目次

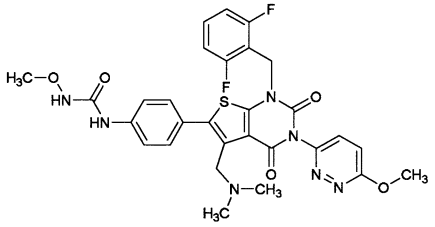
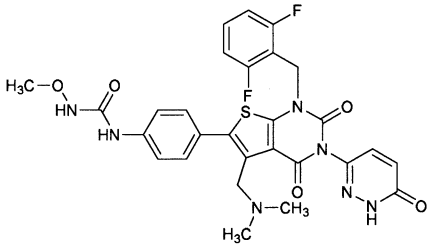
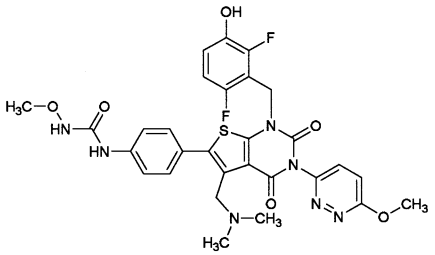
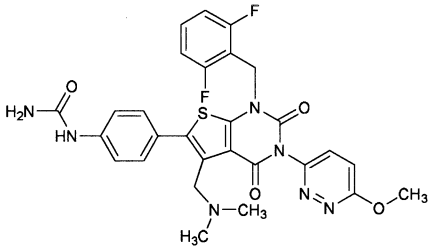
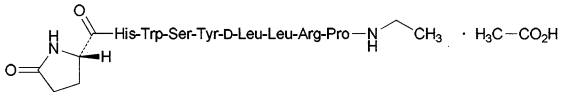
略号一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.2.1 ラットを用いたTAK-385の単回経口投与毒性試験 8
2.6.6.2.2 ラットを用いたTAK-385の単回静脈内投与毒性試験 9
2.6.6.2.3 ラットを用いたTAK-385の単回静脈内投与毒性試験 9
2.6.6.2.4 サルを用いたTAK-385の漸増単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 10
2.6.6.3.1 マウスを用いたTAK-385の4週間経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.2 マウスを用いたTAK-385の13週間経口投与毒性試験 11
2.6.6.3.3 ラットを用いたTAK-385の2週間経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.4 ラットを用いたTAK-385の4週間経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.5 ラットを用いたTAK-385の13週間経口投与毒性試験 13
2.6.6.3.6 ラットを用いたTAK-385の26週間経口投与毒性試験 14
2.6.6.3.7 サルを用いたTAK-385の2週間経口投与毒性試験 15
2.6.6.3.8 サルを用いたTAK-385の4週間経口投与毒性試験 16
2.6.6.3.9 サルを用いたTAK-385の39週間経口投与毒性試験及び13週間回復性試験 17
2.6.6.4 遺伝毒性試験 18
2.6.6.4.1 細菌を用いたTAK-385の復帰突然変異試験 18
2.6.6.4.2 チャイニーズハムスター肺（CHL）細胞を用いたTAK-385の染色体異常試験 18
2.6.6.4.3 ラットを用いたTAK-385の小核試験 19
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 19
2.6.6.5.1 マウスを用いたTAK-385の2年間経口投与がん原性試験 19
2.6.6.5.2 ラットを用いたTAK-385の2年間経口投与がん原性試験 19
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 21
2.6.6.6.1 ラット性周期に及ぼすTAK-385の影響に関する予備試験 21
2.6.6.6.2 ラットを用いたTAK-385の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 21
2.6.6.6.3 ラットを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する用量設定試験 22
2.6.6.6.4 ラットを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する試験 22
2.6.6.6.5 ウサギを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する用量設定試験 23
2.6.6.6.6 ウサギを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.6.6.7 ラットを用いたTAK-385の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 24
2.6.6.7 局所刺激性試験 24
2.6.6.8 その他の毒性試験 24
2.6.6.8.1 免疫毒性 24
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 25

2.6.6.8.3 PLD のバイオマーカーに関する試験 31
2.6.6.8.4 光毒性試験 31
2.6.6.9 考察及び結論 32
2.6.6.9.1 死亡／瀕死状態 32
2.6.6.9.2 肝臓への影響 33
2.6.6.9.3 腎臓への影響 33
2.6.6.9.4 リン脂質症（PLD） 33
2.6.6.9.5 血液学的パラメータの変化 34
2.6.6.9.6 遺伝毒性及びがん原性 34
2.6.6.9.7 生殖発生毒性 34
2.6.6.9.8 類縁物質 U-2 の遺伝毒性 34
2.6.6.9.9 光毒性 35
2.6.6.10 図表 35
2.6.6.11 参考文献一覧 35

表

表 2.6.6.1-1　毒性試験の概要 6
表 2.6.6.8-1　マウスにおける U-2 の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ 29
表 2.6.6.8-2　ラットにおける U-2 の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ 30
表 2.6.6.8-3　マウスにおける TAK-385 の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ 32

略号一覧表

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

略号一覧表（続き）

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

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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

TAK-385 の安全性について、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いた 2 年がん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験に加え、光毒性試験、リン脂質症（PLD）のバイオマーカー検討並びに遺伝毒性不純物の評価を実施した。主要な毒性試験の概要を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験の概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主要所見	GLP 適用	ドキュメント ID
単回投与毒性試験						
単回投与毒性	SD ラット	PO	単回	概略致死量 >2000 mg/kg	適	TAK-385/00010.001A
単回投与毒性	SD ラット	IV	単回	概略致死量= 30~90 mg/kg	非適	TAK-385/00053
単回投与毒性	SD ラット	IV	単回	概略致死量= 30~90 mg/kg	適	TAK-385/00108
単回投与毒性	カニクイザル	PO	単回（漸増）	概略致死量 >2000 mg/kg	適	TAK-385/00101
反復投与毒性試験						
反復投与毒性	B6C3F1 マウス	PO	4 週	無毒性量= 600 mg/kg/日	非適	TAK-385/00073
反復投与毒性	B6C3F1 マウス	PO	13 週	無毒性量= 600 mg/kg/日	適	TAK-385/00119.001A
反復投与毒性	SD ラット	PO	2 週	無毒性量= 30(M), 300(F) mg/kg/日	非適	TAK-385/00011
反復投与毒性	SD ラット	PO	4 週	無毒性量= 30 mg/kg/日	適	TAK-385/00107 TAK-385/00107.001A
反復投与毒性	SD ラット	PO	13 週	無毒性量= 30(M), 100(F) mg/kg/日	適	TAK-385/00120.001A
反復投与毒性	SD ラット	PO	26 週	無毒性量= 30(M), 100(F) mg/kg/日	適	TAK-385/00145
反復投与毒性	カニクイザル	PO	2 週	無毒性量= 20(M), 40(F) mg/kg/日	非適	TAK-385/00012
反復投与毒性	カニクイザル	PO	4 週	無毒性量= 5 mg/kg/日	適	TAK-385/00102
反復投与毒性	カニクイザル	PO	39 週	無毒性量= 1.5 mg/kg/日	適	TAK-385/00144
遺伝毒性試験						
復帰突然変異	細菌	NA	NA	陰性	適	TAK-385/00093
染色体異常	CHL 細胞	NA	NA	陰性	適	TAK-385/00068 TAK-385/00068.001A
骨髄小核	SD ラット	PO	2 日	陰性	適	TAK-385/00094
がん原性試験						
がん原性	B6C3F1 マウス	PO	2 年	がん原性なし 無毒性量= 100 mg/kg/日	適	TAK-385-10217 TAK-385-10217-001A
がん原性	SD ラット	PO	2 年	がん原性なし 無毒性量= 30(M), 200(F) mg/kg/日	適	TAK-385-10218

di-22:6-BMP=di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol)phosphate; BSA=bovine serum albumin; F=female; GD=Gestation day; GLP=Good Laboratory Practices; IV=intravenous; M=male; [redacted]
NA=not applicable; PLD=phospholipidosis; PO=oral; UDPGA=uridine 5'-diphosphoglucuronic acid; UDS=unscheduled DNA synthesis

表 2.6.6.1-1　毒性試験の概要（続き）

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主要所見	GLP適用	ドキュメント ID
生殖発生毒性試験						
性周期への影響	SD ラット	PO	14 日	無毒性量(一般毒性)= 200 mg/kg/日 無毒性量(生殖機能)= 1000 mg/kg/日	非適	TAK-385/00008
受胎能/初期胚	SD ラット	PO	交配前 14 日~剖検前日(最長 54 日)(M)/ GD6(F)	無毒性量(雌雄一般毒性)= 200 mg/kg/日 無毒性量(雌雄生殖機能・胚)= 1000 mg/kg/日	適	TAK-385/00113.001A
胚胎児発生用量設定	SD ラット	PO	GD6~17	無毒性量(母動物・一般毒性)= 200 mg/kg/日 無毒性量(母動物・生殖機能及び胎児)= 1000 mg/kg/日	非適	TAK-385/00007
胚胎児発生	SD ラット	PO	GD6~17	無毒性量(母動物・一般毒性)= 200 mg/kg/日 無毒性量(母動物・生殖機能及び胎児)= 1000 mg/kg/日	適	TAK-385/00110.001A
胚胎児発生用量設定	JW ウサギ	PO	GD6~18	無毒性量(母動物・一般毒性)= 200 mg/kg/日 無毒性量(母動物・生殖機能及び胎児) <8 mg/kg/日	非適	TAK-385/00009
胚胎児発生	JW ウサギ	PO	GD6~18	無毒性量(母動物・一般毒性)= 9 mg/kg/日 無毒性量(母動物・生殖機能及び胎児)= 3 mg/kg/日	適	TAK-385/00115.001A
出生前後の発生/母胎の機能	SD ラット	PO	GD6~出産 20 日後	無毒性量(母動物・一般毒性)= 100 mg/kg/日 無毒性量(母動物・生殖機能、F_1 離乳まで及び F_1 離乳以降、F_2)= 1000 mg/kg/日	適	300136-Report

di-22:6-BMP=di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol)phosphate; BSA=bovine serum albumin; F=female; GD=Gestation day; GLP=Good Laboratory Practices; IV=intravenous; M=male; [redacted]
NA=not applicable; PLD=phospholipidosis; PO=oral; UDPGA=uridine 5'-diphosphoglucuronic acid; UDS=unscheduled DNA synthesis

表 2.6.6.1-1　毒性試験の概要（続き）

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主要所見	GLP適用	ドキュメント ID
その他の毒性試験						
不純物の安全性試験						
In silico スクリーニング	[redacted]及び[redacted]	NA	NA	U-1、U-3、U-4、U-6 は変異原性アラートなし U-2 は変異原性アラートあり	非適	TAK-385-10002 TAK-385-10009
復帰突然変異（U-2）	細菌	NA	NA	陽性（TA98、ラット S9+）	適	TAK-385-10011 TAK-385-10011-001A
復帰突然変異（U-2）：仔牛血清の影響	細菌	NA	NA	仔牛血清添加により陽性反応低減	非適	TAK-385/10071
復帰突然変異（U-2）：BSA の影響	細菌	NA	NA	BSA 添加により陽性反応低減	非適	TAK-385-10072
復帰突然変異（U-2）：ヒト S9 mix	細菌	NA	NA	陰性	適	TAK-385-10080
復帰突然変異（U-2）：UDPGA の影響	細菌	NA	NA	UDPGA 添加による陽性反応への影響なし	非適	TAK-385-10095 TAK-385-10095-001A
染色体異常（U-2）	CHL 細胞	NA	NA	陰性	適	TAK-385-10075
HPRT 遺伝子突然変異（U-2）	V79 細胞	NA	NA	陰性	非適	TAK-385-10079
lacZ 遺伝子突然変異（U-2）	Muta™マウス	PO	4 週	陰性	適	TAK-385-10093
単回投与 TK（U-2）	B6C3F1 マウス	PO	単回	U-2 の 2000 mg/kg まで忍容性あり	非適	TAK-385-10069
単回投与 TK（U-2）	SD ラット	PO	単回	U-2 の 2000 mg/kg で死亡	非適	TAK-385-10077
肝 UDS（U-2）	SD ラット	PO	単回	陰性	適	TAK-385-10082 TAK-385-10082-001A
骨髄小核（U-2）	SD ラット	PO	2 日	陰性	適	TAK-385-10081
PLD のバイオマーカーに関する試験						
PLD バイオマーカー検討	SD ラット	PO	4 週	尿中 di-22:6-BMP がバイオマーカーとなりうる	非適	TAK-385-13010
光毒性試験						
光毒性（*in vitro*）	BALB/3T3 細胞	NA	NA	光毒性ポテンシャルあり	非適	TAK-385/00013
光毒性（*in vivo*）	ヘアレスマウス	PO	単回	陰性	適	TAK-385/00112
光毒性（TK）	ICR マウス	PO	単回	2000 mg/kg まで死亡例なし	非適	TAK-385/00006

di-22:6-BMP=di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol)phosphate; BSA=bovine serum albumin; F=female; GD=Gestation day; GLP=Good Laboratory Practices; IV=intravenous; M=male; [redacted]
NA=not applicable; PLD=phospholipidosis; PO=oral; UDPGA=uridine 5'-diphosphoglucuronic acid; UDS=unscheduled DNA synthesis

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットを用いた TAK-385 の単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-1（評価）

雌雄の SD ラット（n=5/性/群）を用いて単回経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) メチルセルロース液(MC)〕又は TAK-385（200、600 及び 2000 mg/kg）を単回強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）し、生死、一般状態、体重について観察を行い、生存動物は投与 14 日後に剖検した。

観察期間中、途中死亡例はなかった。2000 mg/kg 群の雌雄で投与 1 日後に糞量減少が、投与日から投与 1 日後にかけて混濁尿がみられた。体重及び剖検ではいずれの用量でも TAK-385 に起因する異常は認められなかった。

以上の結果より、TAK-385 をラットに単回経口投与した場合、2000 mg/kg まで雌雄ともに忍容性が認められ、概略の致死量は 2000 mg/kg 以上と判断した。

2.6.6.2.2 ラットを用いた TAK-385 の単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（参考）

主要試験の用量設定を目的として、雌雄の SD ラット（n=2/性/群）を用いて単回静脈内投与毒性試験を実施した。生理食塩液、媒体〔25% (v/v) *N, N*-ジメチルホルムアミド（DMFA）／35% (v/v) polyethylene glycol 400（PEG400）を含む生理食塩液〕又は TAK-385（9、30 及び 90 mg/kg）を 2 mL/分の速度で単回静脈内投与（投与液量：3 mL/kg）し、生死、一般状態、体重について投与 7 日後まで観察した。剖検は行わなかった。

90 mg/kg 群では、投与直後に全例が腹臥位、自発運動減少、強直性及び間代性痙攣、呼吸緩徐、並びに呼吸困難を示し、投与 5 分以内に死亡した。30 mg/kg 群では、投与直後に全例が腹臥位及び自発運動減少を、雄 2 例が呼吸緩徐を示したが、投与後 15 分までには回復した。9 mg/kg 群では異常はみられなかった。媒体群の雌雄及び TAK-385 の各投与群の雌で投与 2 日後に体重増加抑制がみられたが、用量依存性はなくその後回復した。

以上の結果より、TAK-385 をラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は雌雄ともに 30～90 mg/kg であると判断した。

2.6.6.2.3 ラットを用いた TAK-385 の単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（評価）

雌雄の SD ラット（n=5/性/群）を用いて単回静脈内投与毒性試験を実施した。生理食塩液、媒体〔25% (v/v) DMFA／35% (v/v) PEG400 を含む生理食塩液〕又は TAK-385（9、30 及び 90 mg/kg）を 2 mL/分の速度で単回静脈内投与（投与液量：3 mL/kg）し、生死、一般状態、体重について観察し、生存例は投与 14 日後に剖検した。

90 mg/kg 群では雄全例及び雌 4 例が投与直後に死亡した。死亡直前に腹臥位、自発運動低下が全例でみられ、さらに間代性又は強直性痙攣及び呼吸緩徐も散見された。雌 1 例の生存例にも同様の所見が認められた。死亡直後の剖検では肺の暗赤色化がみられた。

30 mg/kg 群では全例で腹臥位、自発運動低下及び雌で振戦が投与直後にみられたが、投与終了 5 分後には回復した。また、30 mg/kg 群の雌 1 例が投与 5 日後に腸捻転で死亡したが、1 例のみの変化であったことから偶発的な変化であると判断した。

対照群（生理食塩液）、媒体群及び 9 mg/kg 群には異常はみられなかった。

体重測定では、90 mg/kg 群の生存例で体重増加抑制が、媒体群、9 及び 30 mg/kg 群の雄で媒体の影響と考えられる体重増加抑制が認められた。

その他、生存例の剖検で異常はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 をラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は雌雄ともに 30～90 mg/kg であると判断した。

2.6.6.2.4 サルを用いた TAK-385 の漸増単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-4（評価）

雌雄のカニクイザル（n=2/性/群）を用いて漸増単回経口投与毒性試験を実施した。媒体〔6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（60、200、600 及び 2000 mg/kg）を 7 日間の間隔で各用量を強制経口投与〔投与液量：5 mL/kg (60～600 mg/kg)又は 10 mL/kg (2000 mg/kg)〕し、生死、一般状態、体重、摂餌量、体温、心拍数について観察し、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。剖検は行わなかった。

いずれの投与量においても死亡例はなかった。一般状態観察では、600 mg/kg 投与翌日に雌雄各 1 例で嘔吐がみられ、2000 mg/kg 投与後には投与 4 時間及び投与翌日に雌雄全例で嘔吐がみられた。また、体重の軽度減少が 2000 mg/kg 投与後から投与 3 日後にかけて雌雄全例でみられた。摂餌量、体温及び心拍数において投薬に起因する変化はみられなかった。

血液学的検査では、600 mg/kg の投与翌日に雄 1 例、2000 mg/kg の投与翌日に雄 1 例及び雌全例で好中球の増加及びリンパ球の減少がみられたが、これらの変化は投与 6 又は 7 日後には回復した。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 投与翌日にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びクレアチンキナーゼ（CK）の高値が雄 1 例でみられた。続く 600 mg/kg 投与翌日には ALT の高値が雌雄各 1 例で、CK の高値が雄 2 例でみられた。このうち 1 例の雄ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、尿素窒素及びクレアチニンの高値並びにカリウム及びクロライドの低値がみられた。この 1 例は 600 mg/kg 投与 6 日後の検査においても ALT の高値を示した。2000 mg/kg 投与翌日には雌雄全例で CK 及び総ビリルビン値の高値並びにクロライドの低値が、雄 1 例及び雌全例で AST、ALT 及びクレアチニンの高値並びにカリウムの低値が、雌雄各 1 例で尿素窒素及び無機リンの高値が、雄 1 例でカルシウムの減少がみられた。2000 mg/kg 投与 7 日後の検査でも雄 1 例及び雌全例で ALT の高値がみられたが、2000 mg/kg 投与 14 日後の検査では異常はみられなかった。

以上の結果より、2000 mg/kg までの TAK-385 をカニクイザルに単回経口投与した場合、急性毒性変化として、200 mg/kg 以上の投与後に ALT 及び CK の高値がみられ、600 mg/kg 以上の投与で嘔吐、好中球、AST、総ビリルビン、尿素窒素及びクレアチニンの高値並びにリンパ球、カリウム及びクロライドの低値がみられた。2000 mg/kg 投与 14 日後までにはこれらの変化は回復した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 マウスを用いた TAK-385 の 4 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（参考）

主要試験の用量設定を目的として、雌雄の B6C3F1 マウス（n=4/性/群）を用いて 4 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（60、200、600 及び 2000 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 週間強制経口投与（投与回数：29 回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=15/性/群）を用い、初回及び 29 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

いずれの投与群においても死亡例はなく、体重及び血液学的検査に被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかった。

投与初日に2000 mg/kg/日群の雌3例で白色糞の排泄がみられたが、これは過量の被験物質の排泄であり、毒性学的意義はないと考えられた。2000 mg/kg群の雌雄で投与第1週に摂餌量の低値がみられたが、一過性の変化であり体重には影響がないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査では2000 mg/kg/日群の雌雄で総コレステロールの高値、雄でアルカリホスファターゼ（ALP）の高値がみられたが、その変化の程度は小さく器官重量や病理組織学的検査で対応する変化が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

剖検では2000 mg/kg/日群の全例で盲腸の膨満がみられたが、これは内容物の貯留によるものであり病理組織学的に異常は認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

器官重量では60 mg/kg/日以上の群の雌で心重量の低値が、2000 mg/kg/日群の雄で肝重量の低値、雌で腎重量の低値がみられたが、いずれも病理組織学的検査で対応する変化が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では2000 mg/kg/日群の雄2例及び雌3例で尿細管上皮の壊死が認められ、同群雌雄で好塩基尿細管の頻度の上昇がみられた。

トキシコキネティクス評価では、Cmax及びAUC(0-24)は用量依存的に上昇した。4週間の反復投与により2000 mg/kg/日群でCmax及びAUC(0-24)の上昇がみられた。Tmax、Cmax及びAUC(0-24)に性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385を雌雄マウスに4週間経口投与したときの無毒性量は600 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2 マウスを用いたTAK-385の13週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）

雌雄のB6C3F1マウス（n=10/性/群）を用いて13週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（200、600及び2000 mg/kg/日）を1日1回13週間強制経口投与（投与回数：91回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=23/性/群）を用い、初回及び91回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後1、2、4、8及び24時間に採取した血液を用いた。

いずれの投与群においても死亡例はなく、一般状態観察で異常はみられなかった。

2000 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量及び摂餌量の高値がみられたが、増加の程度はわずかであり毒性学的意義はないと判断した。

血液学的検査では、2000 mg/kg/日群の雄で赤血球数（RBC）、ヘモグロビン濃度（HGB）及びヘマトクリット値（HCT）の減少がみられた。

血液生化学的検査では、600及び2000 mg/kg/日群の雄でALPの高値が、2000 mg/kg/日群の雌雄で総コレステロールの高値、アルブミン、総蛋白及びA/G比の低値がみられたが、それらの変化の程度はわずかであり対応する病理組織学的変化がないことから、毒性学的意義はないと判断した。

器官重量測定では、2000 mg/kg/日群の雌雄で脾臓重量の高値及び腎臓重量の低値がみられた。なお、腎臓重量の低値は600 mg/kg/日群の雌でもみられたが、対応する病理組織学的変化がないため、毒性学的意義のない変化と判断した。

剖検では、いずれの群にも投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、2000 mg/kg/日群の雌雄で腎臓の尿細管上皮細胞壊死及び好塩基性尿細管、脾臓の髄外造血亢進、大腿骨骨髄及び胸骨骨髄の顆粒球系造血細胞の増加が、2000 mg/kg/日群の雄あるいは雌雄で盲腸及び結腸の粘膜上皮細胞の過形成及び炎症性細胞浸潤がみられた。

トキシコキネティクス評価では、Cmax及びAUC(0-24)は用量依存的に上昇した。13週間の反復投与により投薬各群でCmax及びAUC(0-24)の上昇がみられたが、Tmax、Cmax及びAUC(0-24)に性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385を雌雄マウスに13週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに600 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3 ラットを用いたTAK-385の2週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-3（参考）

主要試験の用量設定を目的として、雌雄のSDラット（n=4/性/群）を用いて2週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（30、100及び300 mg/kg/日）を1日1回2週間強制経口投与（投与回数：15回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=3/性/群）を用い、初回投与の投与後1、2、4、8及び24時間に採取した血液を用いた。

いずれの投与群においても死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検で被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかった。

病理組織学的検査では100 mg/kg/日群の雄2例及び300 mg/kg/日群の雄全例の精巣で泡沫細胞浸潤が認められた。

トキシコキネティクス評価では、Cmax及びAUC(0-24)は用量依存的に上昇したが、Tmax、Cmax及びAUC(0-24)に性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385を雌雄ラットに2週間経口投与したときの無毒性量は雄で30 mg/kg/日、雌で300 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.4 ラットを用いたTAK-385の4週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）

雌雄のSDラット（n=10/性/群）を用いて4週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（10、30、300及び2000 mg/kg/日）を1日1回4週間強制経口投与（投与回数：29又は30回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、尿量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=3/性/群）を用い、初回投与及び29

回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

投与第 6 日から投与終了までに 2000 mg/kg/日群の雄 8 例、雌 5 例に加え、同用量のサテライト動物も雌雄各 2 例が死亡した。

2000 mg/kg/日群の雌雄で混濁尿、糞量減少、自発運動減少、流涎、皮毛汚染、切歯の白色化、摂餌量減少及び尿量増加がみられ、同群の雄で体重増加抑制及び尿 pH の低値、雌で脱毛がみられた。

血液学検査では 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 2000 mg/kg/日群の雌で空胞化リンパ球率の高値がみられ、血液生化学的検査では 2000 mg/kg/日群の雌雄で AST 及び ALT の高値、同群の雄で尿素窒素の高値がみられた。

剖検では 2000 mg/kg/日群の死亡例又は計画剖検例で切歯の白色化、肺の混濁、盲腸の拡張、腎臓の白色巣がみられ、加えて同群の死亡例の雌雄で腺胃粘膜の赤/白色巣及び脾臓の萎縮が、雄では十二指腸粘膜の赤色巣及び副腎腫大、並びに胸腺、精巣、前立腺及び精嚢の萎縮がみられた。

器官重量測定では、2000 mg/kg/日群の計画剖検例の雌雄で肺重量の高値、同群の雌で肝重量の高値、雄で前立腺重量の低値がみられた。

病理組織学的検査では、300 mg/kg/日以上の群で肺及び精巣の泡沫細胞浸潤、腎尿細管の空胞化、腸間膜リンパ節の核片貪食細胞増加がみられた。また、2000 mg/kg/日群の死亡例や計画剖検例においては、多数の器官・組織における細胞質の空胞化及び泡沫細胞浸潤、リンパ系組織の核片貪食細胞増加がみられた。これらの変化は、心臓及び副腎の電子顕微鏡検査で心筋細胞質内及び副腎皮質細胞質内に層板状構造物がみられたことから PLD に関連する変化と判断した。その他、2000 mg/kg/日群の死亡例や計画剖検例において壊死〔腎尿細管、心筋線維、食道筋層の筋線維（雌のみ）、骨格筋及びエナメル上皮細胞〕、萎縮〔脾臓、胸腺、腸間膜及び顎下リンパ節（雄のみ）、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮、膣及び骨格筋〕、びらん・潰瘍（腺胃、十二指腸及び空腸）がみられ、腎臓で尿細管の変性及び拡張、硝子円柱、硝子滴沈着及び炎症性細胞浸潤、心筋線維の鉱質沈着、ハーダー腺の褐色色素沈着、心臓及び舌への単核細胞浸潤がみられた。

眼科学的検査、飲水量測定及び血液凝固系検査では、いずれの群にも異常はみられなかった。

トキシコキネティクス評価では、Tmax は 10、30 及び 300 mg/kg/日群では 2.0～4.0 時間、2000 mg/kg/日群では 8.0～14.7 時間であった。Cmax 及び AUC(0-24)は用量比を越えて上昇し、性差はみられなかった。4 週間反復投与により、300 mg/kg/日群の雄を除く投薬各群で Cmax 及び AUC(0-24)の上昇がみられた。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄ラットに 4 週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.5 ラットを用いた TAK-385 の 13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）

雌雄の SD ラット（n=10/性/群）を用いて 13 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（30、100、300 及び 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回 13 週間強制経口投

与（投与回数：85 回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=4/性/群）を用い、初回投与及び 85 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

投薬第 13 週に 1000 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡し、本死亡例では混濁尿、体重減少、摂餌量減少、自発運動減少、死亡直前に呼吸緩徐がみられた。同群の計画剖検例では、雌雄で混濁尿、雄の 1 例で投薬 9 週から 12 週に切歯の白色化がみられた。

血液学検査では 1000 mg/kg/日群の雌雄で空胞化リンパ球率の高値がみられた。

剖検では 1000 mg/kg/日群の計画剖検例で肺に白色点がみられた。なお、死亡例では特記すべき変化はみられなかった。

血液生化学的検査及び器官重量測定では、いずれの群にも投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、100 mg/kg/日以上群の雄で精巣の泡沫細胞浸潤及び精巣上体上皮細胞の好酸性結晶物の沈着がみられた。300 及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で肺の泡沫細胞浸潤が、同群の雄では顎下リンパ節に泡沫細胞浸潤がみられた。1000 mg/kg/日群の死亡例や計画剖検例では、多数の器官・臓器の細胞質における空胞化及び泡沫細胞浸潤、リンパ系組織の核片食食細胞増加、壊死（腎尿細管、骨格筋及びエナメル上皮細胞）、萎縮（胸腺）、腎尿細管変性、細胞円柱、移行上皮過形成及び炎症性細胞浸潤がみられた。さらに 1000 mg/kg/日群の死亡例では、腸間膜及び顎下リンパ節並びに脾臓の萎縮、腎集合管上皮の過形成がみられた。なお、細胞質空胞化、泡沫細胞浸潤及び核片食食細胞増加は、ラット 4 週試験の電子顕微鏡検査結果から PLD に関連する変化と判断した。

トキシコキネティクス評価では、Tmax は 2.7～10.7 時間で、100 及び 300 mg/kg/日群の雄では、反復投与により Tmax の遅延がみられた。Cmax 及び AUC(0-24)は、30 mg/kg/日群を除いて概ね用量比で上昇し、性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄ラットに 13 週間経口投与したときの無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.6 ラットを用いた TAK-385 の 26 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（評価）

雌雄の SD ラット（n=15/性/群）を用いて 26 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（10、30、100 及び 300 mg/kg/日）を 1 日 1 回 26 週間強制経口投与（投与回数：177 回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、尿量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=5/性/群）を用い、初回投与及び 177 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

投薬第 15 週に対照群（媒体）の雌 1 例が自然発生性の白血病で死亡したが、いずれの群にも被験物質に起因すると考えられる死亡はなかった。

300 mg/kg/日群の雄では投薬 15 週から、雌では投薬 19 週から投薬終了まで混濁尿がみられた。

体重、摂餌量、眼科学的検査、尿量、飲水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量測定では、いずれの群にも投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、100 及び 300 mg/kg/日群の雄で精巣に泡沫細胞浸潤がみられ、300 mg/kg/日群で精巣上体上皮細胞に好酸性結晶物の沈着がみられた。雌では 300 mg/kg/日まで投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。泡沫細胞浸潤はラット 4 週試験の電子顕微鏡検査結果から PLD に関連する変化と判断した。

トキシコキネティクス評価では、Tmax は 2.0～6.7 時間で、300 mg/kg/日群で反復投与により Tmax の遅延がみられた。Cmax 及び AUC(0-24)は、300 mg/kg/日群を除いて用量比を越えて上昇し、性差はみられなかった。26 週間の反復投与により投薬各群で Cmax 及び AUC(0-24)の上昇がみられた。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄ラットに 26 週間経口投与したときの無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.7 サルを用いた TAK-385 の 2 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-7（参考）

主要試験の用量設定を目的として、雌雄のカニクイザル（n=2/性/群）を用いて 2 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（20、40 及び 100 mg/kg/日）を 1 日 1 回 2 週間強制経口投与（投与回数：14 又は 15 回、投与液量：5 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価では初回投与及び 14 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

いずれの群にも死亡例はなく、体重、摂餌量、血液学的検査及び器官重量には投薬に起因すると考えられる異常はみられなかった。

100 mg/kg/日群の全例で投薬第 10 日から混濁尿がみられた。

血液生化学的検査では 100 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で ALT、ロイシンアミノペプチダーゼ及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼの増加がみられ、上記雄 2 例では AST の増加もみられた。

剖検では 100 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で肝臓の暗赤色化がみられた。

病理組織学的検査では 40 mg/kg/日の群の雄と 100 mg/kg/日群の雌で十二指腸と盲腸における泡沫細胞浸潤、並びに胃の壁細胞の空胞化が認められた。また、100 mg/kg/日群では、肝臓の胆汁栓、肝細胞及び類洞細胞の色素沈着、肝細胞の単細胞壊死に加え、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、空腸（雌）、回腸（雌）、結腸（雄）、直腸（雄）、舌下腺（雄）及び気管（雄）における泡沫細胞浸潤も認められた。

トキシコキネティクス評価では、Cmax 及び AUC(0-24)は用量依存的に上昇し、反復投与による影響はなく、Tmax、Cmax 及び AUC(0-24)に性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄サルに 2 週間経口投与したときの無毒性量は雄で 20 mg/kg/日、雌で 40 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.8 サルを用いた TAK-385 の 4 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）

雌雄のカニクイザル（n=3/性/群）を用いて 4 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（5、10、20 及び 100 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 週間強制経口投与（投与回数：28 回、投与液量：5 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、体温、心電図、網膜電図、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価では初回投与及び 28 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

いずれの群にも投薬に起因する死亡はなかった。20 mg/kg/日群の雌 1 例及び 100 mg/kg/日群の全例で混濁尿がみられたが、尿検査及び病理組織学的検査では関連する異常はみられなかった。

血液生化学的検査では、100 mg/kg/日群の雌雄で AST 及び ALT の高値がみられた。

病理組織学的検査では、100 mg/kg/日群で胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞及びクッパー細胞の黄褐色色素沈着などの肝臓に対する影響がみられた。また、核片貪食細胞の増加が 10 mg/kg/日以上の群の骨髄でみられた。100 mg/kg/日群の骨髄について電子顕微鏡検査を行ったところ、ミエリン様小体及び細胞残屑を含む二次ライソゾームの増加が認められたことから、PLD に関連する変化であると考えられた。PLD に関連すると考えられるその他の変化として、10 mg/kg/日以上の群においては、盲腸、空腸、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ濾胞と胸腺には核片貪食細胞の増加が、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節には泡沫細胞がみられ、20 及び 100 mg/kg/日群の脾臓、胃、十二指腸、回腸、結腸及び直腸では、リンパ濾胞における核片貪食細胞の増加及び胃壁細胞空胞化がみられた。さらに 100 mg/kg/日群では、肺の泡沫細胞浸潤及び膵腺房細胞の空胞化がみられ、100 mg/kg/日群の雌 1 例で膵臓のチモーゲン顆粒の減少もみられた。

体重、摂餌量及び体温測定、心電図検査、眼科学的検査、網膜電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査、飲水量測定、剖検並びに器官重量測定において、投薬に起因する変化はみられなかった。

トキシコキネティクス評価では、Tmax の平均値は 1.0～3.3 時間であり、Cmax 及び AUC(0-24)はいずれも用量依存的に増加した。5 mg/kg/日群の Cmax 及び AUC(0-24)は 4 週間反復投与により増加したが、10 mg/kg/日以上の群では変化はみられなかった。Tmax、Cmax 及び AUC(0-24)に性差はなかった。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄サルに 4 週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.9 サルを用いた TAK-385 の 39 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験
：添付資料番号 4.2.3.2-9（評価）

雌雄のカニクイザル（n=4/性/群）を用いて 39 週間経口投与毒性試験を実施した。媒体〔6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（1.5、5、15 及び 50 mg/kg/日）を 1 日 1 回 39 週間強制経口投与（投与回数：273 又は 274 回、投与液量：5 mL/kg）した。さらに、回復性試験用の動物として対照群（媒体）と TAK-385 の 50 mg/kg/日群を設定し（n=4/性/群）、同様に 39 週間の投与後 13 週間の回復期間を設けて観察を行った。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、体温、心電図、網膜電図、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価では初回投与及び 273 回投与の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

いずれの群にも投薬に起因する死亡はなかった。

一般状態観察で 50 mg/kg/日群の雌で月経の頻度が減少した。5、15 及び 50 mg/kg/日群で卵巣重量の低値がみられ、黄体数の減少が病理組織学的検査でみられた。これらは GnRH アンタゴニストである本薬の薬理作用に起因するものと判断した。この他、一般状態観察では 50 mg/kg/日群の全例で混濁尿がみられたが、尿検査及び病理組織学的検査では関連する異常はみられなかった。

血液生化学的検査では、15 及び 50 mg/kg/日群の雌で ALP の高値がみられ、50 mg/kg/日群の雌雄で AST、ALT、総コレステロール及びリン脂質の高値がみられた。

剖検では、50 mg/kg/日群で肝臓の暗赤色化がみられ、それに関連する病理組織学的所見として胆汁栓及びクッパー細胞の黄褐色色素沈着などの肝臓に対する影響がみとめられた。また、全身性 PLD に関連する病理組織学的変化として、5、15 及び 50 mg/kg/日群においては腸間膜及び顎下リンパ節に泡沫細胞浸潤並びに胃の壁細胞空胞化及び核片貪食細胞増加が、15 及び 50 mg/kg/日群においては骨髄、脾臓の胚中心、顎下リンパ節のリンパ濾胞、盲腸及び結腸における核片貪食細胞増加が、50 mg/kg/日群においては十二指腸、回腸及び直腸のリンパ濾胞に核片貪食細胞の増加がみられた。1.5 mg/kg/日群の雌雄においても腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤がみられたが、傷害性変化を伴っておらず、他の組織においては同様の変化はなく、腸間膜リンパ節に限局した変化であったため毒性学的意義は低いと判断した。

上記の毒性変化は 13 週間の回復期間ですべて回復あるいは回復傾向にあった。

体重、摂餌量、体温測定、心電図検査、眼科学的検査、網膜電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査及び飲水量測定において、投薬に起因する変化はみられなかった。

トキシコキネティクス評価では、Tmax の平均値は雄で 1.3～2.3 時間、雌で 1.0～3.1 時間であり、Cmax 及び AUC(0-24)はいずれも用量依存的に増加した。1.5 mg/kg/日群の Cmax 及び AUC(0-24)は 39 週間反復投与により増加したが、5 mg/kg/日以上の群では変化はみられなかった。Tmax、Cmax 及び AUC(0-24)に性差はなかった。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄サルに 39 週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 1.5 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いたTAK-385の復帰突然変異試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-1（評価）

E. coli WP2*uvrA* 株と *S. typhimurium* TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の 5 菌株を用いて TAK-385〔媒体：dimethyl sulfoxide（DMSO）〕の復帰突然変異試験を行った。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により予備試験及び本試験の計 2 回実施した。

予備試験では、TAK-385 の 1.5～5000 μg/plate までの 8 用量を設定した。S9 mix の有無に関わらずいずれの用量でも析出はみられなかった。S9 mix 非存在下の TA100 及び TA1535 株では 1500 μg/plate 以上、TA98、TA1537 及び WP2*uvrA* 株では 5000 μg/plate で、また S9 mix 存在下の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株では 1500 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株では 5000 μg/plate で細菌の生育阻害がみられた。S9 mix の有無に関わらずいずれの用量においても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。以上より、本試験での最高用量は細菌株により 2500 又は 5000 μg/plate とした。

本試験では、TAK-385 の用量は 78.1、156、313、625、1250 及び 2500 μg/plate とし、菌株によって 39.1 又は 5000 μg/plate を追加した。S9 mix の有無に関わらずいずれの用量でも析出はみられなかった。S9 mix 非存在下においては TA100 及び TA1535 株では 1250 μg/plate 以上、TA1537 及び WP2*uvrA* 株では 2500 μg/plate 以上、TA98 株では 5000 μg/plate で、S9 mix 存在下においては TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株では 1250 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株では 2500 μg/plate 以上で細菌の生育阻害がみられた。S9 mix の有無に関わらずいずれの用量においても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 は S9 mix 存在下又は非存在下のいずれにおいても細菌に対して遺伝子突然変異誘発能を持たないと判断した。

2.6.6.4.2 チャイニーズハムスター肺（CHL）細胞を用いたTAK-385の染色体異常試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-2（評価）

チャイニーズハムスター肺（CHL/IU）細胞を用いて TAK-385（媒体：DMSO）の染色体異常試験を行った。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下及び非存在下で予備試験及び本試験の計 2 回実施した。

予備試験では TAK-385 の最大 3500 μg/mL まで設定した。S9 mix 存在下及び非存在下 6 時間処理では 437.5 μg/mL、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 109.4 μg/mL 以上で細胞毒性がみられた。また、析出がみられた最低濃度は S9 mix 存在下 6 時間処理では 875 μg/mL、S9 mix 非存在下 6 及び 24 時間処理では 1750 μg/mL であった。

本試験では、処理時間は S9 mix 非存在下で 24 時間、S9 mix 存在下又は非存在下で 6 時間（その後 18 時間の回復培養）とした。陰性対照は DMSO、陽性対照は mitomycin C（MMC）又は cyclophosphamide（CP）を用い、S9 mix 非存在下 6 時間処理では 150、200 及び 250 μg/mL、S9 mix 存在下 6 時間処理では 300、350 又は 400 μg/mL、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 26.2、32.8、41.0 及び 51.2 μg/mL の TAK-385 で処理した細胞を観察した。陽性対照群では染色体異常頻度の明らかな上昇が認められた。一方、陰性対照群を含めいずれの TAK-385 処理群でも染色体異常頻度は 5%未満であった。

以上の結果より、TAK-385 は S9 mix 存在下又は非存在下のいずれにおいても CHL 細胞に対して染色体異常誘発能を持たないと判断した。

2.6.6.4.3 ラットを用いた TAK-385 の小核試験

：添付資料番号 4.2.3.3.2-1（評価）

雄性 SD ラット（n=6/群）を用いて TAK-385〔媒体：5% (w/v) MC〕の小核試験を行った。TAK-385 の 500、1000 及び 2000 mg/kg/日をラットにそれぞれ 24 時間間隔で 2 回経口投与した。陰性対照群には媒体を同様に投与した。陽性対照群には CP の 10 mg/kg を 1 回腹腔内投与した。いずれの群においても最終投与の 24 時間後に大腿骨を摘出し、骨髄中の多染性赤血球（PCE）を観察し、小核を持つ多染性赤血球（MNPCE）の頻度を調べた。

いずれの群にも死亡例はみられず、各群の 5 匹がサンプリングに供された。2000 mg/kg 群で体重増加抑制傾向がみられたが、いずれの被験物質群にも異常な臨床徴候はみられなかった。陽性対照である CP 群では MNPCE の有意な高値がみられた。TAK-385 はいずれの用量でも MNPCE の高値はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 はラット骨髄細胞に対して小核誘発能を持たないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.5.1 マウスを用いた TAK-385 の 2 年間経口投与がん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-1（評価）

雌雄の B6C3F1 マウス（n=55/性/群）を用いて 2 年間経口投与がん原性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（10、30 又は 100 mg/kg/日）を 1 日 1 回 24 ヵ月間強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、生存率、一般状態、腫瘤観察、体重、摂餌量、血液学的検査、トキシコキネティクス評価、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=45/性/群）を用い、初回投与及び 365 回投与（投薬第 53 週）の投与前（初回投与時を除く）、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いた。

いずれの投与群においても生存率に投薬の影響はみられなかった。

一般状態観察（腫瘤観察を含む）、体重、摂餌量及び血液学的検査では、いずれの群にも投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、いずれの器官においても投薬に起因すると考えられる腫瘍の増加あるいは非腫瘍性変化の誘発はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385 を雌雄マウスに 24 ヵ月間投与しても腫瘍の増加はなく、がん原性はないと結論した。また、本試験における無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.5.2 ラットを用いた TAK-385 の 2 年間経口投与がん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-2（評価）

雌雄の SD ラット（n=60/性/群）を用いて 2 年間経口投与がん原性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（10、30、200 又は 600 mg/kg/日）を 1 日 1 回 24 ヵ月間強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、生存率、一般状態、腫瘤観察、体重、

摂餌量、血液学的検査、トキシコキネティクス評価、剖検及び病理組織学的検査とした。トキシコキネティクス評価には別途サテライト動物（n=5/性/群）を用い、初回投与及び359回投与（投薬第52週）の投与前（初回投与時を除く）、投与後1、2、4、8及び24時間に採取した血液を用いた。

いずれの投与群においても生存率に投薬の影響はなかった。なお、各投薬群の雄で生存率の低下がみられたが、用量依存性はみられず、投薬との関連はないと判断した。一般状態観察（腫瘤観察を含む）、体重、摂餌量及び血液学的検査において、いずれの群にも投与に起因した変化はみられなかった。

剖検では、600 mg/kg/日群の雌雄で肺の白色巣の発現頻度増加がみられた。

病理組織学的検査では、投薬に起因した腫瘍の増加はなかった。

非腫瘍性病変として、600 mg/kg/日群の肺、気管、腎臓、膀胱、胃、十二指腸、盲腸、肝臓、膵臓、舌下腺、顎下腺、骨髄、脾臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、胸腺、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、副腎及び骨格筋で、以下の投薬起因の変化がみられた。

・細胞質内空胞：副腎の皮質細胞（雄）及び髄質細胞（雌雄）、精巣上体の頭部及び尾部の上皮細胞（尾部では好酸性小滴を伴う）、盲腸の粘膜上皮細胞（雌雄）、十二指腸の腺上皮細胞（雌雄）、腎臓の尿細管上皮細胞及び移行上皮細胞（雌雄）、肝臓の肝細胞、胆管上皮細胞及びクッパー細胞（雌雄）、肺胞上皮細胞及び気管支上皮細胞（雌雄）、腸間膜及び顎下リンパ節のマクロファージ（雌雄）、膵臓の腺房細胞（雌雄）、前立腺の上皮細胞、舌下腺の腺房細胞（雄）、精嚢の上皮細胞、脾臓の白脾髄のマクロファージ（雌雄）及び赤脾髄の細網細胞（雄）、腺胃の粘膜上皮細胞（雌雄）、胸腺のマクロファージ（雄）、気管の腺上皮細胞（雄）並びに膀胱の移行上皮細胞（雄）

・泡沫細胞浸潤：肺胞内（雌雄）、腸間膜リンパ節のリンパ洞（雌雄）、顎下リンパ節のリンパ洞（雌）及び精巣の間質

・マクロファージの腫大あるいは色素沈着：骨髄（雌雄）、顎下リンパ節（雄）及び精巣

さらに、精巣上体尾部の上皮細胞で好酸性結晶、肺胞内でリポ蛋白症（雌雄）、骨格筋で筋線維の変性／壊死（雌）、腎臓で尿細管上皮細胞の硝子滴沈着（雌雄）、顆粒円柱（雌雄）、皮膜下の限局性炎症（雄）、乳頭部の上皮細胞の過形成（雄）及び乳頭部集合管の過形成（雄）、肝臓で虎斑状変異肝細胞巣（雄）、顎下腺で腺房細胞肥大（雄）が認められた。上記の600 mg/kg/日群で認められた所見のうち、精巣の間質における泡沫細胞浸潤及びマクロファージの褐色色素並びに精巣上体尾部の上皮細胞内の好酸性結晶は、200 mg/kg/日群においても認められた。肝臓の変異細胞巣の増加は、他の変異細胞巣あるいは肝腫瘍の増加を伴わない軽度な増加であったこと、また、顎下腺の腺房細胞の肥大は変性性所見のない軽微な変化であったことから、毒性学的意義はないと考えた。

トキシコキネティクス評価では、TAK-385のCmax及びAUC(0-24)は、初回投与時及び投薬第52週において、用量比と同等あるいは用量比を越えて、用量依存性の増加を示した。投薬第52週のそれらの値は初回投与時に比べて高値を示し、性差はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385をラットに2年間経口投与しても腫瘍の増加はなく、がん原性はないと結論した。600 mg/kg/日群の雌雄で多数の器官/組織で認められた非腫瘍性病変、すなわち、実質細胞における細胞内空胞、泡沫細胞の浸潤及びマクロファージの腫大あるいは色素沈着は、PLDに関連した変化と考えられた。このうち、精巣間質における泡沫細胞浸潤

及びマクロファージの褐色色素並びに精巣上体尾部の上皮細胞内の好酸性結晶は、200 mg/kg/日群においても認められた。さらに、600 mg/kg/日群の雌雄で腎毒性を示唆する所見が認められた。このことから、本試験における無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 200 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.6.1 ラット性周期に及ぼす TAK-385 の影響に関する予備試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（参考）

雌性 SD ラット（n=10/群）を用いて性周期に及ぼす影響を予備的に検討した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（40、200 及び 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、卵巣重量及び性周期（膣スメア観察）とした。

試験期間中に死亡例はなく、卵巣重量、剖検及び性周期には投薬に起因すると考えられる異常は認められなかった。

1000 mg/kg/日群で、投与初日に軽度の摂餌量低下が、投与第 3 日から 7 日にかけて一過性の体重増加抑制がみられたが、性周期には異常はなかった。

以上の結果より、TAK-385 は 1000 mg/kg/日まで雌ラットの性周期には影響を及ぼさないと判断した。

2.6.6.6.2 ラットを用いた TAK-385 の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-2（評価）

雌雄の SD ラット（n=20/性/群）を用いて受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（40、200 及び 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回、交配前は 14 日間（Day 0～13）、交配期間中は最長 3 週間（Day 14～34）、その後雄は剖検（Day 52、53 又は 54）まで、雌は妊娠第 6 日（以下「GD6」）まで強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量及び剖検とし、雄では器官重量も測定した。生殖機能評価として交尾率、交配期間、受胎率を評価し、GD15 に帝王切開して黄体数、着床数、早期及び後期胚吸収数、生存胎児数を測定した。

雄性動物に関しては、いずれの群にも死亡例はなかった。1000 mg/kg/日群では、2 例で切歯が欠落し、投薬期間初期に摂餌量の低値傾向及び体重の増加抑制傾向が認められた。剖検及び器官重量（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）ではいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

雌性動物に関しては、いずれの群にも死亡例はなかった。1000 mg/kg/日群では、投薬期間初期に摂餌量の低値傾向が認められた。体重、剖検、性周期、交尾率、交尾までの日数、受胎率、黄体数及び着床数にはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

胚の観察では、胚死亡率及び生存胚数に投薬の影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験における雌雄動物の一般毒性に関する無毒性量は 200 mg/kg/日、雌雄動物の生殖機能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日以上と判断した。

2.6.6.6.3 ラットを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-1（参考）

妊娠SDラット（n=6/群）を用いて胚・胎児発生に関する用量設定試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（40、200及び1000 mg/kg/日）を1日1回、GD6からGD17まで強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量及び剖検とし、GD20に帝王切開して子宮、胎盤及び卵巣を観察し、妊娠状態（黄体数、着床数、早期及び後期胚吸収数、死亡児数）及び胎児〔体重、性別、形態異常（外形、内臓、骨格）〕について検査を実施した。

試験期間中に死亡例はなく、いずれの群にも一般状態、剖検、黄体数及び着床数に異常はみられなかった。

1000 mg/kg/日群ではGD6からGD8にかけて体重減少が、GD6、8及び10に摂餌量の低下がみられた。

胎盤の形態及び重量、胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎児体重、胎児の外形、内臓及び骨格には投薬に起因すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は200 mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は1000 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.4 ラットを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-2（評価）

妊娠SDラット（n=20/群）を用いて胚・胎児発生に関する試験を実施した。用量設定試験（4.2.3.5.2-1）の成績に基づき、媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（40、200及び1000 mg/kg/日）を1日1回、GD6からGD17まで強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量及び剖検とし、GD20に帝王切開して子宮、胎盤及び卵巣を観察し、妊娠状態（黄体数、着床数、早期及び後期胚吸収数、死亡児数）及び胎児（体重、性別、形態異常（外形、内臓、骨格））について検査を実施した。

母動物に関しては、いずれの群においても死亡はなく、一般状態にも異常は観察されなかった。1000 mg/kg/日群では、投薬期間の前半に摂餌量が低下し、体重の増加が抑制された。剖検、黄体数及び着床数にはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

胎盤検査では、形態及び胎盤重量に投薬の影響はみられなかった。

胎児の観察では、いずれの群においても生存胎児数、胚・胎児死亡率、体重、性比、生存胎児の外表・内臓・骨格異常、内臓・骨格変異及び骨化進行度について投薬の影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は200 mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は1000 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.5 ウサギを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-3（参考）

妊娠JWウサギ（n=6/群）を用いて胚・胎児発生に関する用量設定試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（8、40、200及び1000 mg/kg/日）を1日1回、GD6からGD18まで強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量及び剖検とし、生存例についてGD28に帝王切開して子宮、胎盤及び卵巣を観察し、妊娠状態（黄体数、着床数、早期及び後期胚吸収数、死亡児数）及び胎児〔体重、性別、形態異常（外形、内臓、骨格）〕について検査を実施した。

1000 mg/kg/日群の全例で糞量の減少、2例で自発運動減少がみられ、GD12からGD15にかけて全例が死亡した。40、200及び1000 mg/kg/日群の全例並びに8 mg/kg/日群の2例で着床痕が確認されず非妊娠と判断され、妊娠状態及び胎児の検査は実施しなかった。

8 mg/kg/日群では黄体数、着床数、胎盤の形態及び重量には異常はみられなかった。同群の2例で投薬期間初期における全胚・胎児死亡がみられた。着床後胚死亡率の高値、及び生存胎児数の低値、骨格変異の頻度の高値がみられた。胎児体重、性比、外形及び内臓には異常はみられなかった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は200 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は8 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.6.6 ウサギを用いたTAK-385の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-4（評価）

妊娠JWウサギ（n=20/群）を用いて胚・胎児発生に関する試験を実施した。用量設定試験の成績に基づき、媒体〔0.5% (w/v) MC〕又はTAK-385（0.3、1、3及び9 mg/kg/日）を1日1回、GD6からGD18まで強制経口投与（投与液量：5 mL/kg）した。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、トキシコキネティクス評価〔n=3/群、GD6及びGD18、投与前（GD6を除く）、投与後0.5、1、2、4、8、12及び24時間〕及び剖検とし、GD28に帝王切開して子宮、胎盤及び卵巣を観察し、妊娠状態（黄体数、着床数、早期及び後期胚吸収数、死亡児数）及び胎児〔体重、性別、形態異常（外形、内臓、骨格）〕について検査を実施した。

母動物の観察では、いずれの群にも死亡例はなく、一般状態、摂餌量及び体重にも投薬の影響は認められなかった。9 mg/kg群の20例中7例では全胎児が死亡した。剖検並びに黄体数及び着床数に関してはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

トキシコキネティクス評価では、Cmax及びAUC値ともに用量に依存して増加し、反復投与により増加する傾向がみられた。

胎盤の観察では、形態及び胎盤重量に投薬の影響はみられなかった。

胎児の観察では、9 mg/kg群において胎児死亡率の上昇及び生存児数の低下がみられたが、体重、性比、並びに外表・内臓・骨格異常、内臓・骨格変異についてはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。9 mg/kg群では外表異常の頻度が統計学上有意に高かったが、脳膜瘤、眼瞼開裂及び爪欠損がそれぞれ胎児1例に観察されたためであり、特定の異常が発現していないことから、投薬の影響を示唆するものではないと考えた。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 9 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.7 ラットを用いた TAK-385 の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）

妊娠 SD ラット（n=20/群）を用いて出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（20、100 及び 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回、GD6 から出産 20 日後まで強制経口投与（投与液量：5 mL/kg）した。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、出産／育児状態、妊娠期間、着床数及び妊娠指標、F_1 児（離乳まで）の検査項目は生存児数、外表、性比、死産児数、出生指標、生存率、離乳指標、一般状態、体重、身体発育及び剖検、F_1 動物（離乳以降）の検査項目は一般状態、体重、身体発育、オープンフィールド検査、自発運動、学習能力、性周期、交配、繁殖能、妊娠状態及び剖検、F_2 胚の検査項目は生存率とした。

母動物に関しては、いずれの群においても死亡はなく、一般状態にも異常は観察されなかった。1000 mg/kg 群では、妊娠期間に体重増加抑制がみられ妊娠 18 日の体重が対照群（媒体）に対して低値を示し、投薬期間の前半には摂餌量が低下した。剖検、出産／育児状態、妊娠期間、着床数及び妊娠指標にはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

F_1 児の検査では、生存児数、外表、性比、死産児数、出生指標、生存率、離乳指標、一般状態、体重、身体発育及び剖検でいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。F_1 動物の検査では、一般状態、体重、身体発育、オープンフィールド検査、自発運動、学習能力、生殖機能及び剖検でいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。F_2 胚の検査では生存率にはいずれの群においても投薬の影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、母動物の生殖機能、F_1 児（離乳まで）、F_1 動物（離乳以降）及び F_2 胚に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

TAK-385 の臨床投与経路は経口投与であり、強制経口投与で実施された毒性試験では高用量まで消化管に対する局所刺激性を示唆する異常は認められなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性

TAK-385 の免疫毒性試験は実施していないが、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間）の反復投与毒性試験で免疫系に重篤な影響を与えると危惧される所見は認められなかった。

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

2.6.6.8.2.1 TAK-385 の類縁物質の変異原性に関する *In silico* スクリーニング

：添付資料番号 4.2.3.7.6-1（参考）、4.2.3.7.6-2（参考）

TAK-385 の類縁物質 U-1、U-2、U-3、U-4 及び U-6 について、[redacted]及び[redacted]を用いて変異原性ポテンシャルの検索を行った。その結果、U-1、U-3、U-4 及び U-6 では変異原性ポテンシャルは認められなかったが、U-2 は[redacted]及び[redacted]ともに変異原性ポテンシャルが示されたことから、U-2 の遺伝毒性の性質を総合的に評価する目的で以下の各種検討試験を実施した。

2.6.6.8.2.2 TAK-385 の類縁物質 U-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-3（評価）

E. coli WP2*uvr*A 株と *S. typhimurium* TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の 5 菌株を用いて U-2 の復帰突然変異試験を行った。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により予備試験及び本試験の計 2 回実施した。

予備試験では 500 μg/plate、本試験では 625 μg/plate 以上の濃度において、ラット S9 mix 存在下で TA98 株の復帰変異コロニー数が陰性対照の 2 倍以上に増加し、陽性と判定された。ラット S9 mix 非存在下の TA98 株及びその他の菌株では復帰変異コロニー数は陰性対照と比較して 2 倍以上の増加は示さなかった。

以上の結果より、U-2 はラット S9 mix 存在下において TA98 株に対してのみ変異原性を示すと判断した。

2.6.6.8.2.3 TAK-385 の類縁物質 U-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 －仔ウシ血清添加による影響の検討

：添付資料番号 4.2.3.7.6-4（参考）

S. typhimurium TA98 株を用いて U-2 の復帰突然変異試験を行い、変異コロニー数の増加に対する仔ウシ血清添加の影響を検討した。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下でプレインキュベーション法により 4 回実施した。仔ウシ血清は最終濃度が 0.5～2.0 mL/plate となるように寒天平板培地又はプレインキュベーション後の培地に添加した。

仔ウシ血清を 1.0～2.0 mL/plate 添加した場合、変異コロニー数の増加は用量依存的に抑制され、2.0 mL/plate では陰性対照とほぼ同程度の変異コロニー数であった。また、寒天平板培地に添加した場合より、プレインキュベーション培地に添加した方が抑制の程度がやや強かった。

以上の結果より、ラット S9 mix 存在下における TA98 株に対する U-2 の変異原性は、仔ウシ血清添加により抑制されることが示されたことから、U-2 から生じる代謝物の変異原性は血清が存在する生体では減弱する可能性が示唆された。

2.6.6.8.2.4 TAK-385 の類縁物質 U-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 －ウシ血清アルブミン添加による影響の検討

：添付資料番号 4.2.3.7.6-5（参考）

S. typhimurium TA98 株を用いて U-2 の復帰突然変異試験を行い、変異コロニー数の増加に対するウシ血清アルブミン添加の影響を検討した。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下でプレインキュベーション法により 2 回実施した。ウシ血清アルブミンは最終濃度が 40～320 mg/plate となるようにプレインキュベーション後の培地に添加した。

ウシ血清アルブミンを 40～160 mg/plate 添加した場合、変異コロニー数の増加は用量依存的に抑制され、160 mg/plate では陰性対照とほぼ同程度の変異コロニー数であった。なお、ウシ血清アルブミン 320 mg/plate を添加した場合はコロニーが形成されなかったため観察は行わなかった。

以上の結果より、ラット S9 mix 存在下における TA98 株に対する U-2 の変異原性は、ウシ血清アルブミン添加により抑制されることが示されたことから、U-2 から生じる代謝物の変異原性はアルブミンが存在する生体では減弱する可能性が示唆された。

2.6.6.8.2.5 TAK-385 の類縁物質 U-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 －ヒト S9 mix による代謝活性化の影響

：添付資料番号 4.2.3.7.6-6（評価）

S9 mix の種差を検討する目的で、ヒト S9 mix の存在下で、*E. coli* WP2*uvr*A 株と *S. typhimurium* TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株の 5 菌株を用いて U-2 の復帰突然変異試験を行った。プレインキュベーション法により予備試験及び本試験の計 2 回実施した。なお、陽性対照（2-aminoanthracene）群では代謝活性化系としてヒト S9 mix に加え、phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix を使用した群も設定した。

予備試験では、U-2 の 1.5～5000 μg/plate までの 8 用量を設定した。1500 μg/plate 以上で析出が認められた。TA100 及び TA1537 株では 500 μg/plate 以上、TA1535 及び TA98 株では 1500 μg/plate 以上、WP2*uvr*A 株では 5000 μg/plate で細菌の生育阻害がみられた。陽性対照ではヒト S9 mix 及びラット S9 mix 代謝活性化系のいずれにおいても陰性対照に比べ復帰変異コロニー数の明らかな増加がみられたことから、試験系の感受性と両種 S9 mix の活性が確認された。U-2 群ではいずれの用量でも復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

本試験では、U-2 の用量は TA100 及び TA1537 では 19.5、39.1、78.1、156、313 及び 625 μg/plate、TA1535 及び TA98 では 39.1、78.1、156、313、625、1250 及び 2500 μg/plate、WP2*uvr*A 株では 156、313、625、1250、2500 及び 5000 μg/plate と設定した。1250 μg/plate 以上で析出が認められた。TA100 及び TA1537 株では 625 μg/plate、TA1535 及び TA98 株では 1250 μg/plate 以上、WP2*uvr*A 株では 5000 μg/plate で細菌の生育阻害がみられた。陽性対照ではヒト S9 mix 及びラット S9 mix 代謝活性化系のいずれにおいても陰性対照に比べ復帰変異コロニー数の明らかな増加がみられた。U-2 群ではいずれの用量でも復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

以上の結果より、U-2 はヒト S9 mix を代謝活性化系として使用した場合、いずれの菌株に対しても変異原性を示さないと判断した。

2.6.6.8.2.6 TAK-385 の類縁物質 U-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 －Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid（UDPGA）添加による影響の検討

：添付資料番号 4.2.3.7.6-7（参考）

第 2 相酵素の UDPGA による解毒の可能性を検討するために、*S. typhimurium* TA98 株を用いて U-2 の復帰突然変異試験を行い、変異コロニー数の増加に対する UDPGA 添加の影響を検討した。本試験では、phenobarbital が UDP-グルクロン酸転移酵素を阻害することが知られているため、非誘導ラット S9mix を代謝活性化系として使用した。本試験は代謝活性化系（非誘導ラット S9 mix）の存在下でプレインキュベーション法により実施した。UDPGA は最終濃度が 1.05～10.5 μmol/plate となるようにプレインキュベーション後の培地に添加した。

UDPGA 非添加群では陽性対照群及び U-2 群で復帰変異コロニー数の増加がみられ、U-2 群での増加の程度は phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix を代謝活性化系として使用した試験（2.6.6.8.2.2）の結果と類似していた。また、UDPGA 添加群でも非添加群と同程度の復帰変異コロニー数の増加がみられた。

以上の結果から、U-2 によりラット S9 mix 存在下において TA98 株で誘発される変異原性の発現に UDPGA は影響しないことが示されたことから、U-2 代謝物は第 2 相酵素の UDPGA で解毒されないと考えられた。

2.6.6.8.2.7 TAK-385 の類縁物質 U-2 のチャイニーズハムスター肺細胞（CHL）を用いた染色体異常試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-8（評価）

チャイニーズハムスター肺（CHL/IU）細胞を用いて U-2 の染色体異常試験を行った。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下及び非存在下で実施した。処理時間は S9 mix 存在下及び非存在下で 6 時間、S9 mix 非存在下で 24 時間とした。U-2 の用量は S9 mix 非存在下 6 時間処理では 10、20、40、80、120、160、200、250 及び 300 μg/mL、S9 mix 存在下 6 時間処理では 120、200、250、300、350、400、450、500、550 及び 600 μg/mL、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 5、10、20、30、40、50、60、70 及び 80 μg/mL とした。相対分裂指数が 50%未満となる最低濃度は、S9 mix 非存在下及び存在下 6 時間処理でそれぞれ 300 μg/mL 及び 350 μg/mL であり、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 60 μg/mL であった。染色体観察については、S9 mix 非存在下 6 時間処理では 300 μg/mL で強い細胞障害性が認められたため、160、200 又は 250 μg/mL の用量を用いて観察を行った。S9 mix 存在下 6 時間処理では 350 μg/mL で観察できる分裂中期の細胞が少なかったため、200、250 及び 300 μg/mL の用量を用いて観察を行った。S9 mix 非存在下 24 時間処理では 50 及び 60 μg/mL で強い細胞障害性が認められ分裂期の細胞が少なかったため、20、30 及び 40 μg/mL の用量を用いて観察を行った。

観察したいずれの条件でも析出は認められなかった。

陽性対照に対する反応により試験系の感受性と S9 mix の活性が確認された。対照群を含めいずれの U-2 処理群でも染色体異常頻度は 5%未満であった。

以上の結果から、U-2 はラット S9 mix 存在下又は非存在下のいずれにおいても CHL 細胞に対して染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.8.2.8 TAK-385 の類縁物質 U-2 のチャイニーズハムスター肺（V79）細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-9（参考）

チャイニーズハムスター肺（V79）細胞を用いて U-2 の HPRT 遺伝子突然変異試験を行った。試験は代謝活性化系（phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット S9 mix）の存在下及び非存在下で実施した。処理時間は S9 mix 存在下及び非存在下で 4 時間、S9 mix 非存在下で 24 時間とした。

1 回目の実験では、U-2 の用量は S9 mix 非存在下 4 時間処理では 100～550 μg/mL、S9 mix 存在下 4 時間処理では 200～1100 μg/mL、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 100～300 μg/mL とした。4 時間処理では相対細胞生存率が 10～20%となる用量が得られなかったため、同 20%以上となる用量を評価対象の最高用量とした。24 時間処理では相対細胞生存率が 10～20%となる用量を評価対象の最高用量とした。すなわち、S9 mix 非存在下 4 時間処理では 100、200 及び 300 μg/mL、S9 mix 存在下 4 時間処理では 200、400 及び 600 μg/mL、S9 mix 非存在下 24 時間処理では 100、150、200、225 及び 250 μg/mL を評価した。4 時間処理では OECD ガイドライン[1]で求められる試験成立条件、すなわち相対細胞生存率が 10～20%となる濃度が得られず、かつ連続する 4 用量の観察ができなかったため、追加試験を実施した。

追加実験では、相対細胞生存率が 10～20%となる用量が得られ、観察可能な用量として、S9 mix 非存在下 4 時間処理では 100、200、300、350 及び 400 μg/mL、S9 mix 存在下 4 時間処理では 200、300、400、500、600 及び 700 μg/mL を評価した。

1 回目の実験では、S9 mix 非存在下 24 時間処理では統計学的有意差はみられなかったが、S9 mix 非存在下 4 時間処理の 200 μg/mL 及び S9 mix 存在下 4 時間処理の 600 μg/mL で統計学的に有意な突然変異率の上昇がみられた。

追加実験では、S9 mix 非存在下及び存在下 4 時間処理のいずれにおいても統計学的に有意な突然変異率の上昇はみられなかったため、1 回目の実験は再現性のないものと判断した。

以上の結果より、本実験条件下において U-2 は V79 細胞に対して HPRT 遺伝子突然変異を誘発しないと判断した。

2.6.6.8.2.9 TAK-385 の類縁物質 U-2 の Muta™マウスを用いた lacZ 遺伝子突然変異試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-10（評価）

雄性 Muta™マウス〔Muta™Mouse[redacted]; 6～9 週齢 ; n=6/群〕を用いて *in vivo* における遺伝子突然変異原性の有無を検討した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は U-2（0、20、50、100、200 及び 300 mg/kg/日）を 1 日 1 回、4 週間経口投与（投与回数 : 28 回、投与液量 : 10 mL/kg）した。なお、本試験に先立って実施した 7 日間経口投与用量設定試験（投与量 : 300、400 及び 500 mg/kg/日）の結果、400 mg/kg 以上では一般状態が著しく悪化し、500 mg/kg では投与第 3 日に全例、400 mg/kg では投与第 4 日に 6 例中 1 例を切迫殺したことから、7 日を超える反復投与試験では 300 mg/kg が最大耐量（MTD）と考え、上記の投与量を設定した。陰性対照群には媒体を同様に投与した。28 日間の投与においていずれの群においても死亡例はなく、最終投与 3 日後に全動物の肝臓、骨髄、胃及び小腸を採材し、急速凍結した。肝臓及び骨髄から DNA を抽出し、λ ファージによるパッケージング後、*E. coli C lac*$^-$ *gal*E$^-$ Kan^r（galE$^-$ Amp^r）に感染させた。感染大腸菌を P-gal 存在下及び非存在下のプレートに播種し、

37°C で終夜培養後プラーク数を計測した。Plaque forming units (pfu)が基準値（各臓器あたり、200000 pfu/個体かつ 1200000 pfu/群）を越える条件下で突然変異頻度を算出した。

U-2 を投与したいずれの群においても、肝臓及び骨髄ともに統計学的に有意な突然変異頻度の上昇は認められなかった。

以上の結果より、U-2 は最大耐量である 300 mg/kg/日までの投与においても Muta™マウスの肝臓及び骨髄に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断した。

2.6.6.8.2.10 TAK-385 の類縁物質 U-2 のマウスを用いた単回経口投与トキシコキネティクス試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-11（参考）

マウスの *in vivo* 遺伝毒性試験における曝露評価の参考とするため、雌雄 B6C3F1 マウス（n=12/性/群）を用いて単回経口投与トキシコキネティクス試験を行った。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は U-2（20、200 及び 2000 mg/kg）を単回強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態及び血漿中 U-2 濃度とした。投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いて血漿中 U-2 濃度を測定した。

試験期間中死亡例はなかった。2000 mg/kg 群では 3 例の雄及び 4 例の雌で投与 1 及び 4 時間後に自発運動の減少がみられた。20 及び 200 mg/kg 群では被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかった。以上より、U-2 をマウスに単回経口投与した場合、2000 mg/kg まで雌雄ともに忍容性があると判断した。

結果を表 2.6.6.8-1 に示す。

表 2.6.6.8-1　マウスにおける U-2 の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ

投与量（mg/kg）	性	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	Tmax (hr)
20	M	4050.6	10671	1.0
	F	3675.3	6154	1.0
200	M	16236.4	171497	1.0
	F	18710.1	162835	1.0
2000	M	38241.3	588857	2.0
	F	49805.7	883161	8.0

n=2/時点/性/群、F=雌、M=雄

2.6.6.8.2.11 TAK-385 の類縁物質 U-2 のラットを用いた単回経口投与トキシコキネティクス試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-12（参考）

ラットの *in vivo* 遺伝毒性試験における曝露評価の参考とするため、雌雄 SD ラット（n=2/性/群）を用いて単回経口投与トキシコキネティクス試験を行った。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は U-2（20、200 及び 2000 mg/kg）を単回強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態及び血漿中 U-2 とした。投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液を用いて血漿中 U-2 濃度を測定した。

2000 mg/kg 群では雄 1 例が投与 2 日後に、雌全例が投与 3 日後に死亡した。20 及び 200 mg/kg 群では被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかった。以上より、U-2 をラットに

単回経口投与した場合、2000 mg/kg では雌雄ともに耐用量を超え、200 mg/kg では雌雄ともに忍容性があると判断した。

結果を表 2.6.6.8-2 に示す。

表 2.6.6.8-2　ラットにおける U-2 の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ

投与量（mg/kg）	性	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	Tmax (hr)
20	M	114.1	404	3.0
	F	921.7	3208	1.5
200	M	9026.8	100431	3.0
	F	10744.3	121209	6.0
2000	M	25200.7	455702	5.0
	F	23935.0	418116	24.0

n=2/時点/性/群、F=雌、M=雄

2.6.6.8.2.12 TAK-385 の類縁物質 U-2 のラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-13（評価）

雄性 SD ラット（n=4/時点/群）を用いて *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験を行った。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は U-2（500、1000 及び 2000 mg/kg）を単回強制経口投与（投与液量 : 10 mL/kg）した。投与後 2 又は 16 時間後に肝細胞の初代培養を行い、*in vitro* で ^{3}H-チミジンを 4 時間取り込ませた後、オートラジオグラフィー法で UDS を評価した。評価例数は各時点 3 例/群とした。

2000 mg/kg 群の 1 例で投与 15 時間後に自発運動減少がみられたが、その他被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかったことから、500 mg/kg 群は評価対象から除外した。

いずれの群/時点の肝細胞においても UDS の増加はみられなかった。

以上の結果より、U-2 はラット肝細胞に対して DNA 損傷作用を示さないと判断した。

2.6.6.8.2.13 TAK-385 の類縁物質 U-2 のラットを用いた小核試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-14（評価）

雄性 SD ラット（n=6/群）を用いて小核試験を行った。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は U-2（125、250、500 及び 1000 mg/kg/日）をそれぞれ 24 時間間隔で 2 回強制経口投与した（投与液量 : 10 mL/kg）。陰性対照群には媒体を同様に投与した。陽性対照群には cyclophosphamide の 10 mg/kg を 1 回経口投与した。125 mg/kg 以外の群について最終投与の 24 時間後に大腿骨を摘出し、骨髄中の小核多染性赤血球の頻度を調べた。

1000 mg/kg 群の 1 例が 2 回投与後の採材前に死亡し、500 及び 1000 mg/kg 群のほぼ全例で自発運動減少及び振戦がみられた。

U-2 を投与したいずれの群においても、小核多染性赤血球頻度は増加しなかった。

以上の結果より、U-2 はラット骨髄細胞に対して小核誘発作用を示さないと判断した。

2.6.6.8.3 PLD のバイオマーカーに関する試験

2.6.6.8.3.1 ラットを用いた PLD のバイオマーカー検討試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-1（参考）

雄性 SD ラット（n=6/群）を用いて PLD のバイオマーカーとしての di-22:6-BMP の有用性を検討した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（30 又は 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 週間強制経口投与（投与回数：28 回、投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態、体重、剖検、器官重量（肺、精巣）、病理組織学的検査（肺、精巣、腸間膜リンパ節）、電子顕微鏡検査（リンパ球/バフィーコート）、di-22:6-BMP 測定（尿、血清、肺、精巣）とした。尿及び血液は投与開始前、投与第 14 日及び投与第 29 日に採取した。

試験期間中死亡例はなく、一般状態、体重、剖検、器官重量及び血清中 di-22:6-BMP に被験物質に起因すると考えられる異常はみられなかった。

1000 mg/kg/日群では、PLD を示唆する下記の変化がみられたが、30 mg/kg/日群では同様の変化は認められなかった。

・病理組織学的検査：肺及びリンパ節における泡沫細胞浸潤

・電子顕微鏡検査：リンパ球細胞質内の多層性構造物

・di-22:6-BMP 測定：尿、肺、精巣で 2～3 倍の高値

以上の結果より、尿中 di-22:6-BMP は TAK-385 により誘導される PLD のバイオマーカーとして有用であると考えられた。

2.6.6.8.4 光毒性試験

2.6.6.8.4.1 BALB/3T3 細胞を用いた TAK-385 の *in vitro* neutral red uptake（NRU）試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-2（参考）

BALB/3T3 A31 細胞を用いて TAK-385 の *in vitro* NRU 光毒性試験を実施した。96 ウェルマイクロプレートに 1 ウェル当たり 1.0×10^4 個の細胞を播種し、1 検体につき 2 枚のプレートを用意した。翌日、TAK-385、陰性対照（ヘキサクロロフェン）及び陽性対照（クロルプロマジン塩酸塩）を添加し、CO_2 インキュベータ（37°C、5%CO_2）中で 60 分間前処理後、一方のプレートは光照射下で、もう一方は非照射下で 93 分間（UVA 総照射量：5 J/cm^2）処理した。培地を交換して約 20 時間培養後、NR（neutral red）溶液を添加して 3 時間培養した。培地洗浄後に、各ウェルの 540 nm における吸光度を測定し、光照射及び非照射下における相対細胞生存率を算出、これらから PIF〔Photo-Irritation-Factor；非照射下の IC_{50} 値／光照射下の IC_{50} 値〕を算出した。判定基準は PIF が 2 未満は陰性、2 以上 5 未満は疑陽性（光毒性陽性の可能性あり）、5 以上は陽性とした。

TAK-385 の非照射下における IC_{50} 値は 163.78 μg/mL、光照射下における IC_{50} 値は 10.54 μg/mL、PIF は 15.5 であり、光毒性陽性と判定された。

以上の結果より、TAK-385 は本実験条件下において光毒性作用を有すると判断した。

2.6.6.8.4.2 ヘアレスマウスを用いた TAK-385 の *in vivo* 光毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-3（評価）

雄性[redacted]SKH1-*hr* ヘアレスマウス（n=10/群）を用いて光毒性試験を実施した。媒体〔0.5% (w/v) MC〕又は TAK-385（200, 600 及び 2000 mg/kg）を単回強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）

した。投与1時間後から最小紅斑誘発量の2分の1の擬似太陽光を照射し、投与3日後まで動物の生死、皮膚反応、一般状態及び体重について観察した。陽性対照群にはロメフロキサシン塩酸塩の200 mg/kgを投与し、投与30分後から同様の処置をした。

いずれの群においても死亡例はみられなかった。皮膚反応の観察ではTAK-385を投与したいずれの群においても光毒性を示唆する変化はみられなかった。陽性対照群では軽度あるいは中等度の浮腫、紅斑あるいは鱗屑形成が全例で認められた。一般状態観察において、光照射部位の変化を除き、投薬に起因する変化は認められなかった。体重においても投薬に起因する変化はみられなかった。

以上の結果より、TAK-385をヘアレスマウスに2000 mg/kgまで投与しても光毒性を示唆する皮膚反応は誘発しないと判断した。

2.6.6.8.4.3 マウスを用いたTAK-385の単回経口投与トキシコキネティクス試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-4（参考）

光毒性試験における曝露評価の参考とするために、雄性ICRマウス（n=12/群）を用いてTAK-385〔媒体：0.5% (w/v) MC〕の単回経口投与トキシコキネティクス試験を実施した。TAK-385の200、600及び2000 mg/kgを単回強制経口投与（投与液量：10 mL/kg）した。検査項目は、生死、一般状態及び血漿中薬物濃度とした。投与後1、2、4、8及び24時間に採取した血液を用いて血漿中薬物濃度を測定した。

試験期間中死亡例はなく、一般状態にも異常はみられなかった。以上より、TAK-385をマウスに単回経口投与した場合、2000 mg/kgまで雌雄ともに忍容性があると判断した。

結果を表2.6.6.8-3に示す。

表2.6.6.8-3　マウスにおけるTAK-385の単回経口投与後のトキシコキネティクスパラメータ

投与量（mg/kg）	性	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	Tmax (hr)
200	M	8000	29030	1.0
600	M	13951	136906	2.0
2000	M	21776	176558	2.0

n= 2/時点/群、M= 雄

2.6.6.9 考察及び結論

反復投与毒性試験で認められた主な毒性変化は、死亡（高用量又は高曝露量）、肝臓及び腎臓の所見、種々の組織でのPLDであった。これらの変化について主たる毒性試験におけるTAK-385の全身曝露量の比較を含め以下に考察する。

2.6.6.9.1 死亡／瀕死状態

4及び13週間のラット経口投与毒性試験では、それぞれ2000及び1000 mg/kg/日群で被験物質に起因する死亡が認められた〔投与期間終了時のAUC(0-24)の平均値（雌雄合算）は、それぞれ172173及び93767 ng·hr/mL〕。いずれの試験でも、死亡例には組織・器官における泡沫細胞浸潤及び空胞化、並びにリンパ組織及び骨髄における核片貪食細胞の増加が認められ、全身性PLDが示唆された。1000 mg/kg/日群の曝露量（AUC(0-24)）は、ヒトに40 mgを投与したときの曝露量（101 ng·hr/mL）の約930倍であった。

2.6.6.9.2 肝臓への影響

サル反復投与毒性試験において肝毒性が認められた。4 週間毒性試験では、100 mg/kg/日群で ALT 及び AST の高値、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、並びに肝細胞及びクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められた。39 週間毒性試験でも同様の所見がみられ、15 mg/kg/日以上の群の雌で ALP 高値、50 mg/kg/日群で AST、ALT、総コレステロール及びリン脂質の高値、肝臓の暗赤色化、胆汁栓、並びにクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められた。肝臓の所見に対する無影響量（NOEL）は雌で 5 mg/kg/日であり、肝毒性に対する無毒性量は 15 mg/kg/日であった。15 mg/kg/日群の投薬期間終了時の AUC(0-24)の平均値（雌雄合算）は 5198 ng·hr/mL であり、これはヒトに 40 mg を投与したときの曝露量（101 ng·hr/mL）の約 51 倍であった。50 mg/kg/日群に設定した 13 週間の休薬期間終了時点において、これらの所見はいずれも回復性又は回復傾向を示した。

2.6.6.9.3 腎臓への影響

4 及び 13 週間のマウス毒性試験では、2000 mg/kg/日群で腎臓重量の低値、尿細管上皮細胞の壊死及び好塩基性尿細管の増加が認められた。無毒性量はいずれの試験でも 600 mg/kg/日であった。13 週間試験では 600 mg/kg/日群の投与期間終了時の AUC(0-24)の平均値（雌雄合算）は 117851 ng·hr/mL であり、これはヒトに 40 mg を投与したときに予想される曝露量（101 ng·hr/mL）の約 1170 倍であった。ラット 13 週間毒性試験では、1000 mg/kg/日群で尿細管の再生像、顆粒円柱、移行上皮のびまん性過形成及び腎乳頭の細胞浸潤が認められ、無毒性量は 300 mg/kg/日（AUC(0-24)= 23915 ng·hr/mL）であった。ラット 26 週間毒性試験では、最高用量の 300 mg/kg/日まで被験物質に起因する腎臓の病理組織学的所見は認められなかった。

2.6.6.9.4 リン脂質症（PLD）

ラット及びサルの反復投与毒性試験において、種々の器官で PLD を示唆する所見が認められた。ラット 2 週間毒性試験では、100 mg/kg/日以上の群で精巣における泡沫細胞浸潤が認められた。ラット 4 週間毒性試験では、300 mg/kg/日以上の群で末梢血における空胞化リンパ球率の高値、肺及び精巣における泡沫細胞浸潤、尿細管上皮の空胞化、並びに腸間膜リンパ節における核片貪食細胞の増加が認められた。また、ラット 13 週間毒性試験では、1000 mg/kg/日群で十二指腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓など、複数の器官における空胞化が認められた。ラット 26 週間毒性試験では、100 mg/kg/日以上の群で精巣における泡沫細胞浸潤及び精巣上体における好酸性結晶物が認められ、PLD に対する無影響量は、雌で 100 mg/kg/日〔AUC(0-24)= 6109 ng·hr/mL; 40 mg 投与時のヒト曝露量（101 ng·hr/mL）の約 60 倍〕、雄で 30 mg/kg/日〔AUC(0-24)= 1653 ng·hr/mL; 40 mg 投与時のヒト曝露量（101 ng·hr/mL）の約 16 倍〕であった。

サル 2 週間毒性試験では、100 mg/kg/日群で十二指腸、胃、盲腸、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、空腸、回腸、結腸、直腸、舌下腺及び気管における泡沫細胞浸潤と空胞化が認められた。また、39 週間毒性試験では、5 mg/kg/日以上の群で、顎下・腸間膜リンパ節のリンパ洞における泡沫細胞浸潤、骨髄、顎下・腸間膜リンパ節、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、直腸及び脾臓胚中心のリンパ濾胞における核片貪食細胞の増加、並びに胃の壁細胞の空胞化の

PLD を示唆する所見が認められた。サル 39 週間毒性試験の PLD に対する無影響量は 1.5 mg/kg/日〔AUC(0-24)= 227 ng·hr/mL; 40 mg 投与時のヒト曝露量（101 ng·hr/mL）の約 2 倍〕であった。50 mg/kg/日群で設定した 13 週間の休薬期間終了時、PLD を示唆する所見はいずれも回復性又は回復傾向を示した。

ラットでの致死量（1000 mg/kg/日以上）を除き、ラット及びサルで PLD に関連した重篤な臓器障害は認められなかった。ラットの致死量での曝露量は、ヒトに TAK-385 を 40 mg の用量で投与したときの曝露量の約 930 倍であった。ラットを用いた探索的試験では、尿中 di-22:6-BMP をヒトにおける PLD のバイオマーカーとして使用できる可能性があることが示された。なお、通常、PLD そのものは適応性の変化とみなされ、陽イオン性両親媒性構造を有する市販薬・治験薬のうち 50 種類以上で、*in vivo* 又は *ex vivo* における PLD の発現が報告されている[2]。

2.6.6.9.5 血液学的パラメータの変化

マウス 13 週間毒性試験の 2000 mg/kg/群では、RBC、HGB 及び HCT の低値、脾臓の髄外造血亢進を伴う脾臓重量の高値、並びに胸骨及び大腿骨の骨髄における顆粒球系造血細胞の増加が認められた。血液学的変化に対する無毒性量は 600 mg/kg/日であった。600 mg/kg/日群の投与期間終了時の AUC(0-24)の平均値（雌雄合算）は 117851 ng·hr/mL であり、これはヒトに 40 mg を投与したときの曝露量（101 ng·hr/mL）の約 1170 倍であった。

2.6.6.9.6 遺伝毒性及びがん原性

TAK-385 に変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。マウス〔最高用量 100 mg/kg/日、53 週目の AUC(0-24)の平均値：28117 ng·hr/mL（雌雄合算）〕及びラット〔最高用量 600 mg/kg/日、52 週目の AUC(0-24)の平均値：83766 ng·hr/mL（雌雄合算）〕のいずれにおいても 2 年間がん原性試験でがん原性は認められなかった。

2.6.6.9.7 生殖発生毒性

ラットでは、TAK-385 を 1000 mg/kg/日までの用量で経口投与したとき、受胎能及び初期胚発生への影響はみられず、催奇形性、並びに性周期及び出生児への影響も認められなかった。ウサギでは、8 mg/kg 以上の経口投与で胚・胎児死亡が認められたが、催奇形性はみられなかった。ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日（AUC(0-24)の平均値：25 ng·hr/mL）であった。

2.6.6.9.8 類縁物質 U-2 の遺伝毒性

TAK-385 の類縁物質 U-2 は、[redacted]と[redacted]による *in silico* 解析で変異原性の潜在的リスクが示唆され、薬物代謝酵素誘導剤処理ラット肝 S9 mix 存在下で細菌に対する変異原性を示したが、ヒト S9 mix 存在下では陰性であり、ほ乳類細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験では遺伝毒性は認められず、*in vivo* におけるラット骨髄の小核試験、ラット肝 UDS 試験及び Muta™マウス（肝及び骨髄）を用いた lacZ 遺伝子突然変異試験では、それぞれ U-2 の最大耐量（MTD）まで投与した場合でも陰性であった。さらに、2 年間のがん原性試験で U-2 を[redacted]%含む TAK-385 をラットでは 600 mg/kg/日（[redacted]µg/日の U-2 を含有）まで、マウスで

は 100 mg/kg/日 [redacted]μg/日の U-2 を含有）まで投与したとき、がん原性は認められなかった〔1 日あたりの U-2 摂取量は試験 1 日目と最終日の平均体重（雌雄合算）に基づき算出〕。

以上を総合的に判断して、U-2 はヒトにおける遺伝毒性リスクはないと考えられた。4 週間投与による Muta™マウス遺伝子突然変異試験の成績を基に、U-2 の 1 日あたり許容曝露量〔Permitted Daily Exposure (PDE)〕を ICH ガイドライン Q3C（R5）の下記計算法に準じて算出した[3]。

PDE = NOEL × ヒト体重／F1 × F2 × F3 × F4 × F5

F1 = 種間の外挿の係数

F2 = 個体差の係数

F3 = 試験期間の長さに応じた係数

F4 = 毒性の重篤度に応じた係数

F5 = NOEL が得られていない場合に適用する係数

Muta™マウスを用いた遺伝子突然変異作用の NOEL を 300 mg/kg/日、ヒト体重を 50 kg とし、マウスからヒトへの外挿係数 F1 は 12、個体差の係数 F2 は 10、試験期間の係数 F3 は 10（げっ歯類の 3 ヵ月より短い）、毒性の重要度 F4 は 10（遺伝毒性）、F5 は 1（NOEL が得られている）とした場合、U-2 の PDE は 1250 μg/日と算出される。

2.6.6.9.9 光毒性

TAK-385 は 360 nm 以上の光は吸収しないが紫外線を吸収し（最大吸収波長：245 及び 297 nm）（3.2.S.3.1-1）、*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験で陽性を示した。しかしながら、本試験法における陽性結果が必ずしも *in vivo* 光毒性試験の陽性と相関しないことから、擬陽性例が多いアッセイ系であることが報告されている[4]。実際、[redacted]SKH1-hr ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験では、TAK-385 を最大 2000 mg/kg まで経口単回投与してキセノンランプで光照射した際に、光毒性を示唆する皮膚反応は誘発されなかった。さらにサルの 4 及び 39 週間経口投与毒性試験で眼の器質的又は機能的障害を示唆する所見も認められなかったことから、臨床使用に際し TAK-385 の光毒性の懸念は低いと考えられた。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献一覧

[1] OECD Guideline for the testing of chemicals. TG476 *In vitro* mammalian cell gene mutation test. 21 Jul 1997.

[2] Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5:567-83.

[3] Impurities: Guidance for residual solvents Q3C(R5). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2011.

[4] Lynch AM, Wilcox P. Review of the performance of the 3T3 NRU in vitro phototoxicity assay in the pharmaceutical industry. Exp Toxicol Pathol. 2011;63:209-14.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 7
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 8
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧 12
2.6.7.5 単回投与毒性試験 13
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 14
2.6.7.7 反復投与毒性試験 15
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 38
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.10 がん原性試験 42
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験 48
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 49
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 51
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 56
2.6.7.15 局所刺激性試験 60
2.6.7.16 その他の毒性試験 61

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験の一覧表　　被験物質：TAK-385

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg[a])	GLP 適用	実施施設	ドキュメント ID	添付資料 番号	区分
単回投与毒性試験	ラット／SD	PO	単回	0, 200, 600, 2000	適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00010.001A	4.2.3.1-1	評価
単回投与毒性試験	ラット／SD	IV	単回	0, 9, 30, 90	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00053	4.2.3.1-2	参考
単回投与毒性試験	ラット／SD	IV	単回	0, 9, 30, 90	適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00108	4.2.3.1-3	評価
単回投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	漸増単回	60, 200, 600, 2000	適	[redacted]	TAK-385/00101	4.2.3.1-4	評価
反復投与毒性試験	マウス／B6C3F1	PO	4 週間	0, 60, 200, 600, 2000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00073	4.2.3.2-1	参考
反復投与毒性試験	マウス／B6C3F1	PO	13 週間	0, 200, 600, 2000	適	[redacted]	TAK-385/00119.001A	4.2.3.2-2	評価
反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	2 週間	0, 30[1], 100, 300[2]	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00011	4.2.3.2-3	参考

a - 下線：反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）（[1] - 雄、[2] - 雌）.
PO - 経口投与. IV - 静脈内投与. NA - 該当せず. TK - トキシコキネティクス. GD - Gestation day.

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg[a])	GLP 適用	実施施設	ドキュメント ID	添付資料 番号	区分
反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	4 週間	0, 10, 30, 300, 2000	適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00107 TAK-385/00107.001A	4.2.3.2-4	評価
反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	13 週間	0, 30[1], 100[2], 300, 1000	適	[redacted]	TAK-385/00120.001A	4.2.3.2-5	評価
反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	26 週間	0, 10, 30[1], 100[2], 300	適	[redacted]	TAK-385/00145	4.2.3.2-6	評価
反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	2 週間	0, 20[1], 40[2], 100	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00012	4.2.3.2-7	参考
反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	4 週間	0, 5, 10, 20, 100	適	[redacted]	TAK-385/00102	4.2.3.2-8	評価
反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	39 週間+回復 13 週間	0, 1.5, 5, 15, 50	適	[redacted]	TAK-385/00144	4.2.3.2-9	評価
遺伝毒性試験	細菌／*S. typhimurium*, *E. coli*	NA (*in vitro*)	NA (*in vitro*)	~5000 µg/plate	適	[redacted]	TAK-385/00093	4.2.3.3.1-1	評価
遺伝毒性試験	哺乳類細胞／CHL/IU	NA (*in vitro*)	NA (*in vitro*)	~400 µg/mL	適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00068 TAK-385/00068.001A	4.2.3.3.1-2	評価
遺伝毒性試験	ラット／SD	PO	2 日間	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	TAK-385/00094	4.2.3.3.2-1	評価
がん原性試験	マウス／B6C3F1	PO	2 年間	0, 10, 30, 100	適	[redacted]	TAK-385-10217 TAK-385-10217-001A	4.2.3.4.1-1	評価
がん原性試験	ラット／SD	PO	2 年間	0, 10, 30, 200, 600	適	[redacted]	TAK-385-10218	4.2.3.4.1-2	評価

a - 下線：反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）（[1] - 雄、[2] - 雌）.

PO - 経口投与. IV - 静脈内投与. NA - 該当せず. TK - トキシコキネティクス. GD - Gestation day.

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg[a])	GLP適用	実施施設	ドキュメントID	添付資料番号	区分
生殖発生毒性試験：性周期への影響	ラット／SD	PO	2週間	0, 40, 200, 1000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00008	4.2.3.5.1-1	参考
生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生	ラット／SD	PO	交配前14日間、交配期間（最長3週間）、交配後雄は最長Day 53まで、雌はGD6まで	0, 40, 200, 1000	適	[redacted]	TAK-385/00113.001A	4.2.3.5.1-2	評価
生殖発生毒性試験：胚・胎児発生用量設定	ラット／SD	PO	GD6～GD17	0, 40, 200, 1000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00007	4.2.3.5.2-1	参考
生殖発生毒性試験：胚・胎児発生	ラット／SD	PO	GD6～GD17	0, 40, 200, 1000	適	[redacted]	TAK-385/00110.001A	4.2.3.5.2-2	評価
生殖発生毒性試験：胚・胎児発生用量設定	ウサギ／JW	PO	GD6～GD18	0, 8, 40, 200, 1000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00009	4.2.3.5.2-3	参考
生殖発生毒性試験：胚・胎児発生	ウサギ／JW	PO	GD6～GD18	0, 0.3, 1, 3, 9	適	[redacted]	TAK-385/00115.001A	4.2.3.5.2-4	評価
生殖発生毒性試験：出生前後の発生及び母体の機能	ラット／SD	PO	GD6～出産20日後	0, 20, 100, 1000	適	[redacted]	300136-Report	4.2.3.5.3-1	評価

a - 下線：反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）（[1] - 雄、[2] - 雌）.

PO - 経口投与. IV - 静脈内投与. NA - 該当せず. TK - トキシコキネティクス. GD - Gestation day.

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg[a])	GLP 適用	実施施設	ドキュメント ID	添付資料 番号	区分
不純物の毒性試験： *in silico* 変異原性	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10002	4.2.3.7.6-1	参考
不純物の毒性試験： *in silico* 変異原性	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	NA（*in silico*）	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10009	4.2.3.7.6-2	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	細菌／*S. typhimurium, E. coli*	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~5000 µg/plate	適	[redacted]	TAK-385-10011 TAK-385-10011-001A	4.2.3.7.6-3	評価
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	細菌／*S. typhimurium*	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~5000 µg/plate	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10071	4.2.3.7.6-4	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	細菌／*S. typhimurium*	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~5000 µg/plate	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10072	4.2.3.7.6-5	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	細菌／*S. typhimurium, E. coli*	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~5000 µg/plate	適	[redacted]	TAK-385-10080	4.2.3.7.6-6	評価
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	細菌／*S. typhimurium*	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~5000 µg/plate	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10095 TAK-385-10095-001A	4.2.3.7.6-7	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	哺乳類細胞／ CHL/IU	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~350 µg/mL	適	[redacted]	TAK-385-10075	4.2.3.7.6-8	評価
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	哺乳類細胞／V79	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~700 µg/mL	非適	[redacted]	TAK-385-10079	4.2.3.7.6-9	参考

a - 下線：反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）（[1] - 雄、[2] - 雌）.

PO - 経口投与. IV - 静脈内投与. NA - 該当せず. TK - トキシコキネティクス. GD - Gestation day.

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg[a])	GLP 適用	実施施設	ドキュメント ID	添付資料 番号	区分
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	マウス／Muta™ [redacted]	PO	4 週間	0, 20, 50, 100, 200, 300	適	[redacted]	TAK-385-10093	4.2.3.7.6-10	評価
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性(TK)	マウス／B6C3F1	PO	単回	20, 200, 2000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10069	4.2.3.7.6-11	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性(TK)	ラット／SD	PO	単回	20, 200, 2000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385-10077	4.2.3.7.6-12	参考
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	ラット／SD	PO	単回	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	TAK-385-10082 TAK-385-10082-001A	4.2.3.7.6-13	評価
不純物の毒性試験： U-2 の遺伝毒性	ラット／SD	PO	2 回	0, 125, 250, 500, 1000	適	[redacted]	TAK-385-10081	4.2.3.7.6-14	評価
PLD バイオマーカー検討	ラット／SD	PO	4 週間	0, 30, 1000	非適	[redacted]	TAK-385-13010	4.2.3.7.7-1	参考
光毒性試験	哺乳類細胞／ BALB/3T3 A31	NA（*in vitro*）	NA（*in vitro*）	~200 µg/mL	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00013	4.2.3.7.7-2	参考
光毒性試験	マウス／SKH1-hr ヘアレス	PO	単回	0, 200, 600, 2000	適	[redacted]	TAK-385/00112	4.2.3.7.7-3	評価
光毒性試験（トキシコキネティクス）	マウス／ICR	PO	単回	200, 600, 2000	非適	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	TAK-385/00006	4.2.3.7.7-4	参考

a – 下線：反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）（[1] - 雄、[2] - 雌）.

PO - 経口投与．IV - 静脈内投与．NA - 該当せず．TK - トキシコキネティクス．GD - Gestation day.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：TAK-385

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	ドキュメント ID	添付資料番号	区分
4 週間反復投与毒性試験	マウス／B6C3F1	PO	60, 200, 600, 2000	非適	TAK-385/00073	4.2.3.2-1	参考
13 週間反復投与毒性試験	マウス／B6C3F1	PO	200, 600, 2000	適	TAK-385/00119.001A	4.2.3.2-2	評価
2 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	30, 100, 300	非適	TAK-385/00011	4.2.3.2-3	参考
4 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	10, 30, 300, 2000	適	TAK-385/00107 TAK-385/00107.001A	4.2.3.2-4	評価
13 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	30, 100, 300, 1000	適	TAK-385/00120.001A	4.2.3.2-5	評価
26 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	PO	10, 30, 100, 300	適	TAK-385/00145	4.2.3.2-6	評価
2 週間反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	20, 40, 100	非適	TAK-385/00012	4.2.3.2-7	参考
4 週間反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	5, 10, 20, 100	適	TAK-385/00102	4.2.3.2-8	評価
39 週間反復投与毒性試験	サル／カニクイ	PO	1.5, 5, 15, 50	適	TAK-385/00144	4.2.3.2-9	評価
2 年間がん原性試験	マウス／B6C3F1	PO	10, 30, 100	適	TAK-385-10217 TAK-385-10217-001A	4.2.3.4.1-1	評価
2 年間がん原性試験	ラット／SD	PO	10, 30, 200, 600	適	TAK-385-10218	4.2.3.4.1-2	評価
生殖発生毒性試験	ウサギ／JW	PO	0.3, 1, 3, 9	適	TAK-385/00115.001A	4.2.3.5.2-4	評価
光毒性試験（トキシコキネティクス）	マウス／ICR	PO	200, 600, 2000	非適	TAK-385/00006	4.2.3.7.7-4	参考

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

被験物質：TAK-385

TAK-385 の定常状態での Cmax（ng/mL）

1 日投与量	マウス		ラット		サル		ウサギ		ヒト
(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	日本人
0.667[a]									20.95
0.3								0.4 (13^{th})	
1								3.6 (13^{th})	
1.5					55.7 (273^{rd})	50.2 (273^{rd})			
3								12.8 (13^{th})	
5					299.0 (28^{th}) 230.1 (273^{rd})	234.2 (28^{th}) 333.9 (273^{rd})			
9								53.3 (13^{th})	
10	65.7 (365^{th})	278.4 (365^{th})	10.9 (29^{th}) 38.0 (177^{th}) 28.2 (359^{th})	32.4 (29^{th}) 62.1 (177^{th}) 32.6 (359^{th})	730.3 (28^{th})	565.9 (28^{th})			
15					989.8 (273^{rd})	895.0 (273^{rd})			
20					1140 (14^{th}) 1053.8 (28^{th})	1830 (14^{th}) 1228.6 (28^{th})			
30	1737.9 (365^{th})	1358.5 (365^{th})	60.1 (1^{st}) 113.1 (29^{th}) 117.3 (85^{th}) 246.7 (177^{th}) 246.6 (359^{th})	86.8 (1^{st}) 168.8 (29^{th}) 411.3 (85^{th}) 257.1 (177^{th}) 350.5 (359^{th})					
40					3790 (14^{th})	2770 (14^{th})			
50					3048.5 (273^{rd})	2472.7 (273^{rd})			
60	5789 (29^{th})	2289 (29^{th})							
100	7255.3 (365^{th})	9190.7 (365^{th})	452.7 (1^{st}) 892.9 (85^{th}) 875.0 (177^{th})	777.2 (1^{st}) 1354.9 (85^{th}) 1199.7 (177^{th})	7230 (14^{th}) 4198.7 (28^{th})	5480 (14^{th}) 4554.0 (28^{th})			
200	8000 (1^{st}) 10877 (29^{th}) 12327.3 (91^{st})	11500 (29^{th}) 14302.6 (91^{st})	1400.6 (359^{th})	2049.9 (359^{th})					

a – 1 日投与量は 40 mg/man（標準体重：60 kg）の換算値、食前投与．( )内は投与回数を示す

（続く）

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

被験物質：TAK-385

TAK-385 の定常状態での Cmax（ng/mL）

1 日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル		ウサギ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	日本人
300			2686.6 (1^{st}) 1218.8 (29^{th}) 2402.4 (85^{th}) 2911.2 (177^{th})	2673.1 (1^{st}) 1985.5 (29^{th}) 2506.9 (85^{th}) 2541.1 (177^{th})					
600	13951 (1^{st}) 16475 (29^{th}) 22062.4 (91^{st})	 20502 (29^{th}) 25492.5 (91^{st})	7365.2 (359^{th})	5667.9 (359^{th})					
1000			7953.0 (85^{th})	7624.4 (85^{th})					
2000	21776 (1^{st}) 30155 (29^{th}) 39174.4 (91^{st})	 46735 (29^{th}) 35663.1 (91^{st})	12160.4 (29^{th})	13029.1 (29^{th})					

a – 1 日投与量は 40 mg/man（標準体重：60 kg）の換算値、食前投与．( )内は投与回数を示す

（続く）

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

被験物質：TAK-385

TAK-385 の定常状態での AUC(0-24)（ng·hr/mL）

1 日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル		ウサギ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	日本人
0.667a									100.5
0.3								0 (13^{th})	
1								6 (13^{th})	
1.5					264 (273^{rd})	190 (273^{rd})			
3								25 (13^{th})	
5					1383 (28^{th}) 1087 (273^{rd})	835 (28^{th}) 1554 (273^{rd})			
9								106 (13^{th})	
10	327 (365^{th})	659 (365^{th})	63 (29^{th}) 212 (177^{th}) 211 (359^{th})	97 (29^{th}) 249 (177^{th}) 133 (359^{th})	3132 (28^{th})	2602 (28^{th})			
15					5046 (273^{rd})	5349 (273^{rd})			
20					7400 (14^{th}) 5078 (28^{th})	9200 (14^{th}) 5609 (28^{th})			
30	3371 (365^{th})	3974 (365^{th})	245 (1^{st}) 532 (29^{th}) 689 (85^{th}) 1653 (177^{th}) 1467 (359^{th})	391 (1^{st}) 516 (29^{th}) 1508 (85^{th}) 1534 (177^{th}) 1836 (359^{th})					
40					29200 (14^{th})	19500 (14^{th})			
50					19906 (273^{rd})	19369 (273^{rd})			
60	14912 (29^{th})	7383 (29^{th})							
100	23954 (365^{th})	32279 (365^{th})	2578 (1^{st}) 6671 (85^{th}) 7152 (177^{th})	3860 (1^{st}) 5195 (85^{th}) 6109 (177^{th})	86500 (14^{th}) 34942 (28^{th})	57900 (14^{th}) 35609 (28^{th})			
200	29030 (1^{st}) 41859 (29^{th}) 45162 (91^{st})	33089 (29^{th}) 44665 (91^{st})	15465 (359^{th})	18437 (359^{th})					

a – 1 日投与量は 40 mg/man（標準体重：60 kg）の換算値、食前投与．( )内は投与回数を示す

（続く）

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

被験物質：TAK-385

TAK-385 の定常状態での AUC(0-24)（ng·hr/mL）

1 日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル		ウサギ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	日本人
300			20082 (1^{st}) 9412 (29^{th}) 27825 (85^{th}) 34077 (177^{th})	24324 (1^{st}) 12318 (29^{th}) 20005 (85^{th}) 26951 (177^{th})					
600	136906 (1^{st}) 85327 (29^{th}) 108063 (91^{st})	 71491 (29^{th}) 127638 (91^{st})	91900 (359^{th})	75632 (359^{th})					
1000			108324 (85^{th})	79209 (85^{th})					
2000	176558 (1^{st}) 388698 (29^{th}) 317603 (91^{st})	 645575 (29^{th}) 375128 (91^{st})	186591 (29^{th})	157754 (29^{th})					

a – 1 日投与量は 40 mg/man（標準体重：60 kg）の換算値、食前投与．( )内は投与回数を示す

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

使用ロット　　被験物質：TAK-385

ロット番号	純度		規格設定された不純物 (%)								ドキュメント ID	添付資料番号	試験の種類
	(%)	総類縁物質	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-6	U-7	その他			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
B18450-075-16											TAK-385/00011	4.2.3.2-3	ラット 2 週間反復投与毒性
B18450-089-14											TAK-385/00012	4.2.3.2-7	サル 2 週間反復投与毒性
B1845007116											TAK-385/00013	4.2.3.7.7-2	3T3 NRU 光毒性
M285-001	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK-385/00010.001A	4.2.3.1-1	ラット単回 PO 投与毒性
											TAK-385/00053	4.2.3.1-2	ラット単回 IV 投与毒性予備
											TAK-385/00108	4.2.3.1-3	ラット単回 IV 投与毒性
											TAK-385/00101	4.2.3.1-4	サル漸増単回投与毒性
											TAK-385/00073	4.2.3.2-1	マウス 4 週間反復投与毒性
											TAK-385/00107&.001A	4.2.3.2-4	ラット 4 週間反復投与毒性
											TAK-385/00102	4.2.3.2-8	サル 4 週間反復投与毒性
											TAK-385/00093	4.2.3.3.1-1	細菌復帰突然変異
											TAK-385/00068&.001A	4.2.3.3.1-2	CHL 染色体異常
											TAK-385/00094	4.2.3.3.2-1	ラット小核
											TAK-385/00008	4.2.3.5.1-1	ラット性周期への影響
											TAK-385/00113.001A	4.2.3.5.1-2	ラット受胎能・初期胚発生
											TAK-385/00007	4.2.3.5.2-1	ラット胚・胎児発生用量
											TAK-385/00110.001A	4.2.3.5.2-2	ラット胚・胎児発生
											TAK-385/00009	4.2.3.5.2-3	ウサギ胚・胎児発生用量
											TAK-385/00115.001A	4.2.3.5.2-4	ウサギ胚・胎児発生
											TAK-385/00112	4.2.3.7.7-3	ヘアレスマウス光毒性
											TAK-385/00006	4.2.3.7.7-4	マウス単回投与 TK
M285-002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK-385/00119.001A	4.2.3.2-2	マウス 13 週間反復投与毒性
											TAK-385/00120.001A	4.2.3.2-5	ラット 13 週間反復投与毒性
											TAK-385/00145	4.2.3.2-6	ラット 26 週間反復投与毒性
											TAK-385/00144	4.2.3.2-9	サル 39 週間反復投与毒性
M285-005	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK-385-10217&-001A	4.2.3.4.1-1	マウス 2 年間がん原性
											TAK-385-10218	4.2.3.4.1-2	ラット 2 年間がん原性
M285-011	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK-385-13010	4.2.3.7.7-1	PLD バイオマーカー検討
M285-023	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	300136-Report	4.2.3.5.3-1	ラット出生前後・母体機能

NMT – Not more than.　LT – Less than.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：TAK-385

動物種/系統 投薬時齢	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	最大非 致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	ドキュメント ID	添付資料 番号
ラット/SD 6 週齢	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	0, 200, 600, 2000	雌雄各 5/群	2000	>2000	2000 mg/kg で糞量減少、混濁尿。	TAK-385/00010.001A	4.2.3.1-1
ラット/SD 6 週齢	IV （25% (v/v) DMF/35% (v/v) PEG400/ 溶液）	0, 9, 30, 90	雌雄各 2/群	30	30～90	90 mg/kg 投与直後に腹臥位、自発運動減少、強直性及び間代性痙攣、呼吸緩徐、呼吸困難を示し、投与 5 分以内に死亡。 30 mg/kg 投与直後に腹臥位及び自発運動減少、呼吸緩徐を示したが、投与後 15 分までには回復。	TAK-385/00053	4.2.3.1-2
ラット/SD 6 週齢	IV （25% (v/v) DMF/35% (v/v) PEG400/ 溶液）	0, 9, 30, 90	雌雄各 5/群	9	30～90	90 mg/kg 投与直後に腹臥位、自発運動減少、間代性又は強直性痙攣、呼吸緩徐を示し、雄全例及び雌 4 例が死亡。死亡直後の剖検で肺の暗赤色化。 30 mg/kg 投与直後に全例で腹臥位、自発運動低下、雌 4 例で振戦がみられたが、投与終了 5 分後には回復。	TAK-385/00108	4.2.3.1-3
サル/カニクイ 2 年 8 ヵ月～3 年 5 ヵ月齢	PO （6 mg/mL クエン酸 含有 0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	60, 200, 600, 2000 （漸増）	雌雄各 2/群	2000	>2000	200 mg/kg 以上で ALT 及び CK の増加。 600 mg/kg 以上で嘔吐、好中球数、AST、総ビリルビン クレアチニン及び尿素窒素の増加、リンパ球数、カリウム及びクロライドの低下。 2000 mg/kg で体重減少、無機リンの増加。	TAK-385/00101	4.2.3.1-4

MC – methylcellulose solution. DMF - *N, N*- Dimethylformamide. PEG - polyethylene glycol.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

被験物質：TAK-385

動物種/系統 投薬開始時齢	投与方法 （媒体/投与形態）	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	ドキュメント ID	添付資料 番号
マウス/B6C3F1 6 週齢	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	4 週間	0, 60, 200, 600, 2000	雌雄各 4/群	600	2000 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例で尿細管上皮の壊死、同群雌雄で好塩基性尿細管の頻度上昇。	TAK-385/00073	4.2.3.2-1
ラット/SD 6 週齢	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	2 週間	0, 30, 100, 300	雌雄各 4/群	30（雄） 300（雌）	100 mg/kg/日群の雄 2 例及び 300 mg/kg/日群の雄全例の精巣で泡沫細胞浸潤。	TAK-385/00011	4.2.3.2-3
サル/カニクイ 2 年 10 ヵ月～3 年 11 ヵ月齢	PO （6 mg/mL クエン酸含有 0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	2 週間	0, 20, 40, 100	雌雄各 2/群	20（雄） 40（雌）	雄の 40 mg/kg/日以上、雌の 100 mg/kg/日で十二指腸・盲腸における泡沫細胞浸潤、胃の壁細胞の空胞化。 100 mg/kg/日で ALT、AST、ロイシンアミノペプチダーゼ及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼの増加、肝臓の暗赤色化、胆汁栓、肝細胞及び類洞細胞の色素沈着、肝細胞の単細胞壊死、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、空腸、回腸、結腸、直腸、舌下腺及び気管における泡沫細胞浸潤。	TAK-385/00012	4.2.3.2-7

MC – methylcellulose solution

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

報告書の題名：Thirteen-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-385 in Mice　　被験物質：TAK-385

動物種/系統：　マウス/ B6C3F[redacted]　　投与期間：　13 週間　　ドキュメント ID：　TAK-385/00119.001A
試験開始週齢：　6 週齢　　休薬期間：　無し　　添付資料番号：　4.2.3.2-2
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）　投与方法：　PO
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）　媒体/投与形態：　0.5% (w/v) MC/ 懸濁液　　GLP 適用：適
特記事項：　無し
無毒性量：　600 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		200		600		2000	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
トキシコキネティクス：検査数(3/性)									
Tmax (hr)	1st	ND	ND	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0
	91st	ND	ND	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	8817.8	8383.1	12183.6	19109.5	17258.1	23502.4
	91st	ND	ND	12327.3	14302.6	22062.4	25492.5	39174.4	35663.1
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	41233	32918	62678	105011	121198	187525
	91st	ND	ND	45162	44665	108063	127638	317603	375128
特記すべき所見									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%[a])		27.99 g	25.54 g	±0	-2	-1	±0	+4[w]	+4[w]
摂餌量(%[a])	Week 7	5.19 g/日	5.23 g/日	-3	+2	-2	+2	+8[w]	+14[w]
	Week 13	5.26 g/日	5.02 g/日	-3	+4	-5	+3	+3	+12[w]
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査									
RBC (×10^6/μL)		10.115	10.043	10.068	10.123	9.936	9.958	9.650[w]	9.819
Hb (g/dL)		15.52	15.67	15.50	15.78	15.38	15.50	14.81[w]	15.28
Ht (%)		49.36	49.38	49.27	49.52	48.64	48.87	47.58[w]	48.55

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．w - p<0.05 (Williams)．s - p<0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．
a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．
b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．
c - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
血液生化学的検査								
ALP (U/L)	227.7	356.0	239.1	370.9	247.4[s]	364.2	263.5[s]	381.5
総コレステロール (mg/dL)	82.2	80.9	81.0	78.4	81.4	79.1	89.7[w]	88.4[w]
総蛋白 (g/dL)	5.39	5.56	5.41	5.46	5.32	5.50	5.09[w]	5.35
アルブミン (g/dL)	2.89	3.14	2.91	3.09	2.83	3.09	2.62[w]	2.94[s]
A/G 比	1.155	1.309	1.156	1.287	1.133	1.277	1.069[s]	1.221[w]
器官重量[b]								
脾臓	0.0610 g	0.0753 g	-2	±0	-3	+4	+21[s]	+32[s]
比体重値	0.2181%	0.2951%	-2	+2	-2	+4	+17[s]	+27[s]
腎臓	0.5284 g	0.3882 g	-4	-3	-5	-6[s]	-8[w]	-9[s]
比体重値	1.886%	1.522%	-4[w]	-1	-4[w]	-6[w]	-11[w]	-13[w]
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[c]								
腎臓								
尿細管上皮の壊死	0	0	0	0	0	0	6	2
好塩基性尿細管	0	0	0	1	2	1	9	6
脾臓								
髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	6	6
骨髄（大腿骨）								
顆粒球系造血細胞の増加	0	0	0	0	0	0	2	2
骨髄（胸骨）								
顆粒球系造血細胞の増加	0	0	0	0	0	0	2	2
盲腸								
炎症性細胞浸潤	0	0	ND	0	ND	0	0	2
粘膜上皮過形成	0	0	ND	0	ND	0	0	3
結腸								
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	2	4
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	2

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．w - $p<0.05$ (Williams)．s - $p<0.05$ (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

報告書の題名：Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-385 in Rats

被験物質：TAK-385

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

投与期間：　4 週間
休薬期間：　無し
投与方法：　PO
媒体/投与形態：　0.5% (w/v) MC/ 懸濁液

ドキュメント ID：　TAK-385/00107, TAK-385/00107.001A
添付資料番号：　4.2.3.2-4
GLP 適用：適

特記事項：　無し
無毒性量：　30 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
トキシコキネティクス：検査数(3/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	2.7	4.0	3.3	4.0	4.0	3.3	8.0	14.7
	29th	ND	ND	3.3	2.7	3.3	2.0	4.0	2.7	12.0[e]	8.0[e]
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	2.3	4.1	39.6	32.1	1809.5	1357.2	7544.0	5730.1
	29th	ND	ND	10.9	32.4	113.1	168.8	1218.8	1985.5	12160.4[e]	13029.1[e]
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	15	19	185	176	8995	7444	131232	75681
	29th	ND	ND	63	97	532	516	9412	12318	186591[e]	157754[e]
特記すべき所見											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
体重(%[a])		376 g	211 g	-3	+1	-1	+8	+1	+7	-22[w]	-1
摂餌量(%[a])	Week 1	166 g/週	120 g/週	±0	±0	+1	+3	-1	±0	-40[w]	-27[w]
	Week 4	176 g/週	115 g/週	-3	-1	-1	+8	+1	+5	-30[w]	-20
一般状態[c]											
混濁尿		0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
糞量減少		0	0	0	0	0	0	0	0	8	6
自発運動減少		0	0	0	0	0	0	0	0	4	5
流涎		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
一般状態 [c]（続き）										
被毛汚染	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
切歯の白色化	0	0	0	0	0	0	0	0	6	9
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
飲水量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	pH↓	-
血液学的検査										
空胞化リンパ球率 (%)	2	2	3	1	3	1	5[w]	2	79[w]	55[w]
血液生化学的検査										
AST (U/L)	65	59	67	57	69	59	64	63	114[w]	106[w]
ALT (U/L)	24	20	23	19	26	20	24	22	43[w]	35[w]
尿素窒素 (mg/dL)	15	18	15	19	16	19	14	19	25	20[w]
器官重量 [b]										
肝臓	10.18 g	5.70 g	-10	+1	-3	+8	±0	+6	-18[w]	+19[w]
比体重値	2.89%	2.84%	-7	±0	-1	±0	-1	±0	+9	+20[w]
肺	1.13 g	0.89 g	-4	-2	-1	+1	+3	+1	+42[w]	+51[w]
比体重値	0.32%	0.44%	±0	-2	±0	-5	+3	-2	+94[w]	+52[w]
前立腺	463.9 mg	NA	-15	NA	-5	NA	-8	NA	-56[w]	NA
比体重値	132×10^{-3}%	NA	-11	NA	-4	NA	-9	NA	-42[w]	NA
剖検所見 [c]										
切歯の白色化	0	0	0	0	0	0	0	0	7	6
肺の混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
盲腸の拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	8	6

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - $p\leq0.05$ (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
剖検所見 [c]（続き）										
腎臓の白色巣	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
脾臓萎縮 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
腺胃粘膜の赤/白色巣 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
十二指腸粘膜の赤色巣 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎腫大 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
胸腺萎縮 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
精巣萎縮 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
前立腺萎縮 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	NA
精嚢萎縮 [f]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	NA
病理組織学的検査 [c]										
腎臓										
尿細管上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	1	1	10	9
尿細管上皮の壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	9	5
尿細管上皮の再生	0	0	0	0	0	0	0	0	7	5
尿細管の拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
尿細管の硝子円柱	0	0	0	0	0	0	0	1	9	3
尿細管上皮の硝子滴沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
精巣										
泡沫細胞浸潤	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	10	NA
肺										
泡沫細胞浸潤(mild – moderate)	0	0	0	0	0	0	1	0	10	8
細気管支上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10	3
気管支上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10	3

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査 [c]（続き）										
腸間膜リンパ節										
類洞の泡沫細胞浸潤	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	10
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1	10	8
萎縮	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	4	0
盲腸										
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	0
結腸										
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	6
十二指腸										
粘膜上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	6
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	5
食道										
平滑筋細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	5
回腸										
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	6
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	4
空腸										
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	8	6
肝臓										
胆管上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
胆管周囲肝細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9
クッパー細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	7	4
膵臓										
腺房細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	7

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査 [c]（続き）										
胃										
腺胃上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	4
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	1
平滑筋細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2
粘膜のびらん・潰瘍	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	0
舌										
筋線維の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	3
神経節細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3
単核細胞浸潤	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0
切歯										
エナメル上皮細胞の壊死	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	9
歯乳頭層の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	9
心臓										
心筋線維の鉱質沈着	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	2
心筋線維の壊死	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	2
心筋線維の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	8	6
単核細胞浸潤	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	4
副腎										
皮質細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
下垂体										
ラトケ嚢の泡沫細胞浸潤	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0
前葉細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	8
精巣上体										
上皮細胞の空胞化	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	10	NA

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査 [c]（続き）										
精巣上体（続き）										
萎縮	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	8	NA
前立腺										
上皮細胞の空胞化	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	10	NA
萎縮	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	8	NA
精嚢										
上皮細胞の空胞化	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	10	NA
萎縮	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	8	NA
卵巣										
間質細胞の空胞化	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	8
子宮										
上皮の萎縮	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4
固有層の泡沫細胞浸潤	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	6
上皮細胞の空胞化	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	7
膣										
上皮の萎縮	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	3
固有層の泡沫細胞浸潤	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4
上皮細胞の空胞化	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	6
骨髄										
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	7
脾臓										
萎縮	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	4
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	8
細網細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	8

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査 [c]（続き）										
顎下リンパ節										
類洞の泡沫細胞浸潤	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	6	4
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	9
胸腺										
萎縮	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	6
核片貪食細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	10	8
皮膚										
毛包上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	6
大腿骨										
滑膜上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	6
骨格筋										
筋線維の萎縮	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	5
筋線維の壊死	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	8	5
筋線維の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	5
気管										
腺上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	4
粘膜上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	0
ハーダー腺										
褐色色素沈着	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	8	7
膀胱										
粘膜上皮細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	4
平滑筋細胞の空胞化	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		300		2000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
電子顕微鏡検査										
副腎皮質 [d]										
細胞内のミエリン様小体	NE	0	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE	1
心臓 [d]										
筋線維内のミエリン様小体	NE	0	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE	1

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．　ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

c - 数字は発現例数を示す．

d - 対照群、300 及び 2000 mg/kg/日群の雌各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

e - n=1

f - 死亡例のみにみられた所見．

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

報告書の題名：Thirteen-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-385 in Rats

被験物質：TAK-385

動物種/系統：ラット/[redacted]SD[redacted]　投与期間：13 週間　ドキュメント ID：TAK-385/00120.001A
試験開始週齢：6 週齢　休薬期間：無し　添付資料番号：4.2.3.2-5
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：PO
媒体/投与形態：0.5% (w/v) MC/ 懸濁液　GLP 適用：適

特記事項：無し
無毒性量：雄：30 mg/kg/日、雌：100 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		30		100		300		1000	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
トキシコキネティクス：検査数(3/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	4.0	2.7	4.0	2.7	4.0	4.0	5.3	4.0
	85th	ND	ND	3.3	2.7	4.0	2.7	10.7	4.0	10.7	6.7
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	71.0	61.3	582.6	631.9	1214.5	1249.1	3281.6	3489.6
	85th	ND	ND	117.3	411.3	892.9	1354.9	2402.4	2506.9	7953.0	7624.4
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	314	259	2477	2557	7797	7509	24857	27013
	85th	ND	ND	689	1508	6671	5195	27825	20005	108324	79209
特記すべき所見											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重(%[a])		561 g	328 g	+4	-3	+7	-9	+4	-3	-3	-4
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態[b]											
混濁尿		0	0	0	0	0	0	0	0	10	9
切歯の白色化		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血液学的検査											
空胞化リンパ球率(%)		6.00	3.50	4.70	4.00	5.60	3.60	5.30	3.80	16.56[s]	11.30[s]
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見[b]											
肺の白色巣		0	0	0	0	0	0	0	0	1	3

- 特記すべき所見なし．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 投与終了時．対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

(続く)

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		30		100		300		1000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査[b]										
精巣										
泡沫細胞浸潤	0	NA	0	NA	8	NA	10	NA	10	NA
精巣上体										
好酸性結晶物の沈着	0	NA	0	NA	1	NA	7	NA	7	NA
肺										
泡沫細胞浸潤(mild – moderate)	0	0	0	0	0	0	1	1	9	3
細気管支上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
顎下リンパ節										
類洞の泡沫細胞浸潤	0	0	0	ND	0	ND	1	ND	2	0
核片貪食細胞の増加	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	1	0
腎臓										
尿細管上皮の空胞化	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	3	0
尿細管上皮の壊死	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	1	0
尿細管上皮の再生	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	5	0
尿細管の顆粒状円柱	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	5	0
腎盂移行上皮のびまん性過形成	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	3	0
肝臓										
胆管上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10	6
胆管周囲肝細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2
クッパー細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸										
粘膜上皮細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3
膵臓										
腺房細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3
脾臓										
細網細胞の空胞化（赤脾髄）	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
核片貪食細胞の増加（白脾髄）	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1

- 特記すべき所見なし．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		30		100		300		1000	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査[b]（続き）										
精嚢										
上皮細胞の空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
胸腺										
核片食食細胞の増加	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	2	0
萎縮	0	0	0	ND	0	ND	0	ND	2	0
骨髄（大腿骨）										
核片食食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5
骨髄（胸骨）										
核片食食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5
腸間膜リンパ節										
類洞の泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	8	4

- 特記すべき所見なし．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

報告書の題名：Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-385 in Rats　　被験物質：TAK-385

動物種/系統：　ラット/[redacted]SD[redacted]　　投与期間：　26 週間　　ドキュメント ID：　TAK-385/00145
試験開始週齢：　6 週齢　　休薬期間：　無し　　添付資料番号：　4.2.3.2-6
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）　　投与方法：　PO
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）　　媒体/投与形態：　0.5% (w/v) MC/ 懸濁液　　GLP 適用：適
特記事項：　無し
無毒性量：　雄：30 mg/kg/日、雌：100 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		10		30		100		300	
動物数		M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
トキシコキネティクス：検査数(3/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	2.0	3.3	4.0	2.0	4.0	2.7	3.3	4.0
	177th	ND	ND	4.0	2.7	3.3	4.7	4.0	2.0	6.0	6.7
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	2.3	6.9	65.4	94.3	630.7	621.7	1129.1	1127.6
	177th	ND	ND	38.0	62.1	246.7	257.1	875.0	1199.7	2911.2	2541.1
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	13	23	350	296	2937	2771	6155	6754
	177th	ND	ND	212	249	1653	1534	7152	6109	34077	26951
特記すべき所見											
死亡動物数		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%[a])		651 g	326 g	+4	+6	+4	+7	+1	+4	+3	+7[w]
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態[b]											
混濁尿		0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
飲水量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．w - p≤0.05 (Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．
a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．
b - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100		300	
動物数	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
病理組織学的検査 [b]										
精巣										
泡沫細胞浸潤	0	NA	0	NA	0	NA	7	NA	13	NA
精巣上体										
好酸性結晶物の沈着	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7	NA

- 特記すべき所見なし．w - p≤0.05 (Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

報告書の題名：Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-385 in Monkeys

被験物質：TAK-385

動物種/系統：　サル/ カニクイ　　投与期間：　4 週間　　ドキュメント ID：　TAK-385/00102
試験開始週齢：　2 年 9 ヵ月～4 年 3 ヵ月齢　　休薬期間：　無し　　添付資料番号：　4.2.3.2-8
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）　　投与方法：　PO
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）　　媒体/投与形態：　6 mg/mL クエン酸を含む 0.5% (w/v) MC/ 懸濁液　　GLP 適用：適
特記事項：　無し
無毒性量：　5 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		5		10		20		100	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス：検査数(3/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	1.7	2.7	1.0	2.0	2.0	1.7	3.3	2.7
	28th	ND	ND	1.3	1.3	1.0	1.0	1.7	1.3	3.3	3.3
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	83.2	131.8	770.1	425.7	816.8	1424.7	3965.8	4425.3
	28th	ND	ND	299.0	234.2	730.3	565.9	1053.8	1228.6	4198.7	4554.0
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	407	554	3239	1731	4479	5637	34184	33741
	28th	ND	ND	1383	835	3132	2602	5078	5609	34942	35609
特記すべき所見											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%[a])		3.87 kg	2.68 kg	-4	+3	-7	-3	-2	-3	-6	-1
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態[b]											
混濁尿		0	0	0	0	0	0	0	1	3	3
体温		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
網膜電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
飲水量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．　対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群の雄 1 例と 100 mg/kg/日群の雌雄各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

（続く）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		5		10		20		100	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査										
AST (U/L) Week 4	21	29	26	21	27	28	24	27	60[w]	47[w]
ALT (U/L) Week 4	38	40	37	26	31	38	39	33	425[s]	165
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[b]										
骨髄										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3
空腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	1	2	1	2	2
盲腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	1	0	1	1	2	3
胸腺										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	1	1	1	3	3
顎下リンパ節										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	1	0	2	0	2	3
泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	2	3	3
腸間膜リンパ節										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	1	0	1	3	3
泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	1	1	3
脾臓										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
胃										
壁細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	2	1	3	3
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
十二指腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群の雄 1 例と 100 mg/kg/日群の雌雄各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

（続く）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		5		10		20		100	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
病理組織学的検査[b]（続き）										
回腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
結腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
直腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3
肝臓										
胆汁栓	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
クッパー細胞の黄褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
胆管周囲肝細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
肝細胞の単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
肺										
泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
膵臓										
腺房細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
チモーゲン顆粒の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
電子顕微鏡検査										
骨髄[c]										
ミエリン様小体を含む二次ライソゾームの増加	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	1

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．w - p≤0.05 (Williams)．s - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時．対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群の雄 1 例と 100 mg/kg/日群の雌雄各 1 例について検査を実施、数字は例数を示す．

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

報告書の題名： Thirty-Nine-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-385 in Monkeys with a 13-Week Recovery Period

被験物質：TAK-385

動物種/系統： サル/ カニクイ
試験開始週齢： 3 年 0 ヵ月～3 年 7 ヵ月齢
初回投与年月日： [redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）
特記事項： 無し
無毒性量： 1.5 mg/kg/日

投与期間： 39 週間
休薬期間： 13 週間
投与方法： PO
媒体/投与形態： 6 mg/mL クエン酸を含む 0.5% (w/v) MC/ 懸濁液

ドキュメント ID： TAK-385/00144
添付資料番号： 4.2.3.2-9
GLP 適用：適

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		1.5		5		15		50	
動物数		M:4+4[d]	F:4+4[d]	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+4[d]	F:4+4[d]
トキシコキネティクス：検査数(4 又は 8/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	2.0	1.0	1.5	1.5	2.3	2.3	2.0	2.5
	273rd	ND	ND	1.3	1.3	1.8	1.0	1.8	2.0	2.0	3.1
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	20.2	26.0	181.1	212.9	1002.4	608.4	2815.9	2810.2
	273rd	ND	ND	55.7	50.2	230.1	333.9	989.8	895.0	3048.5	2472.7
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	103	91	717	932	4173	3021	16813	16251
	273rd	ND	ND	264	190	1087	1554	5046	5349	19906	19369
特記すべき所見											
投薬期間											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%[a])		3.96 kg	3.14 kg	-7	-10	-8	-3	-7	±0	-13	-5
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態											
混濁尿[b]		0	0	0	0	0	0	0	0	8	8
月経頻度		NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	減少
体温		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし. ↑- 高値. ↓- 低値. [w] - p≤0.05 (Williams). [s] - p≤0.05 (Shirley-Williams). ND - 実施せず. NA - 該当せず. NE - 検査せず.

a - 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく.

b - 数字は発現例数を示す.

c - 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく.

d - 回復試験に供した動物.

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)		1.5		5		15		50	
動物数		M:4+4[d]	F:4+4[d]	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+4[d]	F:4+4[d]
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
網膜電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
飲水量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査											
ALP (U/L)	Week 13	2208	1343	1973	1398	1803	1603[s]	2081	1847[s]	1950	1518[s]
	Week 26	2060	1098	1601	1147	1865	1316[s]	2004	1595[s]	1756	1468[s]
	Week 39	1912	899	1723	974	1878	1082	1995	1352[w]	1868	1331[w]
AST (U/L)	Week 13	26	26	21	25	22	31	24	22	44[w]	44[w]
	Week 26	25	26	19	25	21	28	22	22	45[w]	42[w]
	Week 39	24	35	20	26	24	48	21	24	48[s]	46[s]
ALT (U/L)	Week 13	34	54	27	48	36	43	40	32	169[s]	213[s]
	Week 26	31	49	28	48	27	49	40	36	177[s]	207[s]
	Week 39	31	74	29	71	34	85	34	45	201[s]	236[w]
総コレステロール	Week 13	129	119	112	132	137	115	132	146	157[w]	161[w]
(mg/dL)	Week 26	128	124	103	135	128	121	137	146	164[w]	165[w]
	Week 39	119	122	102	127	125	122	131	149	169[w]	163[w]
リン脂質 (mg/dL)	Week 13	197	207	202	223	218	179	204	241	226	236
	Week 26	207	195	189	215	229	178	216	231	238	244[w]
	Week 39	198	207	188	215	219	211	204	241	247[w]	243
器官重量[c]											
卵巣		NA	403 mg	NA	-15	NA	-44[w]	NA	-59[w]	NA	-51[w]
	比体重値	NA	12.83 mg%	NA	-5	NA	-42[w]	NA	-60[w]	NA	-46[w]

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．[w] - p≤0.05 (Williams)．[s] - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

d - 回復試験に供した動物．

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		1.5		5		15		50	
動物数	M:4+4[d]	F:4+4[d]	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+4[d]	F:4+4[d]
剖検所見[b]										
肝臓の暗赤色化	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
病理組織学的検査[b]										
腸間膜リンパ節										
泡沫細胞浸潤	0	0	1	2	2	4	3	4	4	3
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
顎下リンパ節										
泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	3	3	4	3
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2
胃										
壁細胞の空胞化	0	0	0	0	1	1	2	4	4	3
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	3	3	3	2	2
卵巣										
黄体の減少	NA	0	NA	0	NA	3	NA	4	NA	4
骨髄										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	2	3	3	4
脾臓										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	3	1	4	3
盲腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
結腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
十二指腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
回腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．[w] - p≤0.05 (Williams)．[s] - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

d - 回復試験に供した動物．

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		1.5		5		15		50	
動物数	M:4+4[d]	F:4+4[d]	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+4[d]	F:4+4[d]
病理組織学的検査[b]（続き）										
直腸										
核片貪食細胞の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓										
胆汁栓	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
クッパー細胞の黄褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
回復期間										
動物数	M:4	F:4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	M:4	F:4
死亡動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
体重(%[a])	4.50 kg	2.88 kg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-10	+12
摂餌量	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-
一般状態	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-
血液学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-
血液生化学的検査										
ALP (U/L)	1828	819	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2252	967
AST (U/L)	26	28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	31	24
ALT (U/L)	39	66	NA	NA	NA	NA	NA	NA	26	40
総コレステロール (mg/dL)	113	137	NA	NA	NA	NA	NA	NA	140	153
リン脂質 (mg/dL)	178	202	NA	NA	NA	NA	NA	NA	197	225
器官重量[c]										
卵巣	NA	346 mg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+9
比体重値	NA	11.74 mg%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-1
剖検所見	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．[w] - p≤0.05 (Williams)．[s] - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

d - 回復試験に供した動物．

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		1.5		5		15		50	
動物数	M:4	F:4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	M:4	F:4
病理組織学的検査 [b]										
腸間膜リンパ節										
泡沫細胞浸潤	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
胃										
壁細胞の空胞化	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
肝臓										
クッパー細胞の黄褐色色素沈着	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	3

- 特記すべき所見なし．↑- 高値．↓- 低値．[w] - p≤0.05 (Williams)．[s] - p≤0.05 (Shirley-Williams)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．NE - 検査せず．

a - 投与終了時． 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

c - 対照群は平均値を示す． 投与群は対照群との差を%で示す． 統計学的有意差は実測値に基づく．

d - 回復試験に供した動物．

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Bacterial Reversion Assay with TAK-385

被験物質：TAK-385

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　ドキュメント ID：TAK-385/00093
菌株：　ネズミチフス菌及び大腸菌　　プレート数：　2/dose　　添付資料番号：4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：　Phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット肝 S9 mix　　分析細胞数/培養：　総コロニー　　GLP 適用：適
媒体：　被験物質：DMSO　　陽性対照：DMSO (AF-2, 9-AA, 2-AA)、DW (NaN_3)　　処理年月：[redacted]年[redacted]月
処理：　37°C 20 分プレインキュベーション後プレートに播種、37°C 48 時間培養
細胞毒性：　1250～5000 µg/plate で細胞毒性あり
遺伝毒性：　陰性

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	実験 1 復帰変異コロニー数（平均値）				
			WP2*uvrA*	TA100	TA1535	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO (陰性対照)	100 µL/plate	27	102	10	20	16
	TAK-385	1.50	31	99	10	19	17
		5.00	33	101	9	19	15
		15.0	30	98	11	21	16
		50.0	37	114	14	18	15
		150	34	109	10	21	15
		500	34	100	12	19	16
		1500	35	95[k]	8[k]	16	18
		5000	22[k]	38[k]	6[k]	19[k]	7[k]
	陽性対照	注 1	210	730	589	841	379
代謝活性化あり	DMSO (陰性対照)	100 µL/plate	36	113	12	25	19
	TAK-385	1.50	38	103	10	24	18
		5.00	44	104	9	23	21
		15.0	34	111	11	23	18
		50.0	34	116	12	29	25
		150	37	117	11	21	21
		500	40	101	10	24	23
		1500	41	96[k]	8[k]	30[k]	20[k]
		5000	27[k]	60[k]	5[k]	43[k]	8[k]
	陽性対照	注 2	1352	1369	260	517	255

陽性対照 - AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-aminoacridine hydrochloride、2-AA: 2-aminoanthracene. NT - 検査せず. k – 生育阻害.
注 1 - AF-2, 0.01 µg/plate (WP2*uvrA*, TA100)、NaN_3, 0.5 µg/plate (TA1535)、AF-2, 0.1 µg/plate (TA98)、9-AA, 80 µg/plate (TA1537).
注 2 - 2-AA, 10 µg/plate (WP2*uvrA*)、2-AA, 1 µg/plate (TA100)、2-AA, 2 µg/plate (TA1535, TA1537)、2-AA, 0.5 µg/plate (TA98).

（続く）

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 2 復帰変異コロニー数（平均値）				
			WP2*uvrA*	TA100	TA1535	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO (陰性対照)	100 μL/plate	32	104	10	24	10
	TAK-385	39.1	NT	108	9	NT	NT
		78.1	31	117	9	23	10
		156	35	104	10	27	12
		313	31	101	12	24	9
		625	29	102	10	24	11
		1250	30	87[k]	6[k]	24	10
		2500	18[k]	65[k]	5[k]	27	6[k]
		5000	16[k]	NT	NT	18[k]	4[k]
	陽性対照	注 1	218	644	481	735	392
代謝活性化あり	DMSO (陰性対照)	100 μL/plate	38	111	11	30	15
	TAK-385	39.1	NT	117	12	26	13
		78.1	32	111	11	29	18
		156	41	113	10	31	15
		313	39	113	13	32	15
		625	40	114	11	29	14
		1250	44	97[k]	10[k]	29[k]	11[k]
		2500	30[k]	81[k]	8[k]	39[k]	11[k]
		5000	20[k]	NT	NT	59[k]	NT
	陽性対照	注 2	1705	1456	245	475	244

陽性対照 - AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-aminoacridine hydrochloride、2-AA: 2-aminoanthracene. NT - 検査せず. k - 生育阻害.

注 1 - AF-2, 0.01 μg/plate (WP2*uvrA*, TA100)、NaN_3, 0.5 μg/plate (TA1535)、AF-2, 0.1 μg/plate (TA98)、9-AA, 80 μg/plate (TA1537).

注 2 - 2-AA, 10 μg/plate (WP2*uvrA*)、2-AA, 1 μg/plate (TA100)、2-AA, 2 μg/plate (TA1535, TA1537)、2-AA, 0.5 μg/plate (TA98).

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Cytogenetic Assay with TAK-385 in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells　　被験物質：TAK-385

試験の種類：　哺乳類細胞を用いる染色体異常試験　　独立して実施した試験数：1　　ドキュメント ID：TAK-385/00068, TAK-385/00068.001A
菌株：　チャイニーズハムスター肺(CHL/IU)細胞　　プレート数：2/dose　　添付資料番号：4.2.3.3.1-2
代謝活性化系：　Phenobarbital/5,6-benzoflavone 誘導ラット肝 S9 mix　　分析細胞数/培養：200　　GLP 適用：適
媒体：　被験物質：DMSO　　陽性対照：注射用水/生理食塩液　　処理年月：[redacted]年[redacted]月
処理：　S9 mix 非存在下/存在下で 6 時間処理後 18 時間の回復時間、又は S9 mix 非存在下で 24 時間処理
細胞毒性：　437.5 (6 時間処理) 又は 109.4 (24 時間処理) μg/mL 以上で細胞毒性あり（用量設定試験）
遺伝毒性：　陰性

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	処理時間 (hr)	相対細胞生存率	相対分裂指数 [1]	染色体異常を有する細胞の頻度 [2]	判定
代謝活性化なし	DMSO (陰性対照)	10 μL/mL	6	100.0	100.0	1.5	−
	TAK-385	150	6	60.4	21.6	2.0	−
		200		52.6	36.8	2.0	−
		250		40.5	24.0	1.5	−
	MMC (陽性対照)	0.1	6	NT	NT	43.5	+
代謝活性化あり	DMSO (陰性対照)	10 μL/mL	6	100.0	100.0	1.0	−
	TAK-385	300	6	65.9	71.6	1.0	−
		350		52.8	47.7	1.5	−
		400		40.8	33.0	4.0	−
	CP (陽性対照)	12.5	6	NT	NT	16.0	+
代謝活性化なし	DMSO (陰性対照)	100 μL/mL	24	100.0	100.0	0.5	−
	TAK-385	26.2	24	84.3	50.0	1.0	−
		32.8		81.1	30.2	0.5	−
		41.0		75.4	25.0	1.0	−
		51.2		64.9	17.7	1.6[3]	−
		64		43.4	7.3	NC	NA
	MMC (陽性対照)	0.05	24	NT	NT	53.0	+

陽性対照 - MMC: mitomycin C、CP: cyclophosphamide.
1 - 観察細胞数は 1 濃度あたり 1000 個、2 - 観察細胞数は 1 濃度あたり 200 個、3 - 観察細胞数は 183 個.
NT - 検査せず. NC- 観察可能な分裂中期像なし. NA - 該当せず. − - 陰性. + - 陽性.

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Micronucleus Assay with TAK-385 in Rats

被験物質：TAK-385

試験方法：小核試験
動物種/系統：ラット[redacted]SD[redacted]
週齢：7 週齢
評価した細胞：骨髄
分析細胞数/動物：2000
特記事項：なし
毒性/細胞毒性：2000 mg/kg で体重増加抑制傾向
遺伝毒性：陰性

処理計画：24 時間間隔で 2 回
計測時間：最終投与の 24 時間後
投与方法：PO
媒体/投与形態：0.5% (w/v) MC/ 懸濁液

ドキュメント ID：TAK-385/00094
添付資料番号：4.2.3.3.2-1
GLP 適用：適
投与年月：[redacted]年[redacted]月

被験物質	投与量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	投与回数	投与経路	動物数（雄）		小核多染性赤血球頻度 (%)
					評価数	処置数	
0.5% (w/v) MC (陰性対照)	0	10	2	PO	5	6	0.13
TAK-385	500	10	2	PO	5	6	0.09^{NS}
	1000	10	2	PO	5	6	0.11^{NS}
	2000	10	2	PO	5	6	0.17^{NS}
CP (陽性対照)	10	10	1	IP	5	6	1.85^{**}

陽性対照 - CP: cyclophosphamide.
IP - 腹腔内投与. NS - 有意な増加なし. ** - $p \leq 0.01$ (Conditional Binomial test).

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A がん原性試験

報告書の題名：Twenty-Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-385 in Mice　　被験物質：TAK-385

動物種/系統：　マウス／B6C3F1　　投与期間：　24 ヵ月　　ドキュメント ID：　TAK-385-10217, TAK-385-10217-001A
試験開始週齢：　6 週齢　　投与方法：　PO　　添付資料番号：　4.2.3.4.1-1
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）　　媒体/投与形態：　0.5% (w/v) MC/ 懸濁液
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）　　対照群の処理：　0.5% (w/v) MC　　GLP 適用：適

高用量の設定根拠：　マウス 13 週間経口投与試験（0, 200, 600, 2000 mg/kg/日）において、2000 mg/kg 群で軽度な血液学的変化及び病理組織学的変化がみられた。200 mg/kg/日における AUC_{24} 値はヒト 40 mg 投与時の約 400 倍であった。以上より、臨床投与時の曝露に対し約 200 倍の曝露量が得られると想定される 100 mg/kg/日を最高用量とした。

特記事項：　がん原性なし

投与量(mg/kg/日)		0(対照)		10		30		100	
性別		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス：検査数(3/性)									
Tmax (hr)	1st	ND	ND	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	365th	ND	ND	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	540.8	470.0	3034.8	2666.4	7357.5	7424.9
	365th	ND	ND	65.7	278.4	1737.9	1358.5	7255.3	9190.7
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	1277	927	8331	6340	26791	27446
	365th	ND	ND	327	659	3371	3974	23954	32279
動物数									
試験開始時動物数		55	55	55	55	55	55	55	55
死亡／切迫屠殺例数		8	13	9	14	12	16	16	10
計画剖検例数		47	42	46	41	43	39	39	45
生存率(%)		85.4	76.4	83.6	74.5	78.2	70.9	70.9	81.8
体重(%[a])		30.77 g	31.97 g	±0	±0	±0	±0	±0	+1
摂餌量(%[a])		4.88 g/日	5.01 g/日	+1	+4*	+2	+1	+2	+3
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数		55	55	55	55	55	55	55	55

- 特記すべき所見なし．* - p<0.05 (Dunnett)．# - p<0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．
a - 6 ヵ月目．　対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

（続く）

2.6.7.10A がん原性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0(対照)		10		30		100	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
担癌動物数：	41	40	41	34	33	31	40	36
骨髄（大腿骨）								
血管腫	0	0	0	0	0	0	2#	0
血管肉腫	2	1	1	2	1	3	1	1
血管腫 and/or 血管肉腫	2	1	1	2	1	3	3	1
諸器官/組織								
血管腫	3	2	0	1	1	2	3	0
血管肉腫	7	3	5	5	3	3	3	2
血管腫 and/or 血管肉腫	9	4	5	5	4	5	5	2
特記すべき所見：								
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．* - p<0.05 (Dunnett)．# - p<0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．
a - 6ヵ月目． 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

2.6.7.10B がん原性試験

報告書の題名：Twenty-Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-385 in Rats　　被験物質：TAK-385

動物種/系統：　ラット/[redacted]SD
試験開始週齢：　6 週齢
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与期間：　24 ヵ月
投与方法：　PO
媒体/投与形態：　0.5% (w/v) MC/ 懸濁液
対照群の処理：　0.5% (w/v) MC
ドキュメント ID：　TAK-385-10218
添付資料番号：　4.2.3.4.1-2
GLP 適用：適

高用量の設定根拠：　ラット 13 週間経口投与試験（0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/日）において 1000 mg/kg 群の雄 1/10 例が死亡、ラット 4 週間経口投与試験（0, 10, 30, 300, 2000 mg/kg/日）では 2000 mg/kg/日群の雄 8/10 例及び雌 5/10 例が死亡したことを考慮し、最高用量は 600 mg/kg/日とした。一方、ラット 26 週間経口投与試験（10, 30, 100, 300 mg/kg/日）における無毒性量 10 mg/kg/日での AUC_{24} は雄及び雌でそれぞれ 212 及び 249 ng·hr/mL であり、ヒト 40 mg 投与時の約 2 倍であったことから、10 mg/kg/日を低用量とし、30 及び 200 mg/kg/日を設定した。

特記事項：　がん原性なし

投与量(mg/kg/日)		0(対照)		10		30		200		600	
性別		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス：検査数(3/性)											
Tmax (hr)	1st	ND	ND	4.0	2.7	3.3	3.3	4.0	3.3	4.0	4.0
	359th	ND	ND	4.0	2.7	2.7	2.7	4.0	4.0	8.0	6.7
Cmax (ng/mL)	1st	ND	ND	1.9	11.4	109.3	86.7	795.2	887.4	2558.6	1967.0
	359th	ND	ND	28.2	32.6	246.6	350.5	1400.6	2049.9	7365.2	5667.9
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	1st	ND	ND	14	57	505	451	4747	5847	27817	22316
	359th	ND	ND	211	133	1467	1836	15465	18437	91900	75632
動物数											
試験開始時動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡／切迫屠殺例数		26	42	40	35	41	35	40	37	35	42
計画剖検例数		34	18	20	25	19	25	20	23	25	18
生存率(%)		56.7	30.0	33.3*	41.7	31.7*	41.7	33.3*	38.3	41.7*	30.0
体重(%[a])		685 g	354 g	±0	±0	+4	±0	+2	±0	+1	±0
摂餌量(%[a])		29 g/日	20 g/日	±0	-5	+7	-5	+3	±0	+10w	+5w
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
担癌動物数：		57	59	57	58	54	60	49	59	53	60
良性腫瘍		49	57	50	56	50	53	46	56	45	55
悪性腫瘍		22	32	22	36	22	38	20	31	23	37

- 特記すべき所見なし．* - p≤0.05 (log-rank test)．w - p≤0.05 (Williams)．# - p≤0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 6 ヵ月目．　対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.10B がん原性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0(対照)		10		30		200		600	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
担癌動物数：（続き）										
乳腺腫瘍										
腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
線維腺腫	0	19	0	15	1	16	1	15	2	15
線維腫	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
腺脂肪腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
線維腺腫内腺癌	0	11	0	11	0	16	0	13	0	17
腺癌	1	23	0	22	2	25	0	16	0	18
悪性混合腫瘍	0	0	0	7#	0	3	0	1	0	5
特記すべき所見[b]：										
剖検所見										
肺の白色巣	2	0	6	4	3	1	5	4	34	17
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変										
肺										
泡沫細胞浸潤 (mild – moderate)	2	3	3	3	1	2	6	4	37	32
肺胞上皮の空胞化	2	1	1	0	0	0	5	2	46	30
肺胞内リポ蛋白貯留	1	7	1	5	1	2	4	3	38	37
細気管支上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1
気管										
粘膜上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
腎臓										
尿細管上皮の空胞化	5	5	4	4	2	1	8	3	21	17
被膜下炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
尿細管上皮の硝子滴沈着	3	0	3	1	2	4	4	2	18	6
顆粒状円柱	0	0	1	0	0	1	0	0	11	2
乳頭部上皮の過形成	15	24	13	21	11	23	18	23	41	30
乳頭部集合管の過形成	25	22	25	16	26	15	31	24	43	21
移行上皮の空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	6	1

- 特記すべき所見なし．* - p≤0.05 (log-rank test)．w - p≤0.05 (Williams)．# - p≤0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 6ヵ月目．対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.10B がん原性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0(対照)		10		30		200		600	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
特記すべき所見：（続き）										
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変（続き）										
膀胱										
移行上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
胃										
腺胃粘膜上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	6	4
十二指腸										
腺上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
盲腸										
粘膜上皮の空胞化	0	0	2	0	0	0	1	0	9	3
肝臓										
胆管上皮の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	43	43
クッパー細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
胆管周囲肝細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1
虎斑状変異肝細胞巣	28	47	30	45	28	44	23	49	42	51
膵臓										
腺房細胞の空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	9	2
舌下腺										
腺房細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
顎下腺										
腺房細胞の肥大	12	25	16	19	13	23	17	22	33	21
骨髄（大腿骨）										
腫大マクロファージ浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	13	3
骨髄（胸骨）										
腫大マクロファージ浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	12	2
脾臓										
マクロファージの空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3
細網細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0

- 特記すべき所見なし．* - p≤0.05 (log-rank test)．w - p≤0.05 (Williams)．# - p≤0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 6ヵ月目．　対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

（続く）

2.6.7.10B がん原性試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0(対照)		10		30		200		600	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
特記すべき所見：（続き）										
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変（続き）										
腸間膜リンパ節										
泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	11	5
マクロファージの空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	14	3
顎下リンパ節										
泡沫細胞浸潤	2	3	3	1	2	3	1	4	3	10
マクロファージの色素沈着	0	2	2	1	0	1	4	2	9	4
マクロファージの空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	7	4
胸腺										
マクロファージの空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
精巣										
泡沫細胞浸潤	0	NA	0	NA	0	NA	8	NA	38	NA
マクロファージの色素沈着	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	33	NA
精巣上体										
好酸性結晶物の沈着	0	NA	0	NA	0	NA	18	NA	37	NA
頭部上皮の空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	8	NA
尾部上皮の空胞化/好酸性小滴	1	NA	1	NA	1	NA	2	NA	39	NA
精嚢										
上皮の空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	12	NA
前立腺										
上皮の空胞化	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	4	NA
副腎										
皮質細胞の空胞化	36	34	48	24	43	26	39	25	53	37
髄質細胞の空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
骨格筋（大腿）										
筋線維の変性/壊死 (moderate)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

- 特記すべき所見なし．* - p≤0.05 (log-rank test)．w - p≤0.05 (Williams)．# - p≤0.05 (Peto's exact test for pairwise comparison)．ND - 実施せず．NA - 該当せず．

a - 6ヵ月目．　対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 数字は発現例数を示す．

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験

被験物質：TAK-385

動物種/系統	投与方法 (媒体/調製法)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	動物数/群	特記すべき所見	ドキュメント ID	添付資料番号
ラット／SD	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	14 日間	0, 40, 200, 1000	雌 10/群	1000 mg/kg/日で一過性の体重増加抑制及び摂餌量低値がみられたが、性周期には影響なし。	TAK-385/00008	4.2.3.5.1-1
ラット／SD	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	GD6～GD17	0, 40, 200, 1000	雌 6/群	1000 mg/kg/日で体重減少及び摂餌量低値がみられたが、胎盤及び胎児に異常なし。 無毒性量(母動物)= 200 mg/kg/day 無毒性量(胎児)= 1000 mg/kg/day	TAK-385/00007	4.2.3.5.2-1
ウサギ／JW	PO （0.5% (w/v) MC/ 懸濁）	GD6～GD18	0, 8, 40, 200, 1000	雌 6/群	1000 mg/kg/日の全例が死亡。40 mg/kg/日以上の全例及び 8 mg/kg/日の 2 例で着床痕なし。8 mg/kg/日の 2 例で全胚・胎児死亡、同群では着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、骨格変異頻度の高値がみられたが、黄体数、着床数、胎盤、胎児体重、性比、外形及び内臓には異常なし。 無毒性量(母動物　一般毒性)= 200 mg/kg/day 無毒性量(母動物　生殖機能) <8 mg/kg/day 無毒性量(胎児) <8 mg/kg/day	TAK-385/00009	4.2.3.5.2-3

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12A 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：Effects of TAK-385 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats　　被験物質：TAK-385

試験計画：　ICH S5(R2)に準拠
動物種/系統：　ラット/[redacted]SD[redacted]
試験開始週齢：　雄：13 週齢
雌：12 週齢
初回投与年月日：　[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：　なし
無毒性量：
一般毒性（雌雄）：200 mg/kg/日
生殖機能（雌雄）：1000 mg/kg/日
胚：1000 mg/kg/日

投与期間：
雄　交配前 2 週間、交配期間及び剖検日前日まで (最長 54 日間)
雌　交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで
交尾成立日：妊娠 0 日 (GD0)
剖検日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日
投与方法：PO
媒体/投与形態：0.5% (w/v) MC/ 懸濁
対照群：媒体を投薬群と同様に投与

ドキュメント ID：　TAK-385/00113.001A
添付資料番号：　4.2.3.5.1-2
GLP 適用：　適

投与量(mg/kg/日)			0 (対照)	40	200	1000
雄	トキシコキネティクス$		ND	ND	ND	ND
	評価動物数		20	20	20	20
	死亡動物数		0	0	0	0
	一般状態		-	-	-	2（切歯欠落）
	剖検		-	-	-	-
	体重(%[a])	Day 17	520 g	±0	±0	-3[w]
		Day 28	552 g	±0	-1	-3
	体重増加量(%[a])	Day 0-3	9.5 g	-25	22	-51[w]
	摂餌量(%[a])	Day 0-1	29.5 g/日	-3	-3	-24[w]
		Day 13-14	31.7 g/日	-1	-3	+1
	平均交配所要日数		2.7	2.1	3.2	3.3
	交尾動物数		20	20	19	20
	授胎動物数		19	18	19	20

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams)．ND - 実施せず．
a - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．
b - 交配期あるいは妊娠期の最終時点、対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．
$ - 反復投与毒性試験の項を参照．

（続く）

2.6.7.12A 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

投与量(mg/kg/日)			0 (対照)	40	200	1000
雌	トキシコキネティクス[$]		ND	ND	ND	ND
	評価動物数		20	20	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	一般状態		-	-	-	-
	剖検		-	-	-	-
	交配前体重(%[b])	Day 14	293.0 g	+3	+2	-2
	妊娠時体重(%[b])	GD15	366.6 g	+2	+2	±0
	交配前摂餌量(%[b])	Day 0-1	20.1 g/日	+3	-1	-19[w]
		Day 13-14	21.2 g/日	+5	+3	-1
	妊娠時摂餌量(%[b])	GD14-15	27.4 g/日	±0	±0	+4
	不規則性周期率(%)		10.0	5.0	10.0	5.0
	平均交配所要日数		2.7	2.1	3.2	3.3
	交尾動物数		20	20	20	20
	交尾が確認された雌動物数		20	20	19	20
	妊娠動物数		19	18	19	20
	流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
	平均黄体数		15.2	14.6	15.8	15.5
	平均着床数		14.4	13.3	14.5	14.8
	平均着床前死亡率（%）		5.7	8.1	7.3	4.1
	平均生存胚数		13.5	12.3	13.5	13.7
	平均着床後死亡率（%）		5.9	8.2	7.2	7.2

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams)．ND - 実施せず．

a - 対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 交配期あるいは妊娠期の最終時点、対照群は平均値を示す．　投与群は対照群との差を%で示す．　統計学的有意差は実測値に基づく．

$ - 反復投与毒性試験の項を参照．

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Effects of TAK-385 on Embryo-Fetal Development in Rats　　被験物質：TAK-385

試験計画：ICH S5(R2)に準拠　投与期間：GD6～GD17
動物種/系統：ラット[redacted]SD[redacted]
試験開始週齢：雄：12 週齢　交尾成立日：妊娠 0 日 (GD0)　ドキュメント ID：TAK-385/00110.001A
雌：11 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　帝王切開日：[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日　添付資料番号：4.2.3.5.2-2
特記事項：なし
無毒性量：　投与方法：PO　GLP 適用：適
母動物（一般毒性）：200 mg/kg/日　媒体/投与形態：0.5% (w/v) MC/ 懸濁
母動物（生殖機能）：1000 mg/kg/日　対照群：媒体を投薬群と同様に投与
胎児：1000 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)			0 (対照)	40	200	1000
母体/雌動物：	トキシコキネティクス[$]		ND	ND	ND	ND
	妊娠動物数		19	20	19	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
	一般状態		-	-	-	-
	剖検		-	-	-	-
	体重(%[a])	GD12	332.1 g	-1	-3	-4[w]
		GD18	384.3 g	±0	-3	-3
	摂餌量(%[a])	GD6-7	26.1 g/日	±0	-6	-29[w]
		GD16-17	29.4 g/日	±0	-4	-6[w]
	平均黄体数		16.1	15.3	15.0	15.4
	平均着床数		15.2	14.4	13.4	14.6
	平均着床前死亡率(%)		4.5	5.9	11.9	4.3
胎盤：	胎盤重量(g)	雄	0.47	0.49	0.49	0.49
		雌	0.47	0.48	0.52	0.49
	異常(%)		0.00	0.34	0.00	0.46
	癒合胎盤(%)		0.00	0.34	0.00	0.46

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams)．ND - 実施せず．NE - 検査せず．
a - 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．
$ - 反復投与毒性試験の項を参照．

（続く）

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	40	200	1000
胎児：	評価母体数	19	20	19	20
	生存胎児数	13.8	13.7	12.2	13.5
	平均吸収胚・死亡胎児数	1.4	0.7	1.2	1.1
	平均着床後死亡率(%)	9.3	4.8	8.5	8.3
	胎児の性比（雄胎児数/雌雄胎児数）	0.485	0.511	0.472	0.521
	平均胎児体重(g) 雄	3.82	3.87	3.70	3.78
	雌	3.63	3.70	3.62	3.54
	胎児の異常：				
	外表異常(%)	0.00	0.00	0.00	0.00
	内臓異常(%)	0.00	NE	NE	0.00
	内臓変異(%)	1.41	NE	NE	5.87
	胸腺遺残(%)	0.00	NE	NE	0.72
	腎盂拡張(%)	0.00	NE	NE	0.63
	尿管拡張(%)	1.41	NE	NE	3.61
	尿管蛇行(%)	0.00	NE	NE	2.89
	骨格異常(%)	0.66	NE	NE	0.00
	胸椎半椎体(%)	0.66	NE	NE	0.00
	骨格変異(%)	17.39	NE	NE	22.27
	頸肋(%)	0.00	NE	NE	2.50
	胸椎非対称(%)	0.75	NE	NE	0.84
	胸椎体ダンベル状(%)	4.14	NE	NE	0.72
	胸椎体二分(%)	0.00	NE	NE	0.84
	波状肋骨(%)	0.00	NE	NE	0.84
	短小過剰肋骨(%)	13.16	NE	NE	16.56
	腰椎過剰(%)	0.00	NE	NE	1.25
	骨化仙尾椎数	8.12	NE	NE	8.04

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams)．ND - 実施せず．NE - 検査せず．

a - 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

$ - 反復投与毒性試験の項を参照．

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Effects of TAK-385 on Embryo-Fetal Development in Rabbits

被験物質：TAK-385

試験計画：ICH S5(R2)に準拠　投与期間：GD6～GD18
動物種/系統：ウサギ[redacted]W
試験開始週齢：雄：41 週齢　交尾成立日：妊娠 0 日 (GD0)　ドキュメント ID：TAK-385/00115.001A
雌：17 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　帝王切開日：[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]月[redacted]日　添付資料番号：4.2.3.5.2-4
特記事項：なし
無毒性量：　投与方法：PO　GLP 適用：適
母動物（一般毒性）：9 mg/kg/日　媒体/投与形態：0.5% (w/v) MC/ 懸濁
母動物（生殖機能）：3 mg/kg/日　対照群：媒体を投薬群と同様に投与
胎児：3 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	0.3	1	3	9
母体/雌動物：トキシコキネティクス (GD6/GD18, n=3)						
Tmax (hr)		ND	NC/0.5	0.5/0.5	0.5/0.5	0.7/0.5
Cmax (ng/mL)		ND	0.0/0.4	1.6/3.6	5.5/12.8	25.3/53.3
AUC(0-24) (ng·hr/mL)		ND	0/0	2/6	14/25	56/106
妊娠動物数		19	17	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数		1[b] (GD21)	0	0	0	7
一般状態		-	-	-	-	-
剖検		-	-	-	-	-
体重(%[a])	GD12	3.572 kg	-1	-1	-2	-2
	GD19	3.655 kg	±0	±0	±0	-2
摂餌量(%[a])	GD10-GD11	165.9 g/日	-1	+1	-3	-1
	GD16-GD17	157.4 g/日	+1	+4	-3	-3
平均黄体数		9.6	9.4	10.0	9.5	9.5
平均着床数		8.8	8.0	8.7	8.1	8.4
平均着床前死亡率(%)		9.8	14.1	13.3	14.3	12.6

- 特記すべき所見なし．s - p<0.05 (Shirley-Williams)．¥¥ - p<0.01 (Steel)．ND - 実施せず．NE - 検査せず．NC - 全時点で定量限界(0.5 ng/mL)未満であったため算出せず．

a - 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 発現例数．

（続く）

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	0.3	1	3	9
胎盤：	胎盤重量(g) 雄	5.32	5.13	5.10	5.56	5.42
	雌	5.11	5.32	4.93	5.24	5.27
	胎盤の異常(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	1.92
	退色及び大型胎盤	0.00	0.00	0.00	0.00	1.92
胎児：	評価母体数	18	17	20	20	20
	生存胎児数	7.9	7.3	7.9	8.0	4.7[s]
	平均吸収胚・死亡胎児数	0.8	0.7	0.8	0.1[¥¥]	3.7
	平均着床後死亡率(%)	9.4	7.8	8.4	2.5[¥¥]	43.9
	胎児の性比（雄胎児数/雌雄胎児数）	0.529	0.497	0.530	0.533	0.492
	平均胎児体重(g) 雄	38.29	38.64	36.83	38.25	38.41
	雌	37.52	38.60	36.43	35.75	36.66
	胎児の異常：					
	外表異常(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	2.78[s]
	髄膜脳瘤(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	1.92
	開眼(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	1.92
	爪欠損(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.85
	腹壁破裂(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	逸脱心(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	内臓異常(%)	0.62	0.00	0.72	0.72	1.82
	小眼球(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	鎖骨下動脈起始異常(%)	0.62	0.00	0.00	0.00	0.00
	食道背方鎖骨下動脈(%)	0.00	0.00	0.72	0.72	0.00
	肺動脈幹狭窄(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	右側大動脈弓(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	心室中隔欠損(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	共通房室孔遺残(%)	0.00	0.00	0.00	0.72	0.00
	肺分葉異常(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96
	肝分葉異常(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.85
	胆嚢小型化(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96

- 特記すべき所見なし．s - p<0.05 (Shirley-Williams)．¥¥ - p<0.01 (Steel)．ND - 実施せず．NE - 検査せず．NC - 全時点で定量限界(0.5 ng/mL)未満であったため算出せず．

a - 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 発現例数．

（続く）

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	0.3	1	3	9
胎児：（続き）胎児の異常：（続き）					
内臓変異(%)	0.00	0.00	0.00	1.11	0.00
脳室拡張(%)	0.00	0.00	0.00	1.11	0.00
骨格異常(%)	0.00	NE	NE	0.72	1.71
胸骨分節癒合(%)	0.00	NE	NE	0.00	0.85
胸椎配列異常(%)	0.00	NE	NE	0.72	0.00
腰椎弓癒合(%)	0.00	NE	NE	0.72	0.00
肋骨癒合(%)	0.00	NE	NE	0.72	0.00
肋骨欠損(%)	0.00	NE	NE	0.72	0.00
指骨欠損(%)	0.00	NE	NE	0.00	0.85
骨格変異(%)	21.58	NE	NE	18.61	26.48
頸肋(%)	1.79	NE	NE	0.00	0.96
胸骨非対称(%)	0.62	NE	NE	0.63	0.00
胸椎体ダンベル状(%)	0.00	NE	NE	0.00	0.77
胸椎体二分(%)	0.00	NE	NE	0.00	0.77
肋骨短小(%)	0.00	NE	NE	0.72	0.00
完全過剰肋骨(%)	9.05	NE	NE	8.56	9.13
短小過剰肋骨(%)	12.81	NE	NE	10.43	17.32
腰椎過剰(%)	3.02	NE	NE	0.56	6.32
骨化仙尾椎数	18.75	NE	NE	18.74	18.59

- 特記すべき所見なし．s - p<0.05 (Shirley-Williams)．¥¥ - p<0.01 (Steel)．ND - 実施せず．NE - 検査せず．NC - 全時点で定量限界(0.5 ng/mL)未満であったため算出せず．

a - 対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b - 発現例数．