis in 4/5 dogs
Acute Toxicity	Mouse	Intraperitoneal/ suspension in 0.9% NaCl	5M & 5F/ 4640 mg/kg	No signs of toxicity
Acute Toxicity	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous/ 6 ml/min/ 10 ml/kg	5M & 5F/ 1470、 2150、 3160、 4640、 5000 mg/kg	No mortality No Necropsy findings Dyspnea & Erythema at all doses Staggering at 3160 & 4640 mg/kg
Local Tolerance	Female Rat (Sprague Dawley)	Intramuscular	Single Injection with 3 animals evaluated on days 3、 14 & 45 after injection or 5 Daily Doses with 3 animals evaluated on days 5、 15 & 45 1 & 10 mg/kg	No adverse effects. Test substance did not accumulate in lymph nodes、 liver or spleen.
Excretion	Female Rat (Sprague Dawley)	Intravenous Tail Vein Bolus	10F 50 mg/kg	70.0% in Urine 20.1% in feces

K17 を動物に静脈内投与した試験の情報はほとんど公表されておらず、PVP としての非経口投与での試験情報が公表されている。

1950 年代から 1970 年代に公表された入手可能な毒性試験結果において、動物への PVP の非経口投与（静脈内、腹腔内、皮下）により、PVP はマウス、ラット及びウサギの様々な組織中に長時間にわたって保持されることが述べられている（Industrial Biological Research Association, 1991; CIR Expert Panel Meeting, 2013）。異なる分子量を有する放射能標識 PVP を用いた試験から、静脈内投与後のポリマーのクリアランスは分子量に依存することが明らかとされている。PVP の組織分布はラット、ウサギ及びヒトの間で同様と考えられ、また高分子量の PVP では高濃度に細胞内皮系器官（肝臓、脾臓、骨髄及びリンパ節）に保持されることが認められている。非経口投与後に、K17 等の低分子量 PVP は速やかに排泄されるため、K17 の蓄積に起因する安全性上の懸念は少ないと考えられる。

腎臓でろ過される K17 等の低分子量 PVP に関する主な懸念事項としては過敏症反応が考えられる。PVP に対する過敏症反応は動物では、特にイヌにおいて認められた。大動物に PVP を静脈内投与した際の過敏症反応に関する幾つかの毒性試験結果（報告）を Table 8 に示す。

Table 8:　大動物に PVP を静脈内投与した際の毒性試験の概要と結果

Study Details	Form and Dose of PVP	Effects	Reference
Subcutaneous injection of PVP to 44 cows	Povidone C15 (MWt. 10,000) 1 mg/kg	44 cows. 38/44 exhibited serious anaphylactic reactions including head shaking, kicking, breathlessness and/or swelling and one death.	Toxicity Profile of Polyvinylpyrrolo-done, 1991
IV infusion of Taurolidine with and without PVP in dogs	PVP 6.5 mg/kg	Allergic reaction in one dog within one minute when PVP present in formulation. After this dog reacted, no other dogs were administered Taurolidine with PVP.	Marley, 2013
IV administration of PVP to dogs to test histamine release	PVP 100 mg/kg	Allergic reactions in mongrel dogs. Histamine released within 2 minutes, returned to normal by 30 minutes. Hypotension occurred within 2 minutes and was more prolonged sometimes over 1 hour.	Thompson, 1964

上述のデータに基づき、PVP は 6.5 mg/kg の用量でイヌにおいて過敏症反応を引き起す可能性が示唆された（Marley,2013）。なお、ロミデプシンの臨床使用から報告されている最大の患者体表面積 2.82 m^2 に基づけば、ヒトに静脈内投与されうる K17 の最高用量は 80 mg/回であり、これは体重 60 kg のヒトでは 1.33 mg/kg/回に相当する。

以上の K17 の毒性試験の結果から、K17 に起因して生じる可能性のある唯一の安全性上の懸念は過敏症反応であると考えられた。

9. 考察及び結論

ロミデプシンの静脈内投与による非臨床毒性試験を、種々の用量において 30 秒のボーラス投与から 24 時間静脈内持続注入での種々の投与速度を用いた投与スケジュールで実施した。ラット及びイヌをロミデプシンの包括的毒性評価のための代表的な動物種として選択し、非臨床開発プログラムにおける主たる毒性評価結果は、これら 2 つの動物種で得られたものである。

用量設定は、それぞれの動物種の最大耐量又はそれに近い用量を最高用量とした。ロミデプシンの臨床開発をサポートするため、静脈内ボーラス投与、短時間（4 分）の持続注入並びに 1、4 及び 24 時間持続注入による試験をラット及びイヌで実施した。ラット及びイヌの試験のいずれにおいても、毒性所見は概ね一致していた。

ラットでの単回静脈内投与による概略の致死量は、雌雄のいずれにおいても 2.6 mg/kg（15.6 mg/m^2）を上回ると推定された。イヌに 0.01～1.0 mg/kg（0.2～20 mg/m^2）の用量で単回静脈内投与したところ、死亡はみられなかったが、一般状態の変化の発現頻度及び重症度、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化には増加がみられ、胸腺の萎縮並びにそれに伴う胸腺重量の減少と皮質部リンパ球の減少が認められた。

反復投与毒性試験では、種々の投与スケジュールでのロミデプシン投与による毒性を検討した。ラットでは 1.0 mg/kg（6.0 mg/m^2）、イヌでは 1.0 mg/kg（40 mg/m^2）の用量で死亡が発現したが、ラットに 0.67 mg/kg の用量で週 1 回で 2 週投与した後に 1.0 mg/kg/週に増量し、この用量での週 1 回 3 週間投与し 1 週休薬を 6 ヵ月間行ったところ、ロミデプシン関連の死亡は認められなかった。薬物投与部位に隣接する部位の腫脹が両動物種でみられ、ロミデプシン投与に関連する可能性があるが、溶媒の影響の可能性も否定できない。一般状態の変化には用量関連性がみられ、両方の動物種で観察された。いずれの動物種においても体重及び摂餌量の減少が高頻度にみられたが、これらの減少は概ね一過性で、投与期間終了時又は 2 又は 4 週間の休薬期間終了時には回復した。

WBC の減少が、ラットでは 0.01 mg/kg（0.06 mg/m^2）以上、イヌでは 0.032 mg/kg（0.64 mg/m^2）以上の用量でみられ、白血球サブタイプの変動が認められた。赤血球系の減少もラット及びイヌでみられたが、PLT はラットで減少することが多かったのに対し、イヌでは増加する場合があった。ラット及びイヌのいずれにおいても、血液学的変化はロミデプシン投与終了後には概ね回復した。

血液生化学的検査の結果にも試験及び動物種を通して一貫した変化が示された。ラット及びイヌのいずれにおいても、AST、ALT、ALP 及びフィブリノゲンは、ロミデプシン投与によりしばしば増加した。イヌではコレステロール、CK 及び LDH の増加並びに BUN 及び電解質の減少もみられたのに対し、ラットの試験では BUN の変化に一貫性が認められなかった。いずれの動物種においても、血液生化学的変化の多くは回復した。

臓器重量の変化には 2 つの動物種間で一貫性がみられず、唾液腺、胸腺、副腎、子宮及び卵巣の重量減少がラットに、腎臓及び精巣の重量減少がイヌに、下垂体重量の増加がラットに、それぞれ認められた。いずれの動物種においても、肉眼的及び／又は病理組織学的所見が、胸腺、骨髄、脾臓及び生殖臓器に観察された。ラットでは消化管の変化もみられ、イヌではより高度に認められた。両動物種でみられた肉眼的及び病理組織学的所見の多くは、1～6 週間の休薬期間後には回復がみられた。

ラット及びイヌを用いた複数の反復投与毒性試験の結果に基づくと、イヌにおける用量制限毒性は主に消化管及び注射部位関連であったのに対し、ラットでは骨髄毒性が用量制限毒性であった。ロミデプシンを 4 時間持続注入により 4 日に 1 回で 3 回反復投与のスケジュールで投与したときの最大耐量は、イヌで 20 mg/m^2、ラットでは 6 mg/m^2 であった。

ロミデプシンはネズミチフス菌の 4 菌株及び大腸菌の 1 菌株を用いた試験で変異原性を示さず、ラット小核試験において小核を誘導しなかった。ロミデプシンはマウスリンフォーマ細胞を用いた染

色体異常試験で極めて弱い遺伝毒性を示したが、その活性レベルには生物学的意義はないと考えられた。

生殖発生毒性試験では、0.1 mg/kg 以上の用量で母動物に毒性がみられた。毒性変化としては、死亡、一般状態の変化、体重減少及び摂餌量減少が認められた。0.2 mg/kg 以上の用量で発生毒性が認められた。所見としては、早期吸収胚増加、胎児体重減少、後肢捻転、網膜褶曲及び胎児骨化遅延（尾椎、中足骨及び／又は後肢趾骨）の発現頻度増加並びに過剰胸部肋骨の有意な発現頻度増加が観察された。

ラットの反復投与毒性試験で生殖臓器にみられた病理組織学的所見を要約すると、軽微から重度の卵巣萎縮及び黄体減少を伴う卵胞活性の低下から完全な卵巣不活性に及ぶものであった。萎縮は子宮にもみられ、粘膜上皮の厚さの減少並びに内膜腺の活性及び明瞭さの低下を伴っていた。

雄マウスで精巣萎縮がみられ、少なくともロミデプシンの最終投与後 2 週間は持続していた。一部のイヌでは 1.0 mg/kg（20 mg/m^2）を上回る用量でのロミデプシン投与により、精巣及び精巣上体の精子減少並びに精細管変性が認められた。受胎能評価のための正式の試験は実施していないが、雌雄の生殖臓器における病理組織学的変化に基づくと、ロミデプシンは受胎能に影響を及ぼすと予想される。ロミデプシンの適応が進行がん治療であるため、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は実施しなかった。

心血管系に対するロミデプシンの影響として、ラット及びイヌで CK 及び LDH の変動が認められ、特にイヌでは心内外膜への出血を示唆する所見が認められた。また、一部試験（GLR030590）では心拍数増加、QT 延長が示唆された。ラット、イヌ及びヒト心筋細胞を用いた *in vitro* の試験（[redacted]362-8000-XLI）においても心筋細胞毒性が示唆された。一方、安全性薬理試験において実施された *in vitro* 試験では、臨床試験における血漿中 C_{max} の 20 倍を上回る最高濃度の 10 µg/mL で、hERG チャネルの軽度の抑制（37%阻害）が認められた（GLR030533）。タンパク結合率が高いことから、この所見により hERG チャネルへの軽微な生物学的影響が示唆された。モルモット乳頭筋を用いて活動電位への影響の有無を *in vitro* でさらに検討したところ（GLR030460）、1 µg/mL の濃度では 90%再分極（ADP_{90}）における活動電位、静止膜電位、活動電位振幅及び最大立ち上がり速度への影響は認められなかった。臨床試験における血漿中 C_{max} の 20 倍を上回る濃度を 10 µg/mL に上げると、ADP_{90} は短縮し（28.8 msec）活動電位の振幅を有意に減少させたが、その他のパラメータは変化しなかった。また、イヌを用いた 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg（2.0、6.0 及び 20 mg/m^2）の用量での心血管系試験（GLR030775）において、平均血圧の変動が溶媒対照との比較で認められたが、ベースライン値との差は極めて小さく、用量反応関係がみられなかったことから、この変動にはロミデプシンとの関連はないと考えられた。ロミデプシンのいずれの用量においても、PR 間隔及び QRS 持続時間には変化が認められなかった。最大で 8%の QTc 間隔延長が、1 mg/kg（20 mg/m^2）の用量で散見された。投与前値との差がわずかであったことから、これらの変動の毒性学的意義は低いと考えられた。2 週間の休薬期間後には、QT 間隔は対照群のイヌにみられたのと同程度の値に戻った。観察された心拍数及び QT 間隔の軽度の増加に伴う、心臓に特異的な病理組織学的変化は認められなかった。

毒性試験プログラムを通して、用量設定においては、それぞれの動物種の最大耐量又はそれに近い用量を最高用量とした。しかし、検討した動物種では、予定臨床用量（14 mg/m^2）を数倍上回る十分な曝露量は得られなかった。しかしながら、ロミデプシン投与に伴ってラット及びイヌで（程度はより低いがマウスでも）観察された毒性は、投与部位の毒性を除いて、臨床試験でみられた所見を予測することが可能であった。

要約すると、ロミデプシンをラット及びイヌに投与したところ、消化管系、血液系、造血系、心臓系及び生殖器系に毒性変化がみられ、血液生化学的検査で変化が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、リンパ系／造血系の変化がすべての用量でみられたため、無毒性量は

最少投与量未満と推定された。全体として、動物にみられた毒性は、ロミデプシンの臨床試験でみられた有害作用を予測するものであった。２つの動物種でみられた毒性は、いずれもロミデプシンの投与終了時又は休薬期間終了時には概ね回復が認められた。ロミデプシン投与に伴う毒性変化への忍容性は静脈内持続注入速度及び薬物投与スケジュールに依存し、4 時間点滴及び間欠投与の忍容性は、より短時間の点滴又は連日投与と比較して良好であった。ロミデプシンの長期投与に伴う累積毒性はみられず、全体として 6 ヵ月間投与後にみられた毒性は、2 又は 4 週間投与後にみられたものと比較して、ほとんど違いは認められなかった。生殖器への影響を除いてはいずれの変化も短期間に消失、回復性を示した。しかし、生殖器への変化はロミデプシンの投与により発生期間中の胎児に有害な影響、及び受胎能にも影響を及ぼす可能性が示唆される。

ロミデプシン製剤中の不純物、t-ブチルアルコール（TBA）をラットに臨床投与レジメンに従い静脈内投与毒性試験（ROMI-TOX-002）で、高用量群に毒性変化が認められた。その結果、無毒性量は 50 mg/kg/週であった。この値は、可能性のあるヒトへの最高暴露量の約 100 倍であることから、ヒト臨床上問題はないことが示唆された。

ロミデプシンは 190～700 nm までのスペクトルデータから、光毒性の懸念がないことが確認された。なお、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても光毒性を示唆する皮膚の傷害は観察されず、ヒト臨床試験においても光毒性に起因すると考えられる皮膚の傷害所見は観察されていない。

ロミデプシン製剤中の新規添加物 K17 の毒性試験の結果から、 K17 に起因する安全性上の懸念として過敏症反応が推定される。一方、国内外で実施した臨床試験並びに市販後のデータから、ロミデプシンは治療歴のある PTCL 患者に対して、持続的な奏効をもたらすとともに、忍容可能な安全性プロファイルを有することが示されている。前述のとおり K17 では安全性の懸念として過敏症が特定されているが、ロミデプシンの有効性を考慮すると、PTCL 患者に対してロミデプシンを投与するベネフィットは潜在的なリスクを上回ると考えられる。したがって、ロミデプシンの添加物として K17 を使用することに問題はないと考える。

10. 参考文献

添加物評価書 ポリビニルピロリドン 2013 年 7 月 食品安全委員会（府食第 630 号　平成 25 年 7 月 30 日）

Marley K, Helfand SC, Simpson J, Mata JE, Tracewell WG, Brownlee L, et al. Pharmacokinetic study and evaluation of the safety of taurolidine for dogs with osteosarcoma. J. Exp. Clin.Cancer Res., 2013; 32:74.

Re-Review Safety Assessment of PVP as Used in Cosmetics. CIR Expert Panel Meeting June 10-11, 2013.

Thompson WL, Walton, RP. Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. J Pharmacol Exp Ther. 1964 Jan;143:131-6.

Toxicity Profile of Polyvinylpyrrolodone, published by The Industrial Biological Research Association, 1991.

TABLE OF CONTENTS

1. 毒性試験一覧表 3
2. トキシコキネティックス試験一覧 6
3. トキシコキネティックス：試験成績一覧 7
4. 毒性試験：使用したロミデプシン（原薬） 9
5. 単回投与毒性試験 10
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 12
7. 反復投与毒性試験：重要な試験 20
7.A. 反復投与毒性試験 20
7.B. 反復投与毒性試験 31
7.C. 反復投与毒性試験 39
7.D. 反復投与毒性試験 51
7.E. 反復投与毒性試験 61
7.F. 反復投与毒性試験 67
7.G. 反復投与毒性試験 79
7.H. 反復投与毒性試験 84
7.I. 反復投与毒性試験 90
8. IN VITRO 遺伝毒性試験 100
8.1. 細菌を用いる復帰変異原性試験（Ames 試験） 100
8.2. マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験 102
9. IN VIVO 遺伝毒性試験 105
9.1. ラットを用いる骨髄小核試験 105
10. がん原性試験 106
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 107
11.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（予試験） 107
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 108
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 109
13.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験） 109
13.2. ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験） 115
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 119
15. 新生児を用いた試験 120
16. 局所刺激性試験 121
16. 1. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 121

16.2.　局所リンパ節試験（LLNA）　121
17.　その他の毒性試験　122
17.1.　不純物の毒性試験　122
17.1.1.　単回投与毒性試験　122
17.1.2.　反復投与毒性試験　123
17.2.　その他の試験　127
17.2.1.　ラットを用いた単回経口投与試験（アップダウン法）　127
17.2.2.　マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験　128
17.2.3.　ヌードマウスを用いた反復投与毒性試験（循環器毒性）　129
17.2.4.　In vitro 心毒性試験　130
17.2.5.　In vitro 骨髄毒性試験　131
17.3.　未成熟雌ラットを用いた子宮への影響試験　132

1. 毒性試験一覧表

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験実施施設	試験番号	添付資料番号
単回投与毒性	ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内	単回	0、 0.7、 1.0、 1.4、 1.9、 2.6、 3.6、 5.1	適	[redacted]	GLR910291	4.2.3.1.1
	ビーグル犬	静脈内	単回	0、 0.01、 0.1、 1.0	適		GLR910294	4.2.3.1.2
反復投与毒性	ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内	毎日、2 週間	0.1、 0.32、 1.0	非	藤沢薬品	GLR910292	4.2.3.2.1
	ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内	毎日、4 週間	0、 0.0032、 0.010、 0.032、 0.10	適	[redacted]	GLR910293	4.2.3.2.2
	ラット/ Fischer- 344	静脈内	4 日ごと、3 回 4 時間	0、 0.33、 1.67、 3.3	適		[redacted]183-8000-XCI	4.2.3.2.3
	ラット/ Fischer- 344	静脈内	4 日ごと、3 回 4 時間	0、 0.1、 1.0、 1.67	適		[redacted]184-8000-XCII	4.2.3.2.4
	ラット/ Crj:CD(SD)IGS	静脈内	週 1 回、3 週間 4 時間	0、 0.1、 0.3、 1.0	適		GLR030561	4.2.3.2.5
	ラット/ Crl:CD(SD)IGS BR	静脈内	月 3 回、1 週休薬、 26 週間	0、 0.10、 0.33、 0.67/1.0	適		501650	4.2.3.2.6
	ビーグル犬	静脈内	毎日、2 週間	0、 0.1、 0.32、 1.0	非	藤沢薬品	GLR910295	4.2.3.2.7
	ビーグル犬	静脈内	毎日、4 週間	0、 0.0032、 0.01、 0.032	適	[redacted]	GLR910296	4.2.3.2.8
	ビーグル犬	静脈内	週 1 又は 2 回、 4 週間	0.1、 0.5、 1.0	非	藤沢薬品	GLR910297	4.2.3.2.9
	ビーグル犬	静脈内	週 2 回、4 週間	1.0、 2.0	非	藤沢薬品	GLR910298	4.2.3.2.10
	ビーグル犬	静脈内	試験 1、12、19 日	0、 0.5、 1.0、 2.0	非	[redacted]	[redacted]2-6464-XCV	4.2.3.2.11
	ビーグル犬	静脈内	週 1 又は 2 回、 4 週間	0、 0.5、 1.0、 2.0	適		[redacted]3-6464-XCVI	4.2.3.2.12

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験実施施設	試験番号	添付資料番号
反復投与毒性（続き）	ビーグル犬	静脈内	4 日ごと、3 回	0、 1.0、 2.0	適	[redacted]	[redacted] 318-8000-XXXVIII	4.2.3.2.13
	ビーグル犬	静脈内	4 日ごと、3 回	0、 0.5、 1.0	適		[redacted] 63-8000-LX	4.2.3.2.14
	ビーグル犬	静脈内	4 日ごと、3 回	0、 0.05、 0.1、 0.5、 1.0	適		[redacted] 660-8000-LXXVIII	4.2.3.2.15
	ビーグル犬	静脈内	週 1 回、3 週間	0、 0.3、 1.0	適	藤沢薬品	GLR030590	4.2.3.2.16
遺伝毒性	S. typhimurium、Escherichia coli	In vitro	-	17、 50、 167、 500、 1667、 5000 （μg/plate）	適	[redacted]	[redacted] 25107	4.2.3.3.1.1
	マウスリンパ球	In vitro	-	6.25、 12.5、 25、 50、 70、 75、 100、 125、 130、 150、 160、 175、 200、225、 250、300、 350 （ng/mL）	適		[redacted] 25590	4.2.3.3.1.2
	ラット/ (CD)	静脈内	-	0.25、0.5、1 （male） 0.75、1.5、 3 （female）	適		[redacted] 25561	4.2.3.3.2.1
がん原性	-	-	-	-	-	-	-	
生殖発生毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	雌：妊娠 6～16 日	0、 0.0032、 0.01、 0.032、 0.1	適	[redacted]	[redacted] 25115	4.2.3.5.2.1
	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	雌：妊娠 6～16 日	0、 0.006、 0.02、 0.06	適		[redacted] 25501	4.2.3.5.2.2
	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	雌：妊娠 6～17 日	0、 0.1、 0.2、 0.5	適		ROMI-TOX-005	4.2.3.5.2.3
局所刺激性	ウサギ/ New Zealand White	局所	4 時間	0.5 g	適		[redacted] 25564	4.2.3.6.1

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験実施施設	試験番号	添付資料番号
局所刺激性（続き）	マウス/ CBA/Ca	局所	3 日間	0.025、0.05、 0.1、0.25、 1、2.5、 5% (0.25 µL)	適	[redacted]	[redacted]25565	4.2.3.6.2
不純物の毒性試験	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	単回	t-ブチルアルコールを 0.5、 5 及び 50	非		ROMI-TOX-001	4.2.3.7.6.1
	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	週 1 回、3 週間	t-ブチルアルコールを 5、50 及び 500	適		ROMI-TOX-002	4.2.3.7.6.2
その他の試験	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	-	17.5、 55、175、 550	適		[redacted]25566	4.2.3.7.7.1
	マウス/ $CD2F_1$	静脈内	週 1 又は 2 回、4 週間	0、 3.6、5.3、 8.0	適		[redacted]653-6464-LXXXIX	4.2.3.7.7.2
	マウス (NCr-nude)	静脈内又は腹腔内	5～9 日間	0.2、 0.3、0.45、 0.64、0.66、 0.96、1.44、 1.6、2.16、 2.4、3.6、 5.3、8.0	非		[redacted]1145-6464-LXXX	4.2.3.7.7.3
	ラット/ SD & F344；ビーグル犬；ヒト	In vitro	-	0.1、 1、10 及び 100 µM	非		[redacted]362-8000-XLI	4.2.3.7.7.4
	マウス / $CD2F_1$；ビーグル犬；ヒト	In vitro	-	0.001、0.01、 0.1、1.0、 3.0、及び 10 nM	非		Hipple CRC	4.2.3.7.7.5
	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	3 日間	パート A: 0.05、 0.1、0.2 及び 0.4 パート B: 0.1 及び 0.4	適		ROMI-TOX-003	4.2.3.7.7.6

藤沢薬品（現アステラス製薬）

2. トキシコキネティックス試験一覧

試験の種類	動物種	投与方法	投与回数	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	添付資料番号
26 週間反復ボーラス静脈内投与毒性試験	ラット	静脈内投与 (ボーラス)	週 1 回×3、1 週休薬 26 週間	0、0.10、0.33、0.67/1.0	適	501650	4.2.3.2.6
薬物動態及び投与時間検討試験	イヌ	30 秒ボーラス 4 分間点滴 1 時間点滴	ボーラス、点滴	0、0.5、1.0、2.0	非	[redacted]2-6464-XCV	4.2.3.2.11
4 週間反復投与試験 （薬物動態及び用量設定試験）	イヌ	1~1.5 時間点滴	週 2 回 4 週間 又は 週 1 回 4 週間	0、0.5、1.0、0.2	適	[redacted]3-6464-XCVI	4.2.3.2.12
胚・胎児発生に関する試験	ラット	静脈内投与 (ボーラス)	妊娠 6 日～17 日 連日投与	0、0.1、0.2、0.5	適	ROMI-TOX-005	4.2.3.5.2.3

3. トキシコキネティックス：試験成績一覧

投与量（mg/kg）	投与期間	AUC (ng•h/mL)／C_{max}(ng/mL)	測定（日）	ラット		イヌ	
				雄	雌	雄	雌
0.1	3M for 26W	AUC_{last}	1	1.76a	2.49a	-	-
0.1	3M for 26W	AUC_{last}	176	5.16a	4.22a	-	-
0.1	G6-G17	AUC_{last}	妊娠 17 日	-	2.44d	-	-
0.2	G6-G17	AUC_{last}	妊娠 17 日	-	4.99d	-	-
0.33	3M for 26W	AUC_{last}	1	11.7a	7.96a	-	-
0.33	3M for 26W	AUC_{last}	176	28.7a	20.4a	-	-
0.5	G6-G17	AUC_{last}	妊娠 17 日	-	17.2d	-	-
0.67/1.0	3M for 26W	AUC_{last}	1	17.0a	18.7a	-	-
0.67/1.0	3M for 26W	AUC_{last}	176	86.9a	73.2a	-	-
0.1	3M for 26W	C_{max}	1	9.05a	17.9a	-	-
0.1	3M for 26W	C_{max}	176	19.0a	19.2a	-	-
0.1	G6-G17	C_{max}	妊娠 17 日	-	6.64d	-	-
0.2	G6-G17	C_{max}	妊娠 17 日	-	14.5d	-	-
0.33	3M for 26W	C_{max}	1	53.0a	37.1a	-	-
0.33	3M for 26W	C_{max}	176	129a	92.3a	-	-
0.5	Day 1、 12、 19	C_{max}	1	-	-	2.666b	2.289b
0.5	Day 1、 12、 19	C_{max}	19	-	-	0.368b	0.301b
0.5	Q7DX4	C_{max}	1	-	-	0.253c	0.265c
0.5	Q7DX4	C_{max}	22	-	-	0.423c	0.424c
0.5	2WX4	C_{max}	1	-	-	0.306c	0.324c
0.5	2WX4	C_{max}	25	-	-	0.350c	0.665c
0.5	G6-G17	C_{max}	妊娠 17 日	-	44.5d	-	-
0.67/1.0	3M for 26W	C_{max}	1	60.7a	93.0a	-	-
0.67/1.0	3M for 26W	C_{max}	176	377a	362a	-	-
1.0	Day 1、 12、 19	C_{max}	1	-	-	2.828b	2.123b
1.0	Day 1、 12、 19	C_{max}	19	-	-	0.467b	0.313b
1.0	Q7DX4	C_{max}	1	-	-	0.645c	0.401c
1.0	Q7DX4	C_{max}	22	-	-	1.197c	0.497c

投与量（mg/kg）	投与期間	AUC (ng•h/mL)／C_{max}(ng/mL)	測定（日）	ラット		イヌ	
				雄	雌	雄	雌
1.0	2WX4	C_{max}	1	-	-	0.354c	0.375c
1.0	2WX4	C_{max}	25	-	-	0.645c	0.789c
2.0	Day 1、 12、 19	C_{max}	1	-	-	2.895b	2.676b
2.0	Day 1、 12、 19	C_{max}	19	-	-	-b	0.403b
2.0	Q7DX4	C_{max}	1	-	-	0.615c	1.108c
2.0	Q7DX4	C_{max}	22	-	-	1.271c	1.073c
2.0	2WX4	C_{max}	1	-	-	0.578c	0.349c
2.0	2WX4	C_{max}	25	-	-	0.730c	1.547c

G = Gestation day; - = Not applicable.
a: 報告書番号 501650
b: 報告書番号 [redacted]2-6464-XCV
c: 報告書番号 [redacted]3-6464-XCVI
d: 報告書番号 ROM-TOX-005

4. 毒性試験：使用したロミデプシン（原薬）

バッチ番号	純度 (%)[1、2]	規格設定された不純物 (%)[1]	試験番号	試験の種類
[redacted]	98.9	0.9	GLR910292	反復投与試験
	98.0	1.6	GLR910291、 GLR910294	単回投与試験
			GLR910293、 GLR910295、 GLR910296、 GLR910297、 GLR910298 [redacted]1145-6464-LXXX [redacted]653-6464-LXXXIX [redacted]2-6464-XCV [redacted]183-8000-XCI [redacted]184-8000-XCII [redacted]3-6464-XCVI [redacted]63-8000-LX、 [redacted]318-8000-XXXVIII、 [redacted]660-8000-LXXVIII	反復投与試験
	98.6	1.1	GLR030561、 GLR030590	反復投与試験
	99.7	<LOQ[3]	501650	反復投与試験
			[redacted]25107、 [redacted]25590、 [redacted]25561	遺伝毒性試験
			[redacted]25115、 [redacted]25501	生殖発生毒性試験
			[redacted]25565、 [redacted]25564、 [redacted]25566	局所刺激性試験及びその他の毒性試験
	100.2	<0.1	ROMI-TOX-005、 ROMI-TOX-003	生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験

[1] 純度は 3.2.S.4.4 項、表 2 のバッチ成績から算出した。100 % - % [redacted] - % [redacted] - % [redacted]

[2] 試験報告書のアッセイ成績は、バッチ [redacted]、バッチ [redacted]、バッチ [redacted] 及びバッチ [redacted] の純度はそれぞれ [redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び [redacted]%と報告された。

[3] LOQ = 0.05%

5. 単回投与毒性試験

被験物質：ロミデプシン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大致死用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内 （80% プロピレングリコール）	0（生理食塩液） 0（溶媒） 0.7 1.0 1.4 1.9 2.6 3.6 5.1 （それぞれ 4.2、6.0、8.4、11.4、15.6、21.6、30.6 mg/m^2） 容量: 5 mL/kg 速度: 2 mL/分	雌雄各 5	＞2.6	雄で 2.6～3.6 mg/kg、雌で 3.6mg/kg	死亡: 雄では、0.7 mg/kg 群の 1 例並びに 3.6 及び 5.1 mg/kg 群の全例。雌では、3.6 mg/kg 群の 1 例及び 5.1 mg/kg 群の 4 例。0.7 及び 3.6 mg/kg 群の雄各 1 例を除く全例が、投与翌日に死亡した。投与翌日に死亡した個体の剖検において異常所見はなかった。投与翌日以降に死亡した個体の剖検所見は、試験終了時に剖検した個体と同様であった。 投与全群で、よろめき歩行、頻呼吸、血尿、↓運動性、腹臥位、強直性痙攣、呼吸低下、正向反射消失、振戦、立毛及び不整呼吸などの所見がみられた。投与 2 日後以降、尾の暗赤色化又は黒色化、尾の先端剥離及び脱毛などの所見がみられた。大部分は投与後 2 日以内に回復した。また、大部分は溶媒群でも発現したが、生理食塩液対照群ではみられなかった。投与全群で最初の 5 日以内に一時的な体重減少がみられた。 3.6 mg/kg 未満の用量を投与された個体の剖検は、1.4 mg/kg 群の雌 1 例を除き異常所見はみられなかった。3.6 mg/kg 以上の用量を投与された個体の剖検では、胸腺（実質白濁、散在性又は多数の暗赤色及び白色斑）、肺（全葉の暗赤色化）、胃（腺胃に散在性の小出血斑）及び脾臓（表面白色化）に所見がみられた。	GLR910291

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大致死用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル	静脈内（80%プロピレングリコール及び20%エタノール; 生理食塩液）	0（溶媒） 0.01 0.1 1.0 （それぞれ0.2、2.0、20 mg/m^2） 容量: 4 mL/kg 速度: 10 mL/分	雌雄各 1	1.0	>1.0	試験中の死亡例はなかった。用量とともに症状の重症度及び発現頻度が増加した。一般的に、高用量ほど発現が早かった。0.1 mg/kg 以上の用量で異常がみられた。嘔吐及び軟便（対照群でも発現）以外の大部分は投与 1～2 日後に発現した。1.0 mg/kg 群（投与当日）：心拍不整、浅い痙攣性呼吸、振戦、↓体表温。0.1 mg/kg 群（投与当日）：舌なめずり。1.0 mg/kg 群（投与翌日）及び 0.1 mg/kg 群（投与 1～2 日後）：↓自発運動、眼粘膜充血、眼球湿潤、鼻先の乾燥、不整呼吸、咳、流涎、嘔吐。 0.1 及び 1.0 mg/kg 群で投与翌日に体温上昇（>40°C）。0.1 及び 1.0 mg/kg 群で一時的な体重の低値。1.0 mg/kg で 1～4 日目に摂餌量低値。0.1 mg/kg 群の雌で 1～2 日目に摂餌量低値（溶媒対照群の雌も同じ）。 血液学的検査及び血液生化学的検査: 0.1mg/kg 以上の群で投与 24 時間後から変化が始まり、用量とともに重症度及び発現頻度が増加した。ただし一時的であり、1.0 mg/kg 群では 7 日後、0.1 mg/kg 群では 4 日後には変化はなかった。 ↓WBC、↓リンパ球数、↑AST、↑グルコース、↓カルシウム、↓カリウム、↓BUN（雄）、↑コレステロール（雌）、↑リン脂質（雌）。 剖検: 1.0 mg/kg 群の雄及び 0.1 mg/kg 群の雌で胸腺の萎縮; これに伴う↓胸腺重量。 病理組織学的検査: 剖検で異常がみられた個体の胸腺で↓皮質部リンパ球数。	GLR910294

↓：減少、↑：増加

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ロミデプシン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内（生理食塩液）ボーラス	毎日、2 週間	0（生理食塩液） 0.1 0.32 1.0 容量: 5 mL/kg	雌雄各 5	<0.1	死亡: 1.0 mg/kg 群の雄 2 例（投与 9 及び 11 に各 1 例）並びに雌 2 例（投与 12 及び 15 に各 1 例）及び 1 mg/kg 群の雄 1 例（Day 11）。 一般状態: 0.1 又は 0.32 mg/kg 群では異常なし。1 mg/kg 群で、↓自発運動、脱毛、軟便に起因する肛門周囲の被毛の汚れ。 体重増加量及び摂餌量において、用量依存的な低値がみられた。 血液学的検査及び血液生化学的検査: 用量依存的な↓HCT、↓HGB、↓RBC、↓WBC、↓リンパ球数、↓血小板数、↓MCV、↓MCH（雄）、↓総タンパク（雄）、↓アルブミン（雄）、↓アルブミン/グロブリン比、↓コレステロール、↓トリグリセリド（雄）、↓グルコース（雌）、↓Fe（雌）; 用量依存的な ↑単球数、↑Neutroseg、↑MCHC、↑AST、↑LDH、↑GGTP; AP ↓（0.1 及び 0.32 mg/kg 群の雄）及び↑（1.0 mg/kg）。雌では、0.32 mg/kg 群のみで↑総タンパク及び↑ALT、0.1 mg/kg 群のみで↓K、↑Na、↓トリグリセリド。 剖検: 0.1 mg/kg 群では異常所見はなかった。0.32 mg/kg 群では卵巣の暗赤色化がみられた。1.0 mg/kg 群では肝臓又は腎臓の白色斑、胸腺の淡黄白色化、胃の赤色斑、小腸の赤色斑、肺の赤色斑、副腎、卵巣及び精巣の暗赤色化、胸部皮下の腫瘤がみられた。	GLR910292

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crj:CD(SD) （続き）						器官重量: 用量依存的な↓肝臓重量及び胸腺重量。↓腎臓の実重量。↑脾臓の重量は 0.1 mg/kg 群で有意であった。 病理組織学的検査: 肝臓（限局性の肝細胞壊死、髄外造血、胆管過形成、小葉中心性肝細胞壊死、グリソン鞘への好酸球浸潤）、脾臓（髄外造血、リンパ球変性、白脾髄退縮）、胸腺（リンパ球変性壊死、萎縮、間質の炎症細胞浸潤）、骨髄（骨過形成、骨髄発育不全、細胞変性）。	
ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内（生理食塩液）ボーラス	毎日、4 週間	0（生理食塩液） 0.0032 0.010 0.032 0.10 容量: 5 mL/kg 速度: 2 mL/分	雌雄各 12（対照群、2 及び 4 週間回復群は、0、0.032 及び 0.10 mg/kg 群に 6 例/群/時点を追加）	0.0032	投与に起因する死亡はなかった。0.032 mg/kg 群の雄 1 例が Day 11 の投与後に死亡した。死因は挿管ミスであると考えられた。 一般状態: 投与休薬期間中に異常所見はなかった。 体重: ↓体重増加量（0.10 mg/kg 群の雄）、↓総体重増加量（0.10 mg/kg 群、及び雄の 0.032 mg/kg 群）。 ↓摂餌量（0.032 mg/kg 以上の群）。 血液学的検査及び血液生化学的検査: 0.010 mg/kg 以上の群で用量増加に伴い発現例数及び重症度が増加する傾向があった: ↓WBC、↓リンパ球数、↑分葉核好中球、↓HCT、↓HGB、↓MCH、↓MCV、↓血小板数、↑PT、↓アルブミン、↑AST、↑LDH、↑γGTP、↑CPK、↑総コレステロール、↓トリグリセリド、↓リン脂質、↓K、↑ビリルビン、↓AP、↓A/G 比、↓グルコース、↓総タンパク。0.10 mg/kg 群の投与期間終了時に、↑尿量及び↓比重。0.0032 mg/kg 以上の群の数例で潜血。	GLR910293

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crj:CD(SD) （続き）						剖検: 胸腺の実質白濁及び実質の赤色斑散在、脾臓の軽度な腫大及び白色斑散在、腹腔内脂肪組織の小結節、腎臓の嚢胞、精巣の萎縮及び軟化、前立腺のうっ血、卵巣の萎縮及び卵胞の不明瞭化、子宮の漿膜下嚢胞、甲状腺欠損。2及び4週間回復期間終了時剖検例で卵巣及び脾臓に所見を認めた。 器官重量: ↓副腎、唾液腺、胸腺、肝臓、精嚢、心臓、肺、精巣上体、前立腺及び卵巣。脾臓重量高値及び卵巣重量低値の程度は大きく、2及び4週間の回復期間後にも持続した。 病理組織学的検査: 脾臓、胸腺、リンパ系、骨髄及び卵巣に、概して変性及び壊死からなる変化。 投与期間中又は投与終了時にみられた変化の大部分は、卵巣の変化を除き、2又は4週間の回復期間後に消失又は改善傾向を示した。	
イヌ/ ビーグル	静脈内（生理食塩液/溶液）ボーラス	1日1回、4週間	0（生理食塩液） 0.0032 0.01 0.032 0.032（4週間回復） 容量: 2 mL/kg 速度: 10 mL/分	雌雄各3	<0.0032	試験中の死亡例はなかった。一般状態所見の異常はなかった。体重減少又は体重増加量の低値が0.032 mg/kg群でみられた。摂餌量の低値が主に0.032 mg/kg群でみられた。 臨床病理学的検査（0.032 mg/kg群）: ↓WBC、↑APTT、↓AST、↓ALT、↓K、↑グルコース、↓ALP。 剖検: 胸腺の軽度の萎縮（0.01及び0.032 mg/kg群の雌各1例）。 投薬全群でリンパ節における可染体マクロファージ並びにリンパ球の変性及び壊死。0.01 mg/kg以上の群で、胸腺及び脾臓に可染体マクロファージの用量	GLR910296

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル（続き）						依存的な増加。骨髄の細胞貪食像。0.032 mg/kg 群で、胸腺にリンパ球の変性及び壊死並びに皮質リンパ球数減少、脾臓にリンパ球の変性及び壊死、赤脾髄のヘモジデリン沈着、骨髄に赤芽球減少。回復用動物で、脾臓の赤脾髄に軽度のヘモジデリン沈着。	
イヌ/ビーグル	静脈内（エタノール及びプロピレングリコール 1:4 [v/v]を生理食塩液で 10 倍希釈）低速ボーラス	毎日、2 週間	0（溶媒） 0.1 0.32 1.0 容量: 4 mL/kg 速度: 10 mL/分	雄 2 雌 1	<0.1	試験期間中に、1.0 mg/kg 群の全例が死亡した（Day 6 から 9 の間）。用量の増加とともに毒性の重症度が増加した。 一般状態: 全群で所見がみられたが高用量で発現率及び重症度が増加した。嘔吐、軟便、粘液便、水様便、赤褐色水様便、左前肢出血、血性嘔吐、側臥位、投与部位腫脹、↓自発運動、潮紅、流涎、趾間部腫脹。 ↓体重、↓摂餌量。 臨床病理学的検査: 用量の増加とともに重症度が増加した。↑好中球数、↓リンパ球数、↓好酸球数、↓単球数、↑フィブリノーゲン、↓網状赤血球数、↑APTT、↑総タンパク、↑総コレステロール、↑AST、↑ALT、↑LDH、↓IP、↓Ca、↓Na、↓K、↓Cl、↓Fe。 剖検: 投薬全群で変化がみられた。心臓（暗赤色巣、心嚢液）、腎臓（暗赤色巣、びまん性泡沫微小巣、軟化）、胸腺（小型化、浮腫）、下顎リンパ節（組織の軟化）、脾臓（濾胞不明瞭）、大腿骨骨髄（白色髄）、投与部位（皮下に暗赤色巣）。肺、胆嚢及び胃腸管に暗赤色巣。胃及び十二指腸に粘膜低下。 器官重量の変化はなかった。 病理組織学的検査: 骨髄の赤芽球数減少及び顆粒球増加、腎臓の皮髄境界に出	GLR910295

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル（続き）						血、投与部位に血管周囲出血及び炎症性細胞浸潤、胸腺、脾臓及び下顎リンパ節のリンパ濾胞萎縮及び好中球浸潤。0.32 mg/kg 以上の群のほぼ全例で心臓出血。 大動脈弓血管周囲の出血及び壊死又は右心房の心筋萎縮（0.32 mg/kg群の2例）。右心房又は左右心耳の心筋壊死（1.0 mg/kgの2例）。腎臓壊死、尿細管拡張、肺、胆嚢及び胃腸管の暗赤色巣又は粘膜低下、脾臓、肝臓又は腎臓のうっ血及びヘモジデリン沈着、骨髄の赤芽球減少及びM/E比増加。	
イヌ/ビーグル	静脈内（エタノール及びプロピレングリコール 1:4 [v/v]を生理食塩液で 10 倍希釈）低速ボーラス	週 1 又は 2 回 4 週間	週 1 回: 0.5 1.0 週 2 回: 0.1 0.5 容量: 4 mL/kg 速度: 10 mL/分	雄 1	<0.1	試験期間中の死亡例はなかった。毒性変化は間欠投与により軽減した。 一般状態: 軟便、水様便、粘液便及び↑体温。 体重: 所見なし。 摂餌量: 全群で各投与 1 又は 2 日後に低値。 臨床病理学的検査: 全群で変化がみられた。↑好中球数、↓リンパ球数、↓単球数、↑フィブリノーゲン、↓BUN、↓P、↓Ca、↓Fe、↑AST。 剖検: 胸腺の小型化及び重量の低値。胸腺にびまん性の赤色点（0.1 mg/kg 週 2 回投与群）。	GLR910297
イヌ/ビーグル	静脈内（エタノール及びプロピレングリコール 1:4 [v/v]を生理食塩液で 10 倍希釈）低速ボーラス	週 2 回、4 週間	1.0 2.0 容量: 4 mL/kg 速度: 10 mL/分	雄 1	<1.0	嘔吐、軟便、水様便、黒色便及び粘液便、投与部位腫脹、↓自発運動。 ↓体重及び摂餌量。 臨床病理学的検査: ↑NEUT、↓LYM、↓MONO、↑フィブリノーゲン、↓RET、↓HCT、↓HGB、↓RBC、↑AST、↓Fe、↓P、↓Ca、↓K、↑LDH、↑BUN。	GLR910298

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル（続き）						QT 延長が両群で投与後にみられたが、次の投与前にベースライン値に戻った。↑ST 分節（2.0 mg/kg 群、Day 20 以降）。 胸腺の小型化及び重量低値（1.0 及び 2.0 mg/kg 群）。多発性赤色斑点。心臓の心外膜及び心膜の暗赤色点、白色化及び肥厚、心膜腔に 117 mL の暗赤色液滞留。腎臓の皮髄境界部の暗赤色巣、脾臓の結節に暗赤色から黄白色巣、肺の左前葉に暗赤色から黄白色巣及び部分肝変。 骨髄検査: 骨髄の赤芽球系細胞の顕著な減少。	

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル	静脈内持続注入 （エタノール及びプロピレングリコール 1:4 [v/v]を生理食塩液で 10 倍希釈） ボーラス	Day 1、12、19	0（溶媒） 0.5 1.0 2.0 Day 1 の速度: ～30 秒 Day 1 の容量: 1 mL/kg Day 12 の速度: 10 mL/分 Day 12 の容量: 4 mL/kg Day 19 の速度: 1 時間 Day 19 の容量: 2 mL/kg	雌雄各 2 （対照群は雌雄各 1）	不明	死亡: 1.0 mg/kg 群の 2 例（雌雄各 1 例）及び 2.0 mg/kg 群の 3 例（雄 2 例及び雌 1 例）が Day 8 以前に死亡。 一般状態: 静脈内投与後に発現率及び重症度が最も高かった。嘔吐、眼漏/斜視眼、流涎、血性下痢、運動性低下、耳、皮膚、眼及び歯肉の赤色化、歯肉の蒼白化、蒼白、投与部位の赤色化及び腫脹、胸郭腹側の腫脹、右肩の腫脹、右脚のただれ、右脚ドレナージ、後肢の使用能力低下、舌のチアノーゼ、頻呼吸、努力性呼吸、眼球陥入、瀕死。 投与群 5 例で散発的な体温上昇［>103.0°F（>39.4°C）］。 体重: 全群で投与後に低値。各投与 7 日後までに回復。 摂餌量: Day 2 に低値。 臨床病理学的検査: ↑NEUT、↑桿状核好中球、↓LYM、↓RBC、↓HGB、↓HCT、↑CK（1.0 及び 2.0 mg/kg 群）、↑LDH、↑AST。白血球増加症（Day 2 の雌を除く）。↓WBC（Day 2 の雌、ベースライン値の 24～98%）。 剖検: 盲腸及び結腸に粘膜の赤色化、十二指腸に粘膜の暗色化、空腸にリンパ系組織の赤色化、縦隔リンパ節に腫大及び暗色化、膝窩リンパ節に腫大及び赤色化、前肩甲骨リンパ節に腫大及び/又は暗色化、胃に底部粘膜の暗色巣、胸腺に膠様化、扁桃腺の赤色化。投与部位組織の膠様化、肥厚及び/又は赤色化。 病理学的検査: 盲腸、結腸、十二指腸及び空腸に粘膜うっ血、胃腸管、気管支、腸間膜及び下顎に限局性リンパ濾胞壊死、肺に限局性マクロファージ過	[redacted] 2-6464-XCV
イヌ/ビーグル（続き）							

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
						形成、好中球浸潤及び限局性肺胞タンパク症、膝窩又は前肩甲骨リンパ節に化膿性炎症及び壊死、縦隔リンパ節に浮腫又は出血、投与部位にうっ血、浮腫、出血、炎症、壊死又は血栓、脾臓にリンパ濾胞壊死、胸腺に浮腫、混合細胞浸潤、限局性リンパ濾胞壊死又はリンパ球枯渇、扁桃腺にうっ血又は限局性リンパ濾胞壊死。	

7. 反復投与毒性試験：重要な試験

7.A.　反復投与毒性試験

報告書表題: Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Fischer-344 Rats (Dose Range-Finding Study)

試験番号: [redacted]183-8000-XCI

被験物質: ロミデプシン

動物種／系統: ラット/F344

開始時齢: 約 13～14 週齢

初回投与日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間: 9 日間（4 日ごと、3 回）

投与後期間: 2 又は 22 日間

投与方法: 静脈内（4 時間持続; 3.3 mL/kg/h）

溶媒／投与形態: 56.8% エタノール/プロピレングリコール（1:4）及び 43.2% 生理食塩液 (v/v)

GLP: 適

特記事項: なし

無毒性量: <0.33 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	**0（溶媒対照）**	**0.33（1.98 mg/m²）**	**3.3（19.8 mg/m²）**	**0（溶媒対照）**	**1.67（10 mg/m²）**
動物数	**雄 10**	**雄 10**	**雄 10**	**雄 10**	**雄 10**
特記すべき所見:					
死亡又は安楽死動物数	**1**	**0**	**10**	**1（カテーテル不備のため、Day5 で安楽死）**	**8（1 例はカテーテル不備のため、Day2 で安楽死）**
体重 (%[a])					
全例（Day 11）	216.5 g	-7*	-	201.7g	-17**
回復用（Day 31）	239.0 g	-1	-	-	-
一般状態（観察動物数）					
全例（Day 1～Day 11）	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
運動失調	5/10	7/10	4/10	0/10	6/10
頻呼吸	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
努力性呼吸	0/10	0/10	2/10	0/10	5/10
喘鳴	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
呼吸緩徐	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
触診時の体温低下	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10
痙攣	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
下痢	0/10	1/10	4/10	3/10	0/10
削痩	0/10	1/10	8/10	0/10	4/10
眼漏	0/10	0/10	1/10	0/10	2/10

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
一般状態（観察動物数） 全例（Day 1～Day 11）	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
斜視眼	0/10	0/10	3/10	0/10	1/10
眼球陥入	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
円背位	1/10	2/10	1/10	2/10	4/10
活動性低下	0/10	1/10	1/10	0/10	6/10
蒼白	1/10	5/10	7/10	0/10	5/10
陰茎突出	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
毛づくろいの減少	0/10	3/10	5/10	0/10	0/10
虚脱	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10
ただれ（左前肢下）	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
前肢、頸部、顔面及び/又は頭部の腫脹	0/10	0/10	1/10	2/10	7/10
着色尿	0/10	1/10	0/10	3/10	0/10
泌尿生殖器分泌物	0/10	1/10	4/10	0/10	3/10
触診時の体温上昇	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**1**	**0**	**10**	**1**	**8**
運動失調	0/1	-	4/10	0/1	6/8
頻呼吸	1/1	-	0/10	0/1	0/8
努力性呼吸	0/1	-	2/10	0/1	5/8
喘鳴	0/1	-	0/10	0/1	1/8
呼吸緩徐	0/1	-	1/10	0/1	0/8
触診時の体温低下	0/1	-	0/10	0/1	5/8
痙攣	1/1	-	0/10	0/1	0/8
下痢	0/1	-	4/10	0/1	0/8
削痩	0/1	-	8/10	0/1	3/8
眼漏	0/1	-	1/10	0/1	2/8
斜視眼	0/1	-	3/10	0/1	0/8
眼球陥入	0/1	-	0/10	0/1	3/8
円背位	0/1	-	1/10	0/1	2/8
活動性低下	0/1	-	1/10	0/1	5/8
蒼白	1/1	-	7/10	0/1	5/8
毛づくろいの減少	0/1	-	5/10	0/1	0/8
虚脱	0/1	-	1/10	0/1	1/8

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**1**	**0**	**10**	**1**	**8**
前肢、頸部、顔面及び/又は頭部の腫脹	0/1	-	1/10	1/1	7/8
泌尿生殖器分泌物	0/1	-	4/10	0/1	3/8
触診時の体温上昇	0/1	-	1/10	0/1	0/8
一般状態（観察動物数） 回復期間（Day 12～31）	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
努力性呼吸	0/4	1/5	-	-	-
蒼白	0/4	1/5	-	-	-
赤色外皮様物質－鼻	0/4	1/5	-	-	-
ただれ－頸部	0/4	1/5	-	-	-
ただれ（左前肢下）	1/4	0/5	-	-	-
血液学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**9**	**10**	**0**	**9**	**2**
赤血球数 (10^6/μL)	7.31	5.98**	-	6.52	5.57*
ヘモグロビン (g/dL)	14.0	11.1**	-	13.6	10.6**
ヘマトクリット (%)	41.6	33.5**	-	43.2	32.0**
MCV (fL)	56.9	56.2	-	66.2	57.6**
MCH (pg)	19.2	18.5*	-	20.8	19.0**
MCHC (g/dL)	33.7	32.9	-	31.4	33.0*
血小板数 (10^3/mm³)	903	907	-	828	319**
網状赤血球数 (10^5/mm³)	12.3	9.9**	-	13.1	7.9**
有核赤血球数	0	75*	-	1	110**
白血球数 (10^3/mm³)	10.05	12.49	-	9.16	2.33**
リンパ球数 (10^3/mm³)	7.32	3.64**	-	6.28	0.72**
分節核好中球数 (10^3/mm³)	2.16	8.00**	-	2.52	1.57
単球数 (10^3/mm³)	0.28	0.42	-	0.25	0.01*
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	0.09	0.17	-	0	0.01*
血液学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 31）	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
赤血球数 (10^6/μL)	8.87	8.75	-	-	-
ヘモグロビン (g/dL)	16.2	16.1	-	-	-
ヘマトクリット (%)	49.1	49.0	-	-	-
MCV (fL)	55.5	56.0	-	-	-
MCH (pg)	18.2	18.5	-	-	-

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
血液学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 31）	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
MCHC (g/dL)	32.9	33.0	-	-	-
血小板数 (10^3/mm³)	751	706	-	-	-
網状赤血球数 (10^5/mm³)	5.1	5.1	-	-	-
有核赤血球数	0	0	-	-	-
白血球数 (10^3/mm³)	8.42	7.34	-	-	-
リンパ球数 (10^3/mm³)	6.04	4.66*	-	-	-
分節核好中球数 (10^3/mm³)	2.14	2.21	-	-	-
単球数 (10^3/mm³)	0.19	0.36	-	-	-
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	0	0	-	-	-
血液生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**9**	**10**	**0**	**9**	**2**
BUN (mg/dL)	15.1	17.4**	-	19.3	31.7*
クレアチニン (mg/dL)	0.74	0.71*	-	0.58	0.64
グルコース (mg/dL)	109	107	-	98	95
アルカリホスファターゼ (U/L)	117	297**	-	152	507**
ALT (U/L)	54	62	-	45	71*
AST (U/L)	101	262**	-	120	433**
総タンパク質 (g/dL)	6.8	6.7	-	6.0	6.5**
PT (s)	16.9 (N=5)	17.8 (N=4)	-	17.3 (N=7)	23.4** (N=1)
aPTT (s)	27.9 (N=5)	25.2(N=4)	-	26.8 (N=7)	47.9** (N=1)
TT (s)	17.8 (N=4)	12.4** (N=4)	-	19.1 (N=6)	20.9 (N=1)
血液生化学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 31）	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
BUN (mg/dL)	15.2	16.0	-	-	-
クレアチニン (mg/dL)	0.73	0.76	-	-	-
グルコース (mg/dL)	102	108	-	-	-
アルカリホスファターゼ (U/L)	125	133	-	-	-
ALT (U/L)	45	46	-	-	-
AST (U/L)	85	94	-	-	-
総タンパク質 (g/dL)	6.4	6.5	-	-	-
PT (s)	18.9	19.7 (N=4)	-	-	-
aPTT (s)	26.4	25.2 (N=4)	-	-	-
TT (s)	21.8	17.5 (N=4)	-	-	-

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数）					
全例	**10**	**10**	**10**	**9**	**9**
胸腺					
膠様化	0/10	1/10	6/10	0/9	2/9
硬化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
斑状化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
小型化	0/10	4/10	8/10	0/9	2/9
肥厚	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
暗色化	2/10	0/10	0/10	0/9	0/9
リンパ節					
暗色化、下顎	0/10	0/10	2/10	0/9	1/9
暗色化、腸間膜	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
腫大、下顎	1/10	0/10	6/10	0/9	1/9
腫大、左腎	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
腫大、縦隔	0/10	0/10	1/10	0/9	1/9
肝臓					
変形	1/10	0/10	0/10	0/9	0/9
病巣	1/10	0/10	0/10	0/9	0/9
ヘルニア	0/10	0/10	3/10	0/9	0/9
蒼白化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
瘢痕化	2/10	0/10	0/10	0/9	0/9
脾臓					
腫大	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
斑状化	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
副腎					
暗色化	0/10	0/10	2/10	0/9	0/9
腫大	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
腎臓					
暗色化	1/10	0/10	4/10	0/9	0/9
病巣	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
結節	0/10	1/10	0/10	0/9	0/9

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数）					
全例	**10**	**10**	**10**	**9**	**9**
膀胱					
液貯留	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
病巣	1/10	0/10	0/10	0/9	0/9
斑状化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
体腔					
体液、腹腔	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
体液、胸腔	0/10	0/10	4/10	1/9	7/9
血管					
暗色化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
腫瘤	0/10	1/10	1/10	0/9	0/9
肥厚	0/10	0/10	0/10	2/9	6/9
胃					
病巣	0/10	0/10	2/10	0/9	1/9
精巣					
暗色化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
病巣	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
肺					
肥厚	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
組織 NOS					
癒着	2/10	0/10	1/10	0/9	0/9
唾液腺					
膠様化	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
皮膚					
膠様化	0/10	0/10	0/10	0/9	4/9
小腸					
暗色化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
腸壁					
癒着	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
骨格筋					
暗色化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数） 全例	**10**	**10**	**10**	**9**	**9**
屍体					
蒼白化	0/10	0/10	3/10	0/9	0/9
菲薄化	0/10	1/10	0/10	0/9	0/9
心臓					
滞留	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
斑状化	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9
剖検（観察動物数） 途中死亡例	**1**	**0**	**10**	**1** （剖検は実施せず）	**8** （1 例は剖検を実施せず）
胸腺					
肥厚	0/1	-	0/10	-	1/7
小型化	0/1	-	8/10	-	2/7
膠様化	0/1	-	6/10	-	2/7
硬化	0/1	-	0/10	-	1/7
リンパ節					
腫大、下顎	0/1	-	6/10	-	1/7
暗色化、下顎	0/1	-	2/10	-	1/7
暗色化、腸間膜	0/1	-	1/10	-	0/7
腫大、左腎	0/1	-	1/10	-	0/7
腫大、縦隔	0/1	-	1/10	-	1/7
肝臓					
瘢痕化	1/1	-	0/10	-	0/7
ヘルニア	0/1	-	3/10	-	0/7
蒼白化	0/1	-	0/10	-	1/7
脾臓					
斑状化	0/1	-	1/10	-	0/7
腫大	0/1	-	1/10	-	0/7
副腎					
暗色化	0/1	-	2/10	-	0/7
腫大	0/1	-	0/10	-	1/7
腎臓					
暗色化	1/1	-	4/10	-	0/7
病巣	0/1	-	0/10	-	1/7

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数）					
途中死亡例	**1**	**0**	**10**	**1** （剖検は実施せず）	**8** （1 例は剖検を実施せず）
膀胱					
病巣	1/1	-	0/10	-	0/7
液貯留	0/1	-	1/10	-	0/7
斑状化	0/1	-	0/10	-	1/7
体腔					
体液、胸腔	0/1	-	4/10	-	7/7
体液、腹腔	0/1	-	0/10	-	1/7
血管					
腫瘤	0/1	-	1/10	-	0/7
肥厚	0/1	-	0/10	-	5/7
暗色化	0/1	-	0/10	-	1/7
胃					
病巣	0/1	-	2/10	-	1/7
精巣					
病巣	0/1	-	1/10	-	0/7
暗色化	0/1	-	0/10	-	1/7
肺					
肥厚	0/1	-	1/10	-	0/7
組織 NOS					
癒着	1/1	-	1/10	-	0/7
唾液腺					
膠様化	0/1	-	1/10	-	0/7
皮膚					
膠様化	0/1	-	0/10	-	4/7
小腸					
暗色化	0/1	-	0/10	-	1/7
腸壁					
癒着	0/1	-	0/10	-	1/7
骨格筋					
暗色化	0/1	-	0/10	-	1/7
屍体					
蒼白化	0/1	-	3/10	-	0/7

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数） **途中死亡例**	**1**	**0**	**10**	**1** **（剖検は実施せず）**	**8** **（1 例は剖検を実施せず）**
心臓					
斑状化	0/1	-	1/10	-	0/7
滞留	0/1	-	1/10	-	0/7
剖検（観察動物数） **回復動物**	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
リンパ節					
腫大、下顎	1/4	0/5	-	-	-
肝臓					
病巣	1/4	0/5	-	-	-
組織 NOS					
癒着	1/4	0/5	-	-	-
病理組織学的検査（観察動物数） **全例**	**10**	**10**	**10**	**9**	**9**
骨髄					
枯渇、細胞	0/10	0/10	8/10	0/9	9/9
血管（カテーテル上流）					
壊死	0/7	1/8	0/7	1/6	1/5
血管（カテーテル挿入部位）					
壊死	0/10	4/9	6/9	2/5	7/9
血管（カテーテル下流）					
壊死	0/10	6/10	8/9	6/8	7/8
リンパ節					
リンパ球枯渇、下顎	0/10	2/10	9/9	0/8	7/9
リンパ球枯渇、腸間膜	0/10	1/10	8/10	0/9	7/9
壊死、下顎	0/10	3/10	9/9	0/8	8/9
壊死、腸間膜	0/10	0/10	9/10	0/9	7/9
皮膚					
慢性炎症、皮下組織	0/10	0/10	1/10	0/9	1/9
限局性浮腫、皮下組織	0/10	0/10	0/10	0/9	4/9

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
病理組織学的検査（観察動物数） 全例	**10**	**10**	**10**	**9**	**9**
脾臓					
リンパ球枯渇	0/10	5/10	10/10	0/9	8/8
壊死	0/10	0/10	8/10	0/9	8/8
胸腺					
リンパ球枯渇	0/10	5/10	9/9	0/9	9/9
浮腫	0/10	5/10	9/9	2/9	9/9
壊死	0/10	4/10	9/9	0/9	9/9
病理組織学的検査（観察動物数） 途中死亡例	**1**	**0**	**10**	**1** （剖検は実施せず）	**8** （1 例は剖検を実施せず）
骨髄					
枯渇、細胞	0/1	-	8/10	-	7/7
血管、カテーテル上流					
壊死	0/1	-	0/7	-	1/4
血管、カテーテル挿入部位					
壊死	0/1	-	6/9	-	6/7
血管、カテーテル下流					
壊死	0/1	-	8/9	-	6/6
リンパ節					
リンパ球枯渇、下顎	0/1	-	9/9	-	5/7
リンパ球枯渇、腸間膜	0/1	-	8/10	-	5/7
壊死、下顎	0/1	-	9/9	-	6/7
壊死、腸間膜	0/1	-	9/10	-	6/7
皮膚					
慢性炎症、皮下組織	0/1	-	1/10	-	1/7
限局性浮腫、皮下組織	0/1	-	0/10	-	4/7
脾臓					
リンパ球枯渇	0/1	-	10/10	-	6/6
壊死	0/1	-	8/10	-	6/6
胸腺					
リンパ球枯渇	0/1	-	9/9	-	7/7
浮腫	0/1	-	9/9	-	7/7
壊死	0/1	-	9/9	-	7/7

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.33 （1.98 mg/m²）	3.3 （19.8 mg/m²）	0 （溶媒対照）	1.67 （10 mg/m²）
病理組織学的検査（観察動物数） **回復期間**	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**
血管（カテーテル上流）					
壊死	0/2	1/5	-	-	-
血管（カテーテル挿入部位）					
壊死	0/4	3/5	-	-	-
血管（カテーテル下流）					
壊死	0/4	3/5	-	-	-

- データなし。
* p<0.05
** p<0.01
[a] 対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値を基に算出した（変化率ではない）。

7.B.　反復投与毒性試験

報告書表題: Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Fischer-344 Rats (Toxicity study)
試験番号: [redacted]184-8000-XCII
被験物質: ロミデプシン
動物種／系統: ラット/F344
投与期間: 9 日間（4 日ごと、3 回）
開始時齢: 約 15～16 週齢
投与後期間: 2 又は 22 日間
初回投与日: 19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日
投与方法: 静脈内（4 時間持続; 3.3 mL/kg/h）
溶媒／投与形態: エタノール 5.68% /プロピレングリコール 22.72%及び生理食塩液 71.6% (v/v)
GLP: 適
特記事項: なし
無毒性量: <0.1 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	**0（溶媒対照）**	**0.1（0.6 mg/m²）**	**1.0（6.0 mg/m²）**	**1.67（10 mg/m²）**
動物数	**雄 10**	**雄 10**	**雄 10**	**雄 10**
特記すべき所見:				
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	2
体重 (%)				
全例（Day 11）	218.1g	-4	-7**	-12**
回復用（Day 31）	248.1g	+1	0	-5
一般状態（観察動物数）				
全例（Day 1～Day 11）	**10**	**10**	**10**	**10**
触診時の体温低下	0/10	0/10	0/10	2/10
下痢	0/10	0/10	1/10	3/10
削痩	0/10	0/10	0/10	2/10
眼漏	0/10	0/10	0/10	1/10
斜視眼	0/10	0/10	0/10	1/10
円背位	0/10	0/10	0/10	4/10
活動性亢進	0/10	0/10	0/10	1/10
蒼白	0/10	0/10	0/10	3/10
赤色外皮様物質－鼻	0/10	1/10	0/10	1/10
ただれ－カテーテル部位	1/10	0/10	0/10	0/10
前肢、頸部、顔面及び/又は頭部の腫脹	1/10	0/10	1/10	3/10
泌尿生殖器分泌物	0/10	0/10	0/10	1/10

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**0**	**0**	**0**	**2**
触診時の体温低下	-	-	-	1/2
下痢	-	-	-	2/2
眼漏	-	-	-	1/2
斜視眼	-	-	-	1/2
円背位	-	-	-	2/2
前肢、頸部、顔面及び/又は頭部の腫脹	-	-	-	2/2
蒼白	-	-	-	1/2
一般状態（観察動物数） 回復期間（Day 12～31）	**5**	**5**	**5**	**4**
脱毛	0/5	1/5	1/5	2/4
脱毛－顔面	0/5	0/5	1/5	0/4
眼球突出－右眼	0/5	0/5	1/5	0/4
眼漏	0/5	1/5	0/5	0/4
円背位	0/5	0/5	0/5	2/4
活動性低下	0/5	0/5	0/5	1/4
毛づくろいの減少	0/5	0/5	5/5	4/4
蒼白	0/5	0/5	0/5	1/4
陰茎突出	0/5	0/5	0/5	1/4
ただれ－背部	0/5	0/5	0/5	1/4
ただれ－頸部（背側）	0/5	0/5	1/5	1/4
前肢、頸部、顔面及び/又は頭部の腫脹	0/5	0/5	0/5	1/4
被毛の濡れ－腹部	0/5	0/5	0/5	1/4
血液学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**10**	**10**	**10**	**8**
赤血球数 (10^6/μL)	7.14	7.34	6.08**	4.89**
ヘモグロビン (g/dL)	13.9	13.8	11.2**	8.9**
ヘマトクリット (%)	42.2	42.4	32.8**	25.7**
MCV (fL)	59.1	57.9	53.9**	53.0**
MCH (pg)	19.5	18.9	18.4**	18.2**
MCHC (g/dL)	33.0	32.6	34.1**	34.4**
血小板数 (10^3/mm³)	920	762*	698**	468**
網状赤血球数 (10^5/mm³)	11.2	11.1	5.9**	5.5**
有核赤血球数	1	3	39*	61**

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
血液学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**10**	**10**	**10**	**8**
白血球数 (10^3/mm^3)	10.10	8.23*	4.66**	3.84**
リンパ球数 (10^3/mm^3)	6.74	4.90**	0.75**	0.80**
分節核好中球数 (10^3/mm^3)	2.86	2.80	3.69	2.93
単球数 (10^3/mm^3)	0.32	0.31	0.10**	0.03**
好酸球数 (10^3/mm^3)	0.18	0.20	0.08	0.05*
異型リンパ球数 (10^3/mm^3)	0.00	0.02	0.04*	0.04
血液学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 31）	**5**	**5**	**5**	**4**
赤血球数 (10^6/μL)	8.59	8.38	8.04**	8.20
ヘモグロビン (g/dL)	16.3	16.0	15.6**	15.3**
ヘマトクリット (%)	48.2	47.8	47.5	47.0
MCV (fL)	56.2	57.1	59.0**	57.3
MCH (pg)	19.0	19.1	19.4	18.7
MCHC (g/dL)	33.8	33.4	32.9	32.6
血小板数 (10^3/mm^3)	758	720	756	788
網状赤血球数 (10^5/mm^3)	4.9	4.7	5.3	5.9
有核赤血球数	0	0	0	0
白血球数 (10^3/mm^3)	7.57	7.52	6.76	7.36
リンパ球数 (10^3/mm^3)	5.26	5.00	4.07*	4.00*
分節核好中球数 (10^3/mm^3)	2.02	2.19	2.42	3.04
単球数 (10^3/mm^3)	0.19	0.20	0.16	0.22
好酸球数 (10^3/mm^3)	0.10	0.13	0.10	0.10
異型リンパ球数 (10^3/mm^3)	0.00	0.00	0.00	0.00
血液生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**10**	**10**	**10**	**8**
BUN (mg/dL)	19.4	20.4	20.6	20.2
クレアチニン (mg/dL)	0.65	0.63	0.64	0.61
グルコース (mg/dL)	91	95	95	102
アルカリホスファターゼ (U/L)	129	114	394**	632**
ALT (U/L)	51	49	58	151
AST (U/L)	113	118	241**	322**
総タンパク質 (g/dL)	6.4	6.5	6.9**	6.7
PT (s)	16.2 (N=4)	16.2 (N=2)	15.7 (N=5)	21.5 (N=4)

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
血液生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**10**	**10**	**10**	**8**
aPTT (s)	25.6 (N=4)	26.4 (N=2)	33.8 (N=5)	27.0 (N=4)
TT (s)	16.7 (N=4)	17.4 (N=2)	23.5 (N=5)	21.7 (N=4)
フィブリノーゲン (mg/dL)	331 (N=4)	259 (N=2)	500* (N=5)	555** (N=4)
血液生化学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 31）	**5**	**5**	**5**	**4**
BUN (mg/dL)	17.2	16.3	16.3	18.7
クレアチニン (mg/dL)	0.68	0.65	0.65	0.68
グルコース (mg/dL)	112	107	107	111
アルカリホスファターゼ (U/L)	119	122	114	128
ALT (U/L)	43	44	46	43
AST (U/L)	83	85	87	79
総タンパク質 (g/dL)	6.7	6.6	6.5	6.7
PT (s)	16.3	16.5	16.2	16.5 (N=3)
aPTT (s)	32.9	30.2	27.7	24.5 (N=3)
TT (s)	20.1	19.3	18.5	16.4 (N=3)
フィブリノーゲン (mg/dL)	221	224	243	229 (N=3)
剖検（観察動物数） 全例	**10**	**10**	**10**	**10**
胸腺				
小型化	0/10	0/10	1/10	2/10
膠様化	0/10	0/10	0/10	1/10
リンパ節				
腫大、縦隔	1/10	0/10	0/10	1/10
腫大、膝窩	1/10	0/10	0/10	0/10
暗色化、腎臓	0/10	0/10	1/10	0/10
暗色化、縦隔	0/10	0/10	1/10	0/10
肝臓				
癒着	1/10	1/10	1/10	4/10
ヘルニア	0/10	1/10	0/10	1/10
病巣	0/10	0/10	1/10	0/10
腫瘤	0/10	0/10	1/10	0/10
脾臓				
小型化	0/10	0/10	0/10	1/10

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数）				
全例	**10**	**10**	**10**	**10**
腎臓				
腫瘤	1/10	0/10	0/10	0/10
病巣	0/10	0/10	0/10	2/10
体腔				
液貯留、胸腔	0/10	0/10	0/10	1/10
血管				
肥厚	1/10	0/10	0/10	2/10
精巣				
小型化	0/10	0/10	0/10	2/10
組織 NOS				
肥厚	1/10	0/10	0/10	0/10
癒着	1/10	1/10	0/10	0/10
膠様化	0/10	0/10	0/10	1/10
皮膚				
膠様化	0/10	0/10	0/10	4/10
痂皮	0/10	0/10	1/10	2/10
肥厚	0/10	0/10	0/10	1/10
眼				
腫大	0/10	0/10	1/10	0/10
骨格筋				
肥厚	0/10	0/10	0/10	2/10
屍体				
菲薄化	0/10	0/10	0/10	1/10
剖検（観察動物数）				
途中死亡例	**0**	**0**	**0**	**2**
胸腺				
小型化	-	-	-	1/2
脾臓				
小型化	-	-	-	1/2
体腔				
液貯留、胸腔	-	-	-	1/2

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
剖検（観察動物数）				
途中死亡例	**0**	**0**	**0**	**2**
皮膚				
膠様化	-	-	-	2/2
骨格筋				
肥厚	-	-	-	1/2
屍体				
菲薄化	-	-	-	1/2
剖検（観察動物数）				
回復期間	**5**	**5**	**5**	**4**
リンパ節				
暗色化、腎臓	0/5	0/5	1/5	0/4
暗色化、縦隔	0/5	0/5	1/5	0/4
肝臓				
癒着	0/5	1/5	1/5	1/4
ヘルニア	0/5	0/5	0/5	1/4
腫瘤	0/5	0/5	1/5	0/4
腎臓				
病巣	0/5	0/5	0/5	2/4
血管				
肥厚	0/5	0/5	0/5	1/4
精巣				
小型化	0/5	0/5	0/5	2/4
皮膚				
痂皮	0/5	0/5	1/5	2/4
肥厚	0/5	0/5	0/5	1/4
眼				
腫大	0/5	0/5	1/5	0/4
病理組織学的検査（観察動物数）				
全例	**10**	**10**	**10**	**10**
骨髄				
枯渇、細胞	0/10	0/10	5/10	6/10
血管（カテーテル上流）				
壊死	0/7	0/9	0/7	0/6

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
病理組織学的検査（観察動物数） 全例	**10**	**10**	**10**	**10**
血管（カテーテル挿入部位）				
壊死	1/9	0/8	1/8	4/6
血管（カテーテル下流）				
壊死	2/9	6/9	1/10	3/8
リンパ節				
リンパ球枯渇、下顎	0/10	1/10	4/10	6/10
リンパ球枯渇、腸間膜	0/10	1/10	4/10	3/9
壊死、下顎	0/10	0/10	1/10	6/10
壊死、腸間膜	0/10	0/10	0/10	2/9
皮膚				
限局性慢性炎症、皮下組織	1/10	0/10	0/10	1/10
限局性浮腫、皮下組織	0/10	0/10	0/10	4/10
脾臓				
リンパ球枯渇	0/10	1/10	6/10	8/10
壊死	0/10	0/10	4/10	6/10
胸腺				
リンパ球枯渇	0/10	0/10	5/10	6/10
浮腫	1/10	0/10	3/10	5/10
壊死	0/10	0/10	5/10	4/10
病理組織学的検査（観察動物数） 途中死亡例	**0**	**0**	**0**	**2**
骨髄				
枯渇、細胞	-	-	-	2/2
血管（カテーテル挿入部位）				
壊死	-	-	-	2/2
血管（カテーテル下流）				
壊死	-	-	-	1/2
リンパ節				
リンパ球枯渇、下顎	-	-	-	2/2
リンパ球枯渇、腸間膜	-	-	-	1/1
壊死、下顎	-	-	-	2/2
壊死、腸間膜	-	-	-	1/1

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	1.0 （6.0 mg/m²）	1.67 （10 mg/m²）
病理組織学的検査（観察動物数）				
途中死亡例	**0**	**0**	**0**	**2**
皮膚				
限局性浮腫、皮下組織	-	-	-	2/2
脾臓				
リンパ球枯渇	-	-	-	2/2
壊死	-	-	-	2/2
胸腺				
リンパ球枯渇	-	-	-	2/2
浮腫	-	-	-	2/2
壊死	-	-	-	2/2
病理組織学的検査（観察動物数）				
回復期間	**5**	**5**	**5**	**4**
血管（カテーテル挿入部位）				
壊死	0/5	0/5	0/5	1/2
血管（カテーテル下流）				
壊死	1/5	3/4	1/5	1/3
脾臓				
リンパ球枯渇	0/5	0/5	1/5	2/4
胸腺				
浮腫	0/5	0/5	0/5	1/4

- データなし。
* $p<0.05$
** $p<0.01$

7.C.　反復投与毒性試験

報告書表題: FR901228 のラットを用いた 4 時間持続静脈内投与による 3 週間間欠投与毒性試験及び 2 週間回復試験

試験番号: GLR030561

被験物質: ロミデプシン

動物種／系統: ラット/Crj:CD(SD)IGS

投与期間: 3 週間

開始時齢: 8 週齢

休薬期間: 2 日又は 13 日間

初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法: 静脈内（4 時間持続）週 1 回×3（投与 1、8、15 日）

溶媒／投与形態: エタノール及びプロピレングリコール 1:4 (v/v); 生理食塩液 (v/v)で 1:99 に希釈

GLP: 適

特記事項: なし

無毒性量: < 0.1 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
動物数	雄 12	雌 12	雄 12	雌 10*（カテーテル不備のため、2 例を除外）	雄 12	雌 12	雄 11*（カテーテル不備のため、1 例を除外）	雌 12
特記すべき所見:								
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	4	5
体重 (%[a])								
投与期間（Day 15）	387 g	255 g	0	+2	-1	+1	-4	+5
回復期間（Day 27）	426 g	272 g	-1	+3	-4	+1	-2	+8
摂餌量 (%[a])								
投与期間（Day 15）	30 g	23 g	-3	0	0	0	+13	+17**
回復期間（Day 27）	30 g	24 g	+3	+4	0	0	+3	+8
摂水量 (%[a])								
投与期間（Day 15）	32 mL/24 h	29 mL/24 h	-6	+7	-6	+3	+34	+62**
回復期間（Day 27）	38 mL/24 h	38 mL/24 h	+5	+3	0	-16	+16	+55
一般状態（観察動物数）								
投与期間（Day 15 まで）	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 10**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 11**	**雌 12**
呼吸緩徐	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	2/11	4/12
間代性痙攣	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	3/11	2/12
自発運動減少	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	10/11	10/12
眼球混濁	0/12	0/12	1/12	0/10	0/12	0/12	0/11	0/12
腹臥位	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	4/11	1/12
流涎	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	1/11	0/12

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.3 （1.8 mg/m²）		1.0 （6.0 mg/m²）	
一般状態（観察動物数） 投与期間（Day 15 まで）	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 10**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 11**	**雌 12**
泌尿器周囲の汚れ	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	1/11	0/12
鼻口周囲の汚れ	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	1/11	0/12
軟便	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	3/11	0/12
強直性痙攣	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	4/11	0/12
振戦	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	6/11	6/12
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 4**	**雌 5**
呼吸緩徐	-	-	-	-	-	-	2/4	3/5
間代性痙攣	-	-	-	-	-	-	1/4	2/5
自発運動減少	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
腹臥位	-	-	-	-	-	-	3/4	0/5
流涎	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
鼻口周囲の汚れ	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
軟便	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
強直性痙攣	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
振戦	-	-	-	-	-	-	2/4	3/5
眼科学的検査（観察動物数） 投与期間（Day 15 まで）	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 10**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 7**	**雌 7**
透明体（検眼鏡）								
水晶体の限局性混濁、両側	0/6	0/6	0/6	0/5	1/6	0/6	3/3	0/3
水晶体前部（細隙灯）								
皮質の限局性混濁、片側	0/12	0/12	0/12	0/10	0/12	0/12	0/7	1/7
皮質の限局性混濁、両側	0/12	0/12	0/12	0/10	2/12	0/12	7/7	2/7
眼科学的検査（観察動物数） 回復期間	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
前部（検眼鏡）								
角膜の限局性混濁、片側	0/6	0/6	1/6	0/5	0/6	0/6	0/3	0/3
透明体（検眼鏡）								
水晶体の限局性混濁、両側	0/6	0/6	0/6	0/5	1/6	0/6	3/3	0/3
水晶体前部（細隙灯）								
皮質の限局性混濁、片側	0/6	0/6	0/6	0/5	2/6	0/6	0/3	0/3
皮質の限局性混濁、両側	0/6	0/6	0/6	0/5	1/6	0/6	3/3	1/3

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.3 （1.8 mg/m²）		1.0 （6.0 mg/m²）	
血液学的検査（観察動物数） 投与期間（Day 15）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**
赤血球数 (10^4/μL)	781	800	795	821	730	793	681*	727
ヘモグロビン (g/dL)	15.3	15.4	15.3	15.7	14.3	15.4	13.5*	14.3
ヘマトクリット (%)	45	45	45	47	42	45	38**	42*
MCV (fL)	57.9	56.8	55.9*	56.9	57.7	56.8	55.6*	57.8
MCHC (%)	33.8	33.9	34.5	33.7	33.9	34.1	35.7**	33.9
網状赤血球 (%)	2.5	2.2	2.9	2.3	1.9	1.4	1.3*	1.4
PT (s)	13.7	12.7	13.7	13.0	14.1	13.9**	15.7**	15.3**
aPTT (s)	18.5	14.6	19.1	15.2	19.4	16.4**	27.2**	20.7**
フィブリノゲン (mg/dL)	334	230	300	243	302	343	644	356*
白血球数 (10^2/μL)	88	76	72	63	51*	39**	62	15**
リンパ球 (%)	74.4	72.6	73.3	68.9	44.6**	40.4**	22.9**	24.0**
桿状核好中球 (%)	0.1	0.9	0.3	1.0	1.3*	2.3	2.5**	8.5**
分葉核好中球 (%)	23.9	24.0	23.8	28.1	49.7**	53.6**	70.3**	61.8**
単球 (%)	0.8	0.8	0.9	0.9	1.9	1.8	2.4	4.0**
赤血球数/白血球 200 個	0	0	0	0	4**	3	2	2
血液学的検査（観察動物数） 回復期間	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
赤血球数 (10^4/μL)	795	788	788	792	772	770	675**	713**
ヘモグロビン (g/dL)	14.9	15.1	14.9	15.0	14.5	14.8	13.5*	13.9*
ヘマトクリット (%)	44	45	44	45	43	44	40*	41*
MCV (fL)	55.3	57.0	55.0	56.2	55.4	56.5	58.6**	58.2
MCH (pg)	18.7	19.1	18.9	18.9	18.8	19.1	20.0**	19.5
網状赤血球 (%)	2.2	2.1	2.0	2.1	2.9	2.6	7.1**	4.0**
PT (s)	13.6	12.7	13.5	13.2	13.3	12.7	12.5*	13.0
フィブリノゲン (mg/dL)	516	313	352	234	368	310	482	325
白血球数 (10^2/μL)	108	106	69	81	65*	100	92	89
リンパ球 (%)	67.3	66.8	73.1	66.5	74.6	64.7	39.5*	51.2
桿状核好中球 (%)	0.3	0.8	0.5	1.1	0.2	0.6	2.8	1.8
分節核好中球 (%)	31.2	30.8	24.8	30.4	22.5	33.0	54.7*	44.5
単球 (%)	0.8	0.9	0.3	0.6	0.8	0.6	1.0	0.8
赤血球数/白血球 200 個	0	0	0	0	0	0	1**	1**
血清生化学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
投与期間（Day 15）								
AST (IU/L)	102	105	110	127	136*	149*	422**	289**
ALT (IU/L)	42	36	34	36	37	36	68	50**
アルカリホスファターゼ (IU/L)	710	380	523	337	506*	266**	1359	540**
総コレステロール (mg/dL)	52	59	52	53	53	62	71**	55
トリグリセリド (mg/dL)	14	6	12	6	7	4	24*	2*
リン脂質(mg/dL)	72	95	76	91	76	101	121**	94
アミラーゼ (IU/L)	367	235	390	253	365	192	1616*	400**
ナトリウム (mmol/L)	142	142	142	141	141	140	139*	141
カリウム (mmol/L)	4.1	4.0	4.2	4.2	4.1	4.2	3.4**	3.3**
クロライド (mmol/L)	109	110	109	110	110	110	105**	109
カルシウム (mg/dL)	9.6	10.2	9.7	10.0	9.1	9.9	5.2**	5.9**
アルブミン (g/dL)	2.6	2.8	2.6	2.7	2.5	2.6*	2.5	2.7
A/G	0.87	0.89	0.86	0.89	0.90	0.84*	0.86	0.89
アルブミン (%)	44.4	47.2	45.1	47.2	46.7	44.2	36.8*	44.6
グロブリン (%)								
α_1	20.2	18.6	20.3	17.7	18.4	19.1	21.7	20.9
α_2	10.8	9.4	10.4	9.9	11.6	10.1	16.1**	11.1
β	18.7	18.1	18.3	18.4	18.5	19.1	21.3	18.3
γ	5.9	6.7	5.9	6.8	4.8	7.4	4.1*	5.0
クレアチンホスホキナーゼ(IU/L)	153	128	182	151	215	200	642**	370**
MM (IU/L)	55	18	77	22	84	28	454**	167**
MM (%)	36.4	13.9	42.1	13.7	36.7	14.2	70.2**	44.8**
BB (IU/L)	98	110	105	129	131	172*	188**	203**
BB (%)	63.6	86.1	57.9	86.3	63.3	85.8	29.8**	55.3**
LDH (IU/L)	43	40	79	53	131*	86**	2770**	1936**
LDH1 (IU/L)	5	7	11	11	13*	14	73**	42**
LDH1 (%)	13.9	17.0	14.2	20.5	10.8	15.6	2.7**	2.3**
LDH2 (IU/L)	3	2	6	4	8*	7*	64**	34**
LDH2 (%)	6.1	5.4	7.7	7.4	6.6	7.2	2.3	2.0*
LDH3 (IU/L)	2	2	4	3	7*	5	60**	49**
LDH3 (%)	5.1	5.3	5.4	5.9	5.0	5.3	2.1*	2.8*
LDH4 (IU/L)	4	3	8	4	13*	7	204**	182**
LDH4 (%)	10.4	8.3	9.6	8.1	10.0	8.4	6.9	9.7
LDH5 (IU/L)	28	26	50	31	90*	54*	2370**	1630**
LDH5 (%)	64.6	64.1	63.3	58.2	67.6	63.6	86.0**	83.3**
血清生化学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
回復期間								
AST (IU/L)	92	104	92	106	93	92	101	118
ALT (IU/L)	38	41	43	32	37	32	40	34
アルカリホスファターゼ (IU/L)	515	343	508	281	520	351	449	482
総コレステロール (mg/dL)	49	58	56	52	54	68	64	62
トリグリセリド (mg/dL)	10	9	15	7	18	9	16	12
リン脂質 (mg/dL)	69	100	80	84	80	110	90	97
アミラーゼ (IU/L)	322	277	346	232	358	244	350	216
ナトリウム (mmol/L)	142	140	142	140	142	140	142	141
カリウム (mmol/L)	4.3	4.3	4.2	4.6	4.5	4.5	4.4	4.6
クロライド (mmol/L)	109	110	110	111	110	111	110	111
カルシウム (mg/dL)	9.5	9.8	9.7	9.6	9.5	9.6	9.5	9.8
アルブミン (g/dL)	2.6	2.8	2.6	2.6	2.5	2.6*	2.5	2.5
A/G	0.81	0.86	0.87	0.86	0.82	0.84	0.84	0.77
アルブミン (%)	38.2	44.5	44.0	47.3	43.5	43.9	42.3	39.6
グロブリン (%)								
α_1	21.9	18.7	21.2	17.6	19.3	19.6	20.2	21.2
α_2	11.6	10.0	10.6	9.9	11.3	10.1	11.9	8.8
β	21.7	18.4	19.2	17.5	19.6	18.8	19.4	21.0
γ	6.7	8.3	4.9	7.6	6.3	7.5	6.2	9.4
クレアチンホスホキナーゼ(IU/L)	128	103	127	103	122	110	132	145**
MM (IU/L)	35	45	43	44	35	33	32	65
MM (%)	27.7	43.1	33.1	42.3	27.7	29.2	23.4	44.6
BB (IU/L)	93	58	84	59	88	77	100	81
BB (%)	72.3	56.9	66.9	57.7	72.4	70.8	76.6	55.4
LDH (IU/L)	39	34	39	41	35	37	55	59**
LDH1 (IU/L)	6	6	7	8*	7	7	10	11**
LDH1 (%)	15.2	16.5	18.2	20.7	19.3	18.0	17.7	18.0
LDH2 (IU/L)	2	2	3	3	3	2	4	4*
LDH2 (%)	5.9	7.0	7.4	8.6	7.7	6.2	7.1	7.5
LDH3 (IU/L)	2	2	2	3	2	2	2	3
LDH3 (%)	5.8	6.7	6.3	8.0	6.4	6.1	4.8	5.1
LDH4 (IU/L)	4	4	4	4	4	4	5	5
LDH4 (%)	11.3	10.7	10.4	10.6	10.6	10.5	8.9	8.0*
LDH5 (IU/L)	24	20	23	21	20	22	34	36**
LDH5 (%)	61.8	59.1	57.8	52.0	56.1	59.2	61.4	61.4
尿検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
投与期間（Day 14～15）								
尿量 (mL/24 h)	17.1	12.2	15.6	14.8	15.5	13.1	25.2*	18.8*
浸透圧 (mOsm/kg)	1998	1751	1734	1702	1795	1746	1347*	1151*
カリウム (mmol/24 h)	4.80	2.84	3.88*	3.54	4.28	3.25	5.14	2.93
尿検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
回復期間								
尿量 (mL/24 h)	13.2	11.7	12.6	14.5	11.5	7.3	16.4	17.7
浸透圧 (mOsm/kg)	2373	1983	2238	1676	2239	2224	1847	1418
カリウム (mmol/24 h)	4.58	3.33	4.16	3.35	4.05	2.45	4.84	3.56
器官重量（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**
Day 15								
下垂体 (mg)	11.7	14.8	11.2	15.9	10.9	15.8	8.5**	12.9
甲状腺 (mg)	21.3	13.4	18.6	16.0	16.1*	15.2	13.5**	15.2
唾液腺 (mg)	662	429	574	398	574	398	505*	343*
胸腺 (mg)	390	359	336	317	311	233*	181**	323
心臓 (g)	1.30	0.85	1.17	0.85	1.15	0.82	1.05*	0.83
脾臓 (g)	0.68	0.46	0.63	0.47	0.71	0.51	0.48**	0.44
副腎 (mg)	64	80	55	69	52	60**	57	59**
前立腺 (g)	0.93	-	0.89	-	0.73*	-	0.74	-
卵巣 (mg)	-	78.2	-	73.0	-	56.3	-	48.9*
器官重量（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
回復期間								
下垂体 (mg)	13.1	17.9	12.9	18.1	11.2	17.5	12.1	17.6
甲状腺 (mg)	17.8	15.9	19.8	15.8	17.8	15.7	17.9	17.4
唾液腺 (mg)	687	443	661	428	591	430	587	408
胸腺 (mg)	375	342	358	347	302	380	269	480
心臓 (g)	1.31	0.97	1.26	0.91	1.19	0.88	1.31	1.01
脾臓 (g)	0.75	0.52	0.66	0.53	0.72	0.56	0.72	0.67*
副腎 (mg)	63	71	55	66	55	71	70	73
前立腺 (g)	1.06	-	1.02	-	0.95	-	1.12	-
卵巣 (mg)	-	76.7	-	78.9	-	45.1*	-	27.4**
剖検（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
Day 15								
腹腔								
浮腫、腎周囲	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
眼								
混濁	0/6	0/6	1/6	0/5	0/6	0/6	0/4	0/4
心臓								
暗赤色巣、右心耳	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	0/4
腸、回腸								
憩室	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	1/6	0/4	1/4
投与部位（大静脈）								
結節	0/6	0/6	0/6	2/5	0/6	1/6	0/4	1/4
拡張	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
肺（気管支）								
暗赤色巣	1/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
皮膚、鼠径部								
浮腫、皮下	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
脾臓								
白色巣	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
胃								
暗赤色巣、腺胃	0/6	1/6	0/6	1/5	0/6	0/6	1/4	1/4
精巣								
小型化	1/6	-	1/6	-	0/6	-	0/4	-
剖検（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
回復期間								
投与部位（大静脈）								
結節	1/6	1/6	1/6	1/5	1/6	4/6	2/3	2/3
肺（気管支）								
癒着	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/3	0/3
皮膚、鼠径部								
膿瘍	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	0/3	1/3
胃								
暗赤色巣、腺胃	0/6	0/6	1/6	1/5	0/6	0/6	0/3	0/3
白色巣、前胃	0/6	0/6	0/6	1/5	0/6	0/6	0/3	0/3
剖検（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
回復期間								
精巣								
小型化	0/6	-	0/6	-	1/6	-	0/3	-
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**
Day 15								
腹腔								
浮腫	-	-	-	-	-	-	1/1	-
副腎								
壊死、皮質	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
好酸性小滴、髄質	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
眼								
角膜炎	0/6	0/6	2/6	0/5	0/6	0/6	0/4	0/4
皺/ロゼッタ形成、網膜	0/6	0/6	1/6	2/5	0/6	0/6	0/4	0/4
大腿骨及び骨髄								
骨化	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	1/6	2/4	2/4
枯渇、造血細胞	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	4/4
可染体マクロファージ数の増加	0/6	0/6	4/6	2/5	6/6	2/6	0/4	0/4
心臓								
うっ血	0/6	0/6	0/6	-	0/6	-	4/4	0/4
心筋炎	2/6	0/6	0/6	-	0/6	-	1/4	0/4
腸、十二指腸								
変性/壊死、上皮	0/6	0/6	0/6	-	0/6	-	4/4	0/4
治癒したびらん	0/6	0/6	0/6	-	0/6	-	1/4	0/4
腸、空腸								
変性/壊死、上皮	0/6	0/6	0/6	-	0/6	-	3/4	0/4
腸、回腸								
憩室の存在	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	1/6	0/4	1/4
壊死、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	2/6	0/6	3/4	1/4
変性/壊死、上皮	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
腸、盲腸								
壊死、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	2/6	1/6	4/4	2/4
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
Day 15								
投与部位（大静脈）								
血栓	4/6	1/6	-	2/2	-	1/1	3/4	3/4
浮腫、血管周囲	0/6	0/6	-	0/2	-	0/1	2/4	0/4
肥厚、血管内膜	6/6	6/6	-	1/2	-	1/1	2/4	2/4
腎臓								
好塩基球増加、尿細管	0/6	0/6	-	-	-	-	1/4	0/4
リンパ節、腸間膜								
壊死、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	5/6	6/6	4/4	4/4
リンパ節、顎下腺								
壊死、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	6/6	6/6	4/4	4/4
肝臓								
空胞化、門脈周囲肝細胞	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	0/4	0/4
限局性壊死	0/6	0/6	0/6	1/5	0/6	0/6	0/4	0/4
髄外造血	0/6	0/6	0/6	0/5	1/6	1/6	3/4	3/4
肺（気管支）								
限局性出血	1/6	0/6	-	-	-	-	1/4	0/4
肉芽腫	2/6	1/6	-	-	-	-	1/4	1/4
泡沫細胞集簇、肺胞	0/6	0/6	-	-	-	-	2/4	0/4
細胞浸潤、血管周囲	1/6	1/6	-	-	-	-	0/4	0/4
乳腺								
萎縮、腺房	0/6	0/6	0/6	-	0/6	-	3/4	0/4
卵巣								
卵胞数減少	-	0/6	-	0/5	-	5/6	-	4/4
黄体サイズの縮小	-	0/6	-	0/5	-	1/6	-	3/4
唾液腺、顎下腺								
壊死、腺房細胞	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	3/4	3/4
皮膚、鼠径部								
浮腫、皮下	0/6	0/6	-	-	-	-	1/4	0/4

病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
Day 15								
脾臓								
被膜肥厚	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	1/4	0/4
壊死、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	6/6	6/6	4/4	3/4
造血の増加	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	0/4	0/4
枯渇、造血細胞	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	4/4
枯渇、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	4/4
胃								
びらん、腺胃	0/6	0/6	0/6	1/5	0/6	0/6	1/4	1/4
鉱質沈着、粘膜	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	0/4
胸骨及び骨髄								
枯渇、造血細胞	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	4/4	4/4
可染体マクロファージ数の増加	0/6	0/6	4/6	0/5	6/6	1/6	0/4	0/4
精巣								
萎縮、精細管	2/6	-	1/1	-	-	-	1/4	-
胸腺								
壊死、リンパ球	0/6	0/6	4/6	0/5	6/6	6/6	4/4	4/4
病理組織学的検査（観察動物数）								
途中死亡例	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 4**	**雌 5**
副腎								
壊死、皮質	-	-	-	-	-	-	1/4	2/5
大腿骨及び骨髄								
枯渇、造血細胞	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
腸、回腸								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	3/3	3/5
腸、盲腸								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	3/3	4/5
腸、結腸								
変性/壊死、上皮	-	-	-	-	-	-	1/1	2/4
投与部位（大静脈）								
血栓	-	-	-	-	-	-	1/4	1/5
肥厚、血管内膜	-	-	-	-	-	-	1/4	4/5
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 4**	**雌 5**

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.3 （1.8 mg/m²）		1.0 （6.0 mg/m²）	
途中死亡例								
リンパ節、腸間膜								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
枯渇、リンパ球	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
リンパ節、顎下腺								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
枯渇、リンパ球	-	-	-	-	-	-	2/4	0/5
肺（気管支）								
肉芽腫	-	-	-	-	-	-	0/4	1/5
乳腺								
壊死、腺房細胞	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
唾液腺、顎下腺								
壊死、腺房細胞	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
脾臓								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
枯渇、造血細胞	-	-	-	-	-	-	1/4	0/5
枯渇、リンパ球	-	-	-	-	-	-	4/4	3/5
胃								
変性/壊死、上皮	-	-	-	-	-	-	1/4	1/5
胸骨及び骨髄								
枯渇、造血細胞	-	-	-	-	-	-	4/4	5/5
胸腺								
壊死、リンパ球	-	-	-	-	-	-	4/4	4/5
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**
回復期間								
眼								
角膜炎	0/6	0/6	1/6	1/5	0/6	0/6	0/3	0/3
皺/ロゼッタ形成、網膜	0/6	1/6	0/6	1/5	0/6	0/6	0/3	0/3
大腿骨及び骨髄								
骨化	0/6	0/6	-	-	-	-	0/3	1/3
心臓								
心筋炎	0/6	0/6	-	-	-	-	1/3	0/3
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 6**	**雌 6**	**雄 6**	**雌 5**	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 3**

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.3（1.8 mg/m²）		1.0（6.0 mg/m²）	
回復期間								
投与部位（大静脈）								
血栓	2/6	4/6	1/1	1/1	1/1	4/4	2/3	3/3
肥厚、血管内膜	5/6	6/6	0/1	0/1	0/1	4/4	3/3	1/3
腎臓								
好塩基球増加、尿細管	1/6	0/6	-	-	-	-	3/3	0/3
肺（気管支）								
癒着	0/6	0/6	-	-	-	-	1/3	0/3
細胞浸潤、血管周囲	0/6	0/6	-	-	-	-	1/3	1/3
卵巣								
卵胞数減少	-	0/6	-	0/5	-	5/6	-	3/3
黄体サイズの縮小	-	0/6	-	0/5	-	5/6	-	3/3
皮膚、鼠径部								
膿瘍	0/6	0/6	-	-	-	-	0/3	1/3
脾臓								
造血の増加	1/6	1/6	0/6	0/5	2/6	1/6	3/3	3/3
枯渇、リンパ球	0/6	0/6	0/6	0/5	0/6	0/6	3/3	2/3
胃								
嚢胞、表皮	0/6	0/6	0/1	1/2	-	-	0/3	0/3
びらん、腺胃	0/6	0/6	1/1	1/2	-	-	0/3	0/3
拡張、胃底腺	0/6	0/6	0/1	0/2	-	-	1/3	0/3
精巣								
萎縮、精細管	1/6	-	-	-	1/1	-	0/3	-

- データなし。
* $p < 0.05$
** $p < 0.01$
[a] 対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値を基に算出した（変化率ではない）。

7.D.　反復投与毒性試験

報告書表題:FK228: A 26-Week Intravenous Injection Toxicity Study in the Albino Rat　**試験番号:** 501650　**被験物質:** ロミデプシン

動物種／系統: ラット/Crl: CD(SD)IGS BR　**投与期間:** 26 週間（月 3 回）

開始時齢: 約 6 週齢

初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　**投与方法:** 静脈内（ボーラス; 5 mL/kg）週 1 回投与×3 回で 1 週間休薬

溶媒／投与形態: 2% エタノール/98% 生理食塩液 (v/v)　**GLP:** 適

特記事項: なし

無毒性量: < 0.1 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.33（1.98 mg/m²）		0.67/1.0[b]（4.0/6.0 mg/m²）	
動物数	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
特記すべき所見:								
死亡又は安楽死動物数	1	0	1	0	0	1	0	0
体重 (%[a])	677.3 g	356.4 g	-4.6	-4.8	-11.2**	+8.4	-15.3***	+1.6
一般状態（観察動物数）								
全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
異常呼吸音	0/20	0/20	2/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
脚爪の破損	3/20	0/20	3/20	0/20	4/20	0/20	5/20	1/20
脱水の疑い	1/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	1/20	1/20
脂漏性被毛	0/20	1/20	1/20	3/20	4/20	6/20	5/20	3/20
被毛の黒色着色	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
被毛の褐色着色	1/20	1/20	1/20	0/20	2/20	2/20	3/20	1/20
被毛の赤色着色	3/20	4/20	5/20	4/20	4/20	8/20	10/20	9/20
被毛の黄色着色	1/20	0/20	2/20	0/20	4/20	2/20	7/20	5/20
被毛の減少	6/20	4/20	9/20	9/20	6/20	9/20	14/20	18/20
身づくろいの減少	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
被毛の濡れ	1/20	0/20	2/20	2/20	1/20	4/20	3/20	8/20
後肢の使用制限	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
不正咬合	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
腫瘤、腋窩	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
腫瘤、泌尿生殖器	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
乾燥赤色物質	0/20	0/20	3/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
一般状態（観察動物数） 全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
呼吸数増加	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
流涎	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20	1/20	1/20	0/20
皮膚の黒色化/尾	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
皮膚の青色化/尾	0/20	2/20	0/20	4/20	5/20	3/20	5/20	9/20
皮膚の乾燥	5/20	7/20	5/20	9/20	6/20	9/20	16/20	16/20
皮膚の剥離	2/20	3/20	2/20	0/20	0/20	0/20	3/20	1/20
皮膚病変	1/20	1/20	1/20	0/20	0/20	0/20	3/20	1/20
分泌物を伴う皮膚病変/尾	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20
皮膚丘疹	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
皮膚の赤色化	7/20	5/20	7/20	12/20	7/20	12/20	16/20	18/20
皮膚の痂皮	6/20	7/20	11/20	3/20	7/20	13/20	12/20	15/20
皮膚の黄色化	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
肢の硬性腫脹	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
肢の軟性腫脹	0/20	1/20	1/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
鼻口部の腫脹	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
尾の屈曲	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	1/20	1/20	0/20
切断尾	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20
歯の破損	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	1/20	2/20	0/20
削痩	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
計画外安楽死	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**
肢爪の破損	1/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
脱水の疑い	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
被毛の褐色着色	1/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
被毛の赤色着色	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
被毛の黄色着色	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
被毛の濡れ	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
後肢の使用制限	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
呼吸数増加	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
皮膚の剥離	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
計画外安楽死	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
血液学的検査（観察動物数） 全例（Week 27）	**雄 9**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
赤血球数 (10^6/μL)	8.769	8.234	9.022	8.003	8.927	8.258	8.650	7.948
ヘモグロビン (g/dL)	15.21	14.86	15.05	14.88	15.01	15.32	14.33	14.39
ヘマトクリット (%)	44.28	42.12	44.27	41.29	43.61	42.63	41.99	40.39
MCV (fL)	50.59	51.19	49.11	51.68	48.90	51.61	48.59	50.83
MCH (pg)	17.37	18.07	16.69	18.61	16.82	18.56	16.60	18.12
MCHC (g/dL)	34.33	35.27	33.99	35.99	34.43	35.94	34.17	35.65
赤血球容積分布幅 (%)	14.10	12.30	14.74	13.30**	15.08	13.45***	15.27*	14.31***
血小板数 (10^3/μL)	1043.4	1033.4	1168.2	1024.9	1274.2*	1077.9	1101.7	1010.7
平均血小板容積 (fL)	7.80	6.77	7.96	6.92	8.25	7.46***	8.59***	7.45***
網状赤血球数 (10^9/L)	199.87	136.07	278.13*	220.75	349.14***	256.00*	383.17***	353.41***
白血球数 (10^3/μL)	5.220	3.748	4.630	2.651**	3.371	2.180***	3.103*	1.929***
リンパ球数 (10^3/μL)	4.194	2.938	3.783	2.125	2.384	1.645*	1.721***	1.242***
好中球数 (10^3/μL)	0.740	0.571	0.576	0.379	0.764	0.378	1.170	0.549
単球数 (10^3/μL)	0.146	0.118	0.119	0.079	0.131	0.094	0.145	0.084
好酸球数 (10^3/μL)	0.086	0.075	0.097	0.044*	0.058	0.045*	0.049*	0.043*
大型非染色細胞 (10^3/μL)	0.036	0.041	0.035	0.018	0.019	0.017*	0.009**	0.007***
血液生化学的検査（観察動物数） 全例（Week 27）	**雄 9**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
BUN (mg/dL)	12.54	11.70	11.93	11.64	12.97	10.35	12.28	12.24
クレアチニン (mg/dL)	0.41	0.40	0.35	0.39	0.38	0.35	0.35	0.35*
グルコース (mg/dL)	225.6	187.5	223.5	177.0	200.9	196.5	194.7	188.2
コレステロール (mg/dL)	69.3	66.2	78.1	67.9	70.3	91.7**	70.4	78.0
アルカリホスファターゼ (U/L)	64.0	30.5	55.1	29.7	67.7	35.6	69.8	34.0
ALT (U/L)	25.8	38.9	32.3	37.9	84.7*	31.4	132.2**	29.4
AST (U/L)	78.7	100.5	89.3	108.9	134.6	81.0	151.7	89.4
総ビリルビン (mg/dL)	0.141	0.147	0.137	0.209**	0.154	0.177	0.158	0.184
総タンパク質 (g/dL)	6.58	7.15	6.61	6.78	6.62	6.61**	6.45	6.34***
アルブミン (g/dL)	3.87	4.99	3.80	4.84	3.81	4.70	3.70	4.34***
グロブリン (g/dL)	2.71	2.16	2.81	1.94**	2.81	1.91**	2.75	2.00
カルシウム (mg/dL)	10.71	10.64	10.86	10.69	10.69	10.49	10.76	10.24*
リン (mg/dL)	6.396	5.318	6.338	5.575	6.610	5.675	7.144*	5.740
ナトリウム (mmol/L)	147.7	146.3	148.4	147.2	148.8	146.8	149.1	146.5
カリウム (mmol/L)	4.963	4.151	4.904	3.644*	4.710	3.778	4.975	4.238

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.1（0.6 mg/m²）		0.33（1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b]（4.0/6.0 mg/m²）	
血液生化学的検査（観察動物数）								
全例（Week 27）	**雄 9**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
クロライド (mmol/L)	105.8	104.7	106.4	103.3	105.6	104.1	106.4	105.7
PT (s)	13.856	13.345	13.610	13.650	14.130	13.515	13.695	14.020**
aPTT (s)	20.611	18.580	19.910	18.590	19.220	18.490	18.280	17.310
器官重量（観察動物数）								
全例（Week 26）	**雄 19**	**雌 20**	**雄 19**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 19**	**雄 20**	**雌 20**
副腎(g)	0.05768	0.7021	0.05257	0.6353	0.04735**	0.7294	0.04625**	0.06601
腎臓 (g)	3.7721	2.1097	3.5867	2.1046	3.4236*	2.3147*	3.2800**	2.0230
肝臓 (g)	15.5456	7.9561	15.0393	7.4519	13.9498*	8.6195	13.4229**	7.5563
卵巣 (g)	-	0.09091	-	0.06962	-	0.06862***	-	0.03427***
下垂体 (g)	0.01331	0.01757	0.01216	0.01697	0.01548	0.02388***	0.01106***	0.02230**
前立腺 (g)	1.6144	-	1.4686	-	1.3883*	-	1.3076**	-
精巣 (g)	3.7673	-	3.6644	-	3.5711	-	3.3118***	-
胸腺 (g)	0.36187	0.14128	0.11906*	0.12090	0.09087***	0.08902**	0.12302*	0.32842**
剖検（観察動物数）								
全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
腹部								
腫瘤	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
消化管内容物								
暗退色化	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
投与部位								
痂皮	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/18
潰瘍形成	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/18
腎臓								
癒着	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20
蒼白領域	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20
嚢胞	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
腎盂拡張	0/20	0/20	1/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
肝臓								
蒼白領域	2/20	3/20	4/20	1/20	7/20	2/20	2/20	6/20
隆起領域	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
腫大	1/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
蒼白巣	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
腫瘤	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20

1日投与量（mg/kg）		0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
剖検（観察動物数） 全例（Week 26）		**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
	肺								
	暗色領域	1/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	蒼白領域	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	リンパ節、下顎								
	暗色領域	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
	暗色巣	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
	リンパ節、腸間膜								
	暗色領域	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
	筋骨格系その他								
	凝血塊	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20
	卵巣								
	暗色領域	-	1/20	-	0/20	-	1/20	-	0/20
	隆起領域	-	0/20	-	0/20	-	1/20	-	0/20
	嚢胞	-	0/20	-	0/20	-	3/20	-	0/20
	暗退色化	-	0/20	-	0/20	-	0/20	-	3/20
	小型化	-	0/20	-	2/20	-	18/20	-	19/20
	膵臓								
	腫瘤	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
	下垂体								
	腫大	0/20	2/20	0/20	2/20	0/20	9/20	0/20	10/20
	前立腺								
	蒼白領域	0/20	-	0/20	-	1/20	-	0/20	-
	隆起領域	0/20	-	0/20	-	1/20	-	0/20	-
	直腸								
	寄生虫	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	脾臓								
	嚢胞	1/20	0/20	0/20	0/20	2/20	1/20	0/20	0/20
	皮下組織								
	腫瘤	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
剖検（観察動物数） 全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
胸腺								
暗色領域	0/19	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
暗色巣	2/19	0/20	2/20	1/20	1/20	0/20	1/20	0/20
小型化	0/19	0/20	1/20	1/20	6/20	2/20	4/20	0/20
子宮								
腫瘤	-	0/20	-	1/20	-	0/20	-	0/20
剖検（観察動物数） 途中死亡例	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**
肝臓								
腫大	11	-	1/1	-	-	0/1	-	-
筋骨格系その他								
凝血塊	0/1	-	0/1	-	-	1/1	-	-
胸腺								
暗色領域	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
病理組織学的検査（観察動物数） 全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
腹部								
脂肪腫	-	-	1/1	-	-	1/1	-	-
副腎								
空胞化、皮質	6/20	0/20	0/1	-	-	0/1	3/20	5/20
骨髄								
低細胞性、造血細胞	1/20	0/20	7/20	0/20	5/20	6/19	6/20	9/20
色素沈着	0/20	0/20	1/20	0/20	11/20	8/19	15/20	9/20
過形成、巨核球細胞	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	2/20	3/20
細胞過多、造血細胞	3/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	0/20
眼								
萎縮、網膜	0/20	3/20	1/1	-	-	0/1	0/20	0/20
心臓								
単核細胞浸潤	1/20	0/20	1/1	-	-	0/1	2/20	1/20
変性及び/又は壊死	1/20	0/20	1/1	-	-	0/1	1/20	1/20
回腸								
過形成、リンパ球（GALT）	0/20	0/20	0/1	-	-	0/1	1/20	0/20

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） **全例（Week 26）**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
投与部位								
潰瘍	0/20	0/20	0/2	1/1	-	0/1	0/20	0/20
急性炎症	0/20	0/20	0/2	0/1	-	0/1	0/20	1/20
空腸								
過形成、リンパ球（GALT）	0/20	0/20	0/1	-	-	0/1	1/20	0/20
腎臓								
拡張、尿細管	8/20	1/20	4/20	5/20	9/20	12/20	5/20	7/20
色素沈着、尿細管	14/20	0/20	5/20	0/20	8/20	0/20	7/20	0/20
好塩基球増加、尿細管	4/20	0/20	1/20	1/20	2/20	1/20	4/20	0/20
慢性進行性腎症	6/20	1/20	3/20	0/20	2/20	2/20	0/20	0/20
拡張、腎盂	1/20	1/20	1/20	3/20	1/20	2/20	0/20	1/20
腺腫、尿細管細胞	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
硝子円柱	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	1/20
腎盂炎/腎盂腎炎	1/20	2/20	0/20	4/20	1/20	5/20	0/20	3/20
鉱質沈着	0/20	2/20	0/20	2/20	0/20	0/20	0/20	2/20
単核細胞浸潤	2/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	2/20
肝臓								
緊張性リピドーシス	0/20	3/20	3/20	0/20	4/20	1/20	1/20	5/20
壊死	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	0/20
嚢胞変性	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	5/20	0/20
色素沈着	0/20	0/20	8/20	4/20	5/20	5/20	9/20	6/20
出血	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20	0/20
空胞化、肝細胞	12/20	1/20	0/20	2/20	0/20	2/20	1/20	6/20
過形成、胆管	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	1/20	1/20	0/20
単核細胞浸潤	2/20	0/20	2/20	1/20	2/20	0/20	7/20	2/20
膿瘍	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
髄外造血	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	2/20
好塩基性細胞巣	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
肺								
亜急性炎症	3/20	1/20	0/2	-	-	0/1	2/20	1/20

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） **全例（Week 26）**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
リンパ節、下顎								
過形成、リンパ球	0/19	0/20	0/1	-	-	0/2	5/19	1/20
赤血球増加/出血	0/19	0/20	0/1	-	-	1/2	1/19	1/20
リンパ節、腸間膜								
赤血球増加/出血	0/20	1/20	0/1	-	-	0/1	1/20	0/20
過形成、リンパ球	0/20	0/20	0/1	-	-	0/1	1/20	0/20
色素沈着	-	0/20	-	-	-	0/1	-	1/20
乳腺								
拡張、乳管及び/又は腺房	0/15	0/19	0/19	2/20	0/16	1/20	0/18	0/20
萎縮	0/15	0/19	15/19	20/20	12/16	20/20	15/18	20/20
腺癌	0/15	1/19	0/19	0/20	0/16	0/20	0/18	0/20
線維腺腫	0/15	0/19	0/19	0/20	0/16	1/20	0/18	0/20
筋骨格系その他								
出血	0/20	0/20	0/1	-	-	1/1	0/20	0/20
卵巣								
萎縮	-	0/20	-	15/20	-	20/20	-	20/20
出血	-	1/20	-	0/20	-	3/20	-	1/20
嚢胞	-	0/20	-	11/20	-	6/20	-	1/20
膵臓								
過形成、島細胞	0/20	0/20	0/1	-	0/1	0/1	3/20	0/20
拡張、膵管	0/20	0/20	0/1	-	1/1	0/1	3/20	0/20
慢性炎症	0/20	0/20	0/1	-	1/1	0/1	0/20	0/20
出血	0/20	1/20	0/1	-	0/1	0/1	1/20	0/20
線維化	0/20	0/20	0/1	-	1/1	0/1	0/20	0/20
萎縮、腺房細胞	3/20	3/20	0/1	-	0/1	0/1	2/20	1/20
単核細胞壊死	0/20	0/20	0/1	-	0/1	0/1	1/20	0/20
単核細胞浸潤	0/20	0/20	0/1	-	0/1	0/1	2/20	0/20
下垂体								
過形成、前葉	0/20	1/20	0/1	2/20	-	10/20	0/20	14/20
空胞化、前葉	0/20	0/20	0/1	0/20	-	0/20	0/20	2/20
嚢胞	1/20	1/20	0/1	0/20	-	1/20	1/20	2/20

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） 全例（Week 26）	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
前立腺								
炎症	6/20	-	1/1	-	2/2	-	6/20	-
脾臓								
線維化、被膜	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
色素沈着	7/20	0/20	18/20	4/20	18/20	19/20	20/20	17/20
萎縮/壊死、リンパ球	1/20	0/20	1/20	0/20	8/20	7/20	20/20	11/20
髄外造血の増加	4/20	0/20	1/20	0/20	4/20	9/20	6/20	12/20
嚢胞	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	1/20	0/20	0/20
胃								
単核細胞浸潤	0/20	0/20	0/1	-	-	0/1	0/20	1/20
精巣								
変性/萎縮、精細管上皮	0/20	-	0/20	-	1/20	-	10/20	-
胸腺								
出血	4/19	3/20	6/20	1/20	3/20	1/19	1/20	0/20
萎縮/壊死、リンパ球	2/19	1/20	15/20	5/20	19/20	14/19	19/20	19/20
過形成、リンパ球	0/19	0/20	6/20	0/20	10/20	3/19	16/20	19/19
膀胱								
単核細胞浸潤	0/20	1/20	0/1	-	-	0/1	0/20	2/20
過形成、移行細胞	0/20	1/20	0/1	-	-	0/1	0/20	2/20
子宮								
ポリープ、内膜間質	-	0/20	-	1/20	-	0/20	-	0/20
萎縮	-	0/20	-	14/20	-	20/20	-	19/20
膣								
萎縮	-	0/20	-	3/20	-	7/20	-	3/20
変性及び/又は壊死	-	0/20	-	0/20	-	2/20	-	3/20
粘液分泌、上皮	-	0/20	-	5/20	-	9/20	-	2/20
病理組織学的検査（観察動物数） 途中死亡例	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**
骨髄								
低細胞性、造血細胞	1/1	-	1/1	-	-	-	-	-
眼								
多巣性、両側性、萎縮、網膜	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.1 （0.6 mg/m²）		0.33 （1.98 mg/m²）		0.67/1.0 [b] （4.0/6.0 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） **途中死亡例**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**
心臓								
単核細胞浸潤	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
変性及び/又は壊死	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
腎臓								
慢性進行性腎症	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
肺								
亜急性炎症	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
乳腺								
萎縮	0/1	-	0/1	-	-	1/1	-	-
筋骨格系その他								
出血	0/1	-	0/1	-	-	1/1	-	-
卵巣								
萎縮	-	-	-	-	-	1/1	-	-
膵臓								
限局性、萎縮、腺房細胞	1/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
前立腺								
炎症	0/1	-	1/1	-	-	-	-	-
脾臓								
線維化、被膜	0/1	-	0/1	-	-	0/1	-	-
色素沈着	0/1	-	1/1	-	-	1/1	-	-
髄外造血の増加	0/1	-	0/1	-	-	1/1	-	-
胸腺								
出血	0/1	-	1/1	-	-	0/1	-	-
萎縮/壊死、リンパ球	0/1	-	1/1	-	-	1/1	-	-
子宮								
萎縮	-	-	-	-	-	1/1	-	-

- データなし。
* $p<0.05$
** $p<0.01$
*** $p<0.001$
[a] 対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値を基に算出した（変化率ではない）。
[b] 第2回投与後に用量を 0.67 mg/kg から 1 mg/kg に変更した。

7.E.　反復投与毒性試験

報告書表題: Pharmacokinetics and Dose Range-Finding of Cyclic Peptide (NSC-630176D) by One Hour Infusion in beagle Dogs
試験番号: [redacted]3-6464-XCVI
被験物質: ロミデプシン
動物種／系統: イヌ/ビーグル
投与期間: 22 日間（4 回投与）/25 日間（8 回投与）
開始時齢: 約 8～10 ヵ月齢
投与後期間: 1 又は 23／28 日間
初回投与日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法: 静脈内（1～1.5 時間持続投与）
溶媒／投与形態: エタノール/プロピレングリコール (1:4; v/v) を生理食塩液で希釈
GLP: 適

特記事項: なし
無毒性量: < 0.5 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）週 2 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 1 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 2 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 1 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 2 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 1 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 2 回×4 週間	
動物数	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
特記すべき所見:														
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重 (kg)														
全例 Day 23（週 1 回）又は Day 26（週 2 回）	11.0	10.2	8.2	6.9	7.6	6.8	8.9	7.9	8.0	7.1	7.6	7.3	6.8	6.5
回復期間（Day 50）	-	10.4	9.2	-	8.2	-	9.5	-	-	7.9	9.6	-	-	-
摂餌量 (g)														
全例 Day 22（週 1 回）又は Day 24（週 2 回）	343.1	188.6	-	87.1	188.2	203.0	-	-	227.2	120.0	-	203.7	76.9	176.7
回復期間（Day 49）	-	271.3	214.4	-	199.2	-	300.5	-	-	220.1	326.4	-	-	-
一般状態（観察動物数）														
全例（Day 23/26 まで）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
異常呼吸	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
チアノーゼ（耳）	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
下痢	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
嘔吐	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
眼漏	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
歯肉の潰瘍形成	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
活動性低下	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
強膜の充血	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
投与部位の腫脹（左後肢）	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
投与部位の腫脹（右前肢）	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）週 2 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 1 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 2 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 1 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 2 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 1 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 2 回×4 週間	
一般状態（観察動物数）全例（Day 23/26 まで）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
投与部位の赤色化（左後肢）	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
黄疸	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
散瞳	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
蒼白	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
耳の赤色化	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
歯肉の赤色化	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1
潰瘍形成（右肩）	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
斜視眼	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1
一般状態（観察動物数）回復期間（Day 24/27～50）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**
異常呼吸	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
チアノーゼ（耳）	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
下痢	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-
嘔吐	-	0/1	0/1	-	1/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-
眼漏	-	0/1	1/1	-	1/1	-	1/1	-	-	1/1	1/1	-	1/1	-
歯肉の潰瘍形成	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
活動性低下	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-
強膜の充血	-	0/1	1/1	-	1/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-
投与部位の腫脹（左後肢）	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
投与部位の腫脹（右前肢）	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
投与部位の赤色化（左後肢）	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
黄疸	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-
散瞳	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
蒼白	-	0/1	1/1	-	1/1	-	1/1	-	-	1/1	1/1	-	1/1	-
耳の赤色化	-	0/1	1/1	-	1/1	-	1/1	-	-	1/1	0/1	-	0/1	-
歯肉の赤色化	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
潰瘍形成（右肩）	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
斜視眼	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	0/1	-
削痩	-	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1	-	1/1	-

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）週 2 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 1 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 2 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 1 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 2 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 1 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 2 回×4 週間	
血液学的検査（観察動物数）全例（Day 22/26）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
赤血球数 (10^6/μL)	6.44	6.89	4.74	6.25	5.88	4.85	4.82	4.86	4.97	5.44	6.25	4.59	5.95	6.01
ヘモグロビン (g/dL)	14.8	15.7	10.4	13.8	12.8	10.9	10.3	10.5	10.7	11.9	12.4	10.4	13.1	13.5
ヘマトクリット (%)	45.7	47.6	31.3	42.7	39.3	32.7	31.0	32.4	33.2	36.8	38.7	31.6	39.6	42.1
MCV (fL)	71.0	69.0	66.1	68.3	66.9	67.3	64.3	66.7	66.9	67.6	62.0	68.7	66.5	70.1
MCH (pg)	23.0	22.7	22.0	22.0	21.7	22.5	21.5	21.6	21.6	21.9	19.9	22.6	22.0	22.5
MCHC (g/dL)	32.4	32.9	33.2	32.3	32.5	33.4	33.3	32.3	32.4	32.3	32.1	32.9	33.1	32.1
血小板数 (10^3/mm³)	428	370	467	357	335	541	448	464	547	420	429	328	458	550
網状赤血球数 (10^5/mm³)	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
有核赤血球数（相対比）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
白血球数 (10^3/mm³)	10.60	11.85	10.55	13.35	7.06	11.25	7.46	7.40	8.09	14.27	8.72	9.71	8.14	19.67
リンパ球数 (10^3/mm³)	3.60	4.86	2.32	1.60	0.71	0.79	1.64	1.33	0.24	0.57	2.09	1.94	0.08	0.79
分節核好中球数 (10^3/mm³)	6.04	5.93	7.17	9.75	6.00	10.46	5.15	5.70	7.85	13.56	6.10	7.48	8.06	18.88
単球数 (10^3/mm³)	0.64	0.59	0.74	1.34	0.21	0.00	0.67	0.30	0.00	0.14	0.52	0.29	0.00	0.00
好酸球数 (10^3/mm³)	0.32	0.47	0.32	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血液学的検査（観察動物数）回復期間（Day 50）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**
赤血球数 (10^6/μL)	-	7.75	5.52	-	5.97	-	5.67	-	-	5.37	5.97	-	-	-
ヘモグロビン (g/dL)	-	17.1	11.7	-	12.6	-	11.9	-	-	11.5	11.9	-	-	-
ヘマトクリット (%)	-	50.4	35.5	-	38.2	-	36.2	-	-	35.6	36.2	-	-	-
MCV (fL)	-	65.0	64.3	-	64.1	-	63.8	-	-	66.3	60.6	-	-	-
MCH (pg)	-	22.1	21.2	-	21.1	-	20.9	-	-	21.4	19.9	-	-	-
MCHC (g/dL)	-	34.0	32.9	-	32.9	-	32.8	-	-	32.2	32.9	-	-	-
血小板数 (10^3/mm³)	-	369	323	-	294	-	293	-	-	327	370	-	-	-
網状赤血球数 (10^5/mm³)	-	1.1	1.3	-	2.3	-	1.6	-	-	1.3	1.6	-	-	-
有核赤血球数（相対比）	-	0	0	-	0	-	0	-	-	0	1	-	-	-
白血球数 (10^3/mm³)	-	10.93	12.00	-	10.11	-	8.02	-	-	7.29	10.28	-	-	-
リンパ球数 (10^3/mm³)	-	3.83	2.40	-	1.31	-	1.60	-	-	0.95	2.26	-	-	-
分節核好中球数 (10^3/mm³)	-	5.36	8.64	-	7.78	-	5.77	-	-	5.76	6.27	-	-	-
単球数 (10^3/mm³)	-	0.44	0.24	-	0.51	-	0.40	-	-	0.22	0.72	-	-	-
好酸球数 (10^3/mm³)	-	0.22	0.36	-	0.10	-	0.00	-	-	0.07	0.31	-	-	-
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	-	1.09	0.36	-	0.40	-	0.24	-	-	0.29	0.72	-	-	-

1 日投与量（mg/kg）	0 （対照） 週 2 回×4 週間		0.5 （10 mg/m²） 週 1 回×4 週間		0.5 （10 mg/m²） 週 2 回×4 週間		1.0 （20 mg/m²） 週 1 回×4 週間		1.0 （20 mg/m²） 週 2 回×4 週間		2.0 （40 mg/m²） 週 1 回×4 週間		2.0 （40 mg/m²） 週 2 回×4 週間	
血清生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 22/26）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	12.9	12.6	17.9	9.8	17.6	18.0	15.1	12.2	11.8	11.5	14.9	12.0	23.0	12.6
クレアチニン (mg/dL)	0.32	0.70	0.54	0.75	0.61	0.48	0.49	0.58	0.51	0.49	0.51	0.43	0.47	0.41
グルコース (mg/dL)	113	103	104	115	107	100	102	101	128	109	102	90	141	123
アルカリホスファターゼ (U/L)	66	75	56	44	29	34	52	52	32	36	46	76	18	69
ALT (U/L)	38	21	25	17	27	16	23	21	19	17	22	19	18	40
AST (U/L)	26	25	28	27	38	22	27	34	57	43	37	47	92	458
CK (U/L)	108	87	129	117	127	93	153	114	219	86	125	172	328	545
LDH (U/L)	58	45	153	63	90	113	150	108	215	53	135	153	101	213
クロライド (mmoL/L)	114	112	114	113	111	107	111	112	117	104	114	116	116	109
ナトリウム (mmol/L)	166	149	145	145	154	157	144	145	151	149	145	145	152	148
カリウム (mmol/L)	5.8	4.2	4.3	4.6	3.8	4.1	4.7	4.1	4.4	3.6	5.2	4.3	3.7	3.8
総タンパク質 (g/dL)	5.5	5.1	5.5	4.9	5.9	5.5	5.4	5.0	5.2	5.5	5.5	5.2	5.3	5.9
PT (s)	6.7	6.4	6.4	6.7	6.7	6.4	6.9	6.4	7.2	6.7	6.9	6.4	6.9	6.9
血清生化学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 50）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**
BUN (mg/dL)	-	9.4	19.9	-	15.1	-	13.0	-	-	15.0	13.8	-	-	-
クレアチニン (mg/dL)	-	0.87	0.72	-	0.69	-	0.72	-	-	0.76	0.67	-	-	-
グルコース (mg/dL)	-	106	103	-	103	-	97	-	-	104	104	-	-	-
アルカリホスファターゼ (U/L)	-	69	66	-	45	-	52	-	-	49	56	-	-	-
ALT (U/L)	-	22	38	-	32	-	29	-	-	26	34	-	-	-
AST (U/L)	-	36	32	-	31	-	29	-	-	34	41	-	-	-
CK (U/L)	-	169	173	-	152	-	132	-	-	172	203	-	-	-
LDH (U/L)	-	200	184	-	208	-	125	-	-	117	199	-	-	-
クロライド (mmoL/L)	-	109	114	-	115	-	111	-	-	116	116	-	-	-
ナトリウム (mmol/L)	-	153	151	-	152	-	151	-	-	151	152	-	-	-
カリウム (mmol/L)	-	4.6	4.4	-	4.4	-	4.5	-	-	4.7	4.8	-	-	-
総タンパク質 (g/dL)	-	5.7	5.8	-	5.5	-	5.9	-	-	5.8	6.1	-	-	-
PT (s)	-	6.9	6.7	-	6.7	-	6.9	-	-	6.9	6.9	-	-	-
剖検（観察動物数） 全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	26	50	50	23	50	26	50	23	26	50	50	23	31	26
屍体														
削痩	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）週 2 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 1 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 2 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 1 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 2 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 1 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 2 回×4 週間	
剖検（観察動物数）														
全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
心臓														
暗色巣又は斑状化、右心房	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
小腸														
空腸リンパ系組織の多発性赤色化	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
肺														
暗色化又は斑状化	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1
リンパ節														
腫大及び暗色化、気管支	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
暗色化、下顎	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
腫大又は 暗色化、縦隔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1
赤色化、腸間膜	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
皮膚														
肥厚、赤色化及び/又は斑状化、投与部位	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
痂皮、投与部位	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
扁桃腺														
赤色化、両側	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
病理組織学的検査（観察動物数）														
全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	26	50	50	23	50	26	50	23	26	50	50	23	31	26
骨髄														
細胞枯渇、胸骨	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1
心臓														
右心房の限局性出血、心外膜下	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
小腸														
リンパ系組織の細胞枯渇、回腸	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
リンパ系組織の出血、回腸及び/又は空腸	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
リンパ系組織の限局性壊死、回腸	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
リンパ系組織の限局性壊死、空腸	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
肝臓														
限局性壊死	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）週 2 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 1 回×4 週間		0.5（10 mg/m²）週 2 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 1 回×4 週間		1.0（20 mg/m²）週 2 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 1 回×4 週間		2.0（40 mg/m²）週 2 回×4 週間	
病理組織学的検査（観察動物数）全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
肺														
出血	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
急性限局性炎症	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
慢性限局性炎症	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
リンパ節														
リンパ系組織の細胞枯渇、気管支	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
リンパ系組織の細胞枯渇、下顎	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
リンパ系組織の細胞枯渇、縦隔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1
リンパ系組織の細胞枯渇、腸間膜	0/1	0/1	0/1	0/1	＊	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
出血、下顎	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
出血、縦隔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	-
出血、腸間膜	0/1	0/1	0/1	1/1	＊	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
リンパ系組織の限局性壊死、気管支	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
リンパ系組織の限局性壊死、下顎	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
リンパ系組織の限局性壊死、腸間膜	0/1	0/1	0/1	1/1	＊	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
色素沈着、下顎	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
皮膚														
皮下組織の出血、投与部位	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
慢性限局性炎症、投与部位	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
皮下組織の壊死、投与部位	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
投与部位の潰瘍	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
脾臓														
細胞枯渇	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
限局性壊死、リンパ系組織	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
胸腺														
枯渇、リンパ球	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	＊	1/1	1/1	＊	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1
扁桃腺														
出血、両側リンパ系組織	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
限局性壊死、両側リンパ系組織	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 該当せず又は入手できず。＊組織紛失によるデータ欠損

7.F.　反復投与毒性試験

報告書表題: The Effect of Infusion Length on the Toxicity of Mutiple Courses of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs

試験番号: [redacted]318-8000-XXXVIII

被験物質: ロミデプシン

動物種／系統: イヌ/ビーグル

開始時齢: 約 9～14 ヵ月齢

初回投与日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間: 9 日間（4 日ごと×3 回）

投与後期間: 2 又は 42 日間

投与方法: 静脈内（4 又は 24 時間持続; 0.2 mL/kg/hr）

溶媒／投与形態: エタノール/プロピレングリコール (1:4; v/v) を生理食塩液で希釈

GLP: 適

特記事項: なし

無毒性量: <2.0 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）24 時間持続静注		2.0（40 mg/m²）4 時間持続静注		2.0（40 mg/m²）24 時間持続静注		1.0（20 mg/m²）4 時間持続静注（ほかの個体の 3 ヵ月後に投与を開始した）	
動物数	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
特記すべき所見:								
死亡又は安楽死動物数	0	0	1	0	2	2	0	0
体重 (kg)								
全例（Day 11）	10.2 (N=2)	8.4 (N=2)	8.2(N=1)	7.0 (N=2)	-	-	10.3 (N=2)	7.8 (N=2)
回復用動物（Day 51）	12.3 (N=1)	8.4 (N=1)	-	8.6 (N=1)	-	-	-	-
摂餌量 (g)								
全例（Day 10）	187.2 (N=2)	274.0 (N=2)	0.0(N=1)	3.9 (N=2)	-	-	169.0 (N=2)	119.7 (N=2)
回復用動物（Day 49/50）	270.4 (N=1)	228.4 (N=1)	-	251.3 (N=1)	-	-	311.4 (N=1)	296.4 (N=1)
飲水量（L=低、N=正常、H= 高）								
全例（Day 10）	N/N	N/N	L	L/L	-	-	N/N	H/L
回復用動物（Day 49/50）	-	-	-	-	-	-	N	N
一般状態（観察動物数）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
全例（Day 11 まで）								
攻撃性	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
下痢	0/2	0/2	1/2	1/2	1/2	0/2	1/2	2/2
血性下痢	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
嘔吐	1/2	0/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2
過度の流涎	0/2	0/2	1/2	0/2	2/2	2/2	1/2	1/2
眼漏	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2	1/2	2/2

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24 時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4 時間持続静注 （ほかの個体の 3 ヵ月後に投与を開始した）	
一般状態（観察動物数） 全例（Day 11 まで）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
頻呼吸	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
活動性低下	0/2	0/2	1/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
強膜の充血	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
跛行	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2
歯肉の蒼白化	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
瞬膜の突出	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
耳の赤色化	1/2	0/2	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2
歯肉の赤色化	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	1/2
皮膚の赤色化	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2
腫脹	0/2	0/2	1/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
腫脹（投与部位）	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2
一般状態（観察動物数） 途中死亡例	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**
下痢	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
血性下痢	-	-	0/1	-	2/2	2/2	-	-
嘔吐	-	-	0/1	-	2/2	2/2	-	-
過度の流涎	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
眼漏	-	-	1/1	-	0/2	0/2	-	-
頻呼吸	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
活動性低下	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
強膜の充血	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
歯肉の蒼白化	-	-	1/1	-	0/2	0/2	-	-
耳の赤色化	-	-	1/1	-	1/2	2/2	-	-
歯肉の赤色化	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
腫脹	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
一般状態（観察動物数） 回復期間（Day 12～51）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
血性陰茎	0/1	0/1	-	0/1	-	-	1/1	-
眼漏	0/1	0/1	-	0/1	-	-	0/1	1/1
強膜の充血	0/1	0/1	-	1/1	-	-	1/1	1/1

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24 時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4 時間持続静注 （ほかの個体の 3 ヵ月後に投与を開始した）	
一般状態（観察動物数） 回復期間（Day 12～51）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
跛行	0/1	0/1	-	0/1	-	-	1/1	1/1
瞬膜の突出	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
耳の赤色化	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
皮膚の赤色化	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
腫脹（投与部位）	0/1	0/1	-	0/1	-	-	1/1	1/1
血液学的検査（観察動物数）[a] 全例（Day 11）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 1**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**
赤血球数 (10^6/μL)	6.30	5.91	6.38	6.56	-	-	7.04	6.24
ヘモグロビン (g/dL)	14.1	13.1	14.3	15.3	-	-	15.1	13.4
ヘマトクリット (%)	41.6	38.8	41.8	45.4	-	-	46.2	39.7
MCV (fL)	65.9	65.6	65.5	69.3	-	-	65.7	63.7
MCH (pg)	22.3	22.1	22.4	23	-	-	21.5	21
MCHC (g/dL)	33.9	33.7	34.2	33.8	-	-	32.7	33.7
血小板数 (10^3/mm³)	258	378	276	281	-	-	283	279
網状赤血球数 (10^5/mm³)	0.6	0.5	0.1	0.1	-	-	0.1	0.1
有核赤血球数（相対比）	1	0	0	0	-	-	0	0
白血球数 (10^3/mm³)	10.96	11.06	23.12	19.07	-	-	22.72	22.27
リンパ球数 (10^3/mm³)	1.96	2.53	0.23	0.29	-	-	0.92	0.67
分節核好中球数 (10^3/mm³)	8.34	7.84	22.20	18.02	-	-	20.32	19.96
桿状核好中球数 (10^3/mm³)	0.11	0.07	0.69	0.77	-	-	0.12	0.22
単球数 (10^3/mm³)	0.34	0.40	0.00	0.00	-	-	1.36	1.34
好酸球数 (10^3/mm³)	0.06	0.11	0.00	0.00	-	-	0.00	0.00
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	0.16	0.11	0.00	0.00	-	-	0.00	0.08
血液学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 50）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
赤血球数 (10^6/μL)	6.43	5.83	-	4.77	-	-	6.31	6.24
ヘモグロビン (g/dL)	13.4	12.1	-	11.0	-	-	13.2	13.3
ヘマトクリット (%)	40.3	36.3	-	33.2	-	-	40.6	40.1
MCV (fL)	62.6	62.2	-	69.7	-	-	64.3	64.3
MCH (pg)	20.9	20.7	-	23.1	-	-	20.9	21.3

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24 時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4 時間持続静注 （ほかの個体の 3 ヵ月後に投与を開始した）	
血液学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 50）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
MCHC (g/dL)	33.4	33.3	-	33.2	-	-	32.5	33.1
血小板数 ($10^3/mm^3$)	287	342	-	503	-	-	467	487
網状赤血球数 ($10^5/mm^3$)	0.4	0.4	-	0.6	-	-	0.2	0.2
有核赤血球数（相対比）	1	0	-	0	-	-	0	0
白血球数 ($10^3/mm^3$)	12.39	16.75	-	13.31	-	-	7.83	8.82
リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	3.59	2.68	-	1.06	-	-	0.78	1.23
分節核好中球数 ($10^3/mm^3$)	7.43	12.23	-	11.18	-	-	6.73	7.14
桿状核好中球数 ($10^3/mm^3$)	0.25	0.17	-	0.00	-	-	0.00	0.00
単球数 ($10^3/mm^3$)	0.99	1.68	-	0.53	-	-	0.23	0.18
好酸球数 ($10^3/mm^3$)	0.12	0.00	-	0.40	-	-	0.08	0.18
異型リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	0.00	0.00	-	0.13	-	-	0.00	0.09
血清生化学的検査（観察動物数）a 全例（Day 11）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 1**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**
BUN (mg/dL)	11.8	14.7	14.4	9.7	-	-	9.7	12.1
クレアチニン (mg/dL)	0.79	0.69	0.70	0.60	-	-	0.66	0.57
グルコース (mg/dL)	114	100	96	103	-	-	112	103
アルカリホスファターゼ (U/L)	63	83	73	69	-	-	57	90
ALT (U/L)	28	24	55	30	-	-	29	23
AST (U/L)	29	29	193	92	-	-	71	198
クロライド (mmoL/L)	116	116	116	117	-	-	115	112
ナトリウム (mmol/L)	150	151	149	150	-	-	150	148
カリウム (mmol/L)	4.6	4.5	4.1	4.1	-	-	4.0	3.9
総タンパク質 (g/dL)	5.5	5.7	5.8	5.9	-	-	6.2	6.7
CK (U/L)	154	167	657	336	-	-	316	484
LDH (U/L)	182	173	94	113	-	-	141	161
PT (s)	6.1	5.4	8.4	24.8	-	-	6.2	5.9
血液生化学的検査（観察動物数） 回復期間（Day 50）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	10.9	12.4	-	5.7	-	-	16.2	15.0
クレアチニン (mg/dL)	0.86	0.74	-	0.68	-	-	0.62	0.70
グルコース (mg/dL)	96	92	-	97	-	-	115	92

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）24時間持続静注		2.0（40 mg/m²）4時間持続静注		2.0（40 mg/m²）24時間持続静注		1.0（20 mg/m²）4時間持続静注（ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
血液生化学的検査（観察動物数）								
回復期間（Day 50）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
アルカリホスファターゼ (U/L)	44	64	-	58	-	-	48	53
ALT (U/L)	21	17	-	14	-	-	33	21
AST (U/L)	27	28	-	27	-	-	50	31
クロライド (mmoL/L)	115	117	-	115	-	-	114	116
ナトリウム (mmol/L)	151	151	-	149	-	-	144	147
カリウム (mmol/L)	4.5	4.4	-	4.3	-	-	4.9	4.5
総タンパク質 (g/dL)	5.7	5.8	-	6.3	-	-	5.7	5.7
CK (U/L)	141	181	-	163	-	-	248	119
LDH (U/L)	131	188	-	232	-	-	71	107
PT (s)	5.9	6.2	-	5.9	-	-	6.2	6.2
剖検（観察動物数）								
全例	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
心臓								
病巣、心外膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2
大腸、盲腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
大腸、結腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
大腸、直腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
肝臓								
蒼白化	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2
肺								
癒着	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
暗色化	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
病巣	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	1/2
結節、左横隔膜	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
蒼白化、左肺尖	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
斑状化	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
剖検（観察動物数）								
全例	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
リンパ節								
腫大、気管支	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
暗色化、気管支	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
暗色化、下顎	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
乳腺								
肥厚	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	1/2
暗色化	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	1/2
腸間膜								
暗色化	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
前立腺								
小型化	0/2	-	0/2	-	1/2	-	0/2	-
皮膚、皮下								
膠様化	0/2	0/2	1/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
皮膚、肘								
痂皮	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
皮膚、投与部位								
肥厚	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	1/2	1/2
暗色化	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2
小腸、十二指腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	0/2
小腸、回腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	2/2	0/2	0/2
小腸、空腸								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	0/2
寄生虫、内腔	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
胃								
暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
胸腺								
病巣	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
小型化	0/2	0/2	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2

1日投与量（mg/kg）		0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
剖検（観察動物数） 全例		**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
	膀胱								
	暗色化、粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
剖検（観察動物数） 途中死亡例		**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**
	死亡日	-	-	**4**	-	**2、 2**	**2、 2**	-	-
	心臓								
	病巣、心外膜	-	-	0/1	-	1/2	1/2	-	-
	大腸、盲腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	0/2	1/2	-	-
	大腸、結腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	0/2	1/2	-	-
	大腸、直腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	0/2	1/2	-	-
	肝臓								
	蒼白化	-	-	0/1	-	1/2	1/2	-	-
	肺								
	病巣	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-
	リンパ節								
	腫大、気管支	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
	暗色化、気管支	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
	前立腺								
	小型化	-	-	0/1	-	1/2	-	-	-
	皮膚、皮下								
	膠様化	-	-	1/1	-	1/2	0/2	-	-
	小腸、十二指腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-
	小腸、回腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-
	小腸、空腸								
	暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
剖検（観察動物数）								
途中死亡例	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**
胃								
暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	0/2	1/2	-	-
胸腺								
病巣	-	-	0/1	-	0/2	1/2	-	-
小型化	-	-	1/1	-	0/2	0/2	-	-
膀胱								
暗色化、粘膜	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
剖検（観察動物数）								
回復用動物	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
肺								
癒着	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
皮膚、投与部位								
肥厚	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
小腸、回腸								
暗色化、粘膜	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
病理組織学的検査（観察動物数）								
全例	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
骨髄								
枯渇、細胞	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
出血	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
脳								
出血	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
精巣上体								
精子過少	0/2	-	1/2	-	0/2	-	1/2	-
心臓								
出血	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	1/2	0/2	0/2

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
病理組織学的検査（観察動物数） **全例**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
大腸								
出血、盲腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
出血、結腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	1/2	0/2	0/2
壊死、盲腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2
壊死、結腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	1/2	0/2	0/2
形質細胞浸潤、盲腸粘膜	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
形質細胞浸潤、結腸粘膜	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
拡張、結腸粘液腺	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
小腸								
壊死、十二指腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	0/2
壊死、空腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	0/2
壊死、回腸粘膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	0/2	0/2
嚢胞様変性、十二指腸粘膜	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2	1/2	0/2
嚢胞様変性、空腸粘膜	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
肺								
出血	0/2	0/2	1/2	1/2	2/2	1/2	0/2	0/2
リンパ節								
萎縮、気管支	0/2	0/2	1/2	2/2	2/2	1/1	2/2	1/2
萎縮、下顎	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
萎縮、腸間膜	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
出血、気管支	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
出血、下顎	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
出血、腸間膜	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2
急性炎症、下顎	0/2	0/2	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
乳腺								
出血	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	1/2
腸間膜								
出血	-	-	-	-	-	-	-	1/1

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
病理組織学的検査（観察動物数） 全例	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
皮膚								
急性炎症、投与部位	0/2	0/2	1/2	0/2	0/1	-	1/2	1/2
慢性炎症、投与部位	0/2	0/2	0/2	1/2	0/1	-	0/2	0/2
浮腫、投与部位	0/2	0/2	1/2	0/2	1/1	-	1/2	1/2
脾臓								
萎縮、リンパ濾胞	0/2	0/2	2/2	1/2	2/2	2/2	2/2	1/2
精巣								
精子減少	0/2	-	1/2	-	0/2	-	2/2	-
変性、精細管	0/2	-	1/2	-	0/2	-	1/2	-
胸腺								
萎縮	0/2	0/2	2/2	1/2	2/2	2/2	2/2	1/2
扁桃腺								
萎縮	0/2	0/1	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
膀胱								
出血	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
病理組織学的検査（観察動物数） 途中死亡例	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**
死亡日	**-**	**-**	**4**	**-**	**2、 2**	**2、 2**	**-**	**-**
骨髄								
枯渇、細胞	-	-	0/1	-	2/2	2/2	-	-
出血	-	-	0/1	-	2/2	2/2	-	-
脳								
出血	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
心臓								
出血	-	-	0/1	-	2/2	1/2	-	-
大腸								
出血、盲腸粘膜	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
出血、結腸粘膜	-	-	0/1	-	2/2	1/2	-	-
壊死、盲腸粘膜	-	-	0/1	-	1/2	1/2	-	-
壊死、結腸粘膜	-	-	0/1	-	2/2	1/2	-	-

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4時間持続静注 （ほかの個体の3ヵ月後に投与を開始した）	
病理組織学的検査（観察動物数） **途中死亡例**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**
小腸								
壊死、十二指腸粘膜	-	-	0/1	-	2/2	2/2	-	-
壊死、空腸粘膜	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-
壊死、回腸粘膜	-	-	0/1	-	1/2	2/2	-	-
肺								
出血	-	-	0/1	-	2/2	1/2	-	-
リンパ節								
萎縮、気管支	-	-	0/1	-	2/2	1/1	-	-
萎縮、下顎	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
萎縮、腸間膜	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
出血、気管支	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
出血、下顎	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-
出血、腸間膜	-	-	0/1	-	1/2	1/2	-	-
急性炎症、下顎	-	-	1/1	-	0/2	0/2-	-	-
皮膚								
急性炎症、投与部位	-	-	1/1	-	0/1	-	-	-
浮腫、投与部位	-	-	1/1	-	1/1	-	-	-
脾臓								
萎縮、リンパ濾胞	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
胸腺								
萎縮	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
扁桃腺								
萎縮	-	-	1/1	-	2/2	2/2	-	-
膀胱								
出血	-	-	0/1	-	1/2	0/2	-	-

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照） 24 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 4 時間持続静注		2.0 （40 mg/m²） 24 時間持続静注		1.0 （20 mg/m²） 4 時間持続静注 （ほかの個体の 3 ヵ月後に投与を開始した）	
病理組織学的検査（観察動物数） **回復用動物**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 1**
リンパ節								
萎縮、気管支	0/1	0/1	-	1/1	-	-	1/1	0/1
萎縮、下顎	0/1	0/1	-	1/1	-	-	1/1	1/1
萎縮、腸間膜	0/1	0/1	-	1/1	-	-	1/1	1/1
皮膚								
慢性炎症、投与部位	0/1	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1
脾臓								
萎縮、リンパ濾胞	0/1	0/1	-	0/1	-	-	1/1	0/1
精巣								
精子減少	0/1	-	-	-	-	-	1/1	-
胸腺								
萎縮	0/1	0/1	-	0/1	-	-	1/1	0/1
扁桃腺								
萎縮	0/1	-	-	1/1	-	-	1/1	1/1

[a] 特記（N=1 の場合）しない限り群平均値を示す（N=2）。
- データなし。

7.G.　反復投与毒性試験

報告書表題: The Effect of Multiple Intravenous Infusions of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs
試験番号: [redacted]63-8000-LX
被験物質: ロミデプシン
動物種／系統: イヌ/ビーグル
投与期間: 9 日間（4 日ごと×3 回）
開始時齢: 約 9～12 ヵ月齢
投与後期間: 2 又は 21 日間
初回投与日: 19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日
投与方法: 静脈内（4 時間持続; 0.2 mL/kg/hr）
特記事項: なし
溶媒／投与形態: エタノール/プロピレングリコール (1:4; v/v) を生理食塩液で希釈
GLP: 適

無毒性量: <0.5 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
動物数	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
特記すべき所見:						
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)						
全例（Day 11）	10.2	7.0	9.6	6.6	8.6	6.3
回復用動物（Day 30）	-	7.3	-	6.7	-	6.8
摂餌量 (g)						
全例（Day 10）	209.0	140.3	107.3	237.6	123.5	119.6
回復用動物（Day 24）	-	273.7	-	382.7	-	288.3
飲水量（L=低、N=正常、H=高）						
全例（Day 10）	N	N	N	N	N	N
回復用動物（Day 24）	-	N	-	H	-	H
一般状態（観察動物数）						
全例（Day 11 まで）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
下痢	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
カテーテル挿入部位ドレナージ	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
嘔吐	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
強膜の充血	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
跛行、左前肢	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
耳の赤色化	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
歯肉の赤色化	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
カテーテル挿入部位の腫脹	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.5 （10 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
一般状態（観察動物数） 回復用動物（Day 12～30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
カテーテル挿入部位ドレナージ	-	0/1	-	0/1	-	1/1
耳の赤色化	-	0/1	-	0/1	-	1/1
カテーテル挿入部位の腫脹	-	0/1	-	1/1	-	1/1
心電図（観察動物数） 全例（Day 1、5 及び 9）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
洞頻脈	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1
左軸偏位	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
血液学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
赤血球数 (10^6/μL)	7.25	6.46	7.19	4.87	7.41	5.94
ヘモグロビン (g/dL)	16.1	14.6	16.1	11.2	15.8	13.3
ヘマトクリット (%)	48.0	43.0	47.0	33.3	46.6	39.1
MCV (fL)	66.3	66.5	65.4	68.5	63.0	65.8
MCH (pg)	22.2	22.7	22.5	23.0	21.4	22.4
MCHC (g/dL)	33.4	34.1	34.4	33.6	33.9	34.1
血小板数 (10^3/mm³)	225	228	341	343	243	366
網状赤血球数 (10^5/mm³)	0.4	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1
有核赤血球数（相対比）	0	0	0	0	0	0
白血球数 (10^3/mm³)	17.64	14.66	10.74	24.34	26.45	22.96
リンパ球数 (10^3/mm³)	2.29	3.67	0.97	2.43	1.32	2.98
分節核好中球数 (10^3/mm³)	14.29	10.12	9.24	20.45	23.28	16.99
桿状核好中球数 (10^3/mm³)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23
単球数 (10^3/mm³)	0.88	0.44	0.54	0.97	1.85	2.76
好酸球数 (10^3/mm³)	0.00	0.44	0.00	0.24	0.00	0.00
異型リンパ球数 (10^3/mm³)	0.18	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00
血液学的検査（観察動物数） 回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
赤血球数 (10^6/μL)	-	6.34	-	5.84	-	5.76
ヘモグロビン (g/dL)	-	14.2	-	13.2	-	12.9
ヘマトクリット (%)	-	41.4	-	38.8	-	37.7
MCV (fL)	-	65.3	-	66.4	-	65.4

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.5 （10 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
血液学的検査（観察動物数） 回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
MCH (pg)	-	22.4	-	22.6	-	22.4
MCHC (g/dL)	-	34.3	-	34.1	-	34.3
血小板数 (10^3/mm^3)	-	208	-	383	-	447
網状赤血球数 (10^5/mm^3)	-	0.5	-	1.2	-	1.8
有核赤血球数（相対比）	-	0	-	0	-	0
白血球数 (10^3/mm^3)	-	15.15	-	7.38	-	7.83
リンパ球数 (10^3/mm^3)	-	5.15	-	2.21	-	1.02
分節核好中球数 (10^3/mm^3)	-	8.03	-	4.58	-	6.50
桿状核好中球数 (10^3/mm^3)	-	0.00	-	0.00	-	0.00
単球数 (10^3/mm^3)	-	1.06	-	0.52	-	0.23
好酸球数 (10^3/mm^3)	-	0.91	-	0.00	-	0.00
異型リンパ球数 (10^3/mm^3)	-	0.00	-	0.07	-	0.08
血清生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 11）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	7.7	11.3	8.6	10.8	13.8	10.3
クレアチニン (mg/dL)	0.60	0.55	0.61	0.59	0.60	0.49
グルコース (mg/dL)	96	90	111	67	93	102
アルカリホスファターゼ (U/L)	81	79	57	67	52	49
ALT (U/L)	19	19	27	33	32	19
AST (U/L)	19	25	27	50	35	37
クロライド (mmoL/L)	115	116	117	119	117	114
ナトリウム (mmol/L)	148	149	151	149	152	147
カリウム (mmol/L)	4.5	4.4	3.8	3.4	4.5	3.8
総タンパク質 (g/dL)	6.7	5.5	6.4	6.0	6.3	5.8
CK (U/L)	125	125	102	132	195	117
LDH (U/L)	146	148	111	247	142	106
PT (s)	6.2	6.7	6.4	6.4	6.2	7.4
血清生化学的検査（観察動物数） 回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	-	12.5	-	21.4	-	8.2
クレアチニン (mg/dL)	-	0.67	-	0.85	-	0.60
グルコース (mg/dL)	-	101	-	91	-	113
アルカリホスファターゼ (U/L)	-	67	-	48	-	48
ALT (U/L)	-	20	-	30	-	25

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.5 （10 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
血清生化学的検査（観察動物数） **回復用動物（Day 30）**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
AST (U/L)	-	23	-	29	-	38
クロライド (mmoL/L)	-	118	-	116	-	121
ナトリウム (mmol/L)	-	148	-	148	-	150
カリウム (mmol/L)	-	5.5	-	4.4	-	4.9
総タンパク質 (g/dL)	-	5.2	-	5.7	-	5.3
CK (U/L)	-	120	-	83	-	157
LDH (U/L)	-	40	-	36	-	67
PT (s)	-	7.4	-	6.2	-	6.4
剖検（観察動物数）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	11	30	11	30	11	30
肺						
病巣	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
皮膚、投与部位						
肥厚	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
胸腺						
小型化	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	11	30	11	30	11	30
精巣上体						
異型細胞	0/1	-	0/1	-	1/1	-
肺						
出血	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
リンパ節						
萎縮、気管支	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
萎縮、下顎	0/1	-	1/1	1/1	1/1	-
萎縮、腸間膜	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
皮膚、投与部位						
急性炎症	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
慢性炎症	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
脾臓						
萎縮、リンパ濾胞	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.5 （10 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
精巣						
変性、精細管	0/1	-	0/1	-	1/1	-
胸腺						
萎縮	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
扁桃腺						
萎縮	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1

- データなし。

7.H.　反復投与毒性試験

報告書表題: Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs
試験番号: [redacted]660-8000-LXXVIII
被験物質: ロミデプシン
動物種／系統: イヌ／ビーグル
投与期間: 9 日間（4 日ごと×3 回）
開始時齢: 約 9～11 ヵ月齢
投与後期間: 2 又は 21 日間
初回投与日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法: 静脈内（4 時間持続; 0.2 mL/kg/hr）
溶媒／投与形態: エタノール／プロピレングリコール (1:4; v/v) を生理食塩液で希釈
GLP: 適

特記事項: なし
無毒性量: <0.05 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
動物数	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1
特記すべき所見:										
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)										
全例（Day 11）	11.8	10.4	12.9	8.1	10.0	8.2	10.4	7.7	9.5	8.4
回復用動物（Day 30）	-	11.2	12.6	-	-	8.6	-	8.6	-	9.5
摂餌量 (g)										
全例（Day 10）	196.1	104.0	291.9	22.5	164.4	256.1	218.1	85.6	62.5	154.4
回復用動物（Day 29）	-	358.7	399.7	-	-	346.5	-	345.0	-	348.6
一般状態（観察動物数）										
全例（Day 11 まで）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
下痢	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
血性下痢	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
大腿カテーテル挿入部位ドレナージ	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
嘔吐	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1
眼漏	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1
強膜の充血	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
浅速呼吸	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
瞬膜の突出	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
耳の赤色化	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
歯肉の赤色化	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
大腿カテーテル挿入部位の腫脹	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
頚部カテーテル挿入部位の腫脹	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
一般状態（観察動物数）全例（Day 11まで）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
右後肢の腫脹	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
一般状態（観察動物数）回復期間（Day 12～30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
頚部カテーテル挿入部位の硬性腫脹	-	0/1	0/1	-	-	1/1	-	1/1	-	1/1
耳の赤色化	-	0/1	0/1	-	-	0/1	-	1/1	-	1/1
血液学的検査（観察動物数）全例（Day 11）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
赤血球数 ($x10^6/\mu L$)	6.83	6.39	6.44	6.91	6.58	5.43	7.04	8.18	5.80	5.31
ヘモグロビン (g/dL)	16.1	15.0	14.0	14.9	15.2	11.9	15.5	17.6	13.1	11.9
ヘマトクリット (%)	47.1	44.3	41.3	43.5	45.5	35.6	46.2	53.7	39.8	34.9
MCV (fL)	68.9	69.3	64.2	62.9	69.1	65.6	65.6	65.6	68.6	65.8
MCH (pg)	23.5	23.4	21.8	21.6	23.1	22.0	22.1	21.5	22.5	22.3
MCHC (g/dL)	34.2	33.8	34.0	34.3	33.5	33.5	33.6	32.8	32.8	34.0
血小板数 ($10^3/mm^3$)	269	446	335	395	253	398	280	453	290	285
網状赤血球数 ($10^5/mm^3$)	0.7	1.1	0.4	0.7	0.7	0.3	0.5	0.3	0.4	0.3
有核赤血球数（相対比）	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
白血球数 ($10^3/mm^3$)	12.55	11.43	10.53	19.32	10.43	14.58	25.36	7.75	27.61	10.68
リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	1.63	2.40	2.11	1.93	1.36	1.46	1.78	1.40	1.93	1.17
分節核好中球数 ($10^3/mm^3$)	9.66	8.12	7.27	16.23	8.14	11.37	22.32	5.50	23.19	8.86
単球数 ($10^3/mm^3$)	0.75	0.57	0.84	0.58	0.83	1.31	1.27	0.62	2.48	0.64
好酸球数 ($10^3/mm^3$)	0.50	0.34	0.32	0.19	0.00	0.44	0.00	0.23	0.00	0.00
異型リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	0.00	0.00	0.00	0.39	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
血液学的検査（観察動物数）回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
赤血球数 ($x10^6/\mu L$)	-	6.49	7.28	-	-	5.85	-	7.24	-	5.50
ヘモグロビン (g/dL)	-	15.5	15.7	-	-	12.8	-	15.7	-	12.4
ヘマトクリット (%)	-	45.4	46.9	-	-	38.9	-	47.8	-	37.0
MCV (fL)	-	69.9	64.5	-	-	66.5	-	66.0	-	67.1
MCH (pg)	-	23.8	21.6	-	-	21.9	-	21.7	-	22.5
MCHC (g/dL)	-	34.1	33.5	-	-	32.9	-	32.9	-	33.6
血小板数 ($10^3/mm^3$)	-	429	348	-	-	415	-	388	-	458
網状赤血球数 ($10^5/mm^3$)	-	1.0	0.9	-	-	0.5	-	0.7	-	1.8
有核赤血球数（相対比）	-	0	0	-	-	0	-	0	-	0

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
血液学的検査（観察動物数）回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
白血球数 ($10^3/mm^3$)	-	10.06	8.91	-	-	10.40	-	8.25	-	6.53
リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	-	1.81	2.94	-	-	1.56	-	1.98	-	1.37
分節核好中球数 ($10^3/mm^3$)	-	7.65	5.35	-	-	7.90	-	5.78	-	4.44
単球数 ($10^3/mm^3$)	-	0.50	0.53	-	-	0.52	-	0.41	-	0.52
好酸球数 ($10^3/mm^3$)	-	0.10	0.09	-	-	0.42	-	0.08	-	0.07
異型リンパ球数 ($10^3/mm^3$)	-	0.00	0.00	-	-	0.00	-	0.00	-	0.13
血清生化学的検査（観察動物数）全例（Day 11）	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	8.1	11.0	8.1	6.7	10.2	7.9	7.8	7.3	8.9	11.8
クレアチニン (mg/dL)	0.78	0.79	0.78	0.73	0.80	0.61	0.75	0.71	0.66	0.71
グルコース (mg/dL)	101	97	109	97	109	99	113	111	101	95
アルカリホスファターゼ (U/L)	70	51	41	49	32	53	45	58	67	54
ALT (U/L)	29	27	33	16	26	20	25	38	31	27
AST (U/L)	30	31	37	29	26	25	63	38	65	29
クロライド (mmoL/L)	118	119	118	116	118	118	116	118	118	119
ナトリウム (mmol/L)	146	150	145	146	148	147	148	148	147	148
カリウム (mmol/L)	4.3	4.0	4.1	4.3	3.5	3.9	3.7	4.0	4.0	3.5
総タンパク質 (g/dL)	5.5	5.8	5.8	5.8	5.9	6.1	6.3	5.8	5.7	5.9
CK (U/L)	178	137	157	165	113	120	123	241	333	160
LDH (U/L)	114	100	133	181	102	222	115	138	135	64
PT (s)	6.2	5.9	6.4	6.9	6.9	6.4	6.7	6.4	7.7	6.9
aPTT (s)	12.9	12.7	13.9	13.4	13.2	15.9	14.9	15.4	16.9	16.9
TT (s)	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.9	8.7	6.9	7.9	7.4
FDP (μg/mL)	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0	< 2.0
フィブリノーゲン (mg/dL)	317	295	356	684	447	406	629	496	878	636
血清生化学的検査（観察動物数）回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
BUN (mg/dL)	-	11.8	11.9	-	-	12.5	-	13.8	-	12.8
クレアチニン (mg/dL)	-	0.83	0.90	-	-	0.71	-	0.88	-	0.80
グルコース (mg/dL)	-	103	103	-	-	90	-	98	-	102
アルカリホスファターゼ (U/L)	-	53	46	-	-	63	-	55	-	55
ALT (U/L)	-	28	27	-	-	20	-	26	-	21
AST (U/L)	-	35	34	-	-	27	-	32	-	34
クロライド (mmoL/L)	-	122	117	-	-	116	-	118	-	120

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
血清生化学的検査（観察動物数）										
回復用動物（Day 30）	**雄 0**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**	**雄 0**	**雌 1**
ナトリウム (mmol/L)	-	152	146	-	-	144	-	147	-	146
カリウム (mmol/L)	-	4.2	4.9	-	-	4.6	-	4.7	-	4.2
総タンパク質 (g/dL)	-	5.8	6.0	-	-	5.8	-	5.5	-	6.0
CK (U/L)	-	129	143	-	-	110	-	121	-	128
LDH (U/L)	-	89	111	-	-	100	-	86	-	65
PT (s)	-	6.2	6.4	-	-	5.9	-	6.2	-	6.2
aPTT (s)	-	13.9	13.7	-	-	15.2	-	14.4	-	14.2
TT (s)	-	7.9	7.9	-	-	7.9	-	7.9	-	7.9
FDP (μg/mL)	-	< 2.0	< 2.0	-	-	< 2.0	-	< 2.0	-	< 2.0
フィブリノーゲン (mg/dL)	-	190	210	-	-	328	-	178	-	230
剖検（観察動物数）										
全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	11	30	30	11	11	30	11	30	11	30
投与部位、大腿										
肥厚	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1
投与部位、頸部										
肥厚	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
大腸										
結節、結腸	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
肺										
病巣	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
リンパ節										
腫大、腸骨	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1
縦隔										
膠様化	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
前立腺										
小型化	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
精巣										
小型化	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
胸腺										
小型化	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数）										
全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
死亡日	11	30	30	11	11	30	11	30	11	30
精巣上体										
異型細胞	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
精子減少	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
肺										
出血	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
リンパ節										
リンパ球枯渇、気管支	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1
リンパ球枯渇、下顎	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
リンパ球枯渇、腸間膜	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
前立腺										
萎縮	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
皮膚/頚部投与部位　カテーテル上流										
急性炎症	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
皮膚/頚部投与部位　カテーテル挿入部位										
急性炎症	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
皮膚/頚部投与部位　カテーテル下流										
急性炎症	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
皮膚/大腿投与部位　カテーテル挿入部位										
急性炎症	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
壊死	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
脾臓										
リンパ球枯渇	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1
精巣										
変性、精細管	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
精子減少	0/1	-	0/1	-	0/1	-	0/1	-	1/1	-
胸腺										
リンパ球枯渇	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1

1日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.05（1 mg/m²）		0.1（2 mg/m²）		0.5（10 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数）										
全例	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**	**雄 1**	**雌 1**
扁桃腺										
リンパ球枯渇	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1

- データなし。

7.I.　反復投与毒性試験

報告書表題: FR901228 のイヌでの静脈内持続注入による間歇投与毒性試験（週 1 回、3 回投与）　**試験番号:** GLR030590　**被験物質:** ロミデプシン

動物種／系統: イヌ／ビーグル
開始時齢: 7～8 ヵ月齢
初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間: 3 週間（週 1 回）
投与後期間: 2 日間又は 2 週間
投与方法: 静脈内（4 時間持続; 2 mL/kg/h）
溶媒／投与形態: エタノール & プロピレングリコール 1:4 (v/v)　**GLP:** 適
を生理食塩液で 1:99 (v/v)に希釈

特記事項: なし
無毒性量: <0.3 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（溶媒対照）		0.3（6 mg/m²）		1.0（20 mg/m²）	
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
特記すべき所見:						
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)[a]						
全例（Day 15）	9.4 kg	8.4 kg	-3	-1	-6	-4
回復用動物（Day 29）	9.1 kg	8.4 kg	+2	+1	-2	+11
摂餌量 (g)[a]						
全例（Day 16）	270 g	203 g	-43**	-33*	-39**	-66**
回復用動物（Day 28）	280 g	240 g	-4	+6	+4	+25
一般状態（観察動物数） **全例（Day 15 まで）**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
嘔吐	3/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4
軟便	2/4	0/4	3/4	1/4	3/4	4/4
暗赤色水様便	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
筋緊張の亢進	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
頻呼吸	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
投与部位の腫脹	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
投与部位の硬結	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
一般状態（観察動物数） **回復期間**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
嘔吐	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2	2/2
軟便	0/2	1/2	0/2	0/2	1/2	2/2
暗赤色水様便	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
一般状態（観察動物数）						
回復期間	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
投与部位の腫脹	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
投与部位の硬結	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
心電図（観察動物数）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
初回投与 10 分後						
心拍数 (beats/min)	108	104	119	104	119	130**
R-R 間隔 (s)	0.555	0.588	0.515	0.591	0.511	0.472*
P-R 間隔 (s)	0.109	0.110	0.094	0.105	0.096	0.100
Q-T 間隔 (s)	0.201	0.200	0.183*	0.199	0.195	0.185
QRS 間隔 (s)	0.041	0.042	0.041	0.038	0.035	0.035
QTC	0.270	0.262	0.257	0.260	0.273	0.270
心電図（観察動物数）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
初回投与 24 時間後						
心拍数 (beats/min)	91	92	85	83	86	90
R-R 間隔 (s)	0.679	0.656	0.716	0.726	0.697	0.671
P-R 間隔 (s)	0.104	0.108	0.104	0.120	0.103	0.105
Q-T 間隔 (s)	0.204	0.204	0.225	0.216	0.250**	0.254**
QRS 間隔 (s)	0.041	0.041	0.038*	0.041*	0.040	0.043**
QTC	0.249	0.253	0.267	0.253	0.300*	0.310**
心電図（観察動物数）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
最終投与 10 分後						
心拍数 (beats/min)	108	95	133*	102	120	119**
R-R 間隔 (s)	0.567	0.632	0.454*	0.603	0.507	0.510*
P-R 間隔 (s)	0.106	0.112	0.097	0.113	0.093	0.099*
Q-T 間隔 (s)	0.197	0.204	0.183	0.196	0.200	0.200
QRS 間隔 (s)	0.037	0.043	0.039	0.037	0.039	0.043
QTC	0.262	0.256	0.272	0.254	0.280	0.281**
心電図（観察動物数）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
最終投与 24 時間後						
心拍数 (beats/min)	104	98	93	76	81	71
R-R 間隔 (s)	0.588	0.618	0.670	0.805	0.741	0.860
P-R 間隔 (s)	0.097	0.113	0.093	0.111	0.098	0.106
Q-T 間隔 (s)	0.198	0.203	0.220	0.229**	0.252**	0.258**
QRS 間隔 (s)	0.038	0.041	0.040	0.042	0.043	0.046*

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
心電図（観察動物数）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
最終投与 24 時間後						
QTC	0.259	0.259	0.271	0.257	0.293**	0.280*
心電図（観察動物数）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
回復期間						
心拍数 (beats/min)	103	105	126	90	95	95
R-R 間隔 (s)	0.587	0.573	0.476	0.680	0.636	0.637
P-R 間隔 (s)	0.110	0.102	0.091	0.103	0.099	0.100
Q-T 間隔 (s)	0.202	0.197	0.177	0.188	0.198	0.201
QRS 間隔 (s)	0.035	0.044	0.037	0.040	0.038	0.041
QTC	0.263	0.260	0.256	0.228	0.248	0.251
血液学的検査（観察動物数）						
全例（Day 15）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
赤血球数 (10^6/μL)	7.03	7.21	6.83*	6.83	6.18	6.21
ヘモグロビン (g/dL)	15.6	16.4	14.5*	15.5	13.4	14.0
ヘマトクリット (%)	47.1	47.6	43.8*	44.9	40.6*	40.8
MCV (fL)	67.1	66.1	64.2*	65.7**	65.7	65.7*
MCHC (g/dL)	33.1	34.4	33.1*	34.4	33.0	34.4
網状赤血球 (%)	1.1	0.6	0.3*	0.4*	0.2*	0.2**
aPTT (s)	11.8	11.5	15.0**	14.1**	14.6**	14.7**
フィブリノーゲン (mg/dL)	229.8	176.0	348.3**	366.0	435.2**	434.8**
白血球数 (10^6/μL)	9.58	8.50	11.01	9.28	11.36	10.74
リンパ球 (%)	37.2	47.5	16.9*	20.9*	11.3**	10.2**
桿状核好中球 (%)	3.8	2.5	5.0	7.6**	14.4**	10.4**
分節核好中球 (%)	45.0	37.0	67.3**	59.4	64.8*	68.9**
血液学的検査（観察動物数）	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
回復期間						
赤血球数 (10^6/μL)	6.83	6.74	6.39	6.54	5.29	5.33
ヘモグロビン (g/dL)	15.7	16.0	13.6	14.9	11.8	12.5
ヘマトクリット (%)	45.5	45.0	40.1	43.2	34.6	36.6
MCV (fL)	66.7	66.9	62.8	66.1	65.3	68.6
MCHC (g/dL)	34.7	35.6	33.9	34.4	34.2	34.2
網状赤血球 (%)	0.8	0.5	0.9	1.3	1.3	1.4
aPTT (s)	10.4	12.0	12.4	12.7	11.2	15.4
フィブリノーゲン (mg/dL)	201.6	172.8	184.5	189.6	264.0	216.1

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
血液学的検査（観察動物数） 回復期間	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
白血球数 (10^6/μL)	11.63	8.86	9.68	8.53	8.75	8.07
リンパ球 (%)	36.8	49.1	35.9	39.6	37.3	30.2
桿状核好中球 (%)	2.8	2.8	5.1	2.8	8.6	4.5
分節核好中球 (%)	45.3	36.1	44.5	44.3	42.1	47.1
血清生化学的検査（観察動物数） 全例（Day 15）	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
GPT (mU/mL)	38	34	25**	25**	28**	30*
アルカリホスファターゼ (U/L)	255	280	174**	222	192*	221
コレステロール (mg/dL)	181	193	201*	209	200*	203
カルシウム (mg/dL)	11.1	11.2	10.8**	11.0	10.2**	10.5*
カリウム (mEq/L)	4.7	4.6	4.2	3.8	4.2	3.9*
アルブミン (g/dL)	3.0	3.2	2.9*	3.0	2.8	2.9
血清生化学的検査（観察動物数） 回復期間	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
GPT (mU/mL)	39	32	30	27	29	29
アルカリホスファターゼ (U/L)	294	275	162	182	168	179
コレステロール (mg/dL)	191	174	136	166	143	142
カルシウム (mg/dL)	10.8	11.3	11.0	11.0	10.8	10.9
カリウム (mEq/L)	4.6	4.7	4.5	4.8	4.5	4.5
アルブミン (g/dL)	3.0	3.2	2.9	2.9	2.9	2.7
器官重量（観察動物数） 計画屠殺例	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
心臓 (g)	76	65	71	70	70	54
脾臓 (g)	23	27	24	28	24	19
胸腺 (g)	6.7	9.6	5.3	2.8	1.5	1.3
肺 (g)	78	73	67	70	72	60
肝臓 (g)	277	223	245	234	270	199
膵臓 (g)	20	21	19	16	22	13
腎臓 (g)	45	39	43	38	42	33
脳 (g)	80	74	75	75	76	71
下垂体 (g)	0.049	0.060	0.072	0.067	0.067	0.053
副腎 (g)	1.11	1.21	1.01	1.03	1.05	0.94
甲状腺 (g)	1.06	0.90	0.66	0.69	0.54	0.70

1日投与量（mg/kg）		0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
器官重量（観察動物数） 計画屠殺例		**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
	精巣 (g)	13.8	-	11.6	-	7.1	-
	前立腺 (g)	5.6	-	2.5	-	3.7	-
	卵巣 (g)	-	0.94	-	0.80	-	0.47
	顎下腺(g)	9.07	9.00	10.02	8.12	7.50	6.06
器官重量（観察動物数） 回復用動物		**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
	心臓 (g)	74	79	76	72	68	75
	脾臓 (g)	27	21	25	21	19	22
	胸腺 (g)	10.1	5.7	7.6	4.5	2.9	4.8
	肺 (g)	69	64	71	65	70	77
	肝臓 (g)	253	228	256	233	280	269
	膵臓 (g)	23	21	19	23	22	20
	腎臓 (g)	41	38	44	37	40	45
	脳 (g)	76	76	69	70	68	73
	下垂体 (g)	0.073	0.060	0.053	0.058	0.071	0.059
	副腎 (g)	0.91	1.12	0.82	0.92	0.87	0.89
	甲状腺 (g)	0.80	0.97	0.88	0.79	0.65	0.82
	精巣 (g)	13.1	-	11.3	-	7.6	-
	前立腺 (g)	2.4	-	4.7	-	2.4	-
	卵巣 (g)	-	0.59	-	0.59	-	0.63
	顎下腺 (g)	9.31	8.50	9.40	8.82	7.90	10.58
剖検（観察動物数） 全例		**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
	心臓						
	暗赤色巣、右室中隔	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	胃						
	暗赤色点	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4
	肺						
	蒼白化褐色巣	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	肝臓						
	癒着	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
剖検（観察動物数） 全例	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
投与部位						
暗赤色巣	2/4	1/4	2/4	2/4	1/4	1/4
硬結	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
肥厚	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
脾臓						
白色巣	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
剖検（観察動物数） 回復用動物	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
肺						
蒼白化褐色巣	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
肝臓						
癒着	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
投与部位						
硬結	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
暗赤色巣	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
病理組織学的検査（観察動物数） 全例	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
心臓						
心内膜下出血、右室中隔	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
胸骨骨髄						
低細胞性、赤血球系	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4
単細胞壊死	0/4	0/4	2/4	2/4	2/4	2/4
大腿骨骨髄						
低細胞性、赤血球系	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4
脾臓						
ヘモジデリン沈着	0/4	0/4	1/4	4/4	3/4	4/4
髄外造血	0/4	0/4	3/4	4/4	2/4	2/4
炎症性細胞浸潤	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4
単細胞壊死、リンパ球	0/4	0/4	2/4	2/4	2/4	2/4
限局性肥厚、被膜	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
萎縮、リンパ濾胞	0/4	0/4	0/4	1/4	3/4	3/4

1日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） **全例**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
胸腺						
萎縮	0/4	1/4	2/4	2/4	3/4	2/4
単細胞壊死、リンパ球	0/4	0/4	3/4	2/4	0/4	0/4
リンパ節、下顎						
炎症性細胞浸潤	0/4	0/4	1/4	0/4	3/4	2/4
単細胞壊死、リンパ球	0/4	0/4	2/4	2/4	2/4	2/4
萎縮、リンパ濾胞	0/4	0/4	2/4	1/4	4/4	4/4
リンパ節、腸間膜						
炎症性細胞浸潤	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4
単細胞壊死、リンパ球	0/4	0/4	2/4	2/4	2/4	2/4
萎縮、リンパ濾胞	0/4	0/4	2/4	0/4	4/4	2/4
肺						
限局性炎症性細胞浸潤	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
巣状肺炎	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
肉芽腫	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
単核細胞浸潤、血管周囲	1/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4
舌下腺						
炎症性細胞浸潤、間質	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
リンパ球浸潤、間質	1/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4
胃						
慢性炎症、胃底部	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
限局性炎症性細胞浸潤、幽門部粘膜	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	1/4
回腸						
変性、粘膜上皮	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4
結腸						
変性、粘膜上皮	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4
直腸						
変性、粘膜上皮	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4
肝臓						
褐色色素沈着	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
多巣性肉芽形成	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
限局性肥厚、被膜	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） **全例**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
膵臓						
膵島細胞症	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
腎臓						
好塩基性尿細管	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4	2/4
単核細胞浸潤、間質	0/4	0/4	2/4	1/4	1/4	2/4
限局性炎症性細胞浸潤、乳頭	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
拡張、尿細管	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4
下垂体						
単核細胞浸潤	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
甲状腺						
過形成、C 細胞	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
副腎						
片側性嚢胞	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
精巣						
萎縮、両側精細管	0/4	-	2/4	-	4/4	-
精巣上体						
両側性管内精子減少	0/4	-	0/4	-	3/4	-
精子肉芽腫	1/4	-	1/4	-	1/4	-
リンパ球浸潤、間質	1/4	-	1/4	-	0/4	-
前立腺						
萎縮	0/4	-	1/4	-	2/4	-
前立腺炎	1/4	-	0/4	-	0/4	-
脳						
単核細胞浸潤、大脳、小脳、髄膜	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
皮膚						
炎症、付属腺	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	0/4
投与部位						
寄生性肉芽腫	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
出血	2/4	1/4	0/4	2/4	2/4	1/4
線維化、血管周囲	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
炎症性細胞浸潤、血管周囲	1/4	1/4	2/4	1/4	1/4	1/4
壊死、血管周囲	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） 全例	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
舌						
肉芽形成、上皮下	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
眼						
ロゼッタ形成、網膜	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
病理組織学的検査（観察動物数） 回復用動物	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
脾臓						
ヘモジデリン沈着	0/2	0/2	1/2	2/2	1/2	2/2
髄外造血	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2
萎縮、リンパ濾胞	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	1/2
胸腺						
萎縮	0/2	1/2	0/2	0/2	1/2	0/2
単細胞壊死、リンパ球	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
リンパ節、下顎						
炎症性細胞浸潤	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
萎縮、リンパ濾胞	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	2/2
リンパ節、腸間膜						
萎縮、リンパ濾胞	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	0/2
肺						
限局性炎症性細胞浸潤	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
巣状肺炎	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
肉芽腫	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
単核細胞浸潤、血管周囲	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
舌下腺						
リンパ球浸潤、間質	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
胃						
慢性炎症、胃底部	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
肝臓						
限局性肥厚、被膜	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
膵臓						
膵島細胞症	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

1 日投与量（mg/kg）	0 （溶媒対照）		0.3 （6 mg/m²）		1.0 （20 mg/m²）	
病理組織学的検査（観察動物数） 回復用動物	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 2**	**雌 2**
腎臓						
限局性炎症性細胞浸潤、乳頭	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
甲状腺						
過形成、C 細胞	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2
精巣						
萎縮、両側精細管	0/2	-	1/2	-	2/2	-
精巣上体						
両側性管内精子減少	0/2	-	0/2	-	2/2	-
精子肉芽腫	0/2	-	0/2	-	1/2	-
前立腺						
萎縮	0/2	-	0/2	-	1/2	-
脳						
単核細胞浸潤、大脳、小脳、髄膜	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2
皮膚						
炎症、付属腺	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2	0/2
投与部位						
出血	1/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
線維化、血管周囲	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
炎症性細胞浸潤、血管周囲	1/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
壊死、血管周囲	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
舌						
肉芽形成、上皮下	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
眼						
ロゼッタ形成、網膜	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

- データなし。
* p<0.05
** P<0.01
[a] 対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値を基に算出した（変化率ではない）。

8. IN VITRO 遺伝毒性試験

8.1. 細菌を用いる復帰突然変異原性試験（Ames 試験）

報告書表題: FK228 Testing for Mutagenic Activity with Salmonella typhimurium TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and Escherichia coli WP2uvrA
試験番号: [redacted]25107
被験物質: ロミデプシン
試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験
独立して実施した試験数: 2
菌株: *S. typhimurium* 及び *E. coli*
プレート数: 3
代謝活性化系: Aroclor 誘導ラット肝 S9、10%
分析細胞数／培養: N/A
被験物質の溶媒: DMSO
陽性対照の溶媒: DMSO（アジ化ナトリウム/滅菌水）
GLP: 適
処理: 2～3 日間培養
処理年月: 20[redacted]年[redacted]月
細胞毒性: プレインキュベーション法において *S. typhimurium* 微小コロニーの菲薄化
遺伝毒性: なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (µg/plate)	復帰コロニー数（平均 ± SD）				
			TA-98	TA-100	TA-1535	TA-1537	WP2uvrA
アッセイ #1 直接プレート法における変異原性活性							
活性化なし	DMSO	100 µL/plate	18 ± 2	67 ± 1	8 ± 2	8 ± 4	13 ± 2
	FK228	17	15 ± 3	85 ± 14	12 ± 4	6 ± 3	8 ± 2
		50	19 ± 2	82 ± 15	6 ± 4	12 ± 3	7 ± 2
		167	14 ± 4	87 ± 5	11 ± 2	9 ± 3	7 ± 1
		500	17 ± 7	97 ± 9	5 ± 2	12 ± 6	12 ± 3
		1667	17 ± 6	93 ± 3	8 ± 2	13 ± 3	9 ± 1
		5000 (P)	19 ± 2	72 ± 9	3 ± 3	3 ± 1	5 ± 3
	2-ニトロフルオレン	1	561 ± 60				
	アジ化ナトリウム	1		1149 ± 16	359 ± 25		
	9-アミノアクリジン	80				2081 ± 162	
	N-エチル-N-ニトロ- N-ニトロソグアニジン	2					106 ± 9
活性化あり	DMSO	100 µL/plate	27 ± 2	105 ± 13	12 ± 2	11 ± 4	10 ± 2
	FK228	17	26 ± 6	103 ± 8	10 ± 4	17 ± 1	9 ± 2
		50	25 ± 9	96 ± 3	14 ± 3	16 ± 2	14 ± 2
		167	28 ± 8	108 ± 5	8 ± 4	16 ± 2	12 ± 3
		500	31 ± 6	91 ± 18	14 ± 3	14 ± 5	10 ± 4
		1667	30 ± 6	110 ± 8	9 ± 3	13 ± 1	10 ± 2
		5000 (P)	27 ± 7	81 ± 3	7 ± 3	11 ± 6	8 ± 3

代謝活性化	被験物質	用量段階 (µg/plate)	復帰コロニー数（平均 ± SD）				
			TA-98	TA-98	TA-98	TA-98	TA-98
活性化あり	2-アミノアントラセン	0.5	573 ± 8	909 ± 58			
		2			352 ± 26	303 ± 15	
		20					512 ± 15
アッセイ #2 プレインキュベーション法における変異原性活性							
活性化なし	DMSO	100 µL/plate	15 ± 5	73 ± 24	9 ± 1	7 ± 2	8 ± 6
	FK228	17	9 ± 2	65 ± 7	8 ± 1	3 ± 2	10 ± 2
		50	19 ± 9	61 ± 4	7 ± 3	10 ± 2	7 ± 3
		167	17 ± 3	59 ± 7	9 ± 2	6 ± 4	7 ± 3
		500	17 ± 4 細菌叢の軽度な菲薄化	65 ± 7	9 ± 5	7 ± 6 細菌叢の軽度な菲薄化	10 ± 6
		1667 (P)	* 細菌叢の菲薄化	* 細菌叢の軽度な菲薄化	* 細菌叢の軽度な菲薄化	* 細菌叢の重度な菲薄化	*
		5000 (P)	* 細菌叢の重度な菲薄化	* 細菌叢の軽度な菲薄化	* 細菌叢の軽度な菲薄化	* 細菌叢なし	*
	2-ニトロフルオレン	1	624 ± 15				
	アジ化ナトリウム	1		780 ± 26	261 ± 1		
	9-アミノアクリジン	80				2421 ± 155	
	N-エチル-N-ニトロ- N-ニトロソグアニジン	2					306 ± 21
活性化あり	DMSO	100 µL/plate	19 ± 5	80 ± 6	7 ± 2	8 ± 1	10 ± 3
	FK228	17	21 ± 6	73 ± 6	7 ± 4	9 ± 5	7 ± 1
		50	19 ± 8	72 ± 16	7 ± 3	7 ± 2	7 ± 3
		167	17 ± 3	73 ± 18	7 ± 3	10 ± 5	9 ± 2
		500	18 ± 4	68 ± 3	9 ± 1	7 ± 4	7 ± 3
		1667 (P)	*	*	*	*	*
		5000 (P)	* 細菌叢の菲薄化	* 細菌叢の菲薄化	* 細菌叢の軽度な菲薄化	* 細菌叢の菲薄化	*
	2-アミノアントラセン	0.5	572 ± 45	467 ± 27			
		2			190 ± 30	143 ± 18	
		20					584 ± 42

N/A: 該当なし　　P: 沈殿
* 沈殿のためコロニーが正確に計数できなかった。

8.2. マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験

報告書表題: FK228 Mouse Lymphoma Cell Mutation Assay　**試験番号:** [redacted]25590　**被験物質:** ロミデプシン
試験の種類: 染色体異常試験　**独立して実施した試験数:** 6
系統／菌株: マウスリンフォーマ L5178Y 細胞株　**プレート数:** 2
代謝活性化系: Aroclor 誘導ラット肝 S9、10%　**分析細胞数／培養:** 6.0×10^5 個/mL
被験物質の溶媒: DMSO　**陽性対照の溶媒:** DMSO（メタンスルホン酸メチル: 水）　**GLP:** 適
処理: S9 存在下及び非存在下で 4 又は 24 時間曝露　**処理開始年月:** 20[redacted]年[redacted]月頃
細胞毒性: 高濃度で毒性; 致死濃度 1 µg/mL
遺伝毒性: 極めて弱い変異原性。用量に応じた変異頻度の線形傾向あり。

代謝活性化	被験物質	用量段階 (ng/mL)	総増殖率 (%)	変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	誘導された変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	大コロニーに対する小コロニーの比率	統計学的比較
アッセイ#1 6.25～400 ng/mL 濃度での変異原性活性 （4 時間曝露）							
活性化なし	DMSO	100 µL 添加	100	69	-	0.81	-
	FK228	6.25	88	66	-	0.63	-
		12.5	66	77	8	1.06	-
		25	56	71	3	0.88	-
		50	48	111	43	0.96	-
		100	24	113	44	0.59	-
		150	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
		250	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
		400	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
	メタンスルホン酸エチル	250,000	80	439	370	0.44	a
	メタンスルホン酸メチル	10,000	43	581	512	2.57	a
アッセイ #2 25～700 ng/mL 濃度での変異原性活性（4 時間曝露）							
活性化あり	DMSO	100 µL 添加	100	50	-	0.72	-
	FK228	25	89	56	6	0.88	-
		50	85	53	3	0.48	-
		100	75	66	16	2.05	-
		200	42	89	39	1.05	b
		300	18	102	52	0.42	b
		400	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
		500	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
		700	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-

代謝活性化	被験物質	用量段階 (ng/mL)	総増殖率 (%)	変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	誘導された変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	大コロニーに対する小コロニーの比率	統計学的比較
活性化あり	3-メチルコラントレン	2,500	45	869	819	1.93	b
アッセイ#3 12.5～175 ng/mL 濃度での変異原性活性（4 時間曝露）							
活性化なし	DMSO	100 µL 添加	100	61	-	1.23	-
	FK228	12.5	生育せず－余剰	生育せず－余剰	-	-	-
		25	生育せず－余剰	生育せず－余剰	-	-	-
		50	生育せず－余剰	生育せず－余剰	-	-	-
		75	47	85	24	0.66	-
		100	49	130	68	1.47	c
		125	36	114	53	1.03	c
		150	21	144	83	2.34	c
		175	11	226	165	3.52	c
	メタンスルホン酸エチル	250,000	91	444	382	0.65	c
	メタンスルホン酸メチル	10,000	48	803	742	3.20	c
アッセイ #4 100～450 ng/mL 濃度での変異原性活性（4 時間曝露）							
活性化あり	DMSO	100 µL 添加	100	65	-	0.77	-
	FK228	100	生育せず－ 余剰	生育せず－余剰	-	-	-
		150	74	120	55	1.12	d
		200	66	94	29	0.93	-
		250	35	109	44	1.31	d
		300	25	91	26	1.25	-
		350	17	84	19	1.42	e
		400	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
		450	生育せず－毒性	生育せず－毒性	-	-	-
	3-メチルコラントレン	2,500	26	1257	1192	1.55	d
アッセイ#5 50～225 ng/mL 濃度での変異原性活性 （4 時間曝露）							
活性化なし	DMSO	100 µL 添加	100	65	-	1.31	-
	FK228	50	生育せず－余剰	生育せず－余剰	-	-	-
		75	56	106	40	0.70	-
		100	56	105	40	0.93	-
		125	56	91	26	1.51	-
		150	(68)	(88)	(23)	(2.60)	f

代謝活性化	被験物質	用量段階 (ng/mL)	総増殖率 (%)	変異頻度 (×10-6)	誘導された変異頻度 (×10-6)	大コロニーに対する小コロニーの比率	統計学的比較
活性化なし	FK228	175	(33)	(147)	(81)	(1.50)	f
		200	(33)	(88)	(22)	(0.86)	f
		225	24	105	40	1.65	-
	メタンスルホン酸エチル	250,000	88	598	532	0.48	g
	メタンスルホン酸メチル	10,000	59	936	870	2.26	g

[a] Robinson ら (1989) の方法を用いて突然変異頻度の対数を溶媒対照と比較したとき有意差あり（p <0.05）。FK 228 濃度に応じた突然変異頻度の線形傾向検定で有意差あり（p = 0.008）。

[b] Robinson ら (1989) の方法を用いて突然変異頻度の対数を溶媒対照と比較したとき有意差あり（p <0.05）。FK 228 濃度に応じた突然変異頻度の線形傾向検定で有意差あり（p = 0.003）。

[c] Robinson ら (1989) の方法を用いて突然変異頻度の対数を溶媒対照と比較したとき有意差あり（p <0.05）。FK 228 濃度に応じた突然変異頻度の線形傾向検定で有意差あり（p < 0.001）。

[d] Robinson ら (1989) の方法を用いて突然変異頻度の対数を溶媒対照と比較したとき有意差あり（p <0.05）。FK 228 濃度に応じた突然変異頻度の線形傾向検定で有意差あり（p = 0.012）。

[e] 生存異種因子（Hs）が背景データの許容範囲を外れた。この用量は統計解析から除外した。

[f] 生存がみられたプレートが 1 枚のみであったため、統計解析に含めなかった。

[g] Robinson ら (1989) の方法を用いて突然変異頻度の対数を溶媒対照と比較したとき有意差あり（p <0.05）。FK 228 濃度に応じた突然変異頻度の線形傾向検定で有意差あり（p = 0.018）。

9. IN VIVO 遺伝毒性試験

9.1. ラットを用いる骨髄小核試験

報告書表題: FK228 Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD Rats 0h Intravenous Dosing and 24h and 48h Sampling
試験番号: [redacted]25561
被験物質: ロミデプシン
試験の種類: 骨髄小核試験
処理計画: 単回投与
動物種／系統: ラット／CD
検体採取時点: 投与 24 及び 48 時間後
週齢: 6～7 週齢
投与方法: 静脈内
評価した細胞: 多染性赤血球
溶媒／投与形態: 80% プロピレングリコール／20% エタノールに溶解し、生理食塩液で 1:10 希釈
GLP: 適
分析細胞数/動物: 2000 個以上
投与年月: 20[redacted]年[redacted]月
特記事項: なし
毒性/細胞毒性: 3 mg/kg で死亡（雌 2 例）; 1 mg/kg で一般状態所見発現（雄）
遺伝毒性: なし
曝露証明: 3 mg/kg で毒性発現

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	検体採取時点（時間）	PCE/NCE（平均 ± SD）	% MN-PCE（平均値）
溶媒 5 mL	0	雄 5	24	0.69 ± 0.15	0.03
	0	雄 5	48	0.59 ± 0.06	0.03
	0	雌 5	24	0.81 ± 0.10	0.03
	0	雌 5	48	0.73 ± 0.09	0.02
ロミデプシン	0.25	雄 5	24	0.63 ± 0.11	0.02
	0.5	雄 5	24	0.53 ± 0.18	0.01
	0.75	雌 5	24	0.67 ± 0.15	0.07
	1	雄 5	24	0.61 ± 0.16	0.02
	1	雄 5	48	0.62 ± 0.09	0.05
	1.5	雌 5	24	0.50 ± 0.06	0.04
	3	雌 5	24	0.47 ± 0.15	0.07
	3	雌 5	48	0.43 ± 0.08	0.09
シクロホスファミド	50	雄 5	24	0.54 ± 0.09	2.01[a]
	50	雌 5	24	0.50 ± 0.10	0.90[a]
無処置	-	雄 3	24	0.64 ± 0.10	0.03
	-	雌 3	24	0.72 ± 0.11	0.02

[a] 陽性対照
PCE: 多染性赤血球
NCE: 正染性赤血球

10. がん原性試験

該当なし

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

11.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（予試験）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量(mg/kg)	一群あたりの動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット/Crl:CD(SD)	静脈内（80% プロピレングリコール／20% エタノール [v/v] に溶解し生理食塩液で希釈）	妊娠 6～16 日	0（溶媒） ロミデプシン 0.0032 0.01 0.032 0.1 容量: 5 mL/kg 速度: 2 mL/分	妊娠雌 6 例	0.032 及び 0.1 mg/kg/日群で母動物の体重及び摂餌量が減少した。明らかな母動物毒性はほかにみられなかった。0.1 mg/kg 群で胎児体重が減少した。	[redacted]25115

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

該当なし

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1. ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験）

報告書表題: FK228 Developmental Toxicity Study in Rats　**試験番号:** [redacted]25501　**被験物質:** ロミデプシン

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)
投与期間: 妊娠 6～16 日
開始時齢: 約 9 週齢
交尾成立日: Day 0
初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
帝王切開日: 妊娠 20 日
特記事項: なし
投与方法: 静脈内（ 容量 5 mL/kg; 速度 2 mL/分）
無毒性量:
溶媒/投与形態: 80% プロピレングリコール／20% エタノール (v/v) を生理食塩液で希釈　**GLP:** 適

F_0 雌: 0.006 mg/kg
F_1 胎児: 0.006 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.006（0.036 mg/m²）	0.02（0.12 mg/m²）	0.06（0.36 mg/m²）
母体					
	妊娠動物数	20	20	19	20
	総妊娠黄体数	285	282	271	265
	総着床数	279	253	257	252
	着床前胚損失率 (%)	2	10	5	5
	平均総子宮重量 (g)	85	74	78	74
胎児					
	総生存着床数(%)	268 (96)	242 (96)	243 (95)	243 (96)
	総死亡着床数(%)	11 (4)	11 (4)	14 (5)	9 (4)
	総初期吸収胚数 (%)	11 (4)	10 (4)	13 (5)	9 (4)
	総後期吸収胚数 (%)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
	平均妊娠黄体数	14.3	14.1	14.3	13.3
	平均着床数	14.0	12.7	13.5	12.6
	平均生存着床数	13.4	12.1	12.8	12.2
	平均死亡着床数	0.6	0.6	0.7	0.5
	平均初期吸収胚数	0.6	0.5	0.7	0.5
	平均後期吸収胚数	0	0.1	0.1	0
	総生存胎児　雄 (%)	126 (47)	120 (50)	114 (47)	126 (52)
	総生存胎児　雌 (%)	141 (53)	122 (50)	129 (53)	117 (48)

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.006 （0.036 mg/m²）	0.02 （0.12 mg/m²）	0.06 （0.36 mg/m²）
胎児				
生存胎児の性比（雄:雌）	1:1.12	1:1.02	1:1.13	1:0.93
平均胎児体重/腹 (g)	3.96	3.83	3.78	3.78
胎児の異常:				
内臓				
頭部の皮下出血				
胎児数 (%)	4(3)	3(3)	3(2)	2(2)
母体数 (%)	4(20)	2(10)	3(16)	1(5)
体幹の皮下出血				
胎児数 (%)	0	0	0	2(2)
母体数 (%)	0	0	0	2(10)
第三脳室の軽微な出血				
胎児数 (%)	0	1(1)	0	0
母体数 (%)	0	1(5)	0	0
背面脂肪体領域の出血				
胎児数 (%)	0	0	1(1)	1(1)
母体数 (%)	0	0	1(5)	1(5)
眼房/硝子体腔の軽微な出血				
胎児数 (%)	0	0	2(2)	0
母体数 (%)	0	0	2(11)	0
眼の楕円形化（形状）				
胎児数 (%)	0	0	2(2)	0
母体数 (%)	0	0	2(11)	0
胸腺頸部残留				
胎児数 (%)	10(8)	3(2)	15(12)	4(3)
母体数 (%)	5(25)	3(15)	7(37)	3(15)
甲状腺の小型化（サイズ）				
胎児数 (%)	0	0	0	1(1)
母体数 (%)	0	0	0	1(5)
腕頭動脈欠損				
胎児数 (%)	1(1)	0	0	0
母体数 (%)	1(5)	0	0	0
肝中葉の軽微な突出を伴う横隔膜腱部の限局性菲薄化				
胎児数 (%)	8(6)	3(2)	9(7)	1(1)
母体数 (%)	6(30)	3(15)	7(37)	1(5)

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.006 （0.036 mg/m2）	0.02 （0.12 mg/m2）	0.06 （0.36 mg/m2）
胎児の異常:				
内臓				
肝中葉の突出を伴う横隔膜腱部の限局性菲薄化				
胎児数 (%)	6(5)	2(2)	3(2)	0
母体数(%)	5(25)	2(10)	3(16)	0
正中裂を伴う肝葉の増加				
胎児数 (%)	12(9)	6(5)	8(7)	9(7)
母体数 (%)	7(35)	4(20)	7(37)	6(30)
腹部内出血				
胎児数 (%)	0	1(1)	0	3(2)
母体数 (%)	0	1(5)	0	2(10)
腎盂拡張				
胎児数 (%)	3(2)	0	0	1(1)
母体数 (%)	2(10)	0	0	1(5)
尿管拡張				
胎児数 (%)	0	0	0	3(2)
母体数 (%)	0	0	0	3(15)
精巣の骨盤位への降下不十分				
胎児数 (%)	3(2)	0	2(2)	0
母体数 (%)	3(15)	0	1(5)	0
左側臍動脈				
胎児数 (%)	0	2(2)	4(3)	1(1)
母体数 (%)	0	2(10)	3(16)	1(5)
左側臍動脈の増加				
胎児数 (%)	0	0	1(1)	0
母体数 (%)	0	0	1(5)	0
胎児の小型化				
胎児数 (%)	0	1(1)	3(2)	0
母体数 (%)	0	1(5)	2(11)	0
内臓の軽度異常/変異の総数				
胎児数	47	22	48	26
母体数	17	13	15	15
骨格異常				
頭蓋骨の骨化領域の増加				
胎児数 (%)	0	0	1(1)	0
母体数 (%)	0	0	1(5)	0

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.006 （0.036 mg/m2）	0.02 （0.12 mg/m2）	0.06 （0.36 mg/m2）
骨格異常				
頭蓋骨の分離未骨化/不完全骨化領域				
胎児数 (%)	0	0	0	2(2)
母体数 (%)	0	0	0	2(10)
頚肋				
胎児数 (%)	0	0	1(1)	0
母体数 (%)	0	0	1(5)	0
胸骨分節からの骨化領域の増加				
胎児数 (%)	0	0	0	1(1)
母体数 (%)	0	0	0	1(5)
肋骨の軽微な捻転				
胎児数 (%)	0	1(1)	1(1)	0
母体数 (%)	0	1(5)	1(5)	0
胸骨に接する位置の肋軟骨の非対称性配置				
胎児数 (%)	3(2)	2(2)	2(2)	3(3)
母体数 (%)	3(15)	2(10)	2(11)	3(15)
胸骨に接しない片側/両側第 7 肋軟骨				
胎児数 (%)	0	1(1)	0	0
母体数 (%)	0	1(5)	0	0
骨格の軽度異常/変異の総数				
胎児数	4	4	5	6
母体数	4	4	5	5
肋骨数				
第 13 肋骨の減少				
胎児数 (%)	0	1(1)	1(1)	0
母体数 (%)	0	1(5)	1(5)	0
第 13 完全肋骨				
胎児数 (%)	125(93)	115(96)	109(91)	104(87)
母体数 (%)	20(100)	19(95)	19(100)	20(100)
第 1 腰椎上の痕跡状過剰肋				
胎児数 (%)	10(7)	4(3)	10(8)	16(13)
母体数 (%)	5(25)	4(20)	5(26)	10(50)
不完全骨化				
≥ 4 頭蓋骨				
胎児数 (%)	6(4)	3(3)	0	2(2)
母体数 (%)	5(25)	2(10)	0	2(10)

投与量（mg/kg）		0 （対照）	0.006 （0.036 mg/m2）	0.02 （0.12 mg/m2）	0.06 （0.36 mg/m2）
不完全骨化					
	≤3 頭蓋骨				
	胎児数 (%)	46(34)	16(13)	10(8)	10(8)
	母体数 (%)	18(90)	10(50)	7(37)	8(40)
	頸椎弓				
	胎児数 (%)	2(1)	2(2)	1(1)	0
	母体数 (%)	2(10)	2(10)	1(5)	0
	胸椎椎体				
	胎児数 (%)	6(4)	8(7)	6(5)	7(6)
	母体数 (%)	4(20)	6(30)	5(26)	7(35)
	恥骨				
	胎児数 (%)	6(4)	3(3)	4(3)	4(3)
	母体数(%)	4(20)	3(15)	4(21)	2(10)
	坐骨				
	胎児数 (%)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	母体数 (%)	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)
	仙骨椎弓				
	胎児数 (%)	29(21)	15(13)	6(5)	5(4)
	母体数 (%)	10(50)	8(40)	5(26)	4(20)
	第 2 中手骨				
	胎児数 (%)	0	3(3)	0	0
	母体数 (%)	0	3(15)	0	0
未骨化					
	第 5 中手骨				
	胎児数 (%)	38(28)	36(30)	30(25)	38(32)
	母体数 (%)	16(80)	12(60)	12(63)	13(65)
	第 5 中足骨				
	胎児数 (%)	0	1(1)	0	0
	母体数 (%)	0	1(5)	0	0
骨化					
	環椎前弓骨化				
	胎児数 (%)	42(31)	45(38)	27(23)	48(40)
	母体数 (%)	15(75)	14(70)	14(74)	16(80)
	＞2 頸椎椎体骨化				
	胎児数 (%)	11(8)	12(10)	15(13)	11(9)
	母体数 (%)	9(45)	7(35)	7(37)	7(35)

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.006 （0.036 mg/m2）	0.02 （0.12 mg/m2）	0.06 （0.36 mg/m2）
骨化				
≥1 椎体と椎弓が接続した仙尾椎				
胎児数 (%)	50(37)	50(42)	43(36)	49(41)
母体数 (%)	18(90)	12(60)	12(63)	16(80)
指骨成分の骨化				
胎児数 (%)	5(4)	18(15)	7(6)	11(9)
母体数 (%)	3(15)	6(30)	4(21)	7(35)
尾椎体数の平均値	4.2	4.1	4.0	4.0
骨化遅延した胸骨分節の数				
0				
胎児数 (%)	74(55)	67(56)	67(56)	80(67)
母体数 (%)	18(90)	17(85)	19(100)	20(100)
1				
胎児数 (%)	46(34)	43(36)	37(31)	25(21)
母体数 (%)	16(80)	18(90)	15(79)	13(65)
2				
胎児数 (%)	14(10)	9(8)	15(13)	15(13)
母体数 (%)	9(45)	7(35)	9(47)	7(35)
> 2				
胎児数 (%)	1(1)	1(1)	1(1)	0
母体数 (%)	1(5)	1(5)	1(5)	0

13.2. ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験）

報告書表題: Intravenous Developmental Toxicity Study of Romidepsin in Rats

試験番号: ROMI-TOX-005

被験物質: ロミデプシン

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)

投与期間: 妊娠 6～17 日
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 21 日

開始時齢: 約 9 週齢

投与方法: 静脈内（ボーラス）

初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

溶媒/投与形態: 2% エタノール及び 98%生理食塩液

GLP: 適

特記事項: なし

無毒性量:

F_0 雌: <0.1 mg/kg

F_1 胎児: 0.1 mg/kg

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	0.2 （1.2 mg/m²）	0.5 （3.0 mg/m²）
母体:				
トキシコキネティクス:				
妊娠 17 日の AUC (ng･h/mL)	-	2.44	4.99	17.2
妊娠 17 日の C_{max} (ng/mL)	-	6.64	14.5	44.5
妊娠動物数	**24**	**21**	**21**	**25**
死亡又は安楽死動物数	**0**	**0**	**0**	**1**
流産又は全胚吸収母体数	**0**	**0**	**1**	**23**
一般状態				
膣周囲の赤色又は褐色物質	0	0	2	21**
運動失調	0	0	0	1
色素涙	0	0	0	2
自発運動の低下	0	0	0	3**
脱水、軽度	0	0	0	10**
脱水、中等度	0	0	0	5**
脱水、重度	0	0	0	1
円背位	0	0	0	17**
活動性の亢進	0	0	0	1
過呼吸	0	0	0	1
反応性の亢進	0	0	0	1
液状便又は軟便	0	0	0	1
糞量減少	0	0	0	1

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	0.2 （1.2 mg/m²）	0.5 （3.0 mg/m²）
一般状態				
耳の蒼白化	0	0	0	3**
四肢の蒼白化	0	0	0	3**
立毛	0	0	0	2
眼瞼下垂	0	0	0	2
尾の腫脹	0	0	0	6**
被毛の身づくろい減少	0	0	0	2
腹部被毛の尿汚染	0	0	0	1
異常発声	0	0	0	1
剖検				
腎臓				
白色隆起領域（片側又は両側）	0	0	0	3**
暗赤色の多発性斑状白色巣	0	0	0	1
腎臓				
形状異常	0	0	0	1
腎盂				
軽度から中等度の拡張	0	0	1	1
尿管				
中等度の拡張	0	0	0	1
体重 (g) 、妊娠 18 日 (%)[a]	345.4	-5.3**	-12.6**	-32.4**
摂餌量（絶対値、g/日）妊娠 6～18 日 (%)[a]	24.0	-20.8**	-32.5**	-47.1**
平均黄体数	15.3	14.0	14.4	15.0
平均着床数	13.8	13.5	13.7	13.8
平均着床前胚損失率 (%)	8.6	3.4	5.2	7.9

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	0.2 （1.2 mg/m²）	0.5 （3.0 mg/m²）
同腹児:				
評価同腹児数	24	21	20	24
生存胎児数	322	266	240	9
平均吸収胚数	0.4	0.8	1.7	13.4**
同腹児死亡胎児数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率 (%)	2.8	6.5	14.1	97.5**
平均胎児体重 (g)	5.61	5.29**	4.49**	4.10**
生存雄胎児/腹 (%)	43.9	44.5	56.9**	44.4
胎児の異常:				
外表異常				
眼: 眼球突出の抑制				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)**
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)**
身体: 腹壁破裂				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
前及び/又は後肢: 捻転				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (20.0)**	0 (0.0)
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)**	0 (0.0)
内臓異常				
眼: 網膜皺壁				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)**	1 (100.0)**
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)**	2 (50.0) **
血管: 腕頭動脈欠損				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
血管: 大動脈弓離断				
母体数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
胎児数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

投与量（mg/kg）	0 （対照）	0.1 （0.6 mg/m²）	0.2 （1.2 mg/m²）	0.5 （3.0 mg/m²）
胎児の異常:				
骨格異常				
骨化遅延				
尾椎				
平均骨化部位数/胎児/腹	7.51	7.30	6.73**	7.80
後肢中足骨				
平均骨化部位数/胎児/腹	4.91	4.87	4.52**	4.40*
後肢趾骨				
平均骨化部位数/胎児/腹	6.27	5.80	5.08**	5.20
肋骨（対）				
平均骨化部位数/胎児/腹	13.04	13.18**	13.06	13.40**
影響のみられた胎児（同腹児）の合計数	6	4	8	1

[a]　投与期間終了時又は投与期間終了時まで。対照群は群平均値を示した。 投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
* 溶媒対照群の値と比べて有意差あり（p≤0.05）。
** 溶媒対照の値と比べて有意差あり（p≤0.01）。

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

該当なし

15. 新生児を用いた試験

該当なし

16. 局所刺激性試験

16.1. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ウサギ/ニュージーランド白色	局所（水で湿らせた半閉塞パッチ下で体幹背部に 4 時間塗布）	ロミデプシン 0 g 0.5 g	雄 1	曝露後のいずれの時点（1、24、48 及び 72 時間後）でも紅斑はみられなかった。 ウサギ皮膚への刺激性はないと考えられた。	[redacted]25564

16.2. 局所リンパ節試験（LLNA）

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
マウス/CBA/Ca	毎日局所投与×3 日間 （耳の背側、25 µL）	0 %（溶媒: アセトン及びオリーブ油 4:1 v/v） ロミデプシン 0.025 % 0.05 % 0.1 % 0.25 % 1 % 2.5 % 5 %	雌 5 （2-0 mg/kg 群）	最初に投与した 1、2.5 及び 5%群; 重度の一般状態所見のため全例を屠殺した。対照群を含む別の群を追加した。 マウスに対する感作性があると考えられた。 特に 0.025～0.1%の濃度で用量反応がみられた。	[redacted]25565

17. その他の毒性試験

17.1. 不純物の毒性試験

17.1.1. 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	単回投与。ただし第 3 群の雌雄各 2 例は 7 日間隔で 2 回投与	t-ブチルアルコール 0.5、 5.0、 50.0	第 1 群: 雄 1 及び雌 2 第 2 群: 雄 2 及び雌 1 第 3 群: 雄 3 及び雌 3	特記すべき所見なし	ROMI-TOX-001

17.1.2. 反復投与毒性試験

報告書表題: A 15-day Intravenous Injection Toxicity Study of tert-Butyl Alcohol in the Albino Rat
試験番号: ROMI-TOX-002
被験物質: t-ブチルアルコール
動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)
投与期間: 15 日間に週 1 回×3 回投与
開始時齢: 7～8 週齢
投与後期間: 適用せず
GLP: 適
初回投与日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法: 静脈内ボーラス 投与
特記事項: なし
溶媒/投与形態: 0.9%生理食塩液
無毒性量: 50 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		5		50		500	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
特記すべき所見:[a]								
死亡又は安楽死動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態								
活動性低下	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
異常歩行	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
協調障害	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
側臥位	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
筋緊張の低下	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
尾の腫脹	-	P	-	-	-	P	**P**	**P**
衰弱	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
呼吸数増加/減少	-	-	-	-	-	-	**P**	**P**
部分閉眼	-	-	-	-	-	-	P	P
赤色尿	-	-	-	-	-	-	P	P
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
赤血球数 (10^6/μL)	7.789	7.826	-	-	-	-	7.041***	6.995***
HGB (g/dL)	14.97	14.74	-	-	-	-	13.57***	13.33***
HCT (%)	44.79	42.93	-	-	-	-	41.03**	39.36***
網状赤血球 (%)	2.46	1.82	-	-	-	-	3.13	2.54**
白血球数 (10^3/μL)	8.529	5.326	-	-	-	-	10.107	7.106
好中球数 (10^3/μL)	0.906	0.738	-	-	-	-	2.022	1.484**
単球数 (10^3/μL)	0.118	0.105	-	-	-	-	0.259*	0.203**

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		5		50		500	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
血清生化学的検査								
AST (U/L)	123.2	118.5	-	-	-	-	171.0**	202.4**
ALT (U/L)	31.4	28.6	-	-	-	-	45.7	51.8
CHOL (mg/dL)	55.6	66.9	-	-	-	-	71.5*	75.9
カリウム (mmol/L)	4.906	-	-	-	-	-	5.395*	-
A/G 比	2.140	2.439	-	-	-	-	1.765**	1.851***
尿検査								
尿量 (mL)	3.26	3.08	4.90	4.26	4.50	3.60	5.58**	5.13*
比重	1.0615	1.0518	1.0522*	1.0465	1.0541	1.0495	1.0495**	1.0376**
器官重量 [b]								
肝臓								
絶対値 (%)	10.4659 g	6.1751 g	-	-	-	-	10.4	12.3**
体重比	2.8990 g	2.9937 g	-	-	-	-	9.3**	8.0*
脳重量比	506.3433 g	327.1229 g	-	-	-	-	8.3	12.4**
副腎								
絶対値 (%)	-	0.0615 g	-	-	-	-	-	18.6**
体重比	-	0.0298 g	-	-	-	-	-	14.3*
脳重量比	-	3.2514 g	-	-	-	-	-	19.0**
剖検								
投与部位（尾）								
暗色領域	-	-	-	-	-	-	2	3
暗退色化	-	-	-	-	-	-	4	3
痂皮	-	-	-	-	-	-	2	1
潰瘍形成	-	-	-	-	-	-	3	2
屈曲	-	-	-	-	-	-	-	1
リンパ節 （膝窩）								
腫大	-	-	-	-	-	-	3	3
暗色領域	-	-	-	-	-	-	1	-
暗退色化	-	-	-	-	-	-	2	-
膀胱								
肥厚	-	-	-	2	-	-	-	1

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		5		50		500	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
病理組織学的検査								
投与部位								
炎症								
軽微	-	1	1	-	2	2	4	5
軽度	1	1	-	-	1	-	3	3
中等度	-	-	-	-	-	-	1	2
出血								
軽微	-	1	5	-	1	1	3	2
軽度	-	2	-	-	-	-	-	2
中等度	-	-	-	-	-	-	4	3
血栓形成								
軽微	-	-	-	-	-	-	-	4
軽度	-	-	-	-	-	-	4	3
中等度	-	-	-	-	-	-	3	1
有棘層肥厚								
軽微	-	-	-	-	-	-	1	-
軽度	-	-	-	-	-	-	1	-
潰瘍形成								
軽度	-	-	-	-	-	-	-	1
中等度	-	-	-	-	-	-	2	-
強度	-	-	-	-	-	-	1	2
変性/再生、筋繊維								
軽微	-	-	-	-	-	-	-	2
軽度	-	-	-	-	-	-	1	-
中等度	-	-	-	-	-	-	2	2
増殖、骨膜								
軽微	-	-	-	-	-	-	-	1
軽度	-	-	-	-	-	-	-	1
リンパ節（膝窩）								
過形成、リンパ球								
軽微	-	-	-	-	-	-	3	1
軽度	-	-	-	-	-	-	-	2
赤血球増加/出血、静脈洞								
軽微	-	-	-	-	-	-	3	1

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		5		50		500	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
病理組織学的検査								
腎臓								
過形成、移行細胞								
軽微	-	-	-	2	-	1	-	2
炎症、腎盂								
軽微	-	-	-	1	-	-	-	2
軽度	-	-	-	1	-	1	-	-
硝子滴、尿細管								
軽微	1	-	-	-	1	-	6	-
軽度	-	-	-	-	-	-	1	-
膀胱								
過形成、移行細胞								
軽微	-	-	-	-	-	1	-	1
軽度	-	-	-	2	-	1	-	1
炎症								
軽微	-	-	-	-	-	-	-	1
軽度	-	-	-	2	-	2	-	1

P = あり、- = 特記すべき所見なしあるいは該当データなし、 ANOVA 及び Dunnett's 検定で *p < 0.05、**p<0.01、 ***p<0.001

[a] 投与に関連する所見のみを詳細に記録した。毒性学的に重大/有害な所見は太字で示した。

[b] 対照群は群平均値を示した。投与群は対象群との差を%で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

17.2.その他の試験

17.2.1. ラットを用いた単回経口投与試験（アップダウン法）

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ラット/ Crl: CD(SD)	強制経口（80% プロピレングリコール及び 20%エタノールに溶解し生理食塩液 で 1:9 [v:v] に希釈）	単回投与	ロミデプシン 17.5 55 175 550 （それぞれ 105、 330、 1050、 3300 mg/m^2） 容量: 5 mL/kg	雌 1 （17.5、550） 雌 2 （55、175）	175 及び 550 mg/kg 群の全例並びに 55 mg/kg 群の 1 例が試験終了前に死亡した。変化は用量依存的であり、用量の増加とともに頻度及び重症度が増加した。変化は投与後数時間以内に発現し、2～3 日後に増加した。振戦、歩行失調、円背位、行動抑制、眼及び鼻からの赤色分泌物、軟便、立毛、泌尿生殖器周囲の濡れ、扱い時の攻撃性、↑活動性、削痩、腹部腫脹、外観の蒼白化、触診時の体温低下及び四肢の青色化がみられた。17.5 mg/kg 群では、一時的な体重増加の後に体重減少がみられた。体重減少は途中死亡例でもみられた。 剖検所見は用量とともに重症度が増加したが、17.5 mg/kg 群では所見がみられなかった。皮膚の汚れ又は暗色化、削痩、肝臓の暗色化、膵臓の暗色化、脾臓の小型化、全身の自己分解（死亡発見例）、腸の赤色化、腺胃の膨張及び赤色化、非腺胃部に多数の蒼白化巣、副腎の暗色化及び腫大、心臓の暗色化、肺の暗色化、脳の赤色化、下垂体の暗色化、盲腸の小型化がみられた。 最大非致死用量 = 17.5 mg/kg 推定 LD_{50} = 55 mg/kg	[redacted] 25566

17.2.2. マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
マウス/ CD2F1	静脈内（エタノール及びプロピレングリコール 1:4 [v/v]を生理食塩液で希釈）ボーラス	週 1 又は 2 回、4 週間	ロミデプシン 0（溶媒; 週 2 回のみ）3.6 5.3 8.0（それぞれ 10.8、 15.9、 24.0 mg/m^2）容量: 10 mL/kg	雄 10	死亡: 週 1 回 8.0 mg/kg 群の 4 例（Day 4 及び Day 15 に各 2 例）及び週 2 回 8.0 mg/kg 群の 2 例（Day 20）。 一般状態: 投薬全群で所見がみられ、週 2 回投与群で発現率が高かった。一般に用量依存でスケジュール依存であった。下痢、円背及び/又は削痩、尾の変化（壊死、鱗屑、ただれ及び/又は腫脹）、皮膚の腐肉形成、脱毛及び体重減少又は体重増加量の低値 （用量依存性）。大部分の所見は投与部位に関連した。 血液学的検査: 全群で変化が認められたが用量依存性はなかった。↓RBC、↓HGB、↓HCT、↑MCV、↑MCH、↓MCHC、↑血小板数、↑網状赤血球数、↑有核赤血球数（用量依存性）、↑WBC、↑好中球数。 血液生化学的検査: ↑AST、↓総タンパク（用量依存性）。 回復用動物の所見は、週 2 回 8.0 mg/kg 群の↑血小板数（Day 50）のみであった。 NOAEL　<3.6 mg/kg	[redacted]653-6464-LXXXIX

17.2.3. ヌードマウスを用いた反復投与毒性試験（循環器毒性）

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
マウス/NCr-nude（無胸腺）	静脈内又は腹腔内（脱イオン水又は 25% PEG 400 含有脱イオン水）	4 日ごと 3 回又は毎日 5 回若しくは 3 時間ごと 8 回を 4 日ごとに 3 回	ロミデプシン 0、 2.4、 3.6、 5.3、 8（4 日ごと 3 回 IV） 0、 0.64、 0.96、 1.44、 2.16（毎日 5 回 IV） 0、 1.6、 2.4、 3.6、 5.3（4 日ごと 3 回 IP） 0、 0.2、 0.3、 0.45、 0.66（3 時間ごと 8 回を 4 日ごとに 3 回 IP）	雌 5/用量	投与レジメン（IV:Q4D×3, IV:QD×5,IP:Q4D×3）で心病変がみられた。心病変は次の 2 種類があった: 心筋毛細血管などの血管における顆粒球数増加からなる好中球浸潤、また、通常は線維芽細胞がわずかに混合した顆粒球に富む細胞滲出液の血管外病巣を特徴とする慢性限局性炎症。第二の病変は心毒性であると解釈した。これらの所見は感染性病原体の存在により生じたと思われる。感染性病原体がこれらの病変の原因に関与したか否かは不明であった。 本試験のその他の所見は、ほかの毒性試験に一致した。	[redacted]1145-6464-LXXX

17.2.4. In vitro 心毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ラット/F344 及び SD（新生児） イヌ/ビーグル（幼犬） ヒト（胎児 SV_{40} 形質転換細胞株 [W1]）	In vitro	-	ロミデプシン 0 ,0.1,1,10 及び 100 µM ミノキシジル: 0 ,0.1,1, 10 及び 100 µM ドキソルビシン: 0, 0.001, 0.01, 0.1,1 及び 10 µM	-	投与 24、48 及び 72 時間後における MTT の変色及び乳酸脱水素酵素の放出から、心筋細胞の生存を評価した。検討した 3 種すべてにおいて、環状ペプチド（ロミデプシン）によりドキソルビシンよりも強い細胞毒性作用及び LDH 濃度の上昇が認められた。	[redacted]362-8000-XLI

17.2.5. In vitro 骨髄毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
マウス/CD2F$_1$（雄） イヌ/ビーグル ヒト	In vitro CFU-GM 前駆細胞	-	ロミデプシン 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 3.0 及び 10 nM アミドチミジン 1 及び 10 μM	-	ヒト骨髄に対する IC_{50} は 0.03 nM であった。骨髄毒性は種依存性であり、ヒトで最も感受性が高かった。毒性は、異なる骨髄試料間で不均一であった。データから、in vivo 骨髄毒性評価の動物モデルにはイヌが適していることが示唆された。	[redacted]

17.3.未成熟雌ラットを用いた子宮への影響試験

報告書表題: Intravenous Uterotrophic Assay of Romidepsin in Immature Female Rats
試験番号: ROMI-TOX-003
被験物質: ロミデプシン
動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)
投与期間: 3 日間（生後 19～21 日）
開始時齢: 19 日齢
投与後期間: なし
初回投与日: パート A: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
パート B: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法: 静脈内
溶媒/投与形態: 2% エタノール、98%生理食塩液
GLP: 適
特記事項: パート B では陽性対照としてエチニルエストラジオールを投与した。
無毒性量: 0.4 mg/kg/日

パート A（用量設定）

投与量（mg/kg/日）	0.05	0.1	0.2	0.4
動物数	雌 2	雌 2	雌 2	雌 2
特記すべき所見:				
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0
体重	42.8 g	43.8	41.8	40.7
累積体重増加率	+4.7 g	＋4.4	+3.2	＋0.4
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-

パート B（本試験）

投与量（mg/kg/日）	0	0.1	0.4	5[b]
実際の 1 日平均投与量（mg/kg/日）[c]	-	0.120	0.462	-
動物数	雌 10	雌 10	雌 10	雌 10
特記すべき所見:				
死亡又は安楽死動物数	0	0	0	0
体重 (%)[a]	40.8 g	-10.3*	-12.5**	-2.5[e]
累積体重増加率(%)[a]	+10.1 g	-24.8	-43.6	-8.9[e]
一般状態	-	-	-	-
器官重量				
絶対値 (%)[d]				
内腔液を含む子宮（頸部を含む）重量	0.035 g	-	-	+357**[e]
内腔液を除いた子宮（頸部を含む）重量	0.031 g	-	-	-223**[e]
卵巣（卵管を含む）	0.023 g	-13.0	-34.8**	+8.7[e]

パート B（本試験）				
投与量（mg/kg/日）	**0**	**0.1**	**0.4**	**5**[b]
実際の 1 日平均投与量（mg/kg/日）[c]	**-**	**0.120**	**0.462**	**-**
動物数	**雌 10**	**雌 10**	**雌 10**	**雌 10**
剖検時体重に対する相対値 (%)[d]				
内腔液を含む子宮（頸部を含む）重量	0.088	-	-	+358**[e]
内腔液を除いた子宮（頸部を含む）重量	0.076	-	-	+233**[e]
卵巣（卵管を含む）	0.056	-5.4	-25.0**	+8.9[e]
膣開口	+	+	+	+
剖検所見	-	-	-	-

[a] 剖検日。対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
[b] エチニルエストラジオール（µg/kg/日）を 1 日 2 回経口投与。
[c] ロミデプシン投与液の分析値は、それぞれの目標濃度の-13.5%～+45.0%にあった。
[d] 対照群は群平均値を示した。投薬群は対照群からの変化率を示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
[e] エチニルエストラジオールのデータは情報提供のみを目的として示した。 - = 特記すべき所見なしあるいは該当データなし、 + = 膣開口。