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

2.6.7.14A 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

報告書の題名：Effects of TAK-385 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Functions, 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：12 週齢
雌：11 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：GD6～LD20
交尾成立日：妊娠 0 日 (GD0)
投与方法：PO
媒体/投与形態：0.5 w/v%MC/ 懸濁
同腹児数の調整/非調整：調整あり（4 匹/性）

ドキュメント ID：300136-Report
添付資料番号：4.2.3.5.3-1
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
母動物（一般毒性）：100 mg/kg/日
母動物（生殖機能）：1000 mg/kg/日
F_1児（離乳まで）：1000 mg/kg/日
F_1児（離乳以降）：1000 mg/kg/日
F_2胚：1000 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	20	100	1000
F0 雌：	妊娠動物数	18	18	18	19
	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	-	-	-	-
	妊娠時体重(%[a])				
	妊娠 18 日	354 g	-2	-1	-4[w]
	妊娠 20 日	379 g	-2	-1	-4
	授乳時体重(%[a])				
	授乳 21 日	292 g	-1	+2	+5[w]
	妊娠時摂餌量(%[a])				
	妊娠 6-8 日	50 g	±0	+4	-18[s]
	授乳時摂餌量(%[a])				
	授乳 0-4 日	120 g	-16[$]	-8	-8
	平均妊娠期間(日数)	21.8	22.0	21.7	22.0
	異常分娩	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams) s - p<0.05 (Shirley-Williams). $ - p<0.05 (Dunnett). ¥ - p<0.01 (Steel).
a - -対照群は平均値を記載． 投与群は対照群との差を%で記載． 統計学的有意差は実測値に基づて実施（%ではない）．
b -交配対数を合わせるため、行動評価を実施した動物も一部含めた．

（続く）

2.6.7.14A 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（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	20	100	1000
F1 出生児：	評価母体数	18	18	18	19
(離乳まで)	平均着床数	14.4	13.4	13.3¥	14.1
	平均生存出生児数	13.7	11.9	12.4	12.4
	平均死産児数	0.2	0.7	0.0	0.4
	死亡産児を有する母体数	2	5	0	3
	出生率(%)	94.6	90.2	93.2	88.6
	出生 4 日後生存率(%)	99.2	90.1	99.6	95.8
	離乳時生存率(%)	100.0	100.0	100.0	96.7
	全同腹児死亡母体数	0	1	0	0
	出生児体重変化(%[a])				
	雄 生後 0 日	6.3 g	+2	+2	+2
	生後 4 日	9.7 g	+3	±0	-2
	生後 21 日	53.4 g	-1	-4	-5
	雌 生後 0 日	6.0 g	+3	+2	+2
	生後 4 日	9.2 g	+5	+2	-2
	生後 21 日	51.6 g	+1	-3	-5
	出生児性比(雄/雄＋雌)	0.50	0.51	0.47	0.47
	出生児一般状態	-	-	-	-
	出生児剖検	-	-	-	-
	出生児形態分化				
	耳介開展	-	-	-	-
	切歯萌出	-	-	-	-
	開眼	-	-	-	-
	出生児機能発達				
	面正向反射	-	-	-	-
	負の走値性	-	-	-	-
	空中落下正向反射	-	-	-	-
	角膜反射	-	-	-	-
	耳介反射	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams) s - p<0.05 (Shirley-Williams). $ - p<0.05 (Dunnett). ¥ - p<0.01 (Steel).

a - -対照群は平均値を記載． 投与群は対照群との差を%で記載． 統計学的有意差は実測値に基づて実施（%ではない）．

b -交配対数を合わせるため、行動評価を実施した動物も一部含めた．

（続く）

2.6.7.14A 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（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	20	100	1000
F1 雄：	離乳後評価動物数	36	34	34	36
(離乳以降)	行動評価群	18	17	17	19
	生殖機能評価群	18	17	18[b]	19[b]
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	体重変化(%[a])				
	生後 70 日	420 g	-2	-5	-4
	包皮の分離	-	-	-	-
	運動機能	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
F1 雌：	離乳後評価動物数	36	32	36	37
(離乳以降)	行動評価群	18	16	18	19
	生殖機能評価群	18	17[b]	18	19[b]
	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(%[a])	247 g	+2	-2	-1
	妊娠時体重(%[a])				
	妊娠 0 日	288 g	+6	+3	+1
	妊娠 13 日	342 g	+6	+2	±0
	膣開口	-	-	-	-
	運動機能	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams) s - p<0.05 (Shirley-Williams). $ - p<0.05 (Dunnett). ¥ - p<0.01 (Steel).

a - -対照群は平均値を記載． 投与群は対照群との差を%で記載． 統計学的有意差は実測値に基づて実施（%ではない）．

b -交配対数を合わせるため、行動評価を実施した動物も一部含めた．

（続く）

2.6.7.14A 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（続き）

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	20	100	1000
F1 雌：	性周期	-	-	-	-
(離乳以降)（続き）	平均交配所要日数	2.3	2.8	2.5	2.7
	交尾確認動物数	18	17	18	19
	妊娠動物数	18	17	18	18
	平均黄体数	13.7	14.6	13.4	13.7
	平均着床数	13.3	13.6	12.6	12.8
	平均着床前死亡率（%）	0.4	0.9	0.9	0.9
F2 胚：	評価母体数	18	17	18	18
	平均生存胚数/腹	12.4	13.1	11.4	11.6
	平均着床後死亡率（%）	6.7	4.6	9.6	8.8

- 特記すべき所見なし．w - p<0.05 (Williams) s - p<0.05 (Shirley-Williams). $ - p<0.05 (Dunnett). ¥ - p<0.01 (Steel).

a - -対照群は平均値を記載． 投与群は対照群との差を%で記載． 統計学的有意差は実測値に基づて実施（%ではない）．

b -交配対数を合わせるため、行動評価を実施した動物も一部含めた．

2.6.7.15 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.7.16 その他の毒性試験

被験物質：TAK-385

試験の種類	試験系	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	ドキュメント ID	添付資料番号
不純物の毒性試験							
In silico 変異原性	NA (*in silico*)	NA	NA	NA	U-1、U-3、U-4 及び U-6 は変異原性アラート無し、U-2 はアラート有り。	TAK-385-10002 TAK-385-10009	4.2.3.7.6-1 4.2.3.7.6-2
U-2 の復帰突然変異試験	細菌／*S. typhimurium*, *E. coli*	NA	~5000 µg/plate	NA	S9 mix 存在下で TA98 株の復帰変異コロニー数が増加、それ以外の条件・菌株では増加せず。	TAK-385-10011 TAK-385-10011-001A	4.2.3.7.6-3
U-2 の復帰突然変異試験（仔ウシ血清添加）	細菌／*S. typhimurium*	NA	~5000 µg/plate	NA	仔ウシ血清添加により変異コロニー数増加を抑制。	TAK-385-10071	4.2.3.7.6-4
U-2 の復帰突然変異試験（ウシ血清アルブミン添加）	細菌／*S. typhimurium*	NA	~5000 µg/plate	NA	ウシ血清アルブミン添加により変異コロニー数増加を抑制。	TAK-385-10072	4.2.3.7.6-5
U-2 の復帰突然変異試験（ヒト S9 mix による代謝活性化の影響）	細菌／*S. typhimurium*, *E. coli*	NA	~5000 µg/plate	NA	代謝活性化系としてヒト S9 を使用した場合、TA98 株の復帰変異コロニー数は増加しなかった。	TAK-385-10080	4.2.3.7.6-6
U-2 の復帰突然変異試験（UDPGA 添加）	細菌／*S. typhimurium*	NA	~5000 µg/plate	NA	UDPGA 添加により変異コロニー数増加の抑制効果はみられなかった。	TAK-385-10095 TAK-385-10095-001A	4.2.3.7.6-7
U-2 の染色体異常試験	哺乳類細胞／CHL/IU	NA	~350 µg/mL	NA	染色体異常誘発作用なし。	TAK-385-10075	4.2.3.7.6-8
U-2 の HPRT 遺伝子突然変異試験	哺乳類細胞／V79	NA	~700 µg/mL	NA	HPRT 遺伝子突然変異誘発作用なし。	TAK-385-10079	4.2.3.7.6-9
U-2 の lacZ 遺伝子突然変異試験	マウス／Muta™ [redacted]	PO/ 4 週間	0, 20, 50, 100, 200, 300	雄 6	肝臓・骨髄に対し遺伝子突然変異誘発作用なし。	TAK-385-10093	4.2.3.7.6-10
U-2 のトキシコキネティクス試験	マウス／B6C3F1	PO/ 単回	20, 200, 2000	雌雄 12	2000 mg/kg まで忍容性あり。U-2 の Cmax 及び AUC_{24} は用量依存的に上昇。	TAK-385-10069	4.2.3.7.6-11
U-2 のトキシコキネティクス試験	ラット／SD	PO/ 単回	20, 200, 2000	雌雄 2	2000 mg/kg で死亡。200 mg/kg まで忍容性あり。U-2 の Cmax 及び AUC_{24} は用量依存的に上昇。	TAK-385-10077	4.2.3.7.6-12

NA - 該当せず.

（続く）

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

試験の種類	試験系	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	ドキュメント ID	添付資料番号
U-2 の UDS 試験	ラット／SD	PO/ 単回	0, 500, 1000, 2000	雄 4	肝細胞において UDS の増加なし。	TAK-385-10082 TAK-385-10082-001A	4.2.3.7.6-13
U-2 の小核試験	ラット／SD	PO/ 2 回	0, 125, 250, 500, 1000	雄 6	骨髄細胞に対し小核誘発作用なし。	TAK-385-10081	4.2.3.7.6-14
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試験	ラット／SD	PO/ 4 週間	0, 30, 1000	雄 6	尿中 di-22:6-BMP は PLD のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。	TAK-385-13010	4.2.3.7.7-1
光毒性試験							
In vitro 光毒性試験（3T3 NRU）	哺乳類細胞／BALB/3T3 A31	NA	~200 µg/mL	NA	PIF= 15.5 光毒性作用を有すると判定。	TAK-385/00013	4.2.3.7.7-2
In vivo 光毒性試験	マウス／SKH1-*hr* ヘアレス	PO/ 単回	0, 200, 600, 2000	雄 10	光毒性を示唆する皮膚反応なし。	TAK-385/00112	4.2.3.7.7-3
トキシコキネティクス試験	マウス／ICR	PO/ 単回	200, 600, 2000	雄 12	2000 mg/kg まで忍容性あり。Cmax 及び AUC_{24} は用量依存的に上昇。	TAK-385/00006	4.2.3.7.7-4

NA - 該当せず.