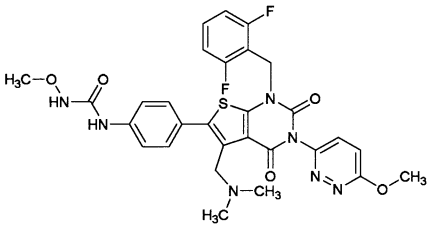
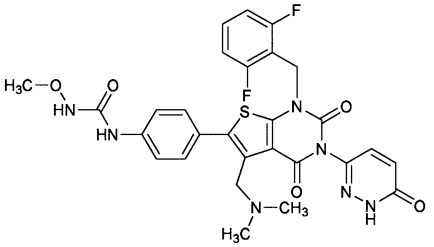
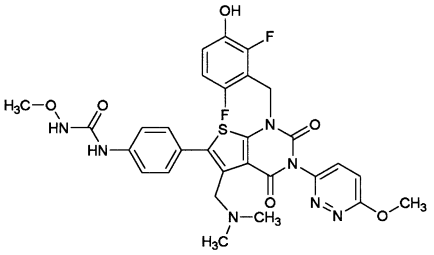
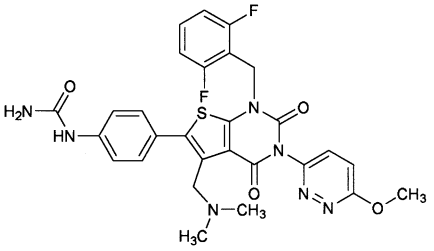
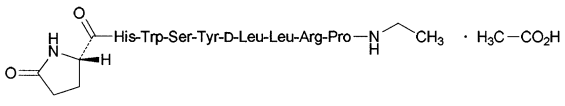
目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 6
2.4.1 非臨床試験計画概略 6
2.4.1.1 薬理試験 6
2.4.1.2 薬物動態試験 6
2.4.1.3 毒性試験 6
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.3.1 心血管系に及ぼす影響 7
2.4.2.3.2 中枢神経系に及ぼす影響 7
2.4.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響 8
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 吸収 8
2.4.3.2 分布 8
2.4.3.3 代謝 9
2.4.3.4 排泄 9
2.4.3.5 薬物動態的相互作用 10
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 11
2.4.4.2.1 マウス 11
2.4.4.2.2 ラット 11
2.4.4.2.3 サル 12
2.4.4.3 遺伝毒性試験 13
2.4.4.4 がん原性試験 13
2.4.4.4.1 マウス 13
2.4.4.4.2 ラット 13
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 13
2.4.4.6 その他の毒性試験 13
2.4.4.6.1 不純物の毒性試験 13
2.4.4.6.2 リン脂質症（PLD）のバイオマーカーに関する試験 14
2.4.4.6.3 光毒性試験 14
2.4.5 総括及び結論 15
2.4.5.1 薬理試験 15
2.4.5.2 薬物動態試験 15
2.4.5.3 毒性試験 17

2.4.6 参考文献一覧 17

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリックス		原薬
Metabolite-A	—		代謝物
Metabolite-B	—		代謝物
Metabolite-C	—		代謝物
TAP-144	leuprorelin リュープロレリン酢酸塩		TAP-144

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AGP	α_1-acid glycoprotein〔α_1-酸性糖蛋白質〕
ALP	Alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
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 plasma concentration-time curve〔血漿中濃度-時間曲線下面積〕
AUC(0-t)	0 から t 時間までの AUC〔－〕
BA	Bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
BCRP	Breast cancer resistance protein〔－〕
BID	1 日 2 回
BSA	Bovine serum albumin〔ウシ血清アルブミン〕
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株
CHL	Chinese hamster lung〔チャイニーズハムスター肺〕
CHO	Chinese Hamster Ovary〔－〕
CK	Creatine kinase〔クレアチンキナーゼ〕
Cmax	Maximum plasma drug concentration〔最高血漿中濃度〕
CP	Cyclophosphamide〔シクロホスファミド〕
CV	cardiovascular〔－〕
CYP	Cytochrome P450〔チトクローム P450〕
di-22:6-BMP	di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol)phosphate〔－〕
DMFA	N, N-dimethylformamide〔N, N-ジメチルホルムアミド〕
DMSO	Dimethyl sulfoxide〔ジメチルスルホキシド〕
DNA	Deoxyribonucleic acid〔デオキシリボ核酸〕
F	Female〔雌〕
FBS	Fetal-bovine serum〔ウシ胎仔血清〕
FSH	Follicle-stimulating hormone〔卵胞刺激ホルモン〕
GD	Gestation Day〔妊娠日数〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準〕
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone〔性腺刺激ホルモン放出ホルモン〕
HCT	Hematocrit〔ヘマトクリット〕
HEK	Human embryonic kidney〔－〕
hERG	Human ether-a-go-go related gene〔ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子〕
HGB	Hemoglobin〔ヘモグロビン〕
HPG	Hypothalamic-pituitary-gonadal〔視床下部-下垂体-性腺〕
HPLC	High performance liquid chromatography〔高速液体クロマトグラフィー〕
HPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase〔ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ〕
HSA	Human serum albumin〔ヒト血清アルブミン〕
IC_{50} 値	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition〔－〕
IC_{90} 値	Concentration resulting in 90% of the maximum inhibition〔－〕
IV	Intravenous〔静脈内〕
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry〔液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析〕
LH	Luteinizing hormone〔黄体形成ホルモン〕
LSC	Liquid scintillation counter〔液体シンチレーションカウンター〕

M	Male〔雄〕
MATE	Multidrug and toxin extrusion〔－〕
MC	Methylcellulose〔メチルセルロース〕
[redacted]	[redacted]〔－〕
MMC	Mytomycin C〔マイトマイシン C〕
MNPCE	Micronucleated Polychromatic erythrocyte〔小核を有する多染性赤血球〕
mRNA	Messenger ribonucleic acid〔メッセンジャーリボ核酸〕
MTD	Maximum tolerated dose〔最大耐量〕
NA	Not appricable〔該当せず〕
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate〔還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸〕
NK	Neurokinin〔ニューロキニン〕
NMR	Nuclear magnetic resonance〔核磁気共鳴〕
NOEL	No observed effect level〔無影響量〕
NR	Neutral red〔ニュートラルレッド〕
NRU	Neutral red uptake〔ニュートラルレッド取り込み〕
OAT	Organic anion transporter〔－〕
OATP	Organic anion transporting polypeptide〔－〕
OCT	Organic cation transporter〔－〕
OVX	Ovariectomized〔－〕
P_{app}	Apparent permeability coefficient〔見かけの透過係数〕
PCE	Polychromatic erythrocyte〔多染性赤血球〕
PDE	Permitted daily exposure〔1 日許容曝露量〕
PEG	Polyethylene glycol〔ポリエチレングリコール〕
pfu	Plaque forming unit〔プラーク形成単位〕
P-gp	P-glycoprotein〔P-糖蛋白質〕
PIF	Photo-irritation-factor〔光毒性係数〕
PLD	Phospholipidosis〔リン脂質症〕
PO	Per os〔経口〕
RBC	Red blood cell〔赤血球〕
SD	Sprague-Dawley〔－〕
T1/2	Half-life〔半減期〕
Tmax	Time to reach Cmax〔最高血漿中濃度到達時間〕
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid〔－〕
UDS	Unscheduled DNA synthesis〔不定期 DNA 合成〕
UVA	Ultraviolet A〔紫外線 A 波〕

2.4 非臨床試験の概括評価

TAK-385 の非臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）によって定められたガイドラインに従って実施され、主要な安全性試験については医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に関する省令を遵守し実施された。

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 薬理試験

In vitro で、ヒト GnRH 受容体に対する TAK-385 の親和性を検討した。また、サル又はヒト GnRH 受容体を発現した Chinese Hamster Ovary（CHO）細胞で、TAK-385 の GnRH 受容体拮抗活性を検討した。*In vivo* で、TAK-385 の経口投与による去勢カニクイザルの血中 LH 濃度への影響を検討した。また、ヒト GnRH 受容体を発現する遺伝子改変マウス（ヒト GnRH 受容体ノックインマウス）の生殖器重量へ及ぼす影響を検討した。副次的薬理試験として、134 の重要な生理学的機能を持つ受容体、チャネル、およびトランスポーターなどの分子に対する TAK-385 の作用を検討した。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。

2.4.1.2 薬物動態試験

TAK-385 又は放射能で標識した TAK-385（[^{14}C]TAK-385）を用いて、TAK-385 の吸収、分布、代謝及び排泄を調べた。

吸収に関しては、ラット及びサルを用い、TAK-385 のバイオアベイラビリティ（BA）を算出した。また、ラットでの吸収経路を検討した。さらに、Caco-2 細胞を用いて *in vitro* での膜透過性を調べた。分布に関しては、ラットを用いた組織分布性、胎盤、胎児への移行性を調べた。また、血漿蛋白結合率は *in vitro* で、血球移行率は *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。代謝に関しては、ラット及びサルを用い、血漿及び排泄物中の代謝物組成を検討した。さらに、*in vitro* で肝ミクロソーム又はヒトチトクローム P450（CYP）分子種発現ミクロソームを用いた代謝試験を実施した。また、ヒト肝ミクロソーム又はヒト初代肝細胞を用いて、CYP 分子種に対する阻害作用又は誘導作用を調べた。排泄に関しては、ラット及びサルを用いて尿、糞への排泄を、また、ラットを用い胆汁、呼気中への排泄及び乳汁移行を検討した。薬物動態学的相互作用に関しては、ヒト血漿を用いて血漿蛋白結合を介した相互作用を調べた。ヒト organic anion transporting polypeptide（OATP）発現細胞を用いて TAK-385 の取込みを、また、各種トランスポーター発現細胞を用いて各トランスポーターに対する TAK-385 の阻害作用を検討した。

2.4.1.3 毒性試験

TAK-385 の安全性について、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いた単回又は反復投与毒性試験の他、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット及びマウスを用いた 24 ヵ月間がん原性試験、ラット及びウサギを用いた受胎能、胚・胎児発生、又は出生前後の発生及び母体の機能に関する試験、光毒性試験、リン脂質症（PLD）のバイオマーカーに関する試験、並びに不純物の遺伝毒性試験を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

In vitro で、ヒト GnRH 受容体に対する TAK-385 の親和性は GnRH に比べて約 260 倍強力であった。また、TAK-385 はサルまたはヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞で、GnRH 誘発[^{3}H]アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制することが示された。*In vivo* で、1 mg/kg 以上の用量の TAK-385 の経口投与により去勢カニクイザルの視床下部－下垂体経路が抑制された。また、ヒト GnRH 受容体ノックインマウスに TAK-385 を投与すると雌雄で生殖器重量の低下が見られたことから、TAK-385 が血中のエストラジオールやテストステロンのレベルを抑制することが示唆された。別の試験で、ヒト GnRH 受容体ノックインマウスにおける TAK-385 休薬後の性腺機能の回復は雌雄とも 14 日から 28 日以内に認められた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

重要な生理学的機能を持つ 134 の受容体、チャネル、及びトランスポーターなどの分子に対する TAK-385 の作用を酵素－放射性標識リガンド結合試験によって評価した。10 μmol/L でタキキニン NK_2 受容体に対して結合が認められた（55%の阻害）。その他の標的に対しては強い結合は認められなかった。IC_{50} 値に基づくと、TAK-385 のタキキニン NK_2 受容体に対する相対結合親和性は GnRH 受容体に対する親和性に比べて約 83,000 倍弱い。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 心血管系に及ぼす影響

Human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネルを安定発現させた HEK293 細胞において、TAK-385 は 3 μg/mL 以上で hERG 電流に対する阻害作用を示した（IC_{50}=9.7 μg/mL）。なお、閉経前女性に TAK-385 40 mg を 1 日 1 回食事前、14 日間投与したときの Cmax の平均値は約 21.0 ng/mL であり（5.3.3.1-1）、これは hERG 阻害に対する IC_{50} の約 462 分の 1 であった。

無麻酔・自由行動下の雄性カニクイザルのテレメトリー試験において、TAK-385 30、100 又は 300 mg/kg の単回投与が心拍数、血圧及び心電図パラメータに及ぼす影響を検討した。拡張期／収縮期／平均血圧、心拍数、PR 間隔及び QRS 幅には、いずれの投与量のいずれの評価時点でも TAK-385 に起因する変化は認められなかった。100 及び 300 mg/kg 群では、投与 4 及び 8 時間後に QT 及び QTc 間隔の延長が認められたが、30 mg/kg 群では異常はみられなかった（4 週間サル毒性試験の雄 20 mg/kg 初回投与時の曝露量に基づき、30 mg/kg 投与時の Cmax 推定値は 1225.2 ng/mL）。なお、ヒト QT 評価試験で TAK-385 を 360 mg までの用量で投与したとき（Cmax≈253 ng/mL）、QT 間隔の延長は認められなかった（5.3.3.1-2）。

2.4.2.3.2 中枢神経系に及ぼす影響

無麻酔・自由行動下の雄性[redacted]SD[redacted]ラットに TAK-385 を最高 2000 mg/kg まで単回経口投与したとき、中枢神経系への影響は認められなかった（4 週間ラット毒性試験の初回投与後の曝露量に基づき、2000 mg/kg 投与時の雄での Cmax は 7544 ng/mL）。

2.4.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響

無麻酔・自由行動下の雄性[redacted]SD[redacted]ラットにTAK-385を単回経口投与したとき、TAK-385は2000 mg/kgまで、呼吸数、一回換気量、分時換気量及びenhanced pause（Penh、気道収縮の指標）に明らかな作用を示さなかった（4週間ラット毒性試験の初回投与後の曝露量に基づき、2000 mg/kg投与時の雄でのCmaxは7544 ng/mL）。

2.4.3 薬物動態試験

TAK-385又は[^{14}C]TAK-385を用いた非臨床薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で使用したラット及びサルを用いて実施した。非臨床薬物動態試験ではいずれの動物種も特に断らない限り雄性とし、絶食下で単回投与した。

2.4.3.1 吸収

TAK-385をラットに5 mg/kgの用量で経口投与したときのTAK-385の血漿中濃度は、投与後2.7時間で最高血漿中濃度（Cmax）である16.3 ng/mLに達し、その後は2.1時間の半減期（T1/2）で低下した。TAK-385をサルに1 mg/kgの用量で経口投与したときのTAK-385の血漿中濃度は投与後2.0時間でCmaxである3.7 ng/mLに達し、その後は5.6時間のT1/2で低下した。ラット及びサルのBAはそれぞれ9.0%及び6.9%であった。サルでの飽食下投与時のTAK-385のCmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積〔AUC(0-48)〕は絶食下と比較して低かった。

吸収部位、門脈吸収及びリンパ吸収を検討した結果、ラットに経口投与されたTAK-385は、小腸から主に未変化体として門脈経由で吸収されると考えられた。

TAK-385をラットに5～30 mg/kgの用量で、サルに1～20 mg/kgの用量で経口投与したときのTAK-385の血漿中濃度は、投与量比を超えた上昇が認められた。また、ラットに0.5～10 mg/kgの用量で静脈内投与したときのTAK-385の血漿中濃度も投与量比を超えた上昇が認められた。

Caco-2細胞を用いた検討から、TAK-385はP-糖蛋白質（P-gp）の基質となり、breast cancer resistance protein（BCRP）の基質とはならないと考えられた。また、TAK-385の膜透過性は中程度と考えられた。TAK-385をラットに1日1回28日間反復経口投与したときのCmax及びAUC(0-24)については、投与日数による顕著な変化はなかった。以上のことから、当該用量では反復投与によりTAK-385が顕著に蓄積する可能性は低いと考えられた。

2.4.3.2 分布

[^{14}C]TAK-385を雄性ラットに経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織で投与後4時間又は8時間で最大値に達した。投与後4時間での放射能濃度は肝臓で最も高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高かった。[^{14}C]TAK-385を雌性ラットに経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織で投与後4時間に最大値に達した。投与後4時間での放射能濃度は腸壁で最も高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高かった。各組織内の放射能は雌雄いずれのラットでも投与後168時間までにほぼ消失し、TAK-385及びその由来成分は組織への残留性を有さないと考えられた。同様の結果が[^{14}C]TAK-385をラットに経口投与した後の全身オートラジオグラフィーからも確認された。

また、有色ラットを用いたメラニン含有組織中の放射能濃度の検討から、TAK-385 及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。

In vitro 試験でのラット、マウス、サル及びヒト血漿中[^{14}C]TAK-385 の蛋白結合率はそれぞれ 73.6%～76.3%、80.1%～83.2%、56.6%～59.1%及び 68.2%～70.8%であった。また、TAK-385 はヒト血漿中でヒト血清アルブミン（HSA）及び α_1-酸性糖蛋白質（AGP）に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された。

In vitro 試験でのラット、サル及びヒトの血球移行率はそれぞれ 45.3%～48.7%、57.4%～58.5%及び 45.9%～50.8%であり、検討した濃度範囲では血球移行に濃度依存性はほとんど認められなかった。また、*in vivo* 試験でのラット及びサルの TAK-385 由来成分の血球移行率は、それぞれ 41.4%～61.3%及び 23.4%～38.5%であった。

妊娠ラットに[^{14}C]TAK-385 を経口投与したときの放射能移行を調べた結果、TAK-385 及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行すると考えられた。

2.4.3.3 代謝

TAK-385 は動物で Metabolite-A、Metabolite-B、Metabolite-C 及びその他の成分に代謝された。[^{14}C]TAK-385 を経口投与したときのラット及びサル血漿中主成分は、TAK-385 であった。また、いずれの動物でも血漿中の Metabolite-A、Metabolite-B 及び Metabolite-C の濃度は低かった。ラット及びサルともに主排泄経路である糞中には、Metabolite-C が多く認められた。また、ラット胆汁中には Metabolite-B が多く認められ、TAK-385 は少なかったことから、吸収された TAK-385 は主に代謝により体内から消失すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現ミクロソームを用いて[^{14}C]TAK-385 を代謝させた結果、TAK-385 は主に CYP3A4 により Metabolite-A に、CYP2C8 により Metabolite-B に代謝された。

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用（直接阻害作用）を調べた結果、TAK-385 は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。また、TAK-385 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト初代肝細胞を用いた試験では、TAK-385 による CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用が認められた。TAK-385 による CYP1A2 誘導作用は認められなかった。

2.4.3.4 排泄

[^{14}C]TAK-385 を経口投与したラット及びサルでの放射能の排泄は、それぞれ投与後 48 時間及び 96 時間までに終了し、主排泄経路は糞であった。[^{14}C]TAK-385 を胆管ろう形成ラットに経口投与した際の結果から、吸収された TAK-385 及びその由来成分は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。また、TAK-385 及びその由来成分の一部は乳汁への移行を介して排泄されると考えられた。

2.4.3.5 薬物動態的相互作用

ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン及びプロプラノロールについて、これらの薬剤の臨床有効血漿中濃度での血漿蛋白結合に与えるTAK-385の影響について*in vitro*で検討した。その結果、TAK-385はこれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に対してほとんど影響を与えないと考えられた。

OATP1B1及びOATP1B3発現細胞を用いた検討から、TAK-385はOATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示唆された。

Caco-2細胞を用いてTAK-385のP-gpに対する阻害効果を検討した。また、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3、Organic cation transporter（OCT）2、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1及びMATE2-Kの発現細胞を用いて、各トランスポーターに対するTAK-385の阻害効果を検討した。その結果、TAK-385はP-gp、BCRP、MATE1及びMATE2-Kの輸送活性を阻害し、P-gp、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対するIC_{50}値はそれぞれ61.2、24.9、10.9及び3.75 μmol/Lと算出された。その他のトランスポーターに対してTAK-385は阻害作用を示さなかった。

2.4.4 毒性試験

TAK-385の毒性を、包括的な一連の非臨床試験で評価した。マウス（最長13週間）、ラット（最長26週間）及びサル（最長39週間）を用いた単回又は反復投与毒性試験の他、一連の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験、ラット及びマウスを用いた24ヵ月間がん原性試験、ラット及びウサギを用いた受胎能、胚・胎児発生、又は出生前後の発生及び母体の機能に関する試験、光毒性試験、PLDのバイオマーカーに関する試験、並びに不純物の遺伝毒性試験を実施した。ヒト血漿中に総曝露量の10%を上回る代謝物が認められなかったことから、代謝物に関する毒性試験は実施しなかった。経口投与毒性試験で用いた媒体は、マウス及びラットの試験では0.5% (w/v)メチルセルロース溶液、サルの試験では6 mg/mLクエン酸溶液を含有する0.5% (w/v)メチルセルロース溶液であり、静脈内投与毒性試験で用いた媒体は、25% (v/v) *N,N*-ジメチルホルムアミド及び35% (v/v)ポリエチレングリコール400を含有する生理食塩液であった。AUC(0-24)及びCmaxは、マウス、ラット、ウサギ及びサルの試験で投与期間終了時に測定した値を記載した。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラットにおいて、単回経口投与ではTAK-385 2000 mg/kgまで良好な忍容性が認められ、投薬に起因する所見は糞量減少などの軽度の所見のみであった。単回静脈内投与では、ラットにおいて90 mg/kgでほぼ全例が投与直後に死亡し、30 mg/kgでは全例で腹臥位と自発運動の低下が認められたが、9 mg/kg群の忍容性は良好であった。

サルにおいても、TAK-385の単回経口投与では2000 mg/kgまで死亡例はなく、良好な忍容性が認められた。200 mg/kg以上でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）とクレアチニンキナーゼ活性の高値が認められた。600 mg/kg以上で嘔吐、好中球、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン量、尿素窒素及びクレアチニンの高値、リンパ球、カリウム及びクロライドの低値が認められた。これらの変化は2000 mg/kg投与の14日後には回復した。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

2.4.4.2.1 マウス

マウス 4 週間経口投与毒性試験（4 匹/性/群）では、TAK-385 0、60、200、600 又は 2000 mg/kg/日を投与した。また、各群に雌雄各 15 匹を追加し、トキシコキネティクス評価用とした。2000 mg/kg/日投与では尿細管上皮細胞の壊死と好塩基性尿細管の増加が認められた。この試験における無毒性量は 600 mg/kg/日〔雌雄を合算した Cmax= 18489 ng/mL、AUC(0-24)= 78409 ng·hr/mL〕であった。

マウス 13 週間経口投与毒性試験（10 匹/性/群）では、TAK-385 0、200、600 又は 2000 mg/kg/日を投与した。また、各群に雌雄各 23 匹を追加し、トキシコキネティクス評価用とした。2000 mg/kg/日投与で以下の所見が認められた：赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値（雄のみ）、脾臓重量の高値と脾臓の髄外造血亢進、胸骨及び大腿骨骨髄における顆粒球系造血細胞の増加、腎臓重量の低値と尿細管上皮細胞の壊死及び好塩基性尿細管の増加、盲腸（雌のみ）及び結腸の粘膜上皮細胞の過形成と炎症性細胞浸潤。無毒性量は 600 mg/kg/日〔雌雄を合算した Cmax= 23778 ng/mL、AUC(0-24)= 117851 ng·hr/mL〕であった。

2.4.4.2.2 ラット

ラット 2 週間経口投与予備毒性試験（4 匹/性/群）において、最高用量の 300 mg/kg まで死亡例はなかった。毒性所見は 100 mg/kg/日群の雄の半数及び 300 mg/kg/日群の雄全例に認められた精巣における泡沫細胞浸潤のみであった。この試験における無毒性量は雄では 30 mg/kg/日〔AUC(0-24)= 245 ng·hr/mL〕、雌では 300 mg/kg/日〔AUC(0-24)= 24324 ng·hr/mL〕であった。

ラット 4 週間経口投与毒性試験（10 匹/性/群）では、TAK-385 0、10、30、300 又は 2000 mg/kg/日を投与した。2000 mg/kg/日群の雄 8 匹と雌 5 匹が投与期間中に死亡した。300 mg/kg/日以上の群において以下の所見が認められた：血液学的検査における空胞化リンパ球率の高値、肺と精巣における泡沫細胞浸潤、尿細管上皮の空胞化、腸間膜リンパ節における核片貪食細胞の増加。2000 mg/kg/日群では、自発運動低下及び糞量減少、流涎、被毛汚染、体重増加量及び摂食量の低値、並びにハーダー腺、切歯、舌、心臓、肺、肝、消化管、泌尿系、生殖器、リンパ系組織、胃及び／又は骨格筋における細胞質内空胞化と泡沫細胞浸潤が認められた。電子顕微鏡観察により、副腎と心臓に認められた細胞質内空胞化は PLD であることが確認された。無毒性量は 30 mg/kg/日〔雌雄を合算した Cmax= 141 ng/mL、AUC(0-24)= 524 ng·hr/mL〕であった。

ラット 13 週間経口投与毒性試験（10 匹/性/群）では、TAK-385 0、30、100、300 又は 1000 mg/kg/日を投与した。1000 mg/kg/日群の雄 1 匹が投与 13 週目に死亡した。この動物では死亡前に、緩徐呼吸、自発運動の低下、混濁尿、及び体重と摂食量の低値が認められた。また、病理組織学的所見として諸器官・組織における空胞化と泡沫細胞浸潤が認められ、PLD が示唆された。1000 mg/kg/日群の生存例にも混濁尿と、より少数の器官・組織で PLD を示す病理組織学的所見が認められた。300 mg/kg/日以上の群では、肺と顎下リンパ節洞（雄のみ）において泡沫細胞浸潤が認められた。100 mg/kg/日以上の投与群では、精巣上体上皮における好酸性結晶物の沈着と精巣間質における泡沫細胞浸潤が認められた。無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日であった。30 mg/kg を投与した雄における Cmax 及び AUC(0-24)は、それ

ぞれ 117 ng/mL 及び 689 ng·hr/mL であった。100 mg/kg/日を投与したときの雌における Cmax 及び AUC(0-24)は、それぞれ 1355 ng/mL 及び 5195 ng·hr/mL であった。

ラット 26 週間経口投与毒性試験（15 匹/性/群）では、TAK-385 0、10、30、100 又は 300 mg/kg/日を投与した。100 mg/kg/日以上の群で精巣間質における泡沫細胞浸潤が、300 mg/kg/日群で混濁尿及び精巣上体上皮の好酸性結晶物の沈着が認められた。無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日を投与した雄における Cmax 及び AUC(0-24)は、それぞれ 247 ng/mL 及び 1653 ng·hr/mL であった。100 mg/kg/日を投与したときの雌における Cmax 及び AUC(0-24)は、それぞれ 1200 ng/mL 及び 6109 ng·hr/mL であった。

2.4.4.2.3 サル

サル 2 週間経口投与予備毒性試験（2 匹/性/群）では、100 mg/kg/日まで死亡例はなかった。40 mg/kg/日以上の群の雄と 100 mg/kg/日群の雌で、十二指腸や盲腸における泡沫細胞浸潤、又は胃の壁細胞の空胞化が認められた。また、100 mg/kg/日群では、肝臓の暗赤色化、ALT、AST、ロイシンアミノペプチダーゼ及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性の高値、胆汁栓、肝細胞の色素沈着及び単細胞壊死、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、小腸、大腸、舌下腺及び気管における泡沫細胞浸潤が認められた。この試験における無毒性量は雄で 20 mg/kg/日〔Cmax= 1140 ng/mL、AUC(0-24)= 7400 ng·hr/mL〕、雌で 40 mg/kg/日〔Cmax= 2770 ng/mL、AUC(0-24)= 19500 ng·hr/mL〕であった。

サル 4 週間経口投与毒性試験（3 匹/性/群）では、TAK-385 0、5、10、20 又は 100 mg/kg/日を投与した。10 mg/kg/日以上の群で、全身性 PLD を示唆する骨髄、胸腺、腸及びリンパ節における核片貪食細胞の増加、並びにリンパ節における泡沫細胞の増加が認められた。
20 mg/kg/日以上の群では、混濁尿、脾臓及び消化管における核片貪食細胞の増加、並びに胃の壁細胞の空胞化が認められた。100 mg/kg/日群では、ALT 及び AST の高値、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、並びに肝細胞及びクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められた。また、肺における泡沫細胞浸潤、膵腺房細胞の空胞化とチモーゲン顆粒の減少が認められた。視機能（網膜電図による検査）及び眼球の構造（検眼鏡検査及び病理組織学検査所見）に関しては、100 mg/kg/日まで異常は認められなかった。無毒性量は 5 mg/kg/日〔雌雄を合算した Cmax= 267 ng/mL、AUC(0-24)= 1109 ng·hr/mL〕であった。

サル 39 週間経口投与毒性試験（4 匹/性/群）では、TAK-385 0、1.5、5、15 又は 50 mg/kg/日を投与した。また、50 mg/kg/日群に雌雄各 4 匹を追加し、投与終了後 13 週間の休薬期間を設定して変化の回復性を評価した。5 mg/kg/日以上で、全身性 PLD を示唆する顎下及び腸間膜リンパ節のリンパ洞における泡沫細胞とリンパ濾胞における核片貪食細胞の増加及び胃の壁細胞の空胞化が、15 mg/kg/日以上では骨髄、脾臓の胚中心、顎下及び腸間膜リンパ節のリンパ濾胞、盲腸及び結腸における核片貪食細胞の増加が、50 mg/kg/日では十二指腸、回腸及び直腸におけるリンパ濾胞の核片貪食細胞の増加が認められた。また、15 mg/kg/日以上の雌ではアルカリホスファターゼ（ALP）の高値が、50 mg/kg/日では、AST、ALT、総コレステロール及びリン脂質の高値がみられ、肝臓の暗赤色化、胆汁栓及びクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められた。視機能及び眼球の病理組織学的検査では、いずれの群でも異常は認められなかった。13 週間の休薬期間終了時には、50 mg/kg/日群で認められた変化す

べてに回復又は回復傾向が認められた。この試験における無毒性量は 1.5 mg/kg/日〔雌雄を合算した Cmax= 53 ng/mL、AUC(0-24)= 227 ng·hr/mL〕であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

TAK-385 の遺伝毒性を細菌（*S typhimurium* 及び *E coli*）を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験で検討した。その結果、いずれの試験でも陰性であり、TAK-385 は遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.4.4.4 がん原性試験

2.4.4.4.1 マウス

雌雄マウスに TAK-385 0、10、30 及び 100 mg/kg/日を 24 ヵ月間経口投与し、がん原性を検討した結果、投薬に起因した腫瘍の発生は認められなかった。最大投与量の 100 mg/kg/日における投与第 53 週の平均 AUC(0-24)（雌雄合算）は 28117 ng·hr/mL であった。

2.4.4.4.2 ラット

雌雄ラットに TAK-385 0、10、30、200 及び 600 mg/kg/日を 24 ヵ月間経口投与し、がん原性を検討した結果、腫瘍の増加は認められなかった。最大投与量の 600 mg/kg/日における投与 52 週目の平均 AUC(0-24)（雌雄合算）は 83766 ng·hr/mL であった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

予備的に実施したラット 14 日間投与試験で、TAK-385 は 1000 mg/kg/日までの投与量で性周期に対して影響を及ぼさなかった。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、TAK-385 を最高 1000 mg/kg/日まで経口投与したが、雌雄ラットの生殖機能及びラットの初期胚発生への影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、TAK-385 は母動物の毒性量である 1000 mg/kg/日までの投与量で胚・胎児発生に対して影響を及ぼさなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、TAK-385 1000 mg/kg/日の経口投与により母動物が死亡、8 mg/kg/日以上で胚・胎児死亡が誘発され、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 200 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生への影響に対する無毒性量は 3 mg/kg/日であった。妊娠ウサギに対して 3 mg/kg/日を投与したときの Cmax 及び AUC(0-24)は、それぞれ 12.8 ng/mL 及び 25 ng·hr/mL であった。

ラットを用いた出生前後の発生及び母体の機能に関する試験では、TAK-385 は母動物の毒性量である 1000 mg/kg/日までの投与量で、母動物の着床から離乳までの生殖及び育児機能、並びに F_1 動物の出生から F_2 胚の着床までの発育への影響は認められなかった。

2.4.4.6 その他の毒性試験

2.4.4.6.1 不純物の毒性試験

TAK-385 原薬及び製剤中には、いくつかの類縁物質の存在が確認されたが、いずれの規格値も ICH Q3 における安全性確認の必要な閾値を超えていない（3.2.S.4.1-1）。これら類縁物

質（U-1～U-4 及び U-6）の化学構造を同定後、個々の物質について変異原性の潜在的リスクを評価するため、[redacted]と[redacted]により *in silico* 解析を実施した。これらの解析より、U-2 は変異原性の潜在的リスクを有することが示唆されたが、U-1、U-3、U-4 及び U-6 は陰性であることが示された。

U-2 の遺伝毒性を評価するため、ラット S9 mix を用いた Ames 試験、ヒト S9 mix を用いた Ames 試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ほ乳類細胞を用いた *in vitro* ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）前進遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、ラット小核試験を実施した。さらに、Muta™マウスの肝臓及び骨髄を用いた 4 週間経口投与による lacZ 遺伝子突然変異試験を実施した。

U-2 は薬物代謝酵素誘導剤処理ラット S9 mix 存在下で細菌に対する変異原性を示したが、ヒト S9 mix を使用した場合には変異原性を示さず、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及び HPRT 遺伝子突然変異試験では遺伝毒性は認められず、*in vivo* におけるラット小核試験、ラット肝 UDS 試験及び Muta™マウス遺伝子突然変異試験では、それぞれ U-2 の最大耐量（MTD）まで投与した場合でも陰性であった。さらに、2 年間投与のがん原性試験で U-2 を[redacted]%含む TAK-385 をラットでは 600 mg/kg/日（[redacted]μg/日の U-2 を含有）まで、マウスでは 100 mg/kg/日（[redacted]μg/日の U-2 を含有）まで投与したとき、がん原性は認められなかった〔1 日あたりの U-2 摂取量は試験 1 日目と最終日の平均体重（雌雄合算）に基づき算出〕。

以上の試験成績より、U-2 はラット S9 mix 存在下のみで細菌に対して変異原性を示す一方、ラット S9 mix 非存在下又はヒト S9 mix 存在下の細菌、並びに *in vitro* 及び *in vivo* における各種ほ乳類の評価系では感受性を示さないことが示されたことから、総合的に判断してヒトにおける遺伝毒性リスクはないと考えられた。Muta™マウスを用いた遺伝子突然変異試験の成績に基づいた U-2 の 1 日許容曝露量（PDE）は、当該試験における無影響量及びいくつかの不確定係数（マウスからヒトへの外挿、個体差、試験期間、毒性の重要度）を考慮すると、1250 μg/日と算出された。

2.4.4.6.2 リン脂質症（PLD）のバイオマーカーに関する試験

雄ラットを用いた 4 週間の探索的試験（投与量：0、30 又は 1000 mg/kg/日）では、TAK-385 1000 mg/kg/日群において尿中 di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol) phosphate（di-22:6-BMP）の有意な増加が認められた。また、これらのラットから得た末梢血リンパ球では、透過型電子顕微鏡（TEM）観察により、PLD を示唆する顕著な細胞質内層板状膜様小体が確認された。これに対し、PLD の組織学的変化が認められなかった 30 mg/kg/日では、尿中 di-22:6-BMP の増加はみられず、TEM による末梢血リンパ球の観察でも被験物質に起因する PLD 関連の変化は認められなかった。これらの結果から、尿中 di-22:6-BMP をヒトにおける PLD のバイオマーカーとして使用できる可能性があることが示唆された。

2.4.4.6.3 光毒性試験

TAK-385 は 360 nm 以上の光は吸収しないが紫外線を吸収する（最大吸収波長：245 及び 297 nm）（3.2.S.3.1-1）ことから、*in vitro* 及び *in vivo* で TAK-385 の光毒性を検討した。3T3 neutral red uptake（NRU）*in vitro* 光毒性試験の結果、Photo-Irritation-Factor（PIF）は 15.5 であり、光

毒性陽性と判定された。しかし、[redacted]SKH1-hr ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験では、TAK-385 を最大 2000 mg/kg まで経口単回投与しても、キセノンランプ照射後に光毒性を示唆する皮膚反応は誘発されなかった。また、サルの 4 及び 39 週間経口投与毒性試験で眼の器質的又は機能的障害を示唆する所見も認められなかった。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

TAK-385 はヒト GnRH 受容体に対する親和性が高く、ヒト GnRH 受容体を発現した細胞で GnRH の作用に拮抗することが示された。TAK-385 の経口投与により去勢カニクイザルの血中 LH 濃度が抑制され、また、ヒト GnRH 受容体ノックインマウスの生殖器重量が低下した。ヒト GnRH 受容体ノックインマウスの生殖器重量は休薬後回復することが示された。以上の知見から TAK-385 は視床下部-下垂体-性腺系を可逆的に抑制することが示唆された。また、副次的薬理試験から TAK-385 が非特異的な薬理作用を示すリスクは低いことが示唆された。

安全性薬理試験のうち心血管系に及ぼす影響に関しては、TAK-385 は 3 μg/mL 以上の濃度で hERG 電流を阻害し（IC_{50} 値は 9.7 μg/mL）、サルでは 100 mg/kg 以上の投与量で QT 及び QTc 間隔の延長が認められた。サルにおける 4 週間経口投与毒性試験において、20 及び 100 mg/kg/日群の初回投与時の雄における Cmax 値は 816.8 及び 3965.8 ng/mL であり（4.2.3.2-8）、用量/濃度関係が直線的であると仮定した場合、安全性薬理試験で QT 及び QTc 間隔の延長が認められなかった 30 mg/kg 投与時の推定 Cmax 値は 1225.2 ng/mL となる。閉経前女性に TAK-385 の 40 mg を 1 日 1 回食事前、14 日間投与した場合（5.3.3.1-1）の平均 Cmax 値 21.0 ng/mL との比較では、QT 及び QTc 間隔の延長がみられなかった 30 mg/kg 投与時の推定 Cmax 値は約 58 倍 QT 及び QTc の延長がみられたサル 100 mg/kg での Cmax 値は約 189 倍であり、TAK-385 がヒトの薬効用量で心室再分極時間を延長させる可能性は低いと考えられる。なお、ヒトでの QT/QTc 評価試験（5.3.3.1-2）では最高用量の 360 mg（Cmax は約 253 ng/mL）まで QT 間隔の延長を誘発しなかった。中枢神経系及び呼吸系に対しては、ラットにおいて 2000 mg/kg まで影響を及ぼさないことが確認された。

2.4.5.2 薬物動態試験

TAK-385 を経口投与したとき、ラット及びサルでの BA はそれぞれ 9.0%及び 6.9%であった。飽食下のサルに経口投与時の血漿中濃度は絶食下と比較して低かった。ラットに経口投与された TAK-385 は、小腸から主に未変化体として門脈経由で吸収されると考えられた。ラットに経口及び静脈内投与後に投与量比を越えた血漿中濃度の上昇が認められた。また、サルに経口投与後も投与量比を超えた血漿中濃度の上昇が認められた。TAK-385 は P-gp の基質となり、BCRP の基質とはならないと考えられた。また、TAK-385 の膜透過性は中程度と考えられた。ラットへの反復投与後に TAK-385 が顕著に蓄積する可能性は低いと考えられた。

[^{14}C]TAK-385 を雌雄ラットへ経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織で投与後 4 時間又は 8 時間で最大値に達した。投与後 4 時間での放射能濃度は雌雄ラットともに肝臓及び腸壁で高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高かった。各組織内の放射能は雌雄いずれのラットでも投与後 168 時間までにほぼ消失し、TAK-385 及びその由来成分は組織への残留性を有しないと考えられた。有色ラットを用いたメラニン含有組織内の放

射能濃度の検討から、TAK-385 及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。*In vitro* 試験でのラット、マウス、サル及びヒト血漿中[^{14}C]TAK-385 の蛋白結合率はそれぞれ 73.6%～76.3%、80.1%～83.2%、56.6%～59.1%及び 68.2%～70.8%であった。また、TAK-385 はヒト血漿中で HSA 及び AGP に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された。*In vitro* 試験でのラット、サル及びヒトの血球移行率はそれぞれ 45.3%～48.7%、57.4%～58.5%及び 45.9%～50.8%であった。*In vivo* 試験でのラット及びサルでの TAK-385 及びその由来成分の血球移行率は、それぞれ 41.4%～61.3%及び 23.4%～38.5%であった。妊娠ラットでは TAK-385 及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行すると考えられた。

TAK-385 は動物で Metabolite-A、Metabolite-B、Metabolite-C 及びその他の成分に代謝された。[^{14}C]TAK-385 を経口投与後のラット及びサル血漿中主成分は、TAK-385 であった。ラット及びサルともに主排泄経路である糞中には、Metabolite-C が多く認められ、ラット胆汁中には Metabolite-B が多く認められたことから、吸収された TAK-385 は主に代謝により体内から消失すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現ミクロソームを用いて[^{14}C]TAK-385 を代謝させた結果、TAK-385 は主に CYP3A4 により Metabolite-A に、CYP2C8 により Metabolite-B に代謝された。

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用（直接阻害作用）を調べた結果、TAK-385 は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。また、TAK-385 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト初代肝細胞を用いた試験で、TAK-385 による CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用が認められた。TAK-385 による CYP1A2 誘導作用は認められなかった。

[^{14}C]TAK-385 を経口投与したラット及びサルでの放射能の排泄は、それぞれ投与後 48 時間及び 96 時間までに終了し、主排泄経路は糞であった。[^{14}C]TAK-385 を胆管ろう形成ラットに経口投与した結果から、吸収された TAK-385 及びその由来成分は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。また、TAK-385 及びその由来成分の一部は乳汁への移行を介して排泄されると考えられた。

ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン及びプロプラノロールについて、臨床有効血漿中濃度での血漿蛋白結合に与える TAK-385 の影響について *in vitro* で調べた結果、TAK-385 はこれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に対してほとんど影響を与えないと考えられた。

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討から、TAK-385 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害効果を検討した結果、TAK-385 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 61.2、24.9、10.9 及び 3.75 μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対して TAK-385 は阻害作用を示さなかった。

2.4.5.3 毒性試験

反復投与毒性試験で認められた主な毒性変化は、死亡（高用量又は高曝露量）、肝臓及び腎臓の所見、様々な組織での PLD などであった。これらについて以下に記載する。また、重要な毒性試験における TAK-385 の全身曝露量の比較を 2.6.7.3 に示す。

TAK-385 の毒性を、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）又はサル（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験を含む、包括的な一連の非臨床試験で評価した。TAK-385 を経口投与したとき、肝毒性（病理組織学的所見を伴う場合と伴わない場合がある肝逸脱酵素上昇）の他、複数の組織・器官で PLD に関連した変化が認められた（主にラットではリンパ節、肺及び精巣、サルではリンパ節、胃の壁細胞、脾臓及び腸）。ラット及びサルで認められた PLD に関しては、PLD に関連した重篤な臓器障害は認められなかった。PLD 以外の毒性変化である肝臓への影響について、サル 39 週間毒性試験では、肝臓の所見に対する無影響量は 5 mg/kg/日であり、無毒性量は 15 mg/kg/日であった。15 mg/kg/日群の投薬期間終了時の AUC(0-24)の平均値（雌雄合算）は 5198 ng·hr/mL であり、これはヒトに 40 又は 120 mg を投与したときに予想される曝露量（AUC としてそれぞれ 101 又は 469 ng·hr/mL）のそれぞれ約 51 倍又は約 11 倍であった。13 週間の休薬期間終了時、肝臓及び PLD の所見はいずれも回復性を示した。

TAK-385 の変異原性及び染色体異常誘発性は認められず、マウス及びラットの 2 年間経口投与がん原性試験で発がん性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、TAK-385 を投与した妊娠ウサギでのみ胚・胎児死亡が観察されたが、催奇形性は認められなかった。またラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生、又は出生前後の発生及び母体の機能に関する試験では、親動物の生殖機能、初期胚発生、着床から離乳までの生殖機能及び育児機能、並びに F_1 動物の出生から F_2 胚の着床までの発育に関し、1000 mg/kg/日まで影響は認められなかった。

原薬中に含まれる類縁物質 U-2 は細菌を用いた変異原性試験ではラット S9 mix 存在下のみで陽性であったが、ヒト S9 mix 存在下の同試験並びにほ乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験及びげっ歯類を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。U-2 を[redacted]%含む TAK-385 を投与したラット及びマウスの 2 年間経口投与がん原性試験では発がん性は認められなかった。

ラットを用いた探索的試験では、尿中の di-22:6-BMP をヒトにおける PLD のバイオマーカーとして使用できる可能性があることが示された。

TAK-385 の 3T3 NRU *in vitro* 光毒性試験は陽性であったが、*in vivo* ヘアレスマウス試験においては光毒性は観察されず、サルの 4 及び 39 週間経口投与毒性試験で眼の器質的又は機能的障害を示唆する所見も認められなかった。

2.4.6 参考文献一覧

該当なし。