目次

略号一覧表 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.1.1 分析法 8
2.6.4.1.2 吸収 8
2.6.4.1.3 分布 8
2.6.4.1.4 代謝 9
2.6.4.1.5 排泄 9
2.6.4.1.6 薬物動態的相互作用 10
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体） 10
2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取 11
2.6.4.2.3 分析法 11
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 TAK-385 の血漿中濃度及びバイオアベイラビリティ 12
2.6.4.3.2 放射能の血漿中濃度推移 14
2.6.4.3.3 吸収部位 17
2.6.4.3.4 門脈吸収 17
2.6.4.3.5 リンパ吸収 18
2.6.4.3.6 線形性 19
2.6.4.3.7 [^{14}C]TAK-385 の Caco-2 細胞透過性 20
2.6.4.3.8 反復投与後の TAK-385 の血漿中濃度推移 20
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.4.1 臓器･組織内濃度 21
2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー 23
2.6.4.4.3 メラニン親和性 27
2.6.4.4.4 血漿蛋白質との結合 29
2.6.4.4.5 血球への分配 29
2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行 30
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 31
2.6.4.5.1 代謝経路 31
2.6.4.5.2 血漿中代謝物 32
2.6.4.5.3 尿、糞及び胆汁中代謝物 32
2.6.4.5.4 肝ミクロソームによる代謝 33
2.6.4.5.5 CYP 分子種の同定 33
2.6.4.5.6 CYP 阻害 34
2.6.4.5.7 CYP 誘導 35
2.6.4.6 排泄 36

2.6.4.6.1 尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄 36
2.6.4.6.2 乳汁移行 36
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 37
2.6.4.7.1 併用薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼす TAK-385 の影響（*in vitro*） 37
2.6.4.7.2 TAK-385 の OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞による取込み 38
2.6.4.7.3 TAK-385 の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する相互作用 38
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 39
2.6.4.9 考察及び結論 39
2.6.4.10 図表 40
2.6.4.11 参考文献一覧 40

表

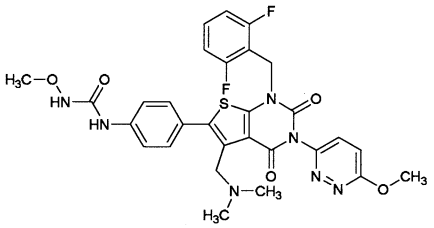
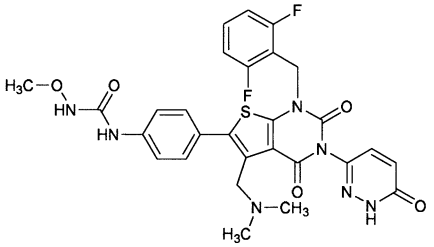
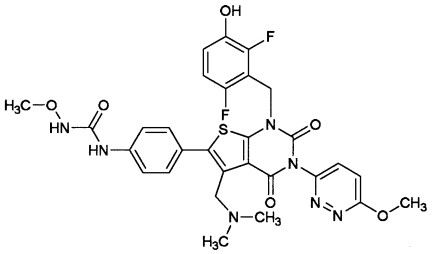
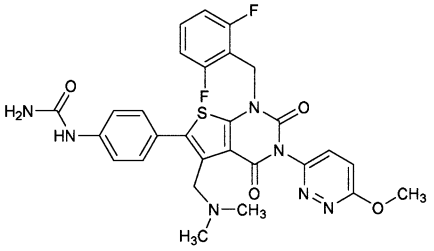
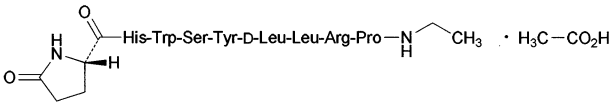
表 2.6.4.2-1　[^{14}C]TAK-385 の比放射能と放射科学的純度 11
表 2.6.4.3-1　TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの TAK-385 の 薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4.3-2　TAK-385 をサルに経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータに及ぼす摂餌の影響 14
表 2.6.4.3-3　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの放射能の 薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4.3-4　[^{14}C]TAK-385 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の血漿中濃度 17
表 2.6.4.3-5　[^{14}C]TAK-385 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の残存率 17
表 2.6.4.3-6　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈吸収 18
表 2.6.4.3-7　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈血漿中組成 18
表 2.6.4.3-8　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときのループ壁及び 内容物中の代謝物組成 18
表 2.6.4.3-9　[^{14}C]TAK-385 のラットでのリンパ吸収 19
表 2.6.4.3-10　TAK-385 をラットに経口及び静脈内投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4.3-11　TAK-385 をサルに経口投与したときの TAK-385 の 薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4.3-12　[^{14}C]TAK-385 の Caco-2 細胞膜透過性 20
表 2.6.4.3-13　TAK-385 をラットに反復経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4.4-1　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの放射能の組織内濃度 22
表 2.6.4.4-2　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの放射能の組織内濃度 23
表 2.6.4.4-3　[^{14}C]TAK-385 のラット、マウス、サル及びヒトでの血漿蛋白結合（*in vitro*） 29

表 2.6.4.4-4　[^{14}C]TAK-385 のラット、サル及びヒトでの血球移行（*in vitro*） 30
表 2.6.4.4-5　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの血球移行（*in vivo*） 30
表 2.6.4.4-6　[^{14}C]TAK-385 を妊娠ラットに経口投与したときの胎盤通過 31
表 2.6.4.5-1　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの血漿中代謝物組成..... 32
表 2.6.4.5-2　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成 33
表 2.6.4.5-3　[^{14}C]TAK-385 の肝ミクロソームによる NADPH 産生系共存下での代謝 33
表 2.6.4.5-4　TAK-385 のヒト CYP 活性に対する阻害作用 35
表 2.6.4.5-5　TAK-385 のヒト CYP 誘導作用 35
表 2.6.4.6-1　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの尿、糞、胆汁 及び呼気への排泄..... 36
表 2.6.4.6-2　[^{14}C]TAK-385 を授乳ラットに経口投与したときの乳汁移行 37
表 2.6.4.7-1　併用薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼす TAK-385 の影響（*in vitro*） 38
表 2.6.4.7-2　OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞での[^{14}C]TAK-385 の取込み 38
表 2.6.4.7-3　TAK-385 のトランスポーターに対する阻害効果 39

図

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]TAK-385 の構造式..... 10
図 2.6.4.3-1　TAK-385 をラット及びサル経口投与したときの血漿中 TAK-385 濃度 13
図 2.6.4.3-2　TAK-385 をサルに経口投与したときの血漿中 TAK-385 濃度に及ぼす摂餌の影響 14
図 2.6.4.3-3　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの 放射能の血漿中濃度..... 16
図 2.6.4.4-1　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム 24
図 2.6.4.4-2　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム 25
図 2.6.4.4-3　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム 26
図 2.6.4.4-4　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム 27
図 2.6.4.4-5　[^{14}C]TAK-385 を白色及び有色ラットに経口投与したときの 放射能の血漿中及び眼球内濃度..... 28
図 2.6.4.5-1　TAK-385 の推定代謝経路 31

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〔－〕
Papp	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〕

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

TAK-385 の薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

項　目		成　績		備　考
		ラット	サル	
吸収	血漿中濃度：単回 Tmax（hr） Cmax（ng/mL） T1/2（hr） AUC(0-48)（ng·hr/mL） BA[1]（%）	 2.7±1.2 16.3±5.0 2.1±0.5 72.4±13.9 9.0±1.7	 2.0±1.4 3.7±2.2 5.6±3.8 25.0±10.3 6.9±3.8	・投与量： ・5 mg/kg（ラット）、1 mg/kg（サル） ・摂餌の影響：Cmax、AUC ともに絶食>飽食（サル） ・線形性：ラット、サルとも投与量比を上回る非線形 ・BA：AUC 比（PO/IV） ・〔IV 時の投与量:1 mg/kg(ラット)、0.2 mg/kg（サル）〕 ・P-gp の基質 ・BCRP の基質ではない
分布	組織内濃度：単回（投与後 4 時間）	肝臓>腸壁>甲状腺>胃壁>下垂体>副腎>腎臓>顎下腺>膵臓>脾臓>肺>骨髄>心臓>ハーダー腺>前立腺>膀胱>…>血漿>脳>脊髄	---[2]	・雄性 ・放射能で評価 ・血漿中放射能のピーク時点 ・顕著な残留なし ・メラニン親和性あり（有色ラットによる検討） ・ラット胎児への移行：あり
	血漿蛋白結合（%）	73.6～76.3	56.6～59.1	・*In vitro*（限外ろ過法） ・ヒト：68.2%～70.8% ・マウス：80.1%～83.2% ・HSA：29.1%～32.3% ・AGP/HSA：37.9%～44.0%
	血球移行（%）	41.4～61.3/ 45.3～48.7	23.4～38.5/ 57.4～58.5	・*In vivo*/*in vitro*（ヘマトクリット法） ・ヒト：45.9%～50.8%（*in vitro*）
代謝	血漿中組成（%） TAK-385 Metabolite-A Metabolite-B Metabolite-C その他	（2 時間） 99.0 0.0 0.0 0.0 1.0	（4 時間） 85.8 8.7 0.0 0.0 5.5	・投与量：30 mg/kg（ラット）、20 mg/kg（サル） ・放射能濃度のピーク時点 ・ヒト肝ミクロソームでの主代謝物：Metabolite-A、Metabolite-B ・主代謝酵素：CYP3A4、CYP2C8
	In vitro CYP 阻害	・直接阻害作用（IC_{50}）：CYP2C8（52 μmol/L）、CYP2D6（73 μmol/L）及び CYP3A4/5（16 μmol/L、ミダゾラム 1'-水酸化活性） ・時間依存的阻害作用：なし		
	In vitro CYP 誘導（mRNA 評価）	・CYP1A2：誘導作用なし（1～30 μmol/L） ・CYP2B6 及び CYP3A4：30 μmol/L 添加時に陽性対照のそれぞれ 33.4%（CYP2B6）及び 77.7%（CYP3A4）		
排泄	排泄率（% of dose） 尿 糞 胆汁	（0-48 時間） 1.3±0.4 96.0±0.8 37.4±14.7	（0-96 時間） 4.9 91.6 ---	・放射能で評価 ・一部は乳汁へ移行 ・胆汁：胆管ろう形成ラットで評価（0-24 時間、n=4）
薬物動態学的相互作用		・他剤（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）の血漿蛋白結合に与える影響：なし ・OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。 ・トランスポーター阻害作用（IC_{50}）：P-gp（61.2 μmol/L）、BCRP（24.9 μmol/L）、MATE-1（10.9 μmol/L）及び MATE2-K（3.75 μmol/L）		

平均値±標準偏差（ラット：n=3、サル：n=3-4）又は平均値（サル：n=2）

1) バイオアベイラビリティ

2) 検討せず

TAK-385 の動物での経口投与及び静脈内投与後の薬物動態学的評価を、放射能で標識した TAK-385（[^{14}C]TAK-385）及び非標識の TAK-385 を用いて、ラット及びサルで実施した。ラット及びサルは薬理試験又は毒性試験で使用した動物種である。また、ヒト由来の生体試料を用いて、*in vitro* 試験を実施した。以下の非臨床薬物動態試験における投与形態は、薬理試験及び毒性試験で使用したものと同一又は類似したものである。なお、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。

2.6.4.1.1 分析法

[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに投与した後、血液、組織及び排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。これらの試料中に含まれる放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。ラット及びサル生体試料及び *in vitro* 代謝試験での反応溶液中の TAK-385 と代謝物は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）／オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて定量した。非標識体の TAK-385 をラット及びサルに投与したときの血漿中 TAK-385 はバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて定量した。代謝物の構造は LC/MS/MS 法及び核磁気共鳴（NMR）法を用いて同定した。

2.6.4.1.2 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、半減期（T1/2）は 2.1 時間であった。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、T1/2 は 5.6 時間であった。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、当該検討の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。

2.6.4.1.3 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、ほとんどの組織において投与後 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、ほとんどの組織において投与後4時間で最大値に達した。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。

2.6.4.1.4 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チトクローム P450（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。

2.6.4.1.5 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。

2.6.4.1.6 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。

Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 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。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体）

[^{14}C]TAK-385 は[redacted]で合成されたもの、又は合成後に[redacted]若しくは[redacted]で精製されたものを用いた。[^{14}C]TAK-385 の構造式及び合成時又は精製時の比放射能と放射化学的純度は図 2.6.4.2-1 及び表 2.6.4.2-1 のとおりである。

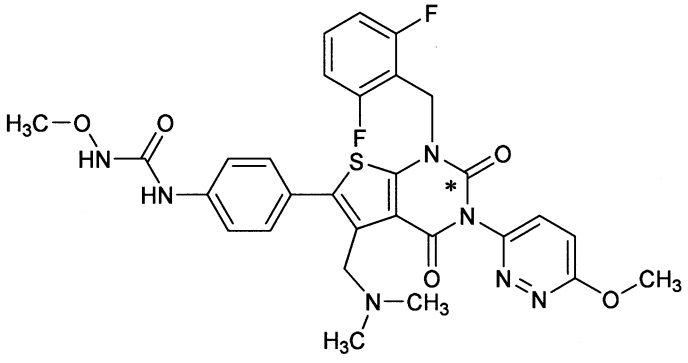


図 2.6.4.2-1　[^{14}C]TAK-385 の構造式

*：^{14}C の標識位置

表 2.6.4.2-1　[^{14}C]TAK-385 の比放射能と放射科学的純度

ロット番号	比放射能	放射科学的純度（%）
[redacted]	3.30 MBq/mg	≥93.5
[redacted]	3.01 MBq/mg	≥94.1
[redacted]	3.17 MBq/mg	≥94.8
[redacted]	3.34 MBq/mg	100

2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

TAK-385 又は[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに投与した後、血液、組織又は排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。経口投与の場合は 0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース懸濁液として調製し、ラットでは 5～30 mg/kg、サルでは 1～20 mg/kg を投与した。また、静脈内投与の投与液はジメチルアセトアミド／ポリエチレングリコール 400（1：1、容量比）に溶解して調製し、ラットでは 0.5～10 mg/kg を軽麻酔下ラットの大腿静脈から、サルでは 0.2 mg/kg を伏在静脈から投与した。なお、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、絶食下で投与した。

被験物質を投与した後、ラットの尾静脈及びサルの大腿静脈から血液を経時的、又はラットの腹大動脈から全採血し、血漿を分離した。尿及び糞の分別採取は代謝ケージを用いて行った。ラット呼気中の放射性 CO_2 は、2-アミノエタノール／2-メトキシエタノール（1：2、容量比）に吸収させて捕集した。ラットの胆汁は総胆管にカニューレを挿入して採取した。生体試料は採取後すぐに分析する又は分析時まで凍結遮光保存した。

2.6.4.2.3 分析法

（1）標識体

[^{14}C]TAK-385 を投与したラット及びサルの生体試料中に含まれる放射能は LSC で測定した。ラット、サルの生体試料及び *in vitro* 代謝試験での反応溶液中の TAK-385 並びにその代謝物は、HPLC／オンラインフローシンチレーションアナライザーにより定量した。
[^{14}C]TAK-385 を用いた際の生体試料中の放射能及びその代謝物の濃度はすべて TAK-385 換算値として記した。また、TAK-385 及び代謝物の構造解析は LC/MS/MS 法及び NMR 法を用いて実施した。

（2）非標識体

：**添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）、-2（評価）**

TAK-385 をラット及びサルに投与したときの血漿中 TAK-385 はバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて定量した。LC/MS/MS 法でのラット及びサル血漿中 TAK-385 の定量範囲はいずれも 0.5～2000 ng/mL であり、TAK-385 はラット及びサル血漿中では約-80°C でそれぞれ 89 日間及び 92 日間安定であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 TAK-385 の血漿中濃度及びバイオアベイラビリティ

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）、-2（評価）

（1）TAK-385 の血漿中濃度及びバイオアベイラビリティ

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 Cmax である 16.3 ng/mL に達し、T1/2 は 2.1 時間であった。AUC(0-48)は 72.4 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-1）。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、T1/2 は 5.6 時間であった。AUC(0-48)は 25.0 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-1）。経口及び静脈内投与した際の TAK-385 の AUC 比から算出した BA は、ラットで 9.0%、サルで 6.9%であった。

表 2.6.4.3-1　TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ

動　物	投与経路	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-48) (ng·hr/mL)	BA[1] (%)
ラット	経　口	5	2.7±1.2	16.3±5.0	2.1±0.5	72.4±13.9	9.0±1.7[2]
	静脈内	1	-	145.4±1.4[3]	6.1±0.7	161.7±3.3	
サ　ル	経　口	1	2.0±1.4	3.7±2.2	5.6±3.8	25.0±10.3	6.9±3.8
	静脈内	0.2	-	61.1±22.6[3]	7.2±2.8	76.7±23.1	

平均値±標準偏差（ラット：n=3、サル：n=4）。-：計算せず。

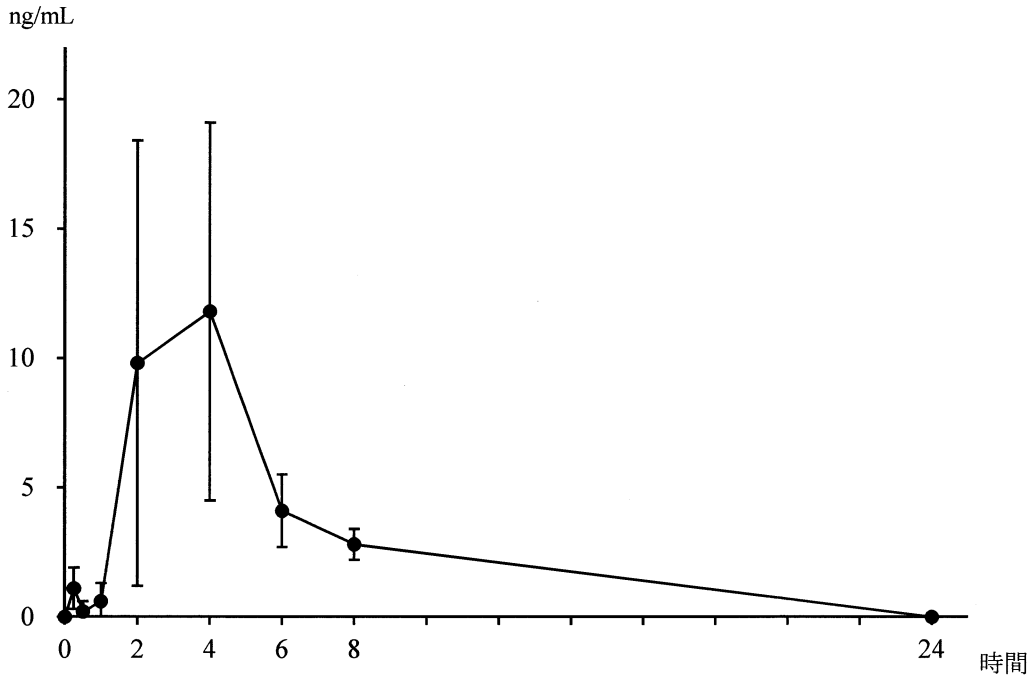
1) （$AUC_{経口}/AUC_{静脈内}$）×（$投与量_{静脈内}/投与量_{経口}$）×100。

2) 標準偏差は次式から求めた：

標準偏差= BA×（（$AUC_{経口}$の標準偏差/$AUC_{経口}$）^{2}+（$AUC_{静脈内}$の標準偏差/$AUC_{静脈内}$）^{2}）$^{1/2}$

3) C_{5min} の値。

ラット



サル

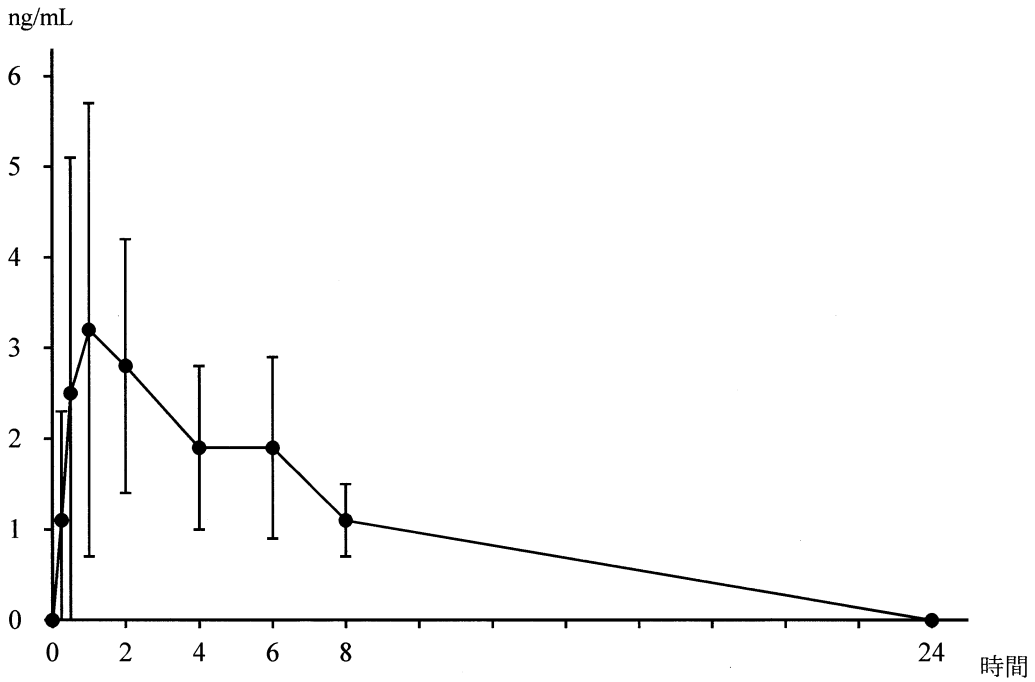


図 2.6.4.3-1　TAK-385 をラット及びサル経口投与したときの血漿中 TAK-385 濃度

投与量：5 mg/kg（ラット）、1 mg/kg（サル）。
平均値±標準偏差（ラット：n=3、サル：n=4）。

（2）摂餌の影響

TAK-385 を絶食又は飽食下のサルに 1 mg/kg の用量で経口投与し、血漿中濃度に対する摂餌の影響について検討した（表 2.6.4.3-2、図 2.6.4.3-2）。飽食下投与時の TAK-385 の Cmax 及び AUC(0-48)は絶食下と比較して低かった。

表 2.6.4.3-2　TAK-385 をサルに経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータに及ぼす摂餌の影響

摂餌条件	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-48) (ng·hr/mL)
絶食	1	2.0±1.4	3.7±2.2	25.0±10.3
飽食	1	0.25±0.00	0.7±0.5	1.2±0.9

平均値±標準偏差（n=4）。

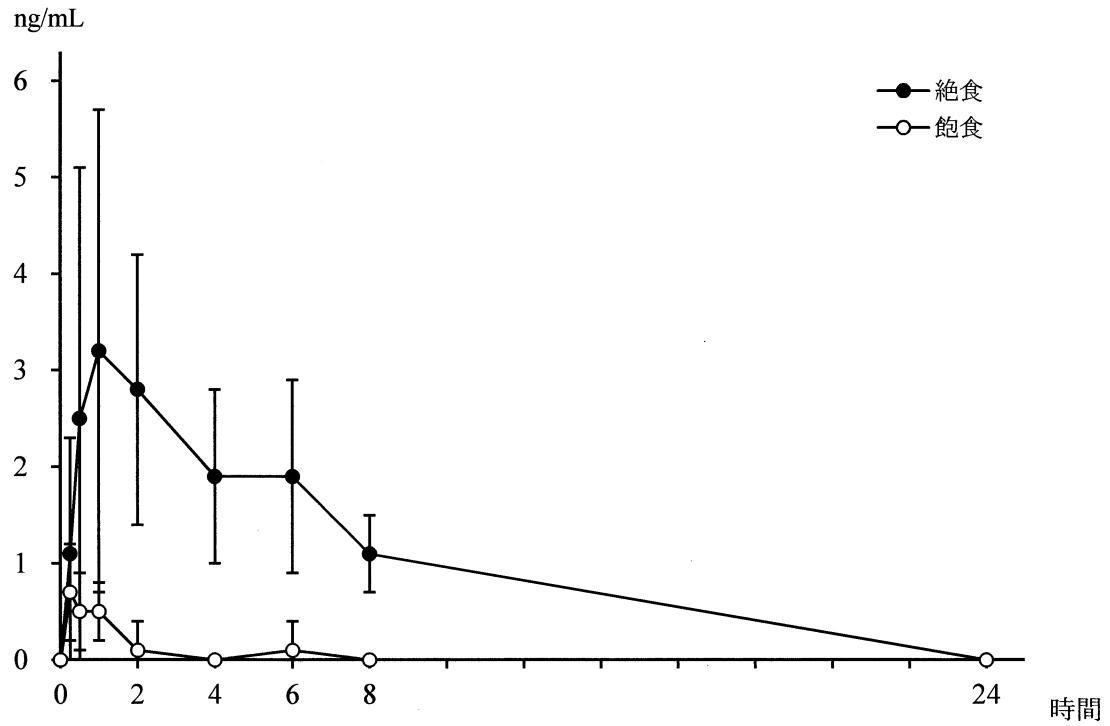


図 2.6.4.3-2　TAK-385 をサルに経口投与したときの血漿中 TAK-385 濃度に及ぼす摂餌の影響

投与量：1 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。

2.6.4.3.2 放射能の血漿中濃度推移

：添付資料番号 4.2.2.2-3（評価）、-4（評価）

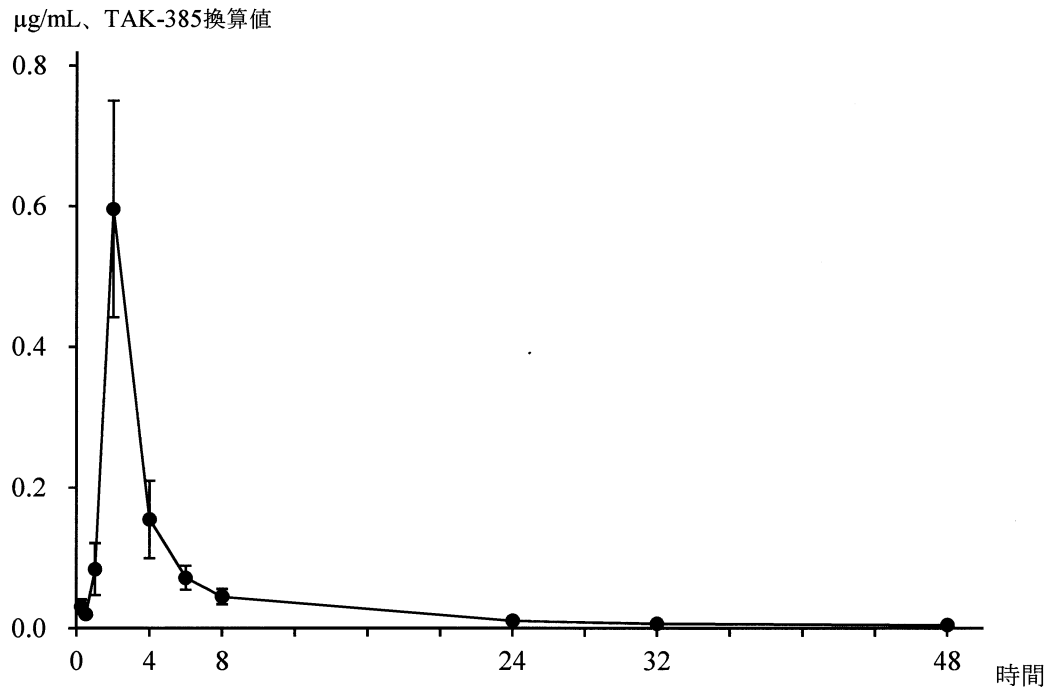
[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルにそれぞれ 30 mg/kg 及び 20 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の血漿中濃度を調べた（表 2.6.4.3-3、図 2.6.4.3-3）。ラットでの放射能の血漿中濃度は 2.0 時間で Cmax（0.596 μg/mL）に達し、AUC(0-48)は 2.093 μg·hr/mL であった。サルでの放射能の血漿中濃度は 2.5 時間で Cmax（2.574 μg/mL）に達し、AUC(0-48)は 20.159 μg·hr/mL であった。また、放射能は Cmax 以降速やかに消失し、顕著な残留性は認められなかった。

表 2.6.4.3-3　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータ

動　物	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax[1)] (μg/mL)	AUC(0-48)[1)] (μg·hr/mL)
ラット	30	2.0±0.0	0.596±0.154	2.093±0.406
サ　ル	20	2.5	2.574	20.159

ラット：平均値±標準偏差（n=3）、サル：平均値（n=2）。
1) TAK-385 換算値。

ラット



サル

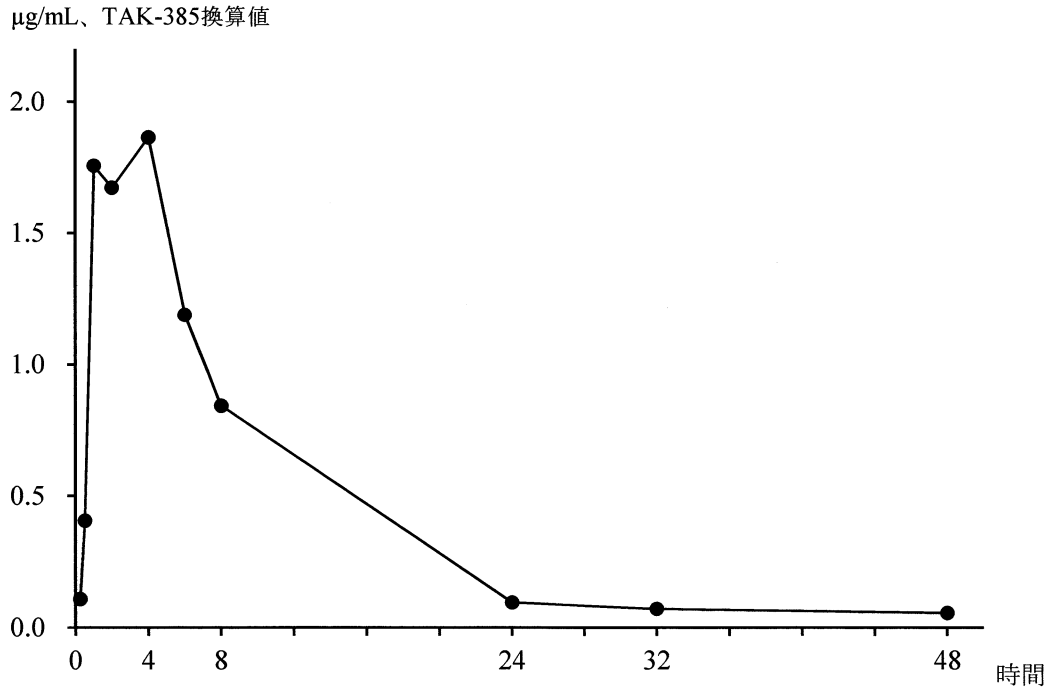


図 2.6.4.3-3　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの放射能の血漿中濃度

投与量：30 mg/kg（ラット）、20 mg/kg（サル）。
ラット：平均値±標準偏差（n=3）、サル：平均値（n=2）。

2.6.4.3.3 吸収部位

：添付資料番号 4.2.2.2-5（評価）

[^{14}C]TAK-385 を消化管ループ形成ラットのループ内に 5 mg/kg の用量で投与し、放射能の血漿中濃度及び投与後 4 時間での消化管ループ内容物及びループ壁に残存する放射能量を調べた（表 2.6.4.3-4、表 2.6.4.3-5）。血漿中放射能の AUC(0-4)は十二指腸ループ内投与群で最も高く、2.109 μg·hr/mL であった。次いで回腸、空腸、大腸、胃ループ内投与群の順に減少し、AUC(0-4)はそれぞれ 1.392、0.411、0.174、0.009 μg·hr/mL であった。投与後 4 時間に消化管ループ内容物に残存していた放射能量は十二指腸ループ内投与群で最も少なく、投与量の 39.6%であり、次いで回腸、空腸、大腸、胃の順に増加した。以上の結果から、ラットにおいて TAK-385 は主に小腸から吸収されると考えられた。

表 2.6.4.3-4　[^{14}C]TAK-385 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の血漿中濃度

投与部位	AUC(0-4)（μg·hr/mL）[1)]
胃	0.009±0.008
十二指腸	2.109±0.466
空腸	0.411±0.266
回腸	1.392±1.187
大腸	0.174±0.086

投与量：5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。
1) TAK-385 換算値。

表 2.6.4.3-5　[^{14}C]TAK-385 をラットの消化管ループ内に投与したときの放射能の残存率

投与部位	放射能の残存率（投与量に対する%）	
	内容物	ループ壁
胃	88.5±5.2	2.5±1.0
十二指腸	39.6±15.3	1.3±0.2
空腸	74.8±4.4	2.8±0.6
回腸	63.8±22.7	0.6±0.3
大腸	87.1±3.2	0.4±0.2

投与量：5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。
投与 4 時間後の値。

2.6.4.3.4 門脈吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）、-7（評価）

[^{14}C]TAK-385 を空腸ループ形成ラットのループ内に 5 mg/kg の用量で投与し、投与後 2 時間までの門脈血を採取した。また、投与後 2 時間での空腸ループ内容物及びループ壁に残存する放射能量及びそれらの放射能成分の組成を調べた（表 2.6.4.3-6、表 2.6.4.3-7、表 2.6.4.3-8）。投与後 2 時間までに門脈血中に投与量の 5.9%の放射能が回収され、投与後 2 時間の空腸ループ内容物及びループ壁からはそれぞれ 80.5%及び 9.9%の放射能が回収された。門脈血漿中、空腸ループ内容物及びループ壁内いずれにおいても放射能の多くは TAK-385 であった。以上の結果から、ラットに経口投与された TAK-385 は主に未変化体として門脈を介して吸収されると考えられた。

表 2.6.4.3-6　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈吸収

時　間 (hr)	累積回収率（投与量に対する%）				
	門脈血	全身血	空腸ループ		総回収率
			ループ壁	内容物	
0.5	2.4	---	---	---	2.4
1	4.1	---	---	---	4.1
1.5	5.1	---	---	---	5.1
2	5.9	<LOQ	9.9	80.5	96.3

投与量：5 mg/kg。---：測定せず。<LOQ：定量下限未満。

表 2.6.4.3-7　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときの門脈血漿中組成

化合物	濃　度（μg/mL、TAK-385 換算値）							
	0-0.5 時間		0.5-1 時間		1-1.5 時間		1.5-2 時間	
放射能	1.226	(100.0)	0.924	(100.0)	0.456	(100.0)	0.328	(100.0)
TAK-385	1.129	(92.1)	0.888	(96.1)	0.404	(88.6)	0.328	(100.0)
Metabolite-A	ND	(0.0)	ND	(0.0)	0.011	(2.4)	ND	(0.0)
Metabolite-B	ND	(0.0)	ND	(0.0)	ND	(0.0)	ND	(0.0)
Metabolite-C	ND	(0.0)	ND	(0.0)	ND	(0.0)	ND	(0.0)
その他	0.097	(7.9)	0.036	(3.9)	0.041	(9.0)	0.000	(0.0)

投与量：5 mg/kg。ND：検出されず。
（ ）内は放射能に対する%。ND の場合は 0.0 として記載。

表 2.6.4.3-8　[^{14}C]TAK-385 をラットの空腸ループ内に投与したときのループ壁及び内容物中の代謝物組成

化合物	代謝物組成（投与量に対する%）			
	空腸ループ壁		空腸ループ内容物	
放射能	9.9	(100.0)	80.5	(100.0)
TAK-385	9.9	(100.0)	79.4	(98.6)
Metabolite-A	ND	(0.0)	0.1	(0.1)
Metabolite-B	ND	(0.0)	ND	(0.0)
Metabolite-C	ND	(0.0)	ND	(0.0)
その他	0.0	(0.0)	1.0	(1.3)

投与量：5 mg/kg。投与 2 時間後の値。ND：検出されず。
（ ）内は放射能に対する%。

2.6.4.3.5 リンパ吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-8（評価）

[^{14}C]TAK-385 を胸管ろう形成ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与し、リンパ液、尿及び糞への放射能の回収を調べた（表 2.6.4.3-9）。投与後 24 時間までにリンパ液に回収された放射能は投与量の 0.0%であり、尿及び糞中にそれぞれ 1.2%及び 98.8%が排泄された。以上の結果から、ラットに経口投与された TAK-385 はリンパ経由ではほとんど吸収されないと考えられた。

表 2.6.4.3-9　[^{14}C]TAK-385 のラットでのリンパ吸収

時　間 (hr)	累積回収率（投与量に対する%）			
	リンパ液	尿	糞 1)	総回収率
2	0.0±0.0	---	---	-
4	0.0±0.0	0.7±0.6	---	-
8	0.0±0.0	1.0±0.9	---	-
24	0.0±0.0	1.2±1.1	98.8±2.4	100.0±1.4

投与量：5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=4）。
---：測定せず。-：計算せず。
1) 消化管内容物を含む。

2.6.4.3.6 線形性

：添付資料番号 4.2.2.2-9（評価）、-10（評価）

（1）ラット

TAK-385 をラットに経口及び静脈内投与したときの血漿中 TAK-385 濃度の線形性を調べた（表 2.6.4.3-10）。5、12 及び 30 mg/kg の用量で経口投与後の TAK-385 の AUC(0-48)は 107.4、297.9 及び 1681 ng·hr/mL であり、投与量比を超えて上昇した。また、0.5、2、10 mg/kg の用量で静脈内投与後の TAK-385 の AUC(0-48)は 58.3、322.8 及び 2236 ng·hr/mL であり、投与量比を超えて上昇した。

表 2.6.4.3-10　TAK-385 をラットに経口及び静脈内投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-48) (ng·hr/mL)
経　口	5	2.7±1.2	30.5±30.7	2.4±0.8	107.4±60.5
	12	3.3±1.2	46.1±7.5	6.0±1.9	297.9±42.7
	30	3.3±1.2	429.2±94.0	5.0±0.5	1681±283
静脈内	0.5	-	57.3±4.9 1)	3.7±0.1	58.3±4.1
	2	-	362.2±55.2 1)	5.0±0.5	322.8±23.5
	10	-	2287±44 1)	6.4±0.3	2236±205

平均値±標準偏差（n=3）。-：計算せず。
1) C_{5min} の値。

（2）サル

TAK-385 をサルに経口投与したときの血漿中 TAK-385 濃度の線形性を調べた（表 2.6.4.3-11）。1、5 及び 20 mg/kg の用量で経口投与後の TAK-385 の AUC(0-48)は 180.6、2092.8 及び 14931.7 ng·hr/mL であり、投与量比を超えて上昇した。

表 2.6.4.3-11　TAK-385 をサルに経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-48) (ng·hr/mL)
1	0.8±0.3	44.8±23.7	5.5±0.5	180.6±53.2
5	1.6±0.8	367.2±159.7	6.7±0.5	2092.8±849.7
20	1.8±0.5	2080.6±129.4	5.4±0.2	14931.7±1159.0

平均値±標準偏差（n=4）。

2.6.4.3.7 [^{14}C]TAK-385 の Caco-2 細胞透過性

：添付資料番号 4.2.2.2-11（評価）

トランスウェル上で培養した Caco-2 細胞を用いて、[^{14}C]TAK-385（3 μmol/L）の頂端膜〔apical（A）〕側から基底膜〔basal（B）〕側、B 側から A 側への透過について検討し、透過係数〔P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）〕及び排出比（$P_{appB\rightarrow A}/P_{appA\rightarrow B}$）により TAK-385 の膜透過を評価した（表 2.6.4.3-12）。対照物質としては、P-gp の基質である[^{3}H]ジゴキシン（3 μmol/L）、BCRP の基質である[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.1 μmol/L）、高透過化合物の[^{14}C]アンチピリン（10 μmol/L）及び低透過化合物の[^{14}C]マンニトール（10 μmol/L）を用いた。また、TAK-385 の透過に対する P-gp 阻害剤であるキニジン（30 μmol/L）、P-gp 及び BCRP 阻害剤である GF120918（10 μmol/L）、BCRP 阻害剤である Ko143（1 μmol/L）の影響も調べた。TAK-385 の排出比は 16.4 であり、その値はキニジン及び GF120918 によって低下したことから、TAK-385 は P-gp の基質であることが示唆された。また、GF120918 添加時の A→B 方向への透過係数はアンチピリンとマンニトールの間であったことから、本薬の膜透過性は中程度と考えられた。

表 2.6.4.3-12　[^{14}C]TAK-385 の Caco-2 細胞膜透過性

化合物	阻害剤		P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/sec）		排出比
	化合物	濃度（μmol/L）	Apical 側から basal 側	Basal 側から apical 側	
[^{14}C]TAK-385	-	-	0.513±0.120	8.43±0.75	16.4
	キニジン	30	2.34±0.18	5.06±0.87	2.2
	GF120918	10	2.75±0.54	1.98±0.28	0.7
	Ko143	1	0.465±0.090	7.02±0.11	15.1
[^{3}H]ジゴキシン	-	-	0.895±0.078	10.2±0.6	11.4
[^{3}H]エストロン-3-硫酸	-	-	1.20±0.17	28.2±0.5	23.5
[^{14}C]アンチピリン	-	-	40.0±0.6	41.3±0.6	1.0
[^{14}C]マンニトール	-	-	0.201±0.020	0.198±0.003	1.0

平均値±標準偏差（n=3）。Caco-2 細胞は 37°C でインキュベート。-：阻害剤非添加。
化合物濃度：3 μmol/L（[^{14}C]TAK-385、[^{3}H]ジゴキシン）、0.1 μmol/L（[^{3}H]エストロン-3-硫酸）、10 μmol/L（[^{14}C]アンチピリン、[^{14}C]マンニトール）

2.6.4.3.8 反復投与後の TAK-385 の血漿中濃度推移

：添付資料番号 4.2.2.2-12（評価）

TAK-385 を飽食下のラットへ 1 日 1 回 10 mg/kg の用量で 28 日間反復経口投与したときの薬物動態への影響を調べた（表 2.6.4.3-13）。反復経口投与期間中の Cmax 及び AUC(0-24)は投与日数によって顕著な変化はなかった。以上の結果から、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。

表 2.6.4.3-13　TAK-385 をラットに反復経口投与したときの TAK-385 の薬物動態パラメータ

投与日数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)
1	2.7±1.2	33.7±40.8	<LOQ	1.9±0.6	90.6±75.2
3	2.7±1.2	12.5±10.7	<LOQ	2.4±1.3	53.2±33.1
7	4.0±0.0	14.9±12.7	0.5±0.4	4.4±1.6	79.3±39.3
14	4.0±0.0	25.7±6.2	0.4±0.4	3.5±1.8	115.2±4.4
21	3.3±1.2	17.1±6.6	0.7±0.7	4.6±3.1	101.2±40.6
28	3.3±1.2	37.0±21.8	0.8±0.7	3.8±1.8	146.2±45.3

投与量：10 mg/kg（1 日 1 回 28 日間）。平均値±標準偏差（n=3）。
Cmin：各回投与 24 時間後の血漿中濃度
<LOQ：定量下限未満。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器･組織内濃度

：添付資料番号 4.2.2.3-1（評価）、-2（評価）

[^{14}C]TAK-385 を雄性及び雌性ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1、4、8、24、72 及び 168 時間に放射能の組織内濃度を調べた。雄性ラットへ投与後の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（表 2.6.4.4-1）。投与後 4 時間での放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腸壁、甲状腺、胃壁、下垂体、副腎、腎臓、顎下腺、膵臓、脾臓、肺、骨髄、心臓、ハーダー腺、前立腺、膀胱、皮膚、胸腺、白色脂肪、骨格筋、眼球、精巣、血液、血漿、脳、脊髄の順であった。雌性ラットへ投与後の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 時間で最大値に達した（表 2.6.4.4-2）。投与後 4 時間での放射能濃度は腸壁で最も高く、次いで肝臓、腎臓、下垂体、副腎、甲状腺、膵臓、顎下腺、脾臓、胃壁、肺、ハーダー腺、骨髄、心臓、卵巣、子宮、膀胱、白色脂肪、皮膚、胸腺、骨格筋、眼球、血液、血漿、脳、脊髄の順であった。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。

表 2.6.4.4-1　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの放射能の組織内濃度

組　織	放射能濃度（μg/g、TAK-385 換算値）					
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液 1)	0.003±0.001	0.024±0.016	0.010±0.004	0.002±0.001	0.001±0.000	0.000±0.001
血漿 1)	0.003±0.001	0.016±0.012	0.009±0.004	0.002±0.001	0.001±0.000	<LOQ
脳	0.001±0.000	0.010±0.007	0.013±0.005	0.002±0.001	<LOQ	<LOQ
脊髄	<LOQ	0.001±0.002	0.001±0.001	<LOQ	<LOQ	<LOQ
下垂体	<LOQ	0.940±0.624	1.197±0.444	0.597±0.263	0.327±0.238	0.091±0.108
眼球	0.001±0.002	0.072±0.046	0.094±0.046	0.028±0.009	0.002±0.002	<LOQ
ハーダー腺	0.006±0.003	0.353±0.232	0.465±0.138	0.127±0.052	0.003±0.001	<LOQ
顎下腺	0.017±0.007	0.778±0.534	0.587±0.179	0.111±0.066	0.024±0.017	0.002±0.001
甲状腺	0.016±0.027	1.130±0.757	0.717±0.300	0.078±0.035	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.002±0.001	0.122±0.081	0.139±0.061	0.036±0.013	0.003±0.001	0.000±0.001
心臓	0.012±0.006	0.407±0.256	0.194±0.068	0.014±0.005	0.001±0.001	0.000±0.001
肺	0.017±0.010	0.625±0.408	0.452±0.125	0.046±0.025	0.003±0.002	0.000±0.001
肝臓	0.222±0.094	4.708±3.966	2.282±1.511	0.107±0.041	0.043±0.014	0.007±0.005
脾臓	0.020±0.009	0.693±0.439	0.399±0.174	0.049±0.018	0.008±0.003	0.001±0.001
膵臓	0.018±0.009	0.736±0.479	0.736±0.306	0.022±0.010	0.002±0.001	0.001±0.001
副腎	0.025±0.012	0.881±0.551	0.513±0.275	0.065±0.032	<LOQ	<LOQ
腎臓	0.034±0.017	0.866±0.582	0.445±0.212	0.045±0.017	0.008±0.004	0.002±0.001
精巣	0.001±0.000	0.026±0.017	0.040±0.015	0.038±0.014	0.026±0.014	0.011±0.008
前立腺	0.005±0.002	0.268±0.191	0.340±0.069	0.140±0.046	0.007±0.004	<LOQ
骨格筋	0.002±0.001	0.079±0.053	0.058±0.017	0.004±0.002	<LOQ	<LOQ
皮膚	0.003±0.002	0.141±0.094	0.172±0.059	0.029±0.007	0.002±0.001	<LOQ
白色脂肪	<LOQ	0.092±0.054	0.126±0.074	0.012±0.007	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.009±0.005	0.460±0.311	0.347±0.138	0.035±0.013	<LOQ	<LOQ
膀胱	0.002±0.003	0.198±0.132	0.174±0.076	0.011±0.004	<LOQ	<LOQ
胃壁	1.599±0.101	1.062±0.136	0.541±0.231	0.051±0.040	0.003±0.001	0.001±0.001
腸壁	4.871±1.579	3.872±1.197	1.811±0.462	0.055±0.047	0.002±0.002	<LOQ

投与量：5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。<LOQ：定量下限未満。
1) μg/mL。

表 2.6.4.4-2　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの放射能の組織内濃度

組　織	放射能濃度（μg/g、TAK-385 換算値）					
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液 1)	0.007±0.002	0.025±0.015	0.008±0.001	0.001±0.001	0.001±0.000	0.000±0.001
血漿 1)	0.007±0.002	0.020±0.011	0.006±0.001	0.001±0.001	0.000±0.000	<LOQ
脳	0.001±0.001	0.011±0.006	0.009±0.001	0.001±0.001	<LOQ	<LOQ
脊髄	<LOQ	0.002±0.002	0.001±0.001	<LOQ	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.024±0.022	1.166±0.604	0.972±0.186	0.267±0.035	0.012±0.021	<LOQ
眼球	0.003±0.001	0.086±0.042	0.070±0.007	0.017±0.006	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	0.015±0.003	0.539±0.260	0.510±0.080	0.073±0.028	0.002±0.002	<LOQ
顎下腺	0.030±0.008	0.807±0.370	0.574±0.126	0.043±0.010	0.007±0.005	0.002±0.001
甲状腺	0.038±0.037	1.072±0.363	0.667±0.179	<LOQ	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.004±0.001	0.137±0.067	0.120±0.017	0.021±0.006	0.002±0.001	<LOQ
心臓	0.025±0.008	0.500±0.218	0.203±0.047	0.009±0.003	0.001±0.001	0.001±0.001
肺	0.035±0.011	0.657±0.297	0.413±0.064	0.029±0.010	0.003±0.002	0.000±0.001
肝臓	0.321±0.099	3.399±1.079	1.055±0.514	0.087±0.037	0.031±0.011	0.011±0.002
脾臓	0.033±0.008	0.757±0.307	0.283±0.030	0.032±0.013	0.007±0.002	0.003±0.002
膵臓	0.036±0.010	0.899±0.395	0.503±0.128	0.013±0.005	0.002±0.001	0.001±0.000
副腎	0.051±0.015	1.094±0.371	0.498±0.282	0.041±0.009	<LOQ	<LOQ
腎臓	0.073±0.025	1.257±0.464	0.442±0.105	0.032±0.011	0.005±0.002	0.004±0.001
卵巣	0.017±0.005	0.409±0.201	0.268±0.037	0.087±0.084	<LOQ	<LOQ
子宮	0.010±0.003	0.297±0.126	0.250±0.098	0.083±0.039	0.004±0.001	0.002±0.002
骨格筋	0.005±0.001	0.114±0.064	0.064±0.017	0.003±0.001	<LOQ	<LOQ
皮膚	0.006±0.001	0.161±0.087	0.133±0.015	0.022±0.008	0.004±0.004	<LOQ
白色脂肪	0.006±0.005	0.173±0.083	0.096±0.011	<LOQ	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.022±0.009	0.539±0.236	0.296±0.013	0.027±0.005	<LOQ	<LOQ
膀胱	0.005±0.004	0.250±0.098	0.136±0.022	0.006±0.011	<LOQ	<LOQ
胃壁	2.256±1.346	0.734±0.380	0.395±0.061	0.025±0.011	0.003±0.001	0.001±0.001
腸壁	6.746±1.827	4.550±2.159	1.815±0.491	0.027±0.013	0.001±0.001	<LOQ

投与量：5 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。<LOQ：定量下限未満。
1) μg/mL。

2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィー

：添付資料番号 4.2.2.3-3（評価）、-4（評価）

[^{14}C]TAK-385 を雄性及び雌性ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1、4、8、24 及び 72 時間の全身オートラジオグラムを作成した（図 2.6.4.4-1、図 2.6.4.4-2、図 2.6.4.4-3、図 2.6.4.4-4、雄性ラットでは投与後 8 及び 24 時間の図を、雌性ラットでは投与後 4 及び 24 時間の図を示す。）。雄性ラットでの放射能は投与後 8 時間までに広く組織に分布した。投与後 8 時間では下垂体、甲状腺及び肝臓で高い放射能が認められた。雌性ラットでは放射能は投与後 4 時間までに広く組織に分布した。投与後 4 時間では下垂体、甲状腺、肝臓、脾臓及び腎臓で高い放射能が認められた。組織内の放射能は雌雄いずれのラットでも投与後 24 時間には減少し、投与後 72 時間には全ての組織から消失した。この結果はラットに経口投与後の組織内濃度試験（表 2.6.4.4-1、表 2.6.4.4-2）の結果を反映した。

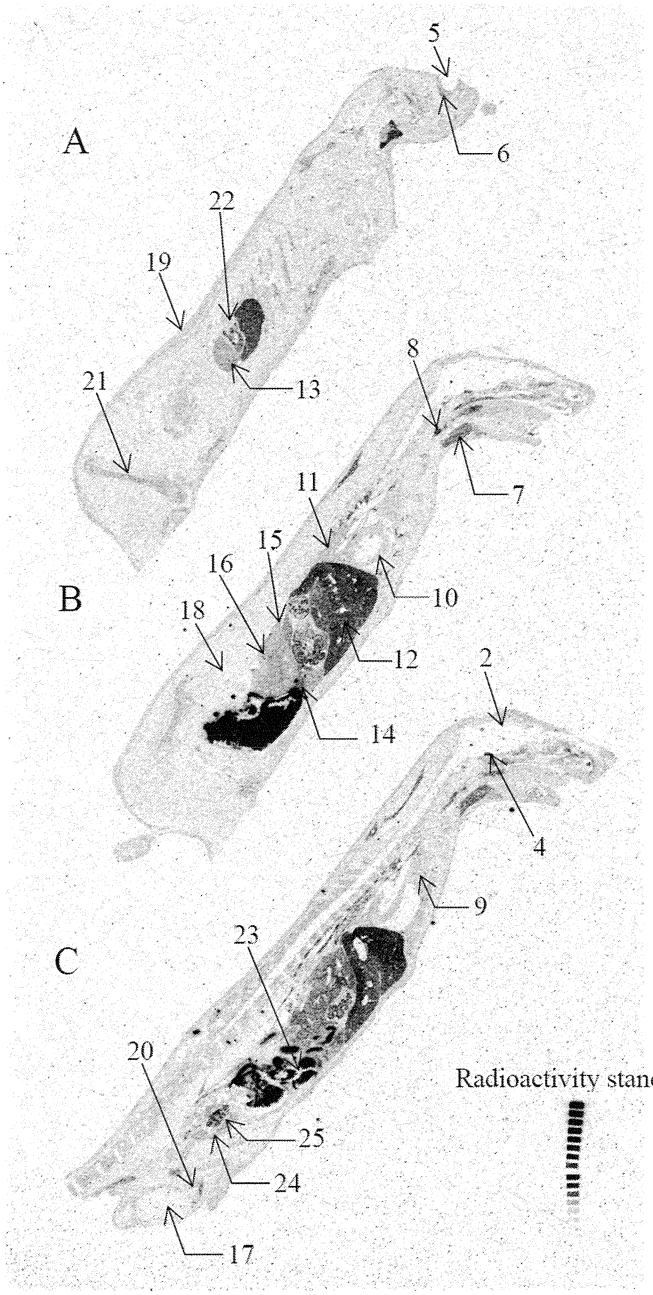


図 2.6.4.4-1　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量：5 mg/kg。投与後 8 時間。

A：左側面、B：傍正中面、C：正中面

1. 血液、2. 脳、3. 脊髄、4. 下垂体、5. 眼球、6. ハーダー腺、7. 顎下腺、8. 甲状腺、9. 胸腺、10. 心臓、11. 肺、12. 肝臓、13. 脾臓、14. 膵臓、15. 副腎、16. 腎臓、17. 精巣、18. 骨格筋、19. 皮膚、20. 白色脂肪、21. 骨髄、22. 胃、23. 腸、24. 前立腺、25. 膀胱

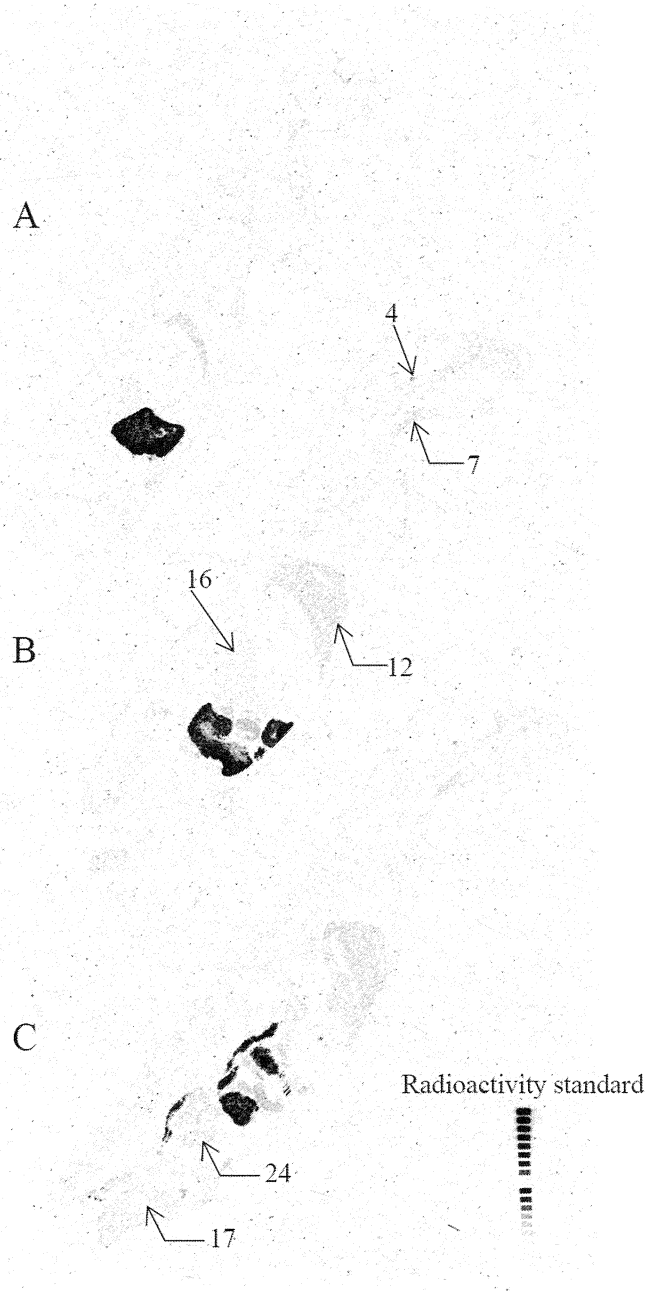


図 2.6.4.4-2　[^{14}C]TAK-385 を雄性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量：5 mg/kg。投与後 24 時間。
A：左側面、B：傍正中面、C：正中面
1. 血液、2. 脳、3. 脊髄、4. 下垂体、5. 眼球、6. ハーダー腺、7. 顎下腺、8. 甲状腺、9. 胸腺、10. 心臓、11. 肺、12. 肝臓、13. 脾臓、14. 膵臓、15. 副腎、16. 腎臓、17. 精巣、18. 骨格筋、19. 皮膚、20. 白色脂肪、21. 骨髄、22. 胃、23. 腸、24. 前立腺、25. 膀胱

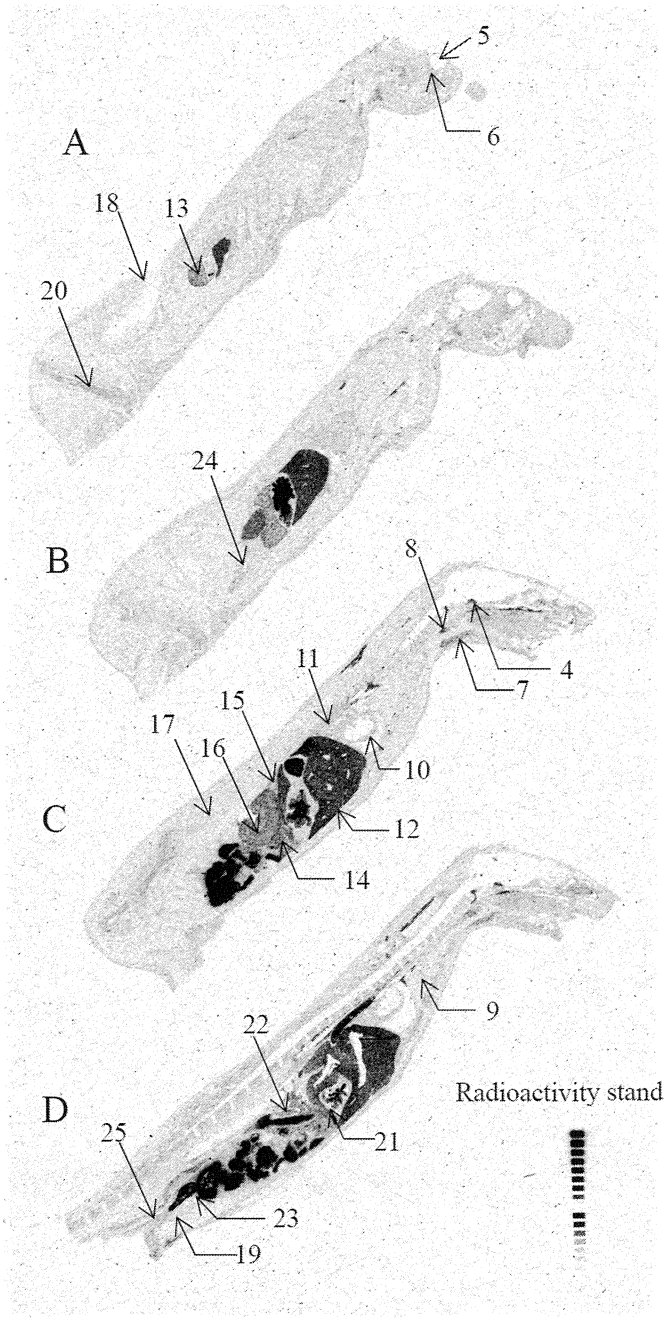


図 2.6.4.4-3　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量：5 mg/kg。投与後 4 時間。
A：左側面、B：左側面（卵巣）、C：傍正中面、D：正中面
1. 血液、2. 脳、3. 脊髄、4. 下垂体、5. 眼球、6. ハーダー腺、7. 顎下腺、8. 甲状腺、9. 胸腺、10. 心臓、11. 肺、12. 肝臓、13. 脾臓、14. 膵臓、15. 副腎、16. 腎臓、17.骨格筋、18. 皮膚、19. 白色脂肪、20. 骨髄、21. 胃、22. 腸、23. 膀胱、24. 卵巣、25. 子宮

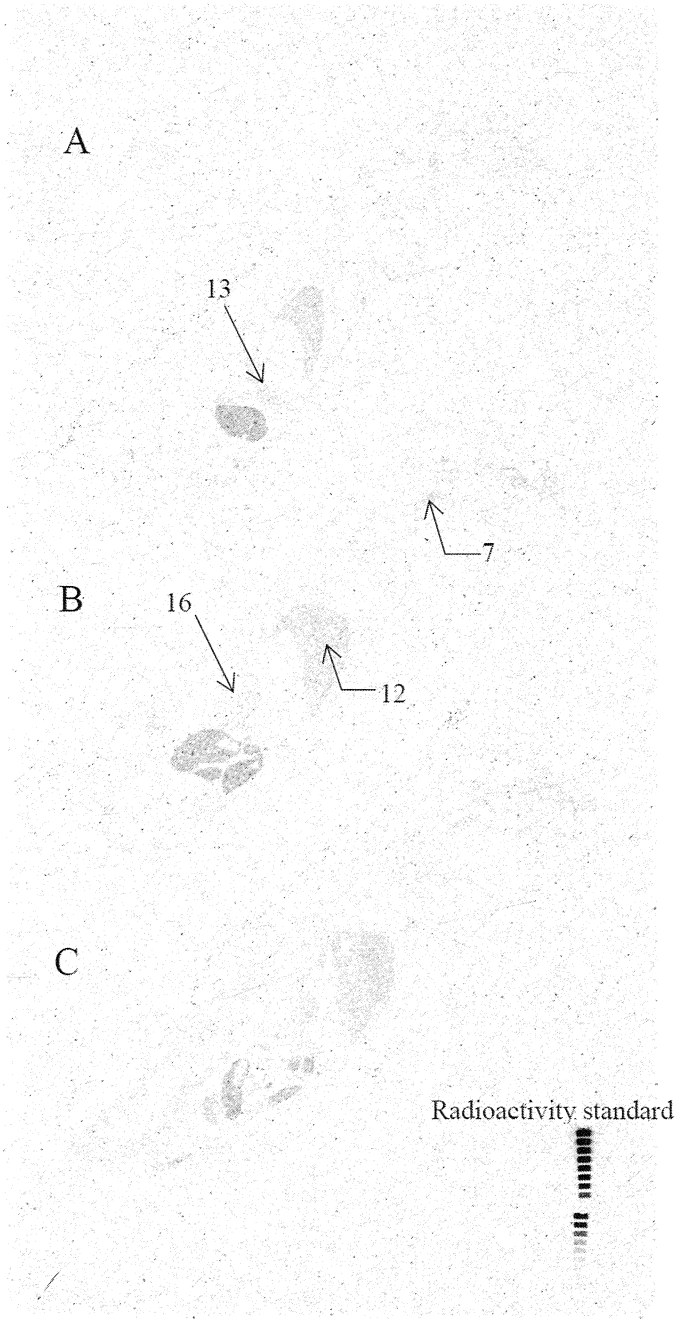


図 2.6.4.4-4　[^{14}C]TAK-385 を雌性ラットに経口投与したときの全身オートラジオグラム

投与量：5 mg/kg。投与後 24 時間。
A：左側面、B：傍正中面、C：正中面
1. 血液、2. 脳、3. 脊髄、4. 下垂体、5. 眼球、6. ハーダー腺、7. 顎下腺、8. 甲状腺、9. 胸腺、10. 心臓、11. 肺、12. 肝臓、13. 脾臓、14. 膵臓、15. 副腎、16. 腎臓、17.骨格筋、18. 皮膚、19. 白色脂肪、20. 骨髄、21. 胃、22. 腸、23. 膀胱、24. 卵巣、25. 子宮

2.6.4.4.3 メラニン親和性

：添付資料番号 4.2.2.3-1（評価）、-5（評価）

[^{14}C]TAK-385 を有色ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の血漿中及び眼球内濃度を調べ、白色ラットと比較した（図 2.6.4.4-5）。血漿中濃度は白色と有色ラットに

差異はなかったが、有色ラットの眼球内濃度は白色ラットに比べて高く、消失も遅かったことから、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。

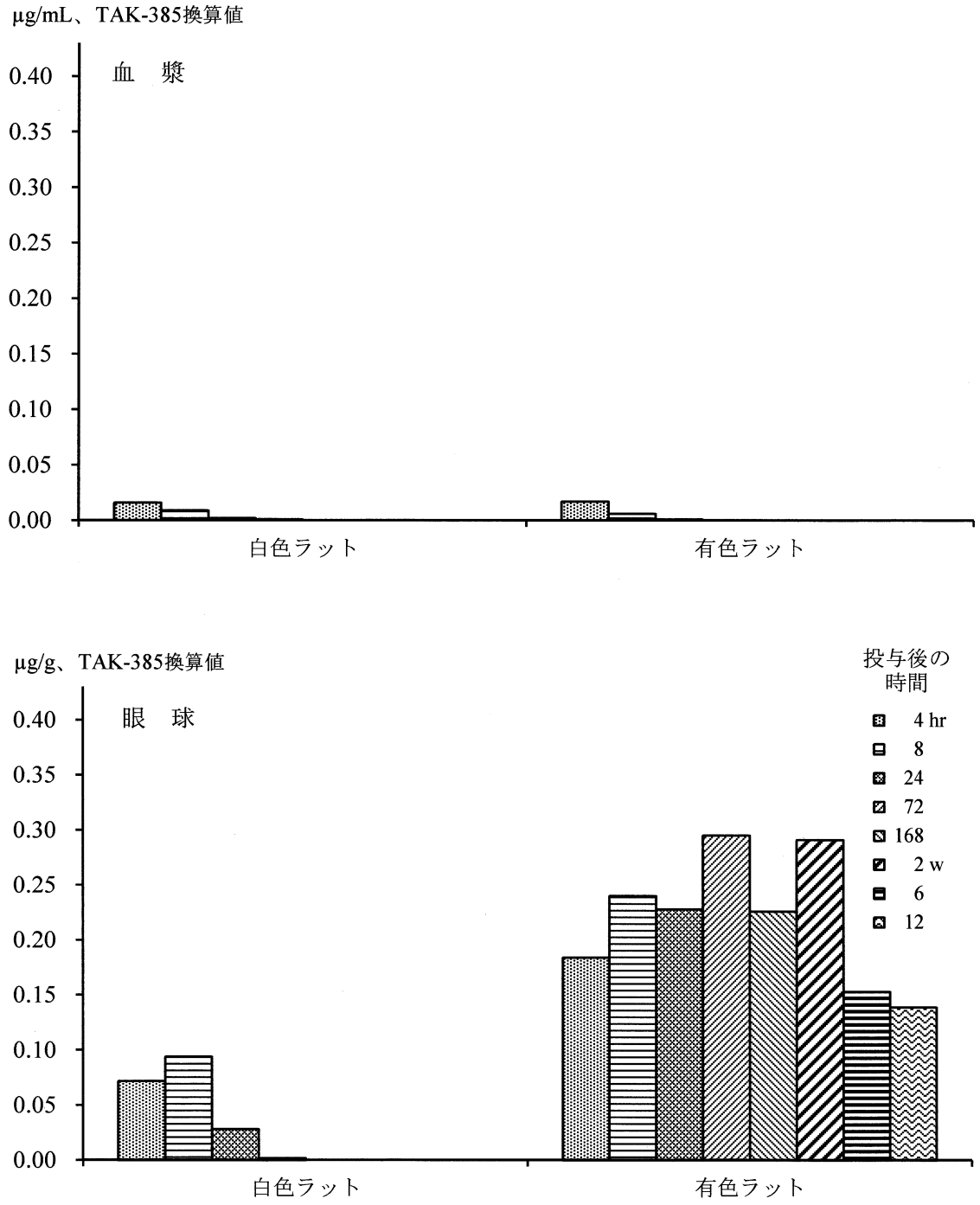


図 2.6.4.4-5　[^{14}C]TAK-385 を白色及び有色ラットに経口投与したときの放射能の血漿中及び眼球内濃度

投与量：5 mg/kg。平均値（n=3）。
白色ラット：2、6、12 週間は測定せず。

2.6.4.4.4 血漿蛋白質との結合

：添付資料番号 4.2.2.3-6（評価）

雄性のラット、マウス、サル及びヒト血漿中での[^{14}C]TAK-385（0.05、0.5、5 μg/mL）の蛋白結合率を限外ろ過法により調べた（表 2.6.4.4-3）。また、4%HSA 溶液及び 0.05%AGP/4%HSA 混液中での結合率も調べた。ラット、マウス、サル及びヒト血漿中における蛋白結合率は、濃度に依存せずそれぞれ 73.6%～76.3%、80.1%～83.2%、56.6%～59.1%及び 68.2%～70.8%であり、顕著な種差は認められなかった。4%HSA 溶液及び 0.05%AGP/4%HSA 混液中での結合率はヒト血漿中での結合率に比べて低かったことから、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。

表 2.6.4.4-3　[^{14}C]TAK-385 のラット、マウス、サル及びヒトでの血漿蛋白結合（*in vitro*）

動　物	血漿中濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
ラット	0.05 0.5 5	75.9 76.3 73.6
マウス	0.05 0.5 5	83.2 81.3 80.1
サ　ル	0.05 0.5 5	59.1 58.5 56.6
ヒ　ト	0.05 0.5 5	68.3±1.6 70.8±1.5 68.2±2.1
4%HSA 溶液 [1)]	0.05 0.5 5	31.6 32.3 29.1
0.05%AGP[2)]/ 4%HSA 混液	0.05 0.5 5	44.0 41.1 37.9

限外ろ過法。3 回測定の平均値。
ヒトは平均値±標準偏差（n=3）。
1) ヒト血清アルブミン。
2) α_1-酸性糖蛋白質。

2.6.4.4.5 血球への分配

（1）*in vitro*

：添付資料番号 4.2.2.3-7（評価）

[^{14}C]TAK-385 をラット、サル及びヒトの血液に添加した際の血球移行率を調べた（0.05、0.5 及び 5 μg/mL）（表 2.6.4.4-4）。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、全ての種において検討した濃度範囲で血球移行に濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4.4-4　[^{14}C]TAK-385 のラット、サル及びヒトでの血球移行（*in vitro*）

動　物	血液中濃度 (μg/mL)	移行率 (%)
ラット	0.05 0.5 5	48.7 45.3 47.8
サ　ル	0.05 0.5 5	57.9 57.4 58.5
ヒ　ト	0.05 0.5 5	47.6 45.9 50.8

ヘマトクリット法。3 回測定の平均値。

（2）*in vivo*

：**添付資料番号 4.2.2.3-1（評価）、-8（評価）**

[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの血液及び血漿中の放射能濃度からヘマトクリット法により TAK-385 及びその由来成分の血球移行率を調べた（表 2.6.4.4-5）。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。

表 2.6.4.4-5　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの血球移行（*in vivo*）

動　物 (投与量)	投与後の時間 (hr)	移行率 (%)
ラット (5 mg/kg)	1 4 8 24	41.8±2.0 61.3±3.3 51.3±1.9 41.4±0.5
サ　ル (1 mg/kg)	1 4 8 24	38.5 35.1 26.7 23.4

ヘマトクリット法。
ラット：平均値±標準偏差（n=3）、サル：平均値（n=2）。
1) TAK-385 換算値。

2.6.4.4.6 胎盤、胎児への移行

：**添付資料番号 4.2.2.3-9（評価）**

[^{14}C]TAK-385 を妊娠 18 日目のラットに 30 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1、4、8、24 及び 48 時間に母体血漿、胎児血漿、胎児、胎盤及び羊水中の放射能濃度を調べた（表 2.6.4.4-6）。母体血漿及び胎盤の放射能濃度は投与後 4 時間でそれぞれ Cmax 0.276 μg/mL 及び 1.932 μg/g に達し、その後 48 時間でそれぞれ 0.006 μg/mL 及び 0.278 μg/g まで低下した。胎児血漿及び胎児中放射能は投与後 8 時間でそれぞれ Cmax 0.031 μg/mL 及び 0.105 μg/g に達し、その後 48 時間でそれぞれ定量下限未満及び 0.019 μg/g となった。以上の結果から、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。

表 2.6.4.4-6　[^{14}C]TAK-385 を妊娠ラットに経口投与したときの胎盤通過

試　料	放射能濃度（μg/mL、TAK-385 換算値）				
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
母体血漿	0.045±0.009	0.276±0.045	0.094±0.054	0.014±0.002	0.006±0.002
胎盤 1)	0.273±0.112	1.932±0.414	1.352±0.462	0.621±0.194	0.278±0.021
羊水	<LOQ	0.004±0.008	0.017±0.004	0.019±0.008	0.007±0.012
胎児血漿	<LOQ	0.007±0.012	0.031±0.012	0.019±0.017	<LOQ
胎児 1)	0.012±0.002	0.083±0.039	0.105±0.032	0.042±0.011	0.019±0.005

投与量：30 mg/kg。平均値±標準偏差（n=3）。妊娠 18 日目のラット。
<LOQ：定量下限未満。
1) μg/g、TAK-385 換算値。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 代謝経路

：添付資料番号 4.2.2.4-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）、-6（評価）、-7（評価）、-8（評価）

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。TAK-385 はメトキシピリダジンの *O*-脱メチル化により Metabolite-A、ジフルオロベンゼン環の水酸化により Metabolite-B、メトキシウレアの *N*-脱メトキシ化により Metabolite-C に代謝されると推定された。（図 2.6.4.5-1）。

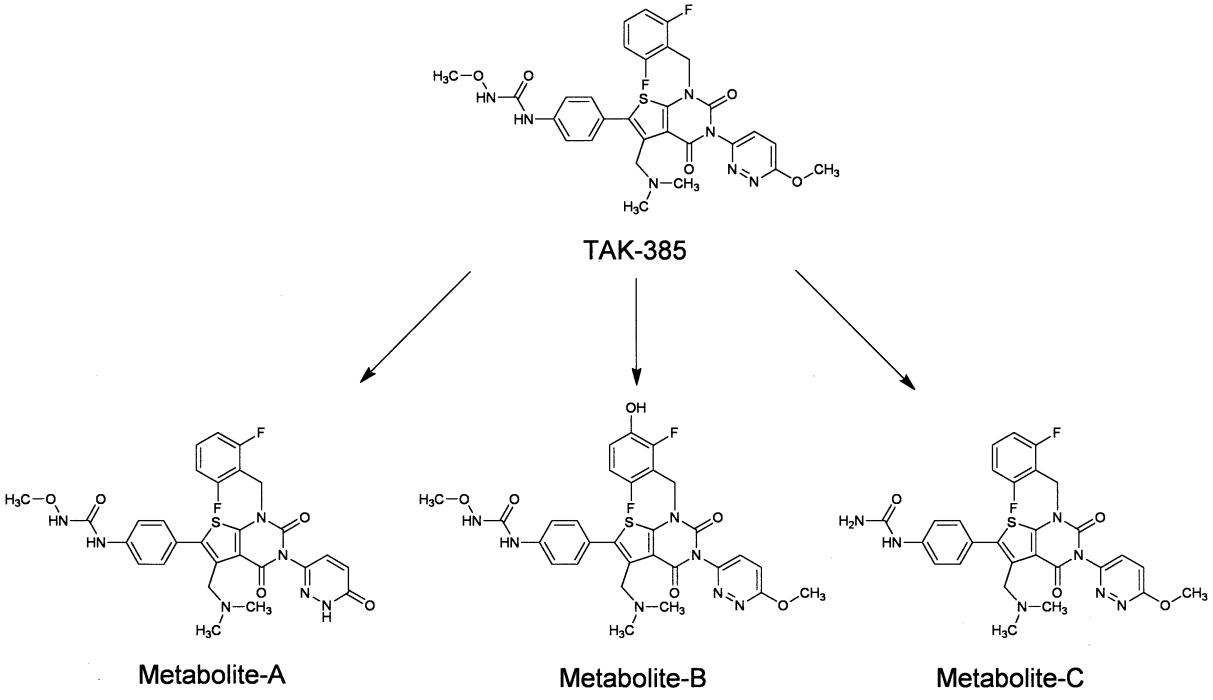


図 2.6.4.5-1　TAK-385 の推定代謝経路

2.6.4.5.2 血漿中代謝物

：添付資料番号 4.2.2.4-3（評価）、-4（評価）

[^{14}C]TAK-385 を経口投与したラット（30 mg/kg）及びサル（20 mg/kg）の血漿中放射能成分の組成を調べた（表 2.6.4.5-1）。血漿中の主成分は、いずれの動物種でも 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 濃度は低かった。

表 2.6.4.5-1　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの血漿中代謝物組成

化合物	濃　度（μg/mL、TAK-385 換算値）						
	ラット			サ　ル			
	2 時間	4 時間	6 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
放射能	0.596 (100.0)	0.155 (100.0)	0.072 (100.0)	1.756 (100.0)	1.864 (100.0)	0.843 (100.0)	0.096 (100.0)
TAK-385	0.590 (99.0)	0.140 (90.3)	0.043 (59.7)	1.590 (90.5)	1.599 (85.8)	0.778 (92.3)	0.022 (22.9)
Metabolite-A	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	0.129 (7.3)	0.162 (8.7)	0.040 (4.7)	ND (0.0)
Metabolite-B	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)
Metabolite-C	ND (0.0)	0.003 (1.9)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)	ND (0.0)
その他	0.006 (1.0)	0.012 (7.8)	0.029 (40.3)	0.037 (2.2)	0.104 (5.5)	0.026 (3.0)	0.074 (77.1)

投与量：30 mg/kg（ラット）、20 mg/kg（サル）。
ラット：放射能は平均値（n=3）、未変化体、代謝物、その他は 3 例のプール試料の値。
サル：平均値（n=2）。
ND：検出されず。
（　）内は放射能に対する%。

2.6.4.5.3 尿、糞及び胆汁中代謝物

：添付資料番号 4.2.2.4-5（評価）、-6（評価）

[^{14}C]TAK-385 を経口投与したラット及びサルの排泄物中放射能成分の組成を調べた（表 2.6.4.5-2）。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。一方、尿中には TAK-385 が多く認められた。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。

表 2.6.4.5-2　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成

化合物	代謝物組成（投与量に対する%）				
	ラット			サ　ル	
	尿 (0-24 時間)	糞 (0-48 時間)	胆汁 1) (0-24 時間)	尿 (0-24 時間)	糞 (0-72 時間)
放射能	1.2±0.4 (100.0)	96.0±0.8 (100.0)	37.4±14.7 (100.0)	4.3 (100.0)	90.2 (100.0)
TAK-385	1.1±0.3 (91.7)	8.0±2.6 (8.3)	3.3±1.8 (8.8)	2.4 (55.8)	2.3 (2.5)
Metabolite-A	ND (0.0)	ND (0.0)	0.2±0.2 (0.5)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)
Metabolite-B	ND (0.0)	3.1±0.1 (3.2)	14.4±4.6 (38.5)	ND (0.0)	ND (0.0)
Metabolite-C	0.1±0.1 (8.3)	59.1±6.1 (61.6)	0.2±0.2 (0.5)	ND (0.0)	45.1 (50.0)
その他	0.0±0.0 (0.0)	25.8±5.6 (26.9)	19.2±8.3 (51.7)	1.9 (44.2)	42.7 (47.3)

投与量：5 mg/kg（ラット）、1 mg/kg（サル）。
ラット：平均値±標準偏差（n=3）、サル：平均値（n=2）。
ND：検出されず。
（　）内は放射能に対する%。
1) 胆管ろう形成ラット（n=4）。

2.6.4.5.4 肝ミクロソームによる代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-7（評価）、-8（評価）

[^{14}C]TAK-385（10 μmol/L）を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）産生系共存下で、マウス、雌雄ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いて代謝させた結果（表 2.6.4.5-3）、ヒトでは、Metabolite-A 及び Metabolite-B が主代謝物として認められ、ヒト特異的代謝物の生成は認められなかった。

表 2.6.4.5-3　[^{14}C]TAK-385 の肝ミクロソームによる NADPH 産生系共存下での代謝

動物種	消失量（nmol/L）	生成量（nmol/L）	
	TAK-385	Metabolite-A	Metabolite-B
マウス	1205	85	905
ラット（雄性）	1045	45	750
ラット（雌性）	1000	15	715
イヌ	215	90	5
サル	1220	950	10
ヒト	975	530	230

反応時間：60 分。

2.6.4.5.5 CYP 分子種の同定

：添付資料番号 4.2.2.4-8（評価）、-9（評価）、-10（評価）

[^{14}C]TAK-385（10 μmol/L）をヒト CYP 分子種発現ミクロソーム（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）で代謝させると、TAK-385 は主にヒト CYP3A4、CYP2C8 及び CYP2C19 発現ミクロソームで代謝された。ヒト CYP3A4 発現ミクロソームでは主代謝物として Metabolite-A の生成が、ヒト CYP2C8 及びヒト CYP2C19 発現ミクロソームでは主代謝物として Metabolite-B の生成が認められた。

また、個体別ヒト肝ミクロソームを用いて、[^{14}C]TAK-385（10 μmol/L）の代謝活性と各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A11）の標準基質の代謝速度との相関を調べた結果、TAK-385 の消失速度はミダゾラム 1'-水酸化活性（CYP3A4/5）と最も強い相関を示し、またパクリタキセル 6α-水酸化活性（CYP2C8）とも相関を示した。Metabolite-A の生成速度は、ミダゾラム 1'-水酸化活性（CYP3A4/5）と相関を示した。Metabolite-B の生成速度は、パクリタキセル 6α-水酸化活性（CYP2C8）と最も強い相関を示し、またミダゾラム 1'-水酸化活性（CYP3A4/5）とも相関を示した。

以上の結果から、TAK-385 は主に CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝されると考えられた。

2.6.4.5.6 CYP 阻害

：添付資料番号 4.2.2.4-11（評価）、-12（参考）

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）の標準基質活性に対する TAK-385（3、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用（直接阻害作用）を調べた（表 2.6.4.5-4）。また、TAK-385 をヒト肝ミクロソームと共に 30 分プレインキュベーションした際の TAK-385 の CYP 標準基質活性に対する阻害作用（時間依存的阻害作用）についても調べた（表 2.6.4.5-4）。

直接阻害作用を調べた結果、TAK-385 はパクリタキセル 6α-水酸化活性（CYP2C8 活性）、ブフラロール 1'-水酸化活性（CYP2D6 活性）及びミダゾラム 1'-水酸化活性（CYP3A4/5 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 はジクロフェナク 4'-水酸化活性（CYP2C9 活性）及び *S*-メフェニトイン 4'-水酸化活性（CYP2C19 活性）に対しても阻害作用を示したが、IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。その他の CYP 分子種に対して、TAK-385 は阻害作用をほとんど示さなかった。

時間依存的阻害作用を調べた結果、TAK-385 は CYP2C8 活性、CYP2C9 活性、CYP2D6 活性及び 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 46、94、65 及び 19 μmol/L であった。直接阻害作用と比較すると CYP2C9 を除いては IC_{50} 値はほぼ同程度であり、時間依存的な阻害作用はないと考えられた。CYP2C9 については、直接阻害作用の検討において最高濃度 100 μmol/L での残存活性が 57.4%であったことから、TAK-385 は CYP2C9 活性に対して時間依存的な阻害作用をほとんど示さないと考えられた。

表 2.6.4.5-4　TAK-385 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	直接阻害作用		時間依存的阻害作用 [2]	
		IC_{50} (μmol/L)	相対残存活性 (%) [1]	IC_{50} (μmol/L)	相対残存活性 (%) [1]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>100	93.9	>100	85.1
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	>100	88.4	>100	88.0
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	52	31.4	46	32.3
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	>100	57.4	94	47.5
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	>100	60.3	>100	51.5
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	73	41.9	65	40.5
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	16	19.3	19	21.2
	テストステロン 6β-水酸化	>100	79.4	>100	74.5

1) TAK-385 100 μmol/L 添加時の相対残存活性。
2) プレインキュベーション時間：30 分。

また、ヒト CYP 発現ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の標準基質活性に対する TAK-385（1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。その結果、TAK-385 は CYP2C8 活性（パクリタキセル 6α-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、TAK-385（30 μmol/L）存在下でのコントロールに対する残存活性は 35.9%であった。

2.6.4.5.7 CYP 誘導

：添付資料番号 4.2.2.4-13（評価）、-14（参考）

ヒト初代肝細胞を用いて、TAK-385（1、3、10 及び 30 μmol/L）曝露による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量変化を調べた。その結果、TAK-385 濃度依存的に CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が認められた（表 2.6.4.5-5）。その程度は試験に用いた最高濃度の 30 μmol/L において、各陽性対照（CYP2B6：フェノバルビタール 1000 μmol/L、CYP3A4：リファンピシン 10 μmol/L）添加時の mRNA 発現量のそれぞれ 33.4%（CYP2B6）及び 77.7%（CYP3A4）であった。CYP1A2 の mRNA 発現量は TAK-385 添加時でもほとんど変動しなかった。

表 2.6.4.5-5　TAK-385 のヒト CYP 誘導作用

添加化合物	添加濃度	誘導率 (%) [1]		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
オメプラゾール	50 μmol/L	100.0	-	-
フェノバルビタール	1000 μmol/L	-	100.0	-
リファンピシン	10 μmol/L	-	-	100.0
TAK-385	1 μmol/L	-0.1±0.2	4.7±2.3	20.1±1.2
	3 μmol/L	-0.1±0.2	14.5±1.3	48.6±3.6
	10 μmol/L	0.1±0.1	28.1±0.7	72.4±6.0
	30 μmol/L	0.6±0.4	33.4±3.5	77.7±9.3

化合物曝露：48 時間
1) 各 CYP 分子種の陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン）の誘導率を 100%としたときの相対活性。3 ロットの平均値±標準偏差。

また、ヒト初代肝細胞を用いて TAK-385（1、3、10 及び 30 μmol/L）曝露による肝細胞の CYP3A 活性（テストステロン 6β-水酸化活性）変化を調べた結果、TAK-385 濃度依存的な

CYP3A 活性の上昇が認められ、その程度は試験に用いた最高濃度の 30 μmol/L では、陽性対照（リファンピシン、10 μmol/L）添加時の 63.4%～67.3%であった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄

：添付資料番号 4.2.2.5-1（評価）、-2（評価）、4.2.2.3-8（評価）

[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの放射能の排泄を調べた（表 2.6.4.6-1）。ラットでの放射能の排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了した。投与後 48 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 1.3%及び 96.0%であった。また、ラットで放射能の呼気中排泄が認められたが、48 時間までに 0.3%とわずかであった。[^{14}C]TAK-385 を胆管ろう形成ラットに経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 37.4%が胆汁中に、2.6%が尿中に排泄された。以上のことからラットでは吸収された 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。

サルでの放射能の排泄は投与後 96 時間までにほぼ終了した。投与後 96 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 4.9%及び 91.6%であったことから、サルでの主排泄経路は糞であると考えられた。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]TAK-385 をラット及びサルに経口投与したときの尿、糞、胆汁及び呼気への排泄

動　物	時間 (hr)	累積排泄率（投与量に対する%）				
		尿	糞	胆汁	呼気	総排泄率
ラット	24	1.2±0.4	89.4±5.3	---	0.3±0.1	90.8±5.0
	48	1.3±0.4	96.0±0.8	---	0.3±0.1	97.6±1.0
	72	1.4±0.4	96.1±0.8	---	---	97.8±1.1
ラット 1)	4	0.8±0.9	---	24.8±11.0	---	-
	8	2.1±0.9	---	32.9±13.0	---	-
	24	2.6±1.0	59.6±15.4 2)	37.4±14.7	---	99.5±1.2
サ　ル	24	4.3	37.8	---	---	42.0
	48	4.6	85.9	---	---	90.5
	72	4.8	90.2	---	---	95.0
	96	4.9	91.6	---	---	96.4
	120	4.9	91.8	---	---	96.7

投与量：5 mg/kg（ラット）、1 mg/kg（サル）。
ラット：平均値±標準偏差（n=3）、サル：平均値（n=2）。
---：測定せず。-：計算せず。
1) 胆管ろう形成ラット（n=4）。
2) 消化管内容物を含む。

2.6.4.6.2 乳汁移行

：添付資料番号 4.2.2.5-3（評価）、-4（評価）

[^{14}C]TAK-385 を授乳ラットに経口投与後の放射能の乳汁への移行及び放射能成分の組成を調べた（表 2.6.4.6-2）。血漿中及び乳汁中放射能は投与後 2 時間でピークに達した。ピーク時の血漿及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ 0.441 及び 4.262 μg/mL であり、投与後 48 時間までにはそれぞれ定量下限未満及び 0.057 μg/mL まで低下した。血漿及び乳汁中放射能の多く

はTAK-385であった。以上の結果から、ラットでは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。

表 2.6.4.6-2　[^{14}C]TAK-385を授乳ラットに経口投与したときの乳汁移行

試　料	化合物	濃　度（μg/mL、TAK-385換算値）				
		2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血　漿	放射能	0.441±0.327 (100.0)	0.137±0.128 (100.0)	0.038±0.028	0.004±0.009	<LOQ
	TAK-385	0.399 (90.5)	0.101 (73.7)	---	---	---
	Metabolite-A	0.000 (0.0)	ND (0.0)	---	---	---
	Metabolite-B	ND (0.0)	0.000 (0.0)	---	---	---
	Metabolite-C	0.002 (0.5)	0.000 (0.0)	---	---	---
	その他	0.040 (9.0)	0.036 (26.3)	---	---	---
乳　汁	放射能	4.262±5.192 (100.0)	3.604±4.165 (100.0)	2.505±2.600	0.318±0.148	0.057±0.038
	TAK-385	3.462 (81.2)	3.142 (87.2)	---	---	---
	Metabolite-A	0.006 (0.1)	0.008 (0.2)	---	---	---
	Metabolite-B	0.002 (0.0)	0.004 (0.1)	---	---	---
	Metabolite-C	0.010 (0.2)	0.018 (0.5)	---	---	---
	その他	0.782 (18.5)	0.432 (12.0)	---	---	---

投与量：30 mg/kg。出産14日目のラット。
---：測定せず。ND：検出されず。<LOQ：定量下限未満。
放射能は平均値±標準偏差（n=5）、TAK-385及び代謝物はプール試料の値（n=5）。
（ ）内は放射能に対する%。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 併用薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼすTAK-385の影響（*in vitro*）

：添付資料番号 4.2.2.6-1（評価）

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ヒト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（表2.6.4.7-1）。併用薬物のTAK-385（0.1 μg/mL）存在下での非結合型薬物濃度は、TAK-385非存在下に対して99.6%～105.9%であった。以上の結果から、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。

表 2.6.4.7-1　併用薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼす TAK-385 の影響（*in vitro*）

併用薬物		併用薬物の非結合型濃度（ng/mL）[1)]		相対濃度
化合物	濃度（μg/mL）	コントロール	TAK-385	(%)
[^{3}H]ワルファリン	3	33.4	33.7	100.9
[^{3}H]イブプロフェン	15	71.1	70.8	99.6
[^{3}H]ジゴキシン	0.03	24.5	25.2	102.9
[^{3}H]プロプラノロール	0.1	1.7	1.8	105.9

超遠心法。3 回測定の平均値。
TAK-385 濃度：0.1 μg/mL。
1) 各化合物換算値。

2.6.4.7.2 TAK-385 の OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞による取込み

：添付資料番号 4.2.2.6-2（評価）

OATP1B1 及び OATP1B3 の発現細胞を用いて、[^{14}C]TAK-385（1 及び 10 μmol/L）の取込みを検討した（表 2.6.4.7-2）。TAK-385 の OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞での取込み活性は、対照細胞での取込み活性と同程度であったことから、TAK-385 は OAPT1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

表 2.6.4.7-2　OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞での[^{14}C]TAK-385 の取込み

[^{14}C]TAK-385 濃度（μmol/L）	阻害剤	取込み活性（pmol/min/mg protein）					
		OATP1B1			OATP1B3		
		対照細胞	発現細胞	取込み比	対照細胞	発現細胞	取込み比
1	非添加	7.43±0.301	6.29±0.0814	0.846	7.91±0.358	6.40±0.230	0.809
	添加	-	8.39±0.292	1.13[1)]	-	9.06±0.505	1.15[1)]
10	非添加	54.8±2.85	48.7±1.73	0.888	61.8±4.37	51.5±1.57	0.834
	添加	-	65.4±1.38	1.19[1)]	-	69.3±0.643	1.12[1)]

平均値±標準偏差（n=3）。阻害剤：シクロスポリン A（10 μmol/L）。-：測定せず。
1) 阻害剤非添加対照細胞に対する値。
反応時間：5 分。

2.6.4.7.3 TAK-385 の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する相互作用

：添付資料番号 4.2.2.6-3（評価）、-4（評価）

TAK-385 による各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた（表 2.6.4.7-3）。TAK-385 の P-gp 阻害作用を調べるために、Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、P-gp の基質である[^{3}H]ジゴキシン（3 μmol/L）の経細胞輸送に対する TAK-385（10、30、100、300 及び 1000 μmol/L）の影響を調べた。TAK-385 の BCRP に対する阻害作用を検討するために、BCRP 発現細胞及び対照細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質である[^{3}H]プラゾシン（0.01 μmol/L）の経細胞輸送に対する TAK-385（1、3、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用を調べた。また、TAK-385 の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現細胞を用いて各分子種の標準基質の取込みに対する TAK-385（0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。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。

表 2.6.4.7-3　TAK-385 のトランスポーターに対する阻害効果

分子種	基質	IC_{50} 値 (μmol/L)	残存活性 [1] (%)
P-gp	[^{3}H]ジゴキシン	61.2	-
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	24.9	27.6
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	-	97.4
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	-	106.9
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	-	81.0
OAT3	[^{3}H]エストロン-3-硫酸	-	84.4
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	-	75.9
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	10.9	16.6
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	3.75	8.9

-：計算せず。
1) TAK-385 非添加時に対する相対活性。TAK-385 濃度：30 μmol/L（BCRP は 100 μmol/L）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

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 を雄性及び雌性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雄性ラット及び雌性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さないと考えられた。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。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

該当なし。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティ 6
2.6.5.3.2 放射能の血漿中濃度 7
2.6.5.3.3 吸収部位 8
2.6.5.3.4 門脈吸収 9
2.6.5.3.5 リンパ吸収 10
2.6.5.3.6 投与量依存性 11
2.6.5.3.7 Caco-2 細胞透過性 12
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 14
2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布（雄性ラット） 14
2.6.5.5.2 単回投与後の組織分布（雌性ラット） 16
2.6.5.5.3 メラニン親和性 18
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 20
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 22
2.6.5.8.1 血球移行 22
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 24
2.6.5.9.1 血漿及び排泄物中代謝物 24
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 25
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 28
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 29
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 33
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 34
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 35
2.6.5.15.1 ヒト血漿蛋白を介した他剤との相互作用 35
2.6.5.15.2 OATP1B1 及び OATP1B3 による取込み 36
2.6.5.15.3 トランスポーターへの阻害作用 37
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 38

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験の一覧表　　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
分析法及びバリデーション						
LC/MS/MS	ラット血漿		[redacted]	TAK-385-10173 TAK-385-10173-001A TAK-385-10173-002A TAK-385-10173-003A	4.2.2.1-1	評価
	サル血漿		[redacted]	TAK-385-10174 TAK-385-10174-001A TAK-385-10174-002A	4.2.2.1-2	評価
吸収						
単回投与時の血漿中濃度（バイオアベイラビリティ）	ラット	経口、静脈内	[redacted]	TAK-385/00076	4.2.2.2-1	評価
	サル	経口、静脈内	[redacted]	TAK-385/00077	4.2.2.2-2	評価
単回投与時の血漿中濃度（放射能の血漿中濃度）	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00078	4.2.2.2-3	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385/00080	4.2.2.2-4	評価
吸収部位	ラット	消化管ループ	[redacted]	TAK-385-12451	4.2.2.2-5	評価
門脈吸収	ラット	空腸ループ	[redacted]	TAK-385-12709	4.2.2.2-6	評価
	ラット	空腸ループ	[redacted]	TAK-385-12710	4.2.2.2-7	評価
リンパ吸収	ラット	経口	[redacted]	TAK-385-12452	4.2.2.2-8	評価
血漿中濃度の線形性	ラット	経口、静脈内	[redacted]	TAK-385-12713	4.2.2.2-9	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385-12714	4.2.2.2-10	評価
Caco-2 細胞透過性	Caco-2 細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-10172	4.2.2.2-11	評価
反復投与時の血漿中濃度	ラット	経口	[redacted]	TAK-385-12723	4.2.2.2-12	評価
分布						
単回投与時の組織分布	雄性ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00081	4.2.2.3-1	評価
	雌性ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00082	4.2.2.3-2	評価
メラニン親和性	白色ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00081	4.2.2.3-1	評価
	有色ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00083	4.2.2.3-5	評価
蛋白結合	マウス、ラット、サル、ヒト	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00084	4.2.2.3-6	評価
血球移行	ラット、サル、ヒト	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-12450	4.2.2.3-7	評価
	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00081	4.2.2.3-1	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385/00079	4.2.2.3-8	評価
胎盤移行性	妊娠ラット	経口	[redacted]	TAK-385-12711	4.2.2.3-9	評価

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　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
代謝						
代謝物の構造解析	ラット、サル、ヒト肝ミクロソーム	経口、*In vitro*	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	TAK-385/00085	4.2.2.4-1	評価
	ラット	静脈内	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	S-TAK-385-072-Report	4.2.2.4-2	評価
血漿中の代謝物	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00086	4.2.2.4-3	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385/00087	4.2.2.4-4	評価
胆汁及び排泄物中の代謝物	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00088	4.2.2.4-5	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385/00089	4.2.2.4-6	評価
In vitro 代謝試験	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00040 TAK-385-00040-001A	4.2.2.4-7	評価
	ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP2C8 発現ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-13393	4.2.2.4-8	評価
CYP 分子種同定	ヒト CYP 発現ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00041 TAK-385-00041-001A	4.2.2.4-9	評価
	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00042 TAK-385-00042-001A	4.2.2.4-10	評価
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-12399	4.2.2.4-11	評価
	ヒト CYP 発現ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00014 TAK-385_00014-001A	4.2.2.4-12	参考
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-12716 TAK-385-12716-001A TAK-385-12716-002A	4.2.2.4-13	評価
	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385/00015	4.2.2.4-14	参考

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　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
排泄						
単回投与時の排泄	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00074	4.2.2.5-1	評価
	サル	経口	[redacted]	TAK-385/00079	4.2.2.3-8	評価
単回投与時の胆汁排泄	ラット	経口	[redacted]	TAK-385/00075	4.2.2.5-2	評価
乳汁排泄	授乳ラット	経口	[redacted]	TAK-385-12712	4.2.2.5-3	評価
乳汁及び血漿中代謝物濃度	授乳ラット	経口	[redacted]	TAK-385-12715	4.2.2.5-4	評価
薬物動態学的薬物相互作用						
併用薬物の蛋白結合に及ぼす影響	ヒト血漿	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1	評価
OATP1B1 及び OATP1B3 による取込み	OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-13267	4.2.2.6-2	評価
P-gp 阻害	Caco-2 細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-10183	4.2.2.6-3	評価
トランスポーターへの阻害作用	SLC トランスポーター及び BCRP 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	TAK-385-13265	4.2.2.6-4	評価

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：TAK-385

方法	試料	測定対象	定量範囲	日内		ドキュメントID	添付資料番号
				真度	精度		
LC/MS/MS	ラット血漿	TAK-385	0.5～2000 ng/mL	-7.1%～9.3%	0.4%～8.6%	TAK-385-10173 TAK-385-10173-001A TAK-385-10173-002A TAK-385-10173-003A	4.2.2.1-1
	サル血漿	TAK-385	0.5～2000 ng/mL	-6.0%～0.8%	3.1%～10.7%	TAK-385-10174 TAK-385-10174-001A TAK-385-10174-002A	4.2.2.1-2

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 バイオアベイラビリティ

被験物質：TAK-385

動物種	ラット	サル	サル
性別（雄/雌）/動物数	雄性/3	雄性/4	雄性/4
給餌	絶食	絶食	飽食
投与化合物	TAK-385	TAK-385	TAK-385
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液
投与方法	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	5	1	1
試料	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	TAK-385	TAK-385	TAK-385
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：			
Tmax（hr）	2.7	2.0	0.25
Cmax（ng/mL）	16.3	3.7	0.7
AUC（ng･hr/mL）	72.4	25.0	1.2
（算出時間-hr）	0-48	0-48	0-48
T1/2（hr）	2.1	5.6	-
BA（%） [1)]	9.0	6.9	----
ドキュメント ID	TAK-385/00076	TAK-385/00077	
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	

追記：

-：計算せず。----：評価せず。

1) 静脈内投与（ラット：1 mg/kg、サル：0.2 mg/kg）時の AUC(0-48)を用いて算出。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 放射能の血漿中濃度

被験物質：[^{14}C]TAK-385

動物種	ラット	サル	ヒト
性別（雄/雌）/動物数	雄/3	雄/2	男性/6 例
給餌	絶食	絶食	絶食
投与化合物	[^{14}C]TAK-385	[^{14}C]TAK-385	[^{14}C]TAK-385
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液	水溶液
投与方法	経口	経口	経口
投与量	30 mg/kg	20 mg/kg	80 mg
試料	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	放射能	放射能	放射能
定量法	LSC	LSC	AMS[1)]
PK パラメータ：			
Tmax（hr）	2.0	2.5	2.0[2)]
Cmax	0.596 μg/mL	2.574 μg/mL	62.8 ng/mL
AUC	2.093 μg･hr/mL	20.159 μg･hr/mL	1017.8 ng*hr/mL
（算出時間-hr）	0-48	0-48	0-168
ドキュメント ID	TAK-385/00078	TAK-385/00080	TAK-385-12454
添付資料番号	4.2.2.2-3	4.2.2.2-4	5.3.3.1-3

追記：

Cmax 及び AUC は TAK-385 換算値。

1) 加速器質量分析（Accelerator Mass Spectrometry）

2) 中央値

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.3 吸収部位

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12451
添付資料番号：4.2.2.2-5

動物種	ラット		
性別（雄/雌）/動物数	雄/各 3		
給餌	絶食		
投与化合物	[^{14}C]TAK-385		
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液		
投与方法	消化管ループ内（胃ループ、十二指腸ループ、空腸ループ、回腸ループ、大腸ループ）		
試料	血漿、投与部位の組織及び内容物		
投与量（mg/kg）	5		
定量（対象）物質	放射能		
定量法	LSC		
	血漿中濃度	残存率（投与量に対する%）[1)]	
投与部位	AUC(0-4)（μg·hr/mL、TAK-385 換算値）	ループ壁	内容物
胃	0.009	2.5	88.5
十二指腸	2.109	1.3	39.6
空腸	0.411	2.8	74.8
回腸	1.392	0.6	63.8
大腸	0.174	0.4	87.1

追記：
1) 投与後 4 時間の値。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.4 門脈吸収

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12709、TAK-385-12710
添付資料番号：4.2.2.2-6、-7

動物種		ラット					
性別（雄/雌）/動物数		雄/1					
給餌		絶食					
投与化合物		[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態		0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法		空腸ループ内					
投与量（mg/kg）		5					
定量（対象）物質		放射能、TAK-385、Metabolite-A、Metabolite-B、Metabolite-C					
定量法		LSC 及び HPLC/オンラインフローシンチレーションアナライザー					
測定時間		0-0.5、0.5-1、1-1.5 及び 1.5-2 時間					
		濃度（μg/mL、TAK-385 換算値）					
組織	時間（hr）	放射能	TAK-385	Metabolite-A	Metabolite-B	Metabolite-C	その他
門脈血漿	0-0.5	1.226	1.129	-	-	-	0.097
	0.5-1	0.924	0.888	-	-	-	0.036
	1-1.5	0.456	0.404	0.011	-	-	0.041
	1.5-2	0.328	0.328	-	-	-	0.000

追記：
-：検出されず。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.5 リンパ吸収

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12452
添付資料番号：4.2.2.2-8

動物種		ラット			
性別（雄/雌）/動物数		雄/4			
給餌		絶食			
投与化合物		[^{14}C]TAK-385			
溶媒/投与形態		0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液			
投与方法		経口			
投与量（mg/kg）		5			
		累積回収率（投与量に対する%）			
回収経路		リンパ液	尿	糞 [1)]	総回収率
時間（hr）	2	0.0	----	----	-
	4	0.0	0.7	----	-
	8	0.0	1.0	----	-
	24	0.0	1.2	98.8	100.0

追記：
-：計算せず。----：測定せず。
1) 消化管内容物を含む。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.6 投与量依存性

被験物質：TAK-385

動物種	ラット			サル		
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 各投与量			雄/4 各投与量		
給餌	絶食			絶食		
投与化合物	TAK-385			TAK-385		
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液			0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液		
投与方法	経口			経口		
投与量（mg/kg）	5、12、30			1、5、20		
試料	血漿			血漿		
定量（対象）物質	TAK-385			TAK-385		
定量法	LC/MS/MS			LC/MS/MS		
投与量	5 mg/kg	12 mg/kg	30 mg/kg	1 mg/kg	5 mg/kg	20 mg/kg
Tmax（hr）	2.7	3.3	3.3	0.8	1.6	1.8
Cmax（ng/mL）	30.5	46.1	429.2	44.8	367.2	2080.6
T1/2（hr）	2.4	6.0	5.0	5.5	6.7	5.4
AUC（ng･hr/mL）	107.4	297.9	1681	180.6	2092.8	14931.7
（算出時間-hr）	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48
ドキュメント ID	TAK-385-12713			TAK-385-12714		
添付資料番号	4.2.2.2-9			4.2.2.2-10		

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.7 Caco-2 細胞透過性

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-10172
添付資料番号：4.2.2.2-11

試験タイプ	Caco-2 細胞透過性				
試験系	Caco-2 細胞				
被験物質	[^{14}C]TAK-385				
被験物質濃度	3 μmol/L				
阻害剤	キニジン、GF120918、Ko143				
対照物質（濃度）	[^{3}H]ジゴキシン（3 μmol/L）、[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.1 μmol/L）、[^{14}C]アンチピリン（10 μmol/L）、[^{14}C]マンニトール（10 μmol/L）				
定量（対象）物質	[^{14}C]TAK-385 及び各対照物質				
定量法	LSC				
化合物	阻害剤		P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		排出比
	添加化合物	濃度（μmol/L）	Apical 側から Basal 側	Basal 側から Apical 側	
[^{14}C]TAK-385	-	-	0.513	8.43	16.4
	キニジン	30	2.34	5.06	2.2
	GF120918	10	2.75	1.98	0.7
	Ko143	1	0.465	7.02	15.1
[^{3}H]ジゴキシン	-	-	0.895	10.2	11.4
[^{3}H]エストロン-3-硫酸	-	-	1.20	28.2	23.5
[^{14}C]アンチピリン	-	-	40.0	41.3	1.0
[^{14}C]マンニトール	-	-	0.201	0.198	1.0

追記：
-：添加せず。n=3。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12723
添付資料番号：4.2.2.2-12

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雄/3					
給餌	飽食					
投与化合物	TAK-385					
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg/日）	10					
投与回数	28 回（1 日 1 回 28 日間）					
試料	血漿					
定量（対象）物質	TAK-385					
定量法	LC/MS/MS					
	投与日数（投与後 24 時間内の値）					
PK パラメータ：	1 日目	3 日目	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
Tmax（hr）	2.7	2.7	4.0	4.0	3.3	3.3
Cmax（ng/mL）	33.7	12.5	14.9	25.7	17.1	37.0
Cmin（ng/mL）	<LOQ	<LOQ	0.5	0.4	0.7	0.8
T1/2（hr）	1.9	2.4	4.4	3.5	4.6	3.8
AUC(0-24)（ng·hr/mL）	90.6	53.2	79.3	115.2	101.2	146.2

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布（雄性ラット）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00081
添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 各測定時点					
給餌	絶食					
投与化合物	[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	5					
測定時間	1、4、8、24、72 及び 168 時間					
	濃度（μg/g 又は mL、TAK-385 換算値）					
組織/臓器	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血液	0.003	0.024	0.010	0.002	0.001	0.000
血漿	0.003	0.016	0.009	0.002	0.001	<LOQ
脳	0.001	0.010	0.013	0.002	<LOQ	<LOQ
脊髄	<LOQ	0.001	0.001	<LOQ	<LOQ	<LOQ
下垂体	<LOQ	0.940	1.197	0.597	0.327	0.091
眼球	0.001	0.072	0.094	0.028	0.002	<LOQ
ハーダー腺	0.006	0.353	0.465	0.127	0.003	<LOQ
顎下腺	0.017	0.778	0.587	0.111	0.024	0.002
甲状腺	0.016	1.130	0.717	0.078	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.002	0.122	0.139	0.036	0.003	0.000
心臓	0.012	0.407	0.194	0.014	0.001	0.000
肺	0.017	0.625	0.452	0.046	0.003	0.000
肝臓	0.222	4.708	2.282	0.107	0.043	0.007
脾臓	0.020	0.693	0.399	0.049	0.008	0.001
膵臓	0.018	0.736	0.736	0.022	0.002	0.001
副腎	0.025	0.881	0.513	0.065	<LOQ	<LOQ

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.1 単回投与後の組織分布（雄性ラット）（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00081
添付資料番号：4.2.2.3-1

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 各測定時点					
給餌	絶食					
投与化合物	[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	5					
測定時間	1、4、8、24、72 及び 168 時間					
	濃度（μg/g 又は mL、TAK-385 換算値）					
組織/臓器	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
腎臓	0.034	0.866	0.445	0.045	0.008	0.002
精巣	0.001	0.026	0.040	0.038	0.026	0.011
前立腺	0.005	0.268	0.340	0.140	0.007	<LOQ
骨格筋	0002	0.079	0.058	0.004	<LOQ	<LOQ
皮膚	0.003	0.141	0.172	0.029	0.002	<LOQ
白色脂肪	<LOQ	0.092	0.126	0.012	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.009	0.460	0.347	0.035	<LOQ	<LOQ
膀胱	0.002	0.198	0.174	0.011	<LOQ	<LOQ
胃壁	1.599	1.062	0.541	0.051	0.003	0.001
腸壁	4.871	3.872	1.811	0.055	0.002	<LOQ

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.2 単回投与後の組織分布（雌性ラット）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00082
添付資料番号：4.2.2.3-2

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雌/3 各測定時点					
給餌	絶食					
投与化合物	[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	5					
測定時間	1、4、8、24、72 及び 168 時間					
	濃度（μg/g 又は mL、TAK-385 換算値）					
組織/臓器	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血液	0.007	0.025	0.008	0.001	0.001	0.000
血漿	0.007	0.020	0.006	0.001	0.000	<LOQ
脳	0.001	0.011	0.009	0.001	<LOQ	<LOQ
脊髄	<LOQ	0.002	0.001	<LOQ	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.024	1.166	0.972	0.267	0.012	<LOQ
眼球	0.003	0.086	0.070	0.017	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	0.015	0.539	0.510	0.073	0.002	<LOQ
顎下腺	0.030	0.807	0.574	0.043	0.007	0.002
甲状腺	0.038	1.072	0.667	<LOQ	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.004	0.137	0.120	0.021	0.002	<LOQ
心臓	0.025	0.500	0.203	0.009	0.001	0.001
肺	0.035	0.657	0.413	0.029	0.003	0.000
肝臓	0.321	3.399	1.055	0.087	0.031	0.011
脾臓	0.033	0.757	0.283	0.032	0.007	0.003
膵臓	0.036	0.899	0.503	0.013	0.002	0.001
副腎	0.051	1.094	0.498	0.041	<LOQ	<LOQ

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.2 単回投与後の組織分布（雌性ラット）（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00082
添付資料番号：4.2.2.3-2

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雌/3 各測定時点					
給餌	絶食					
投与化合物	[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	5					
測定時間	1、4、8、24、72 及び 168 時間					
	濃度（μg/g 又は mL、TAK-385 換算値）					
組織/臓器	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
腎臓	0.073	1.257	0.442	0.032	0.005	0.004
卵巣	0.017	0.409	0.268	0.087	<LOQ	<LOQ
子宮	0.010	0.297	0.250	0.083	0.004	0.002
骨格筋	0.005	0.114	0.064	0.003	<LOQ	<LOQ
皮膚	0.006	0.161	0.133	0.022	0.004	<LOQ
白色脂肪	0.006	0.173	0.096	<LOQ	<LOQ	<LOQ
骨髄	0.022	0.539	0.296	0.027	<LOQ	<LOQ
膀胱	0.005	0.250	0.136	0.006	<LOQ	<LOQ
胃壁	2.256	0.734	0.395	0.025	0.003	0.001
腸壁	6.746	4.550	1.815	0.027	0.001	<LOQ

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.3 メラニン親和性

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00081、TAK-385/00083
添付資料番号：4.2.2.3-1、-5

性別（雄/雌）/動物数		雄/3 各測定時点								
給餌		絶食								
投与化合物		[^{14}C]TAK-385								
溶媒/投与形態		0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液								
投与方法		経口								
投与量（mg/kg）		5								
動物種		白色ラット					有色ラット			
測定時間		1、4、8、24、72、168 時間					4、8、24、72、168 時間及び 2、6、12 週間			
		組織内濃度（μg/g 又は mL、TAK-385 換算値）								
組織	動物	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	2 week	6 week	12 week
血漿	白色ラット	0.003	0.016	0.009	0.002	0.001	<LOQ	-	-	-
	有色ラット	-	0.017	0.006	0.001	0.000	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
眼球	白色ラット	0.001	0.072	0.094	0.028	0.002	<LOQ	-	-	-
	有色ラット	-	0.184	0.240	0.228	0.295	0.226	0.291	0.153	0.139

追記：
<LOQ：定量下限未満。-：測定せず。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00084
添付資料番号：4.2.2.3-6

被験物質	[^{14}C]TAK-385	
試験系	*In vitro*	
試験方法	限外ろ過法。3 回の測定の平均値。	
試料	試験濃度（μg/mL）	結合率（%）
マウス血漿	0.05～5	80.1～83.2
ラット血漿	0.05～5	73.6～76.3
サル血漿	0.05～5	56.6～59.1
ヒト血漿	0.05～5	68.2～70.8[1)]
4%HSA[2)]溶液	0.05～5	29.1～32.3
4%HSA/0.05%AGP[3)]混合溶液	0.05～5	37.9～44.0

追記：
1) n=3 の平均値。
2) ヒト血清アルブミン。
3) α_1-酸性糖蛋白質。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12711
添付資料番号：4.2.2.3-9

胎盤移行性

動物種	ラット				
妊娠日数/動物数	妊娠 18 日目/3 各測定時点				
給餌	絶食				
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液				
投与方法	経口				
投与量（mg/kg）	30				
定量（対象）物質	放射能				
定量法	LSC				
測定時間	1、4、8、24 及び 48 時間				
	濃度（μg/mL 又は g、TAK-385 換算値）				
試料	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
母体血漿	0.045	0.276	0.094	0.014	0.006
胎盤	0.273	1.932	1.352	0.621	0.278
羊水	<LOQ	0.004	0.017	0.019	0.007
胎児血漿	<LOQ	0.007	0.031	0.019	<LOQ
胎児	0.012	0.083	0.105	0.042	0.019

追記：
<LOQ：定量下限未満。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12712、TAK-385-12715
添付資料番号：4.2.2.5-3、-4

乳汁排泄

動物種	ラット									
授乳期間/動物数	出産 14 日目/5									
給餌	絶食									
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液									
投与方法	経口									
投与量（mg/kg）	30									
定量（対象）物質	放射能、TAK-385、Metabolite-A、Metabolite-B、Metabolite-C									
定量法	LSC 及び HPLC/オンラインフローシンチレーションアナライザー									
測定時間	2、4、8、24 及び 48 時間									
	濃度（μg/mL、TAK-385 換算値）									
	血漿					乳汁				
化合物	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
放射能	0.441	0.137	0.038	0.004	<LOQ	4.262	3.604	2.505	0.318	0.057
TAK-385	0.399	0.101	-	-	-	3.462	3.142	-	-	-
Metabolite-A	0.000	ND	-	-	-	0.006	0.008	-	-	-
Metabolite-B	ND	0.000	-	-	-	0.002	0.004	-	-	-
Metabolite-C	0.002	0.000	-	-	-	0.010	0.018	-	-	-
その他の代謝物	0.040	0.036	-	-	-	0.782	0.432	-	-	-

追記：
ND：検出されず。-：測定せず。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12450
添付資料番号：4.2.2.3-7

試験系	*In vitro*	
方法	ヘマトクリット法。3 回測定の平均値。	
試料	血液	
動物種	試験濃度（μg/mL）	移行率（%）
ラット	0.05～5	45.3～48.7
サル	0.05～5	57.4～58.5
ヒト	0.05～5	45.9～50.8

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8.1 血球移行（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385

試験系	*In vivo*							
試験方法	ヘマトクリット法							
動物種	ラット				サル			
性別（雄/雌）/動物数	雄/3 各測定時点				雄/2			
給餌	絶食				絶食			
投与化合物	[^{14}C]TAK-385				[^{14}C]TAK-385			
溶媒/投与形態	0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液				0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液			
投与方法	経口				経口			
投与量（mg/kg）	5				1			
測定時間	1、4、8 及び 24 時間				1、4、8 及び 24 時間			
時間	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
移行率（%）	41.8	61.3	51.3	41.4	38.5	35.1	26.7	23.4
ドキュメント ID	TAK-385/00081				TAK-385/00079			
添付資料番号	4.2.2.3-1				4.2.2.3-8			

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

2.6.5.9.1 血漿及び排泄物中代謝物

被験物質：[^{14}C]TAK-385

動物種			ラット					サル					
性別（雄/雌）/動物数			血漿、尿、糞：雄/3　胆汁：雄/4					雄/2					
給餌			絶食					絶食					
投与化合物			[^{14}C]TAK-385					[^{14}C]TAK-385					
溶媒/投与形態			0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液					
投与方法			経口					経口					
投与量（mg/kg）			血漿：30　尿、糞、胆汁：5					血漿：20　尿、糞：1					
動物種	試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の化合物（%）					ドキュメント ID	添付資料番号			
				TAK-385	Metabolite-A	Metabolite-B	Metabolite-C	その他の代謝物					
ラット	血漿	2 hr	----	99.0	0.0	0.0	0.0	1.0	TAK-385/00086	4.2.2.4-3			
		4 hr	----	90.3	0.0	0.0	1.9	7.8					
		6 hr	----	59.7	0.0	0.0	0.0	40.3					
	尿	0-24 hr	1.2	91.7	0.0	0.0	8.3	0.0	TAK-385/00088	4.2.2.4-5			
	糞	0-48 hr	96.0	8.3	0.0	3.2	61.6	26.9					
	胆汁	0-24 hr	37.4	8.8	0.5	38.5	0.5	51.7					
サル	血漿	1 hr	----	90.5	7.3	0.0	0.0	2.2	TAK-385/00087	4.2.2.4-4			
		4 hr	----	85.8	8.7	0.0	0.0	5.5					
		8 hr	----	92.3	4.7	0.0	0.0	3.0					
		24 hr	----	22.9	0.0	0.0	0.0	77.1					
	尿	0-24 hr	4.3	55.8	0.0	0.0	0.0	44.2	TAK-385/00089	4.2.2.4-6			
	糞	0-72 hr	90.2	2.5	0.2	0.0	50.0	47.3					

追記：

----：計算せず。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：　TAK-385/00040、TAK-385-00040-001A、TAK-385-13393

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームでの[^{14}C]TAK-385 の代謝　　添付資料番号：4.2.2.4-7、-8

試験系	肝ミクロソーム						
反応時間	60 分						
基質濃度	10 μmol/L						
ミクロソーム蛋白濃度	0.5 mg protein/mL						
補酵素	NADPH 産生系						
動物種	TAK-385 の消失量及び代謝物の生成量 (nmol/L)						
	TAK-385	Metabolite-A	Metabolite-B	T-1400567	T-1525140[1)]	UK-A	UK-C
マウス	1205	85	905	10	85	45	35
ラット（雄性）	1045	45	750	8	3	80	20
ラット（雌性）	1000	15	715	0	30	65	20
イヌ	215	90	5	10	70	10	0
サル	1220	950	10	20	45	50	95
ヒト	975	530	230	0	40	65	60

追記：
1) NADPH 産生系非存在下及び緩衝液中での反応においても生成が認められた。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-13393、TAK-385/00041、TAK-385-00041-001A
添付資料番号：4.2.2.4-8、-9

ヒト CYP 発現ミクロソームでの[^{14}C]TAK-385 の代謝

試験系	ヒト CYP 発現ミクロソーム							
反応時間	30 分							
基質濃度	10 μmol/L							
酵素量	100 pmol P450/mL							
補酵素	NADPH 産生系							
CYP 分子種	TAK-385 の消失速度又は代謝物の生成速度 (pmol/h/pmol P450)							
	TAK-385	Metabolite-A	Metabolite-B	T-1400567	T-1525140[1)]	UK-A	UK-C	UK-E
CYP1A1	1.9	0.1	0.1	0.0	0.6	0.2	0.3	0.0
CYP1A2	1.8	0.1	0.1	0.0	0.7	0.1	0.1	0.0
CYP2A6	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CYP2B6	0.4	0.1	0.1	0.0	0.5	0.1	0.1	0.1
CYP2C8	12.8	0.2	7.9	0.0	0.3	3.3	0.1	0.8
CYP2C9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
CYP2C19	4.8	0.1	3.2	0.0	0.2	0.8	0.0	0.2
CYP2D6	2.0	0.2	0.0	0.0	1.4	0.1	0.2	0.0
CYP2E1	0.2	0.2	0.0	0.0	0.6	0.1	0.0	0.1
CYP3A4	66.1	57.7	0.0	0.0	0.2	0.2	4.8	0.2

追記：

1) Control 及び control（Red+b5）ミクロソーム並びに緩衝液中（リン酸緩衝液及びトリス緩衝液）での反応においても生成が認められた。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：　TAK-385-13393、TAK-385/00042、TAK-385-00042-001A

[^{14}C]TAK-385 の代謝速度と CYP 分子種標準基質活性との相関　　添付資料番号：4.2.2.4-8、-10

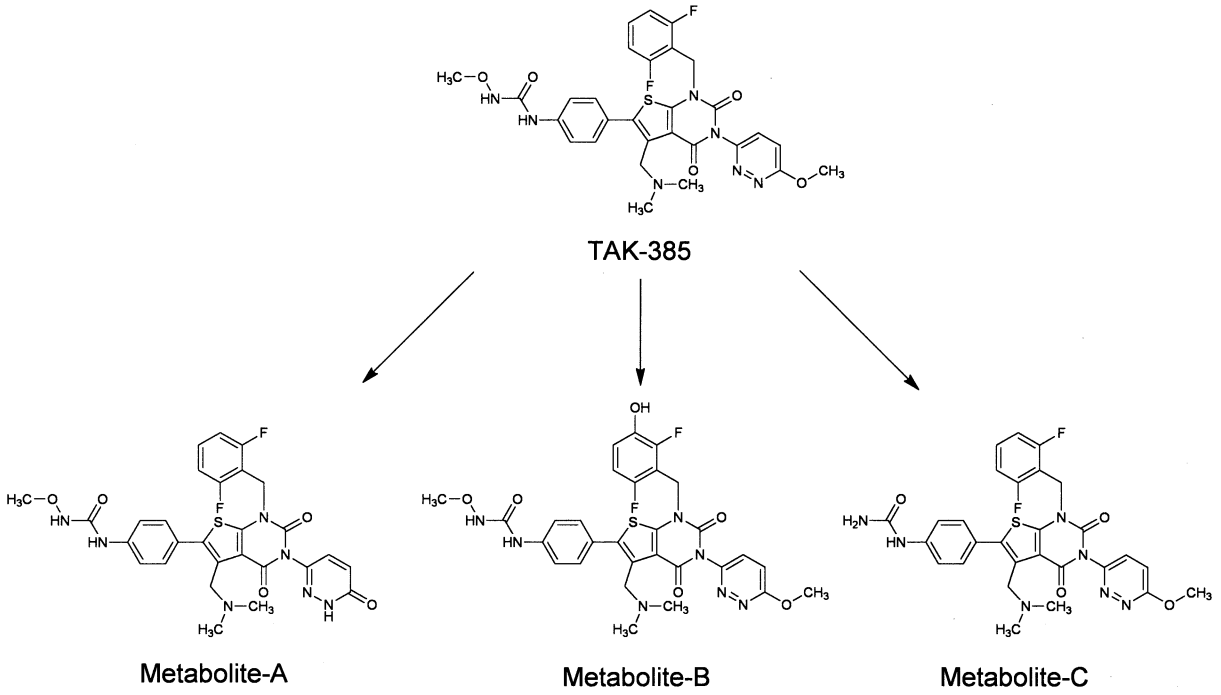
試験系	個体別ヒト肝ミクロソーム							
反応時間	30 分							
基質濃度	10 μmol/L							
ミクロソーム蛋白濃度	0.5 mg/mL							
補酵素	NADPH 産生系							
CYP 分子種	指標活性	相関係数（*r*）[1)]						
		TAK-385 消失	Metabolite-A 生成	Metabolite-B 生成	T-1400567 生成	T-1525140 生成	UK-A 生成	UK-C 生成	UK-E 生成
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	0.1965	0.1367	0.2363	-0.2480	-0.1087	0.2864	0.1130	-0.0590
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	0.0266	0.0976	-0.2398	-0.0496	0.1468	-0.1806	0.2386	-0.3316
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	0.3544	0.3776	0.1527	0.1341	0.1393	-0.0234	0.3440	0.0363
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	0.7242	0.4751	0.8218	-0.2003	0.4009	0.8261	0.2615	0.6412
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	0.1880	0.0683	0.3347	-0.5064	0.4207	0.4474	0.0711	0.3209
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	0.2881	0.3296	0.0619	0.0729	0.0550	0.0246	0.3778	0.2054
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	0.1781	0.2262	0.1954	0.0684	0.1212	0.1054	0.2129	0.2222
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	0.4458	0.2838	0.5013	-0.5466	0.1937	0.5106	0.1975	0.2536
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	0.8810	0.9242	0.5993	-0.5784	0.3140	0.5638	0.7850	0.5450
CYP4A11	ラウリン酸 12-水酸化	0.1614	-0.0248	0.2954	-0.0020	0.0850	0.3236	-0.1789	0.4690

追記：

1) TAK-385 の消失速度及び代謝物生成速度と各 CYP 分子種に対する標準基質活性の各々の対数値（n=16; Metabolite-B、UK-A 及び UK-E、n=15）を用いて各 CYP 分子種の標準基質活性との相関係数（*r*）を求めた。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：TAK-385、[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00085、S-TAK-385-072-Report
添付資料番号：4.2.2.4-1、-2



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12399
添付資料番号：4.2.2.4-11

TAK-385 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ	*In vitro* 阻害試験				
試験系	ヒト肝ミクロソーム				
被検物質濃度	3、10、30、100 μmol/L				
CYP 分子種	指標活性	直接阻害作用		時間依存的阻害作用 [2]	
		IC_{50}（μmol/L）	相対残存活性（%）[1]	IC_{50}（μmol/L）	相対残存活性（%）[1]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>100	93.9	>100	85.1
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	>100	88.4	>100	88.0
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	52	31.4	46	32.3
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	>100	57.4	94	47.5
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	>100	60.3	>100	51.5
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	73	41.9	65	40.5
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	16	19.3	19	21.2
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	>100	79.4	>100	74.5

追記：

1) TAK-385 100 μmol/L 添加時の相対残存活性

2) プレインキュベーション時間：30 分

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00014、TAK-385_00014-001A
添付資料番号：4.2.2.4-12

TAK-385 のヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ	*In vitro* 阻害試験				
試験系	ヒト CYP 発現ミクロソーム				
被検物質濃度	1、3、10、30 μmol/L				
CYP 分子種	指標活性	相対残存活性（%）			
		TAK-385			
		1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	30 μmol/L
CYP1A1	7-エトキシレゾルフィン *O*-脱メチル化	98.2	100.9	97.7	98.3
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン *O*-脱メチル化	103.8	100.2	103.3	100.3
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	100.8	102.0	98.6	100.2
CYP2B6	*S*-メフェニトイン *N*-脱メチル化	97.2	94.4	93.1	91.8
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	99.4	88.1	66.6	35.9
CYP2C9	トルブタミド 4'-水酸化	97.8	97.2	95.2	86.3
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	99.7	102.0	100.4	92.5
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	96.7	94.6	82.3	71.3
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	96.4	101.2	102.4	101.3
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	94.4	91.5	93.7	82.2

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-12716、TAK-385-12716-001A、TAK-385-12716-002A
添付資料番号：4.2.2.4-13

TAK-385 のヒト CYP 誘導作用

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験			
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）			
被検物質濃度	1、3、10、30 μmol/L			
誘導期間	2 日間			
陽性対照	オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4）			
評価指標	CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量変化			
添加化合物	添加濃度	誘導率（%）[1)]		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
オメプラゾール	50 μmol/L	100.0	-	-
フェノバルビタール	1000 μmol/L	-	100.0	-
リファンピシン	10 μmol/L	-	-	100.0
TAK-385	1 μmol/L	-0.1±0.2	4.7±2.3	20.1±1.2
	3 μmol/L	-0.1±0.2	14.5±1.3	48.6±3.6
	10 μmol/L	0.1±0.1	28.1±0.7	72.4±6.0
	30 μmol/L	0.6±0.4	33.4±3.5	77.7±9.3

追記：
-：検討せず
1) 各 CYP 分子種の陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン）の誘導率を 100%としたときの相対活性。3 ロットの平均値±標準偏差。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385/00015
記載箇所：4.2.2.4-14

TAK-385 のヒト CYP3A 誘導作用

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験		
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）		
被検物質濃度	1、3、10、30 μmol/L		
誘導期間	3 及び 4 日間		
陽性対照	リファンピシン		
評価活性	テストステロン 6β-水酸化		
添加化合物	添加濃度	誘導率（%）[1)]	
		誘導期間（日）	
		3	4
リファンピシン	10 μmol/L	100.0	100.0
TAK-385	0 μmol/L[2)]	1.2±1.2	1.3±1.2
	1 μmol/L	9.0±6.0	6.4±4.8
	3 μmol/L	23.1±10.5	17.9±9.2
	10 μmol/L	48.8±17.7	41.0±13.5
	30 μmol/L	63.4±20.1	67.3±19.2

追記：
1) 陽性対照（リファンピシン）の誘導率を 100%としたときの相対活性。3 ロットの平均値±標準偏差。
2) 0.1%（v/v）ジメチルスルホキシド。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

被験物質：[^{14}C]TAK-385

動物種		ラット				サル		
性別（雄/雌）/動物数		雄/3				雄/2		
給餌		絶食				絶食		
溶媒/投与形態		0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液				0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液		
投与方法		経口				経口		
投与量（mg/kg）		5				1		
定量（対象）物質		放射能				放射能		
定量法		LSC				LSC		
		累積排泄率（投与量に対する%）				累積排泄率（投与量に対する%）		
排泄経路		尿	糞	呼気	総排泄率	尿	糞	総排泄率
時間（hr）	0-4	0.2	----	0.1	-	2.0	----	-
	0-8	0.5	----	0.2	-	3.1	----	-
	0-24	1.2	89.4	0.3	90.8	4.3	37.8	42.0
	0-48	1.3	96.0	0.3	97.6	4.6	85.9	90.5
	0-72	1.4	96.1	----	97.8	4.8	90.2	95.0
	0-96	1.4	96.2	----	97.8	4.9	91.6	96.4
	0-120	1.4	96.2	----	97.8	4.9	91.8	96.7
	0-144	1.4	96.2	----	97.8	4.9	92.0	96.8
	0-168	----	----	----	-	4.9	92.1	97.0
ドキュメント ID		TAK-385/00074				TAK-385/00079		
添付資料番号		4.2.2.5-1				4.2.2.3-8		

追記：
ラットの排泄は 48 時間、サルの排泄は 96 時間までに完了したものと判断した。
-：計算せず。----：測定せず。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメントID：TAK-385/00075
添付資料番号：4.2.2.5-2

動物種		ラット			
性別（雄/雌）/動物数		雄/4			
給餌		絶食			
投与化合物		[^{14}C]TAK-385			
溶媒/投与形態		0.6%クエン酸含有 0.5%メチルセルロース/懸濁液			
投与方法		経口			
投与量（mg/kg）		5			
定量（対象）物質		放射能			
定量法		LSC			
		累積排泄率（投与量に対する%）			
排泄経路		尿	糞 [1)]	胆汁	総排泄率
時間（hr）	0-2	----	----	13.7	-
	0-4	0.8	----	24.8	-
	0-8	2.1	----	32.9	-
	0-24	2.6	59.6	37.4	99.5

追記：
-：計算せず。----：測定せず。
1) 消化管内容物を含む。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 ヒト血漿蛋白を介した他剤との相互作用

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.6-1

併用薬物のヒト血漿蛋白結合へ及ぼす TAK-385 の影響

試験系		*In vitro* 蛋白結合		
方法		超遠心法。3 回の測定の平均値。		
被験物質		TAK-385		
試料		ヒト血漿		
被験物質濃度		0（コントロール）、0.1 μg/mL		
併用薬物		ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン、プロプラノロール		
併用薬物		併用薬物の非結合型濃度（ng/mL）		相対濃度（%）
化合物	添加濃度（μg/mL）	コントロール	TAK-385	
[^{3}H]ワルファリン	3	33.4	33.7	100.9
[^{3}H]イブプロフェン	15	71.1	70.8	99.6
[^{3}H]ジゴキシン	0.03	24.5	25.2	102.9
[^{3}H]プロプラノロール	0.1	1.7	1.8	105.9

追記：
併用薬物の非結合型濃度は各化合物換算値。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15.2 OATP1B1 及び OATP1B3 による取込み

被験物質：[^{14}C]TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-13267
添付資料番号：4.2.2.6-2

試験系		OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞					
被験物質		[^{14}C]TAK-385					
被験物質濃度（μmol/L）		1、10					
反応時間		5 分					
阻害剤（濃度）		シクロスポリン A（10 μmol/L）					
定量（対象）物質		放射能					
定量法		LSC					
[^{14}C]TAK-385 濃度	阻害剤	取込み量（pmol/min/mg protein）					
		OATP1B1			OATP1B3		
		対照細胞	発現細胞	取込み比	対照細胞	発現細胞	取込み比
1 μmol/L	非添加	7.43	6.29	0.846	7.91	6.40	0.809
	添加	-	8.39	1.13[1)]	-	9.06	1.15[1)]
10 μmol/L	非添加	54.8	48.7	0.888	61.8	51.5	0.834
	添加	-	65.4	1.19[1)]	-	69.3	1.12[1)]

追記：
-：測定せず。n=3。
1) 阻害剤非添加対照細胞に対する値。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15.3 トランスポーターへの阻害作用

被験物質：TAK-385
ドキュメント ID：TAK-385-10183、TAK-385-13265
添付資料番号：4.2.2.6-3、-4

試験系	Caco-2 細胞、BCRP 発現細胞、OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞、OAT1 発現細胞、OAT3 発現細胞、OCT2 発現細胞、MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞			
被験物質	TAK-385			
被験物質濃度	P-gp：10～1000 μmol/L、BCRP：1～100 μmol/L、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：0.3～30 μmol/L			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1]（%）
P-gp	[^{3}H]ジゴキシン	3	61.2	-
BCRP	[^{3}H]プラゾシン	0.01	24.9	27.6
OATP1B1	[^{3}H]$E_2$17βG	0.05	-	97.4
OATP1B3	[^{3}H]$E_2$17βG	0.05	-	106.9
OAT1	[^{3}H]*p*-アミノ馬尿酸	1	-	81.0
OAT3	[^{3}H]エストロン-3-硫酸	0.05	-	84.4
OCT2	[^{14}C]メトホルミン	10	-	75.9
MATE1	[^{14}C]メトホルミン	10	10.9	16.6
MATE2-K	[^{14}C]メトホルミン	10	3.75	8.9

追記：
-：計算せず。
1) TAK-385 非添加時に対する相対活性。TAK-385 濃度：30 μmol/L（BCRP は 100 μmol/L）。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし。