目次

2.6.1 緒言 2

2.6.1 緒言

（1）名称及び化学構造式

TAK-385 の名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：（INN）relugolix

（JAN）レルゴリクス

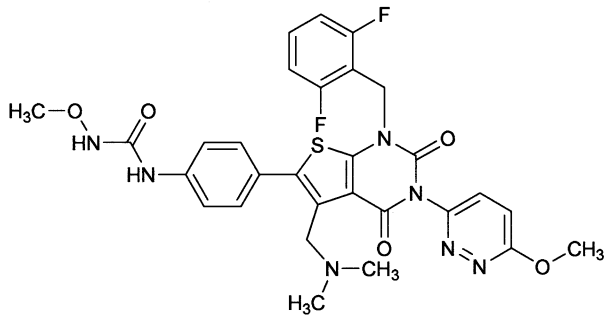
化学名：（日本名）

1-(4-{1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル}フェニル)-3-メトキシ尿素

（英　名）

1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

構造式：



分子式：$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$

分子量：623.63

（2）TAK-385 の薬理作用

TAK-385 は下垂体前葉の性腺刺激ホルモン分泌細胞膜上に存在する性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）受容体に対して競合阻害を示す経口ヒト GnRH 受容体拮抗薬である。GnRH は下垂体に存在する特異的受容体に結合して黄体形成ホルモン（LH）や卵胞刺激ホルモン（FSH）の放出を促す。女性において、FSH は卵胞の発育を制御し、LH と FSH は卵巣からのエストロゲンやプロゲステロンの分泌を制御している。子宮筋腫の増殖や症状はエストロゲンによって進行することが知られている。TAK-385 はエストロゲンレベルを低下させることにより子宮筋腫に伴う諸症状を改善することが期待される。

TAK-385 は *in vitro* において、ヒト GnRH 受容体に対し高い親和性を示し、GnRH に対し選択的かつ強力に拮抗する活性を示した。また、*in vivo* において、去勢カニクイザルの血中 LH 濃度を抑制させ、ヒト GnRH 受容体ノックインマウスの生殖器重量を低下させた。

（3）予定する効能・効果

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

（4）予定する用法・用量

通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 GnRH 受容体結合試験 5
2.6.2.2.2 GnRH 誘発アラキドン酸遊離に対する作用 6
2.6.2.2.3 視床下部-下垂体軸に対する作用 7
2.6.2.2.4 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 10
2.6.2.3.1 選択性 10
2.6.2.4 安全性薬理試験 10
2.6.2.4.1 心血管系に及ぼす影響 10
2.6.2.4.2 中枢神経系に及ぼす影響 11
2.6.2.4.3 呼吸系に及ぼす影響 12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6 考察及び結論 12
2.6.2.7 図表 12
2.6.2.8 参考文献一覧 13

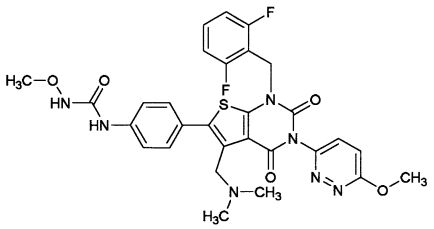
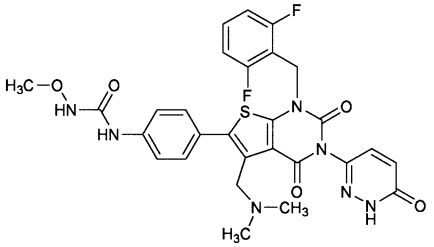
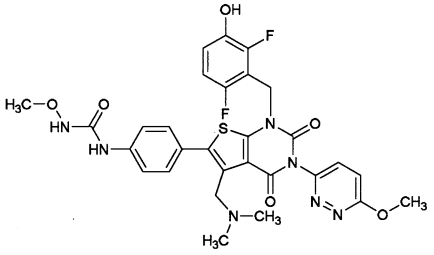
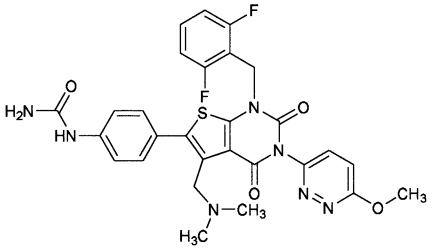
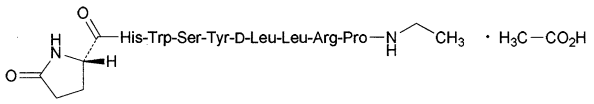
表

表 2.6.2.2-1　TAK-385、GnRH、リュープロレリン酢酸塩及び cetrorelix のラット、 サル及びヒト GnRH 受容体に対する親和性の IC_{50} 値 6
表 2.6.2.2-2　サルあるいはヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞における TAK-385 あるいは cetrorelix によるアラキドン酸放出の抑制 7

図

図 2.6.2.2-1　去勢サルにおける TAK-385 による血漿中 LH 濃度の抑制 7
図 2.6.2.2-2　TAK-385 による卵巣重量、子宮重量及び下垂体における GnRH 受容体 mRNA 発現の抑制 9
図 2.6.2.2-3　TAK-385 による前立腺重量、精嚢重量及び下垂体における GnRH 受容体 mRNA 発現の抑制 10

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〕

略号	略していない表現又は説明
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〕

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

TAK-385は下垂体前葉の性腺刺激ホルモン分泌細胞膜上に存在する性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）受容体に対して競合阻害を示す経口ヒトGnRH受容体拮抗薬である。GnRHは下垂体に存在する特異的受容体に結合して黄体形成ホルモン（LH）や卵胞刺激ホルモン（FSH）の放出を促す。女性において、FSHは卵胞の発育を制御し、LHとFSHは卵巣からのエストロゲンやプロゲステロンの分泌を制御している。子宮筋腫の増殖や症状はエストロゲンによって進行することが知られている。TAK-385はエストロゲンレベルを低下させることにより子宮筋腫に伴う諸症状を改善することが期待される。

*In vitro*において、ヒトGnRH受容体に対するTAK-385の親和性はGnRHに比べて約260倍高かった。また、サル又はヒトGnRH受容体を発現したChinese Hamster Ovary（CHO）細胞において、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*において、去勢カニクイザルへのTAK-385（1 mg/kg以上）の経口投与により、視床下部-下垂体経路が抑制された。また、ヒトGnRH受容体を発現する遺伝子改変マウス（以下、ヒトGnRH受容体ノックインマウス）へのTAK-385の投与では、雌雄において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。さらに、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性試験では、雌雄とも14日から28日以内に回復が認められた。

134の重要な生理学的機能を持つ受容体、チャネル、及びトランスポーターなどの分子に対する非特異的作用を*in vitro*で評価した結果、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。

安全性薬理試験における心血管系に及ぼす影響に関して、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。中枢神経系及び呼吸系に対しては、TAK-385はラットでは2000 mg/kgの投与量まで影響を及ぼさないことが確認された。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 GnRH受容体結合試験

：添付資料番号 4.2.1.1-1（評価）

ラット、サル及びヒトGnRH受容体に対するTAK-385の結合親和性を*in vitro*で評価し、GnRH、リュープロレリン酢酸塩（GnRHアゴニスト）及びcetrorelix（GnRHアンタゴニスト）と比較した。ラット、サル及びヒトGnRH受容体を発現したCHO細胞から調製した細胞膜を用いて検討した。TAK-385、リュープロレリン酢酸塩、cetrorelixの結合親和性は0.003 nmol/Lから10 nmol/Lの範囲で、GnRHは0.03 nmol/Lから100 nmol/Lの範囲で、^{125}I-TAP-144とともに室温で1時間インキュベートした後に評価した。ろ過により反応を終了させた後、フィルター上の放射活性を測定してIC_{50}値を算出した。結合親和性に対する血清の影響を調べるために、非働化したウシ胎仔血清（FBS）を最終濃度40%となるように添加して同様に評価した。

TAK-385 はラット GnRH 受容体に対する親和性は極めて低く、IC_{50} 値は 2900 nmol/L であったが、サル及びヒト GnRH 受容体に対しては高い親和性を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.15 及び 0.12 nmol/L であった（表 2.6.2.2-1）。血清存在下での TAK-385 の結合親和性は、ラットでは約 3 倍（IC_{50} 値：9,800 nmol/L）、ヒトでは約 3 倍（IC_{50} 値：0.33 nmol/L）、サルでは約 2 倍（IC_{50} 値：0.32 nmol/L）低かったが、血清存在下においてもサル及びヒト GnRH 受容体に対して GnRH、リュープロレリン酢酸塩及び cetrorelix よりも高い親和性を示した。

表 2.6.2.2-1　TAK-385、GnRH、リュープロレリン酢酸塩及び cetrorelix のラット、サル及びヒト GnRH 受容体に対する親和性の IC_{50} 値

Species	FBS Concentration (%)	IC_{50} (nmol/L)			
		TAK-385	GnRH	TAP-144	cetrorelix
ラット	0	2,900	26	0.36	0.25
	40	9,800	24	0.48	0.38
サル	0	0.15	17	2	0.28
	40	0.32	7.5	2.3	0.53
ヒト	0	0.12	31	2.9	0.85
	40	0.33	17	3	1.2

Study No. TAK-385/00090

2.6.2.2.2 GnRH 誘発アラキドン酸遊離に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-2（評価）、-3（評価）

サル及びヒト GnRH 受容体発現 CHO 細胞を用いて、GnRH シグナル伝達に関わる[^{3}H]アラキドン酸遊離を測定することにより、TAK-385 のアンタゴニスト活性を評価した。TAK-385 の阻害活性は cetrorelix と比較した。サル及びヒトの試験に際して、細胞を 11.1 kBq ^{3}H アラキドン酸で一晩インキュベートし、洗浄した後、TAK-385（サル：3～10,000 nmol/L、ヒト：0.03～300 nmol/L）又は cetrorelix（サル：0.1～300 nmol/L、ヒト：0.1～300 nmol/L）を 1 nmol/L GnRH による細胞刺激の 15 分前から処置した。GnRH 刺激の 45 分後、培養上清中の放射活性を測定して IC_{50} 値及び IC_{90} 値を算出した。さらに、非働化したサル及びヒトの血漿が 40% 存在する条件下での TAK-385 及び cetrorelix の抑制作用も測定した。

サル GnRH 受容体発現 CHO 細胞において、TAK-385 及び cetrorelix は GnRH 誘発 ^{3}H アラキドン酸遊離を濃度依存的に阻害した。TAK-385 の IC_{50} 値及び IC_{90} 値はそれぞれ 16 及び 77 nmol/L であり、cetrorelix の IC_{50} 値及び IC_{90} 値は 0.78 及び 3.0 nmol/L であった（表 2.6.2.2-2）。40%サル血漿存在下においても、これらの化合物は GnRH 誘発 ^{3}H アラキドン酸遊離を濃度依存的に阻害し、TAK-385 及び cetrrorelix の IC_{50} 値はそれぞれ 230 及び 12 nmol/L、IC_{90} 値はそれぞれ 1700 及び 49 nmol/L であった。

TAK-385 及び cetrorelix はヒト GnRH 受容体発現 CHO 細胞において GnRH 誘発 ^{3}H アラキドン酸遊離を濃度依存的に阻害した。TAK-385 の IC_{50} 値及び IC_{90} 値は 0.32 及び 2.6 nmol/L、cetrorelix の IC_{50} 値及び IC_{90} 値は 0.67 及び 4.6 nmol/L であり、TAK-385 の抑制作用は cetrorelix に比べて約 2 倍強力であった（表 2.6.2.2-2）。40%ヒト血漿存在下では TAK-385 及び cetrorelix の阻害活性はともに低下し、TAK-385 の IC_{50} 値及び IC_{90} 値は 1.6 及び 18 nmol/L、cetrorelix の IC_{50} 値及び IC_{90} 値は 4.5 及び 75 nmol/L であった。ヒト GnRH 受容体発現 CHO 細胞における TAK-385 の IC_{50} 及び IC_{90} 値は cetrorelix に比べて約 2～4 倍強かった。

表 2.6.2.2-2　サルあるいはヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞における TAK-385 あるいは cetrorelix によるアラキドン酸放出の抑制

Species	Plasma Concentration (%)	TAK-385		cetrorelix	
		IC_{50} (nmol/L)	IC_{90} (nmol/L)	IC_{50} (nmol/L)	IC_{90} (nmol/L)
サル	0	16	77	0.78	3.0
	40	230	1700	12	49
ヒト	0	0.32	2.6	0.67	4.6
	40	1.6	18	4.5	75

2.6.2.2.3 視床下部-下垂体軸に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-4（評価）

ヒト以外の霊長類の視床下部-下垂体軸に対する TAK-385 の作用を明らかにするために、去勢カニクイザル（1 群 3 例）に TAK-385 を 0〔6 mg/mL クエン酸を含む 0.5% (w/v)メチルセルロース液(MC)〕、0.1、0.3、1、又は 3 mg/kg の用量で単回経口投与した際の LH レベルを測定した。試験は a) 0、1、又は 3 mg/kg、及び b) 0、0.1、又は 0.3 mg/kg、の 2 回に分けて行われ、両試験間に 2 週間の間隔を設けた。各投与後 0、1、2、4、8、24 及び 48 時間の時点で血液サンプルを採取した。

TAK-385 を 1 又は 3 mg/kg を投与した後に血漿中 LH 濃度の大きな減少が認められ、投与後約 8 時間で最大抑制域に達した。1 mg/kg 群では投与 24 時間後、3 mg/kg 群では投与 48 時間後まで血漿中 LH 濃度の低値が持続した（図 2.6.2.2-1）。0.1 及び 0.3 mg/kg の経口投与後は去勢カニクイザルにおける血漿中 LH 濃度に大きな影響を与えなかった。

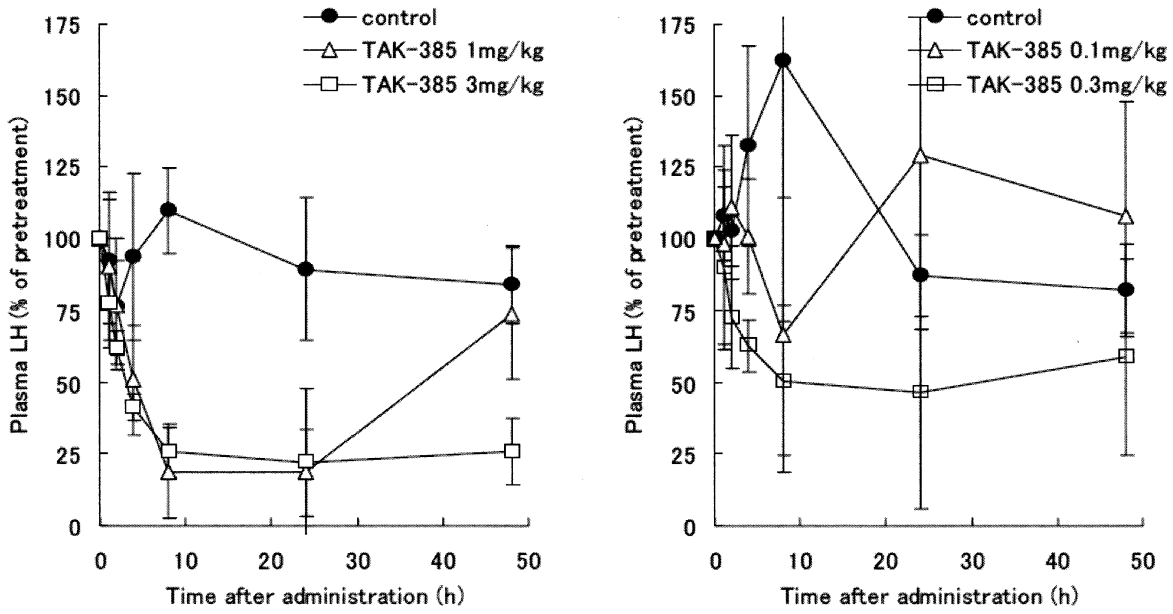


図 2.6.2.2-1　去勢サルにおける TAK-385 による血漿中 LH 濃度の抑制

Study No. TAK-385/00095
平均値±標準偏差 (n=3/群).

2.6.2.2.4 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-5（評価）、-6（評価）、-7（参考）

TAK-385 の経口投与による視床下部-下垂体-性腺（HPG）軸への作用を雌性及び雄性ヒト GnRH 受容体ノックインマウスで評価した（1 群 8 例）。TAK-385 は 6 mg/mL クエン酸を含む 0.5% (w/v) MC を媒体とし、雌性では 30、100 又は 200 mg/kg を 1 日 2 回（BID）、雄性マウスでは 3、10 又は 30 mg/kg を BID で、4 週間経口投与した。雌雄とも各試験でさらに 2 群の対照群：媒体投与無処置群（非卵巣摘除／非去勢）及び媒体投与卵巣摘除／去勢群を設定し、下垂体 GnRH 受容体 mRNA 発現（雌雄）、雌性マウスでは性周期、卵巣及び子宮重量、海面骨密度及び皮質骨密度、雄性では腹側前立腺及び精嚢腺重量、血清テストステロンレベルを評価した。回復は投薬完了から 28 日後まで評価した。

雌性マウスにおいて TAK-385 は 100 mg/kg BID 以上の用量で持続的な発情間期を誘導し、無処置群に比べて卵巣及び子宮重量をともに低下させた（$p \leq 0.025$）（図 2.6.2.2-2）。また、100 mg/kg 及び 200 mg/kg 群で下垂体 GnRH 受容体 mRNA の発現を低下させた（$p \leq 0.025$）（図 2.6.2.2-2）。一方、海面骨密度及び皮質骨密度に関しては無処置群、卵巣摘除群及び TAK-385 投与群間で差はなかった。TAK-385 による抑制作用は可逆的であり、投与休止後は性腺機能は 5 日後に回復し、持続的な発情間期は徐々に弱まり、性周期は最終的に対照群と同等になった。減少した卵巣及び子宮重量も TAK-385 休薬後 14 日以内に完全に回復した。

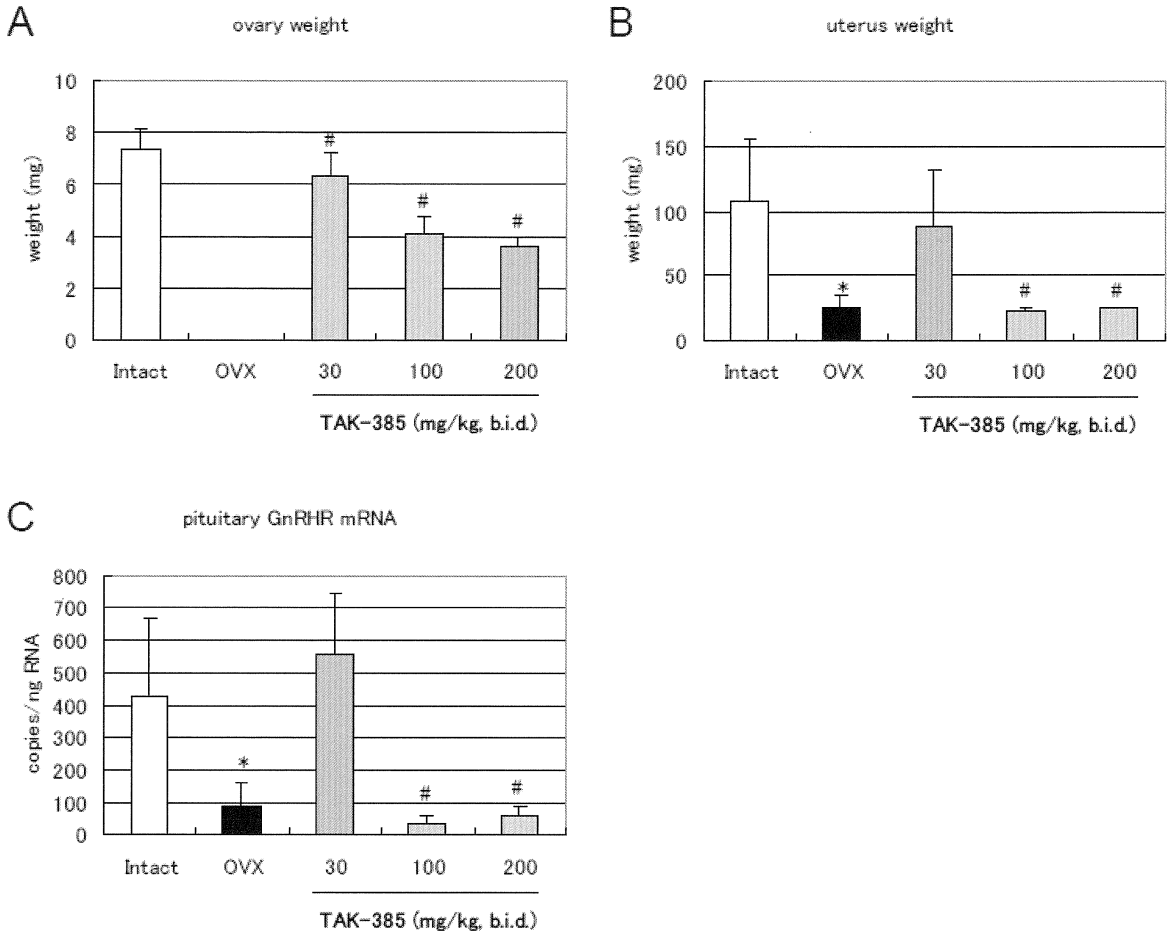


図 2.6.2.2-2　TAK-385 による卵巣重量、子宮重量及び下垂体における GnRH 受容体 mRNA 発現の抑制

Study No. TAK-385/00103
平均値±標準偏差(n=8/群).
*: p≤0.05 vs intact control by Aspin-Welsh test; #: p≤0.025 vs intact control by one-tailed Williams' test (ovary weight) or one-tailed Shirley-Williams test (uterus weight, pituitary GnRH receptor mRNA expression).
OVX=ovariectomized

雄性マウスにおいて、TAK-385 は無処置群に比べて腹側前立腺及び精嚢腺重量を減少させた（p≤0.025）（図 2.6.2.2-3）。10 mg/kg 及び 30 mg/kg の群で腹側前立腺及び精嚢腺重量は去勢群と同等となった。TAK-385 は 10 mg/kg 及び 30 mg/kg の群で下垂体ヒト GnRH 受容体 mRNA 発現も抑制した（p≤0.025）。TAK-385 の腹側前立腺重量及び血清テストステロン濃度に対する抑制作用は可逆的であり、休薬後 14 日以内に完全に回復した。精巣に関しては休薬後 28 日間で回復は認められなかった。

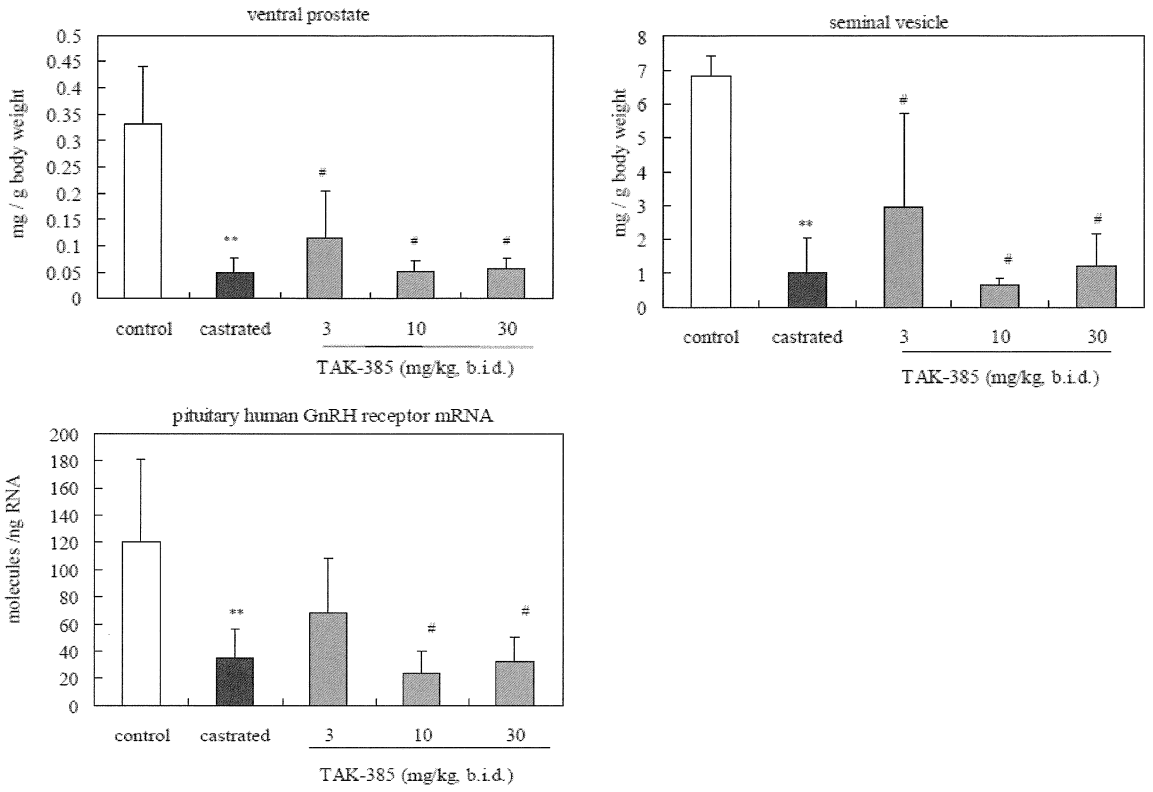


図 2.6.2.2-3　TAK-385 による前立腺重量、精嚢重量及び下垂体における GnRH 受容体 mRNA 発現の抑制

平均値±標準偏差(n=8/群，去勢群のみ n=7).
**: p≤0.01 vs control by Aspin-Welch test; #: p≤0.025 vs control by one-tailed Shirley-Williams test.

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 選択性

：添付資料番号 4.2.1.2-1（参考）

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 の作用を酵素－放射性標識リガンド結合試験によって評価した。10 μM 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）。その他の標的分子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 倍弱かった（2.6.2.2.1）。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 hERG 電流に及ぼす影響

：添付資料番号 4.2.1.3-1（評価）

TAK-385 の 0〔0.1% (v/v)ジメチルスルフォキシド〕、0.3、3 及び 30 μg/mL を、ヒトの急速活性型遅延整流カリウムチャネルの α サブユニットをコードする human ether-a-go-go-related gene（hERG）を安定発現させたヒト胎児腎由来細胞（HEK293 細胞）に、それぞれ約 10 分間潅流適用し（各濃度 n=5）、潅流前後の hERG 電流をホールセルクランプ

法を用いて測定した。なお、陽性対照物質としてhERG電流阻害物質であるE-4031を用い、濃度は0.051 μg/mL（0.1 μmol/L）とした。

TAK-385の3 μg/mL以上の濃度で有意な阻害（3 μg/mLで20.5%、30 μg/mLで78.5%阻害）が認められ、IC_{50}値は9.7 μg/mL（15.6 μmol/L）であった。これは閉経前女性にTAK-385の40 mgを1日1回食前に14日間投与した際のCmax（平均値）21.0 ng/mLの約462倍であった（5.3.3.1-1）。さらにTAK-385のヒト血漿蛋白結合率（約70%）を考慮するとヒト血中での蛋白非結合のTAK-385フリー体のCmaxは約6.3 ng/mLであり、これはhERG阻害のIC_{50}値に比べ約1540分の1の値であった。

2.6.2.4.1.2 無麻酔サルにおける血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響

：添付資料番号 4.2.1.3-2（評価）

血圧及び第II誘導心電図測定用のテレメトリー送信器を4年齢の雄性カニクイザル4匹にあらかじめ埋め込み、TAK-385の0〔6 mg/mLのクエン酸を含む0.5% (w/v) MC〕、30、100及び300 mg/kgを1週間間隔でラテン方格法により単回経口投与し、無麻酔・自由行動下で各投与前並びに投与後1、2、4、8及び24時間の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図パラメータをテレメトリー法で測定した。QTc間隔はBazzetの補正式を用いて算出した。

その結果、TAK-385は100 mg/kg以上の投与量で投与4及び8時間後にQT及びQTc間隔を延長させた。対照群と比較したときの100及び300 mg/kg投与の最大時間差は、QT間隔については投与8時間後の51 ms及び37 ms、QTc間隔については投与4時間後の62 ms及び36 msであった。なお、300 mg/kg投与の1例においては投与直後の嘔吐による曝露不足が推定され、QT及びQTc間隔に変化がみられなかった。30 mg/kg投与ではQT及びQTc間隔に異常はみられなかった。サルを用いた4週間経口投与毒性試験の雄20 mg/kg初回投与時のトキシコキネティクスパラメータから推定される30 mg/kgでのCmax値は1225.2 ng/mLであり、これは閉経前女性を対象にTAK-385の40 mgを1日1回食前に14日間投与した際のCmax（平均値）21.0 ng/mLの約58倍であった（5.3.3.1-1）。その他の測定項目に対しては300 mg/kgまで明らかな作用を示さなかった。

2.6.2.4.2 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 ラット中枢神経系に及ぼす影響

：添付資料番号 4.2.1.3-3（評価）

6週齢の雄性SDラットにTAK-385の0〔0.5% (w/v) MC〕、200、600及び2000 mg/kg（各群n=6）を単回経口投与し、無麻酔・自由行動下で投与前並びに投与後1、2、4、8及び24時間に機能観察総合評価法を用いて一般症状及び行動を観察した。

その結果、2000 mg/kg投与においても中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.4.3 呼吸系に及ぼす影響

2.6.2.4.3.1 ラット呼吸系に及ぼす影響

：添付資料番号 4.2.1.3-4（評価）

7 週齢の雄性 SD ラットに TAK-385 の 0〔0.5% (w/v) MC〕、200、600 及び 2000 mg/kg（各群 n=8）を単回経口投与し、無麻酔・自由行動下で投与前並びに投与後 1、2、4、8 及び 22 時間にホールボディプレチスモグラフィ法を用いて呼吸数、一回換気量、分時換気量及び Enhanced pause（Penh、気道収縮の指標）を測定した。

その結果、TAK-385 はいずれの項目に対しても 2000 mg/kg まで呼吸系に及ぼす影響は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず。

2.6.2.6 考察及び結論

TAK-385 は *in vitro* において、ヒト GnRH 受容体に対し高い親和性を示し、サル又はヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞において GnRH に拮抗する活性を示した。また、*in vivo* において、TAK-385 の経口投与により去勢カニクイザルの血漿中 LH 濃度が抑制され、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。これらの結果から、TAK-385 は GnRH 受容体に対する競合阻害活性を有し、生体において視床下部-下垂体-性腺軸を抑制することが示され、性ホルモン依存性疾患に薬効を発揮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。

心血管系に及ぼす影響について、hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、TAK-385 の hERG 電流に及ぼす影響を 0.3、3 及び 30 μg/mL の濃度でホールセルクランプ法を用いて測定した結果、3 μg/mL 以上の濃度で hERG 電流の阻害が認められ、IC_{50} 値は 9.7 μg/mL であった。また、サルに TAK-385 の 30、100 及び 300 mg/kg を 1 週間間隔でラテン方格法により単回経口投与して血圧、心拍数及び心電図パラメータをテレメトリー法で測定したところ、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性における Cmax 値はそれぞれ 816.8 及び 3965.8 ng/mL であり、用量/濃度関係が直線的であると仮定した場合、20 mg/kg/日群の Cmax 値から推定されるサル 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 回食事前に 14 日間投与した場合の平均 Cmax 値 21.0 ng/mL と比較すると、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 100 mg/kg 投与時の 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。

中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響についてラットを用いて検討した結果、いずれの測定項目に対しても 2000 mg/kg まで影響しないことが確認された。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献一覧

該当なし。

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

薬理試験の一覧表　　被験物質：TAK-385

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント ID	添付資料番号	区分
効力を裏付ける試験						
GnRH 受容体に対する結合親和性	GnRH 受容体	*In vitro*	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00090	4.2.1.1-1	評価
GnRH 受容体拮抗活性	サル GnRH 受容体を発現した CHO 細胞	*In vitro*	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00092	4.2.1.1-3	評価
GnRH 受容体拮抗活性	ヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞	*In vitro*	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00091	4.2.1.1-2	評価
血中 LH 濃度の抑制	去勢サル	経口	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00095	4.2.1.1-4	評価
視床下部-下垂体-性腺系の抑制	ヒト GnRH 受容体ノックイン雌性マウス	経口	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00103	4.2.1.1-5	評価
視床下部-下垂体-性腺系の抑制	ヒト GnRH 受容体ノックイン雄性マウス	経口	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00105	4.2.1.1-6	評価
視床下部-下垂体-性腺系抑制の回復	ヒト GnRH 受容体ノックインマウス	経口	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	Eur J Pharmacol. 2014;723:167-74.	4.2.1.1.-7	参考
副次的薬理試験						
High Throughput Profiling（選択性）	134 種類の受容体、チャンネル、トランスポーターのパネル	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00054	4.2.1.2-1	参考
安全性薬理試験						
心血管系に及ぼす影響	ヒト胎児腎由来細胞（HEK293 細胞）	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00072	4.2.1.3-1	評価
心血管系に及ぼす影響	無麻酔サル	経口	[redacted]	TAK-385/00071	4.2.1.3-2	評価
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00069	4.2.1.3-3	評価
呼吸系に及ぼす影響	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00070	4.2.1.3-4	評価

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：TAK-385

評価対象となる系	試験系	投与方法	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	実施施設	ドキュメントID	添付資料番号
GnRH受容体に対する結合親和性	GnRH受容体	*In vitro*	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, 30000, 100000 nmol/L	4	ヒト及びサルのGnRH受容体に高い親和性を示す	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00090	4.2.1.1-1
GnRH受容体拮抗活性	サルGnRH受容体を発現したCHO細胞	*In vitro*	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000 nmol/L	3	サルGnRH受容体に高い拮抗活性を示す	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00092	4.2.1.1-3
GnRH受容体拮抗活性	ヒトGnRH受容体を発現したCHO細胞	*In vitro*	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 nmol/L	3	ヒトGnRH受容体に高い拮抗活性を示す	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00091	4.2.1.1-2
血中LH濃度の抑制	去勢サル	経口	0.1, 0.3, 1, 3	雄 3	去勢サル血中LH濃度を抑制する	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00095	4.2.1.1-4
視床下部-下垂体-性腺系の抑制	ヒトGnRH受容体ノックイン雌性マウス	経口	30, 100, 200	雌 8	子宮重量および性周期を抑制する	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00103	4.2.1.1-5
視床下部-下垂体-性腺系の抑制	ヒトGnRH受容体ノックイン雄性マウス	経口	3, 10, 30	雄 8	前立腺および精嚢重量を抑制する	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00105	4.2.1.1-6
視床下部-下垂体-性腺系抑制の回復	ヒトGnRH受容体ノックインマウス	経口	3, 10, 30, 100, 200	雌 8 雄 8	抑制された副性器重量は休薬後回復する	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	Eur J Pharmacol. 2014;723:167-74.	4.2.1.1.-7

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：TAK-385

評価対象となる系	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント ID	添付資料番号
High Throughput Profiling (選択性)	134 種類の受容体、チャンネル及びトランスポーターなどの分子のパネル	*In vitro*	10 µmol/L	2	強く結合あるいは活性を示す受容体、チャンネル、トランスポーターはない	[redacted]	TAK-385/00054	4.2.1.2-1

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：TAK-385

評価対象となる系	試験系	投与方法	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	ドキュメントID	添付資料番号
心血管系	ヒト胎児腎由来細胞（HEK293細胞）	*In vitro*	0, 0.3, 3, 30 μg/mL	5	3 μg/mL以上で有意な阻害（3 μg/mLで20.5%、30 μg/mLで78.5%阻害） IC_{50}値は9.7 μg/mL（15.6 μmol/L）	適	TAK-385/00072	4.2.1.3-1
心血管系	サル／カニクイ	経口	0, 30, 100, 300	雄4	100 mg/kg以上で投与4及び8時間後にQT及びQTc間隔を延長	適	TAK-385/00071	4.2.1.3-2
中枢神経系	ラット／SD	経口	0, 200, 600, 2000	雄6	2000 mg/kgまで影響なし	適	TAK-385/00069	4.2.1.3-3
呼吸系	ラット／SD	経口	0, 200, 600, 2000	雄8	2000 mg/kgまで影響なし	適	TAK-385/00070	4.2.1.3-4

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず。