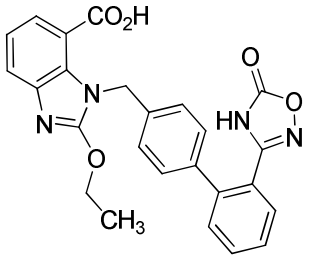
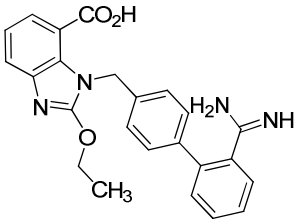
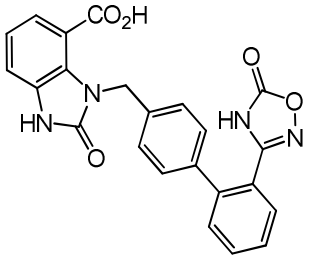
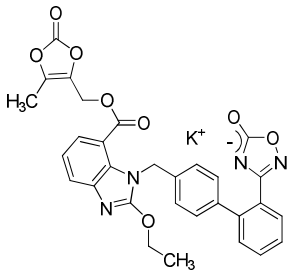
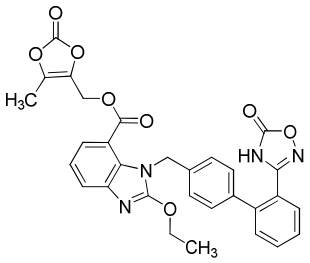
目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
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） 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
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） 5
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） 5
2.6.6.6.1 新生児を用いた試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 12
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） 12
2.6.6.9 考察及び結論 12
2.6.6.10 図表 15
2.6.6.11 参考文献一覧 15

表

表 2.6.6-1 幼若動物を用いた TAK-491 及び TAK-536 M-II の毒性試験の概要 4
表 2.6.6-2 幼若ラットの反復投与毒性試験における死亡例の発生状況まとめ 13
表 2.6.6-3 幼若ラットの毒性試験における腎臓の病理所見の比較 15

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-536	アジルサルタン：JAN		原薬
TAK-536 M-I	—		代謝物
TAK-536 M-II	—		代謝物
TAK-491	アジルサルタン　メドキソミル　一カリウム塩		TAK-536 プロドラッグ
TAK-491F (TAK-491 フリー体)	アジルサルタン　メドキソミル：r-INN		—

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACE	angiotensin converting enzyme〔アンジオテンシン変換酵素〕
A/G	albumin/globulin ratio〔アルブミン/グロブリン比〕
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〕
ARB	angiotensin II receptor blocker〔アンジオテンシン II 受容体拮抗薬〕
AUC	area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度-時間曲線下面積〕
Cmax	maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
PCNA	proliferating cell nuclear antigen〔増殖細胞核抗原〕
SD	Sprague Dawley〔－〕

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

TAK-536 の非臨床毒性試験として、アジルサルタン（アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg）の初回申請時に、TAK-536 を用いたラット・マウス・イヌの単回投与試験、ラット・イヌの反復投与試験（4、13、26/52 週間投与）、遺伝毒性試験（復帰突然変異、2 種類の遺伝子突然変異、in vitro 染色体異常、マウス・ラット小核及びラット肝 unscheduled DNA synthesis）、マウス・ラットの 2 年間投与がん原性試験、ラット・ウサギの生殖発生毒性試験（ラット受胎能・初期胚発生、ラット・ウサギ胚・胎児発生、ラット出生前後発生・母体機能）、局所刺激性試験（ウサギ静脈・静脈周囲刺激性）及び抗原性試験を実施している。また、TAK-536 を経口投与されたヒトの血漿中に検出される代謝物 TAK-536 M-II の安全性評価のために、M-II を用いて反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験を実施し、さらに、TAK-536 のプロドラッグである TAK-491 について毒性試験を実施している。

今回、小児適用として申請を行うにあたり、新たに実施した幼若動物を用いた毒性試験の概要を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1　幼若動物を用いた TAK-491 及び TAK-536 M-II の毒性試験の概要

試験の種類	試験系 投与開始日齢	投与量 (mg/kg/日)	主要所見	GLP 適用	ドキュメント 番号
単回経口	ラット 0 及び 7 日齢	TAK-491: 生後 0 日: 20, 100 生後 7 日: 100, 500	最大非致死量 ≥100 mg/kg (生後 0 日) ≥500 mg/kg (生後 7 日)	非適	[redacted]
1 週経口	ラット 0 及び 7 日齢	TAK-491: 生後 0 日: 200, 1000 生後 7 日: 200, 1000	無毒性量 <200 mg/kg/日	非適	[redacted]
1 週経口	ラット 0 日齢	TAK-491: 20, 100	無毒性量 <20 mg/kg/日	非適	[redacted]
5 週経口	ラット 7 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 20/2000, 100/2000, 500/2000	無毒性量 <20/2000 mg/kg/日	非適	[redacted]
13 週経口＋ 4 週回復	ラット 7 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 5/2000, 20/2000	無毒性量 <5/2000 mg/kg/日	適	[redacted]
2 週経口 ＋4 週回復	ラット 14 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 1/2000, 10/2000, 100/2000	無毒性量 <1/2000 mg/kg/日	非適	[redacted]
2 週経口	ラット 14 日齢	TAK-491: 0.01、0.1、1 TAK-536 M-II: 200, 2000	無毒性量 0.1 mg/kg/日 (TAK-491), 2000 mg/kg/日 (TAK-536 M-II)	非適	[redacted]
2 週経口 ＋4 週回復	ラット 14 日齢	TAK-491: 0.1、0.5、10 TAK-536 M-II: 2000	無毒性量 0.1 mg/kg/日 (TAK-491) 2000 mg/kg/日 (TAK-536 M-II)	適	[redacted]
13 週経口＋ 4 週回復	ラット 21 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 0.1/1000, 0.5/1000, 10/1000	無毒性量 0.5/1000 mg/kg/日	適	[redacted]

TAK-536 の成熟動物を用いた反復投与による毒性試験はラット及びイヌを用いて評価され、主な毒性変化として TAK-536 の薬理作用に起因した変化がラットの腎臓及び胃、イヌの腎臓で認められた。ラットでより広範な器官に薬理作用起因の変化が認められたこと及び腎臓における所見は両動物種で類似していたことから、幼若動物を用いた非臨床毒性試験は、

Crl:CD(SD) ラットを用いて実施した。投与開始日齢は 0、7、14 及び 21 日齢とし、TAK-536 のプロドラッグ体であるアジルサルタンメドキソミル一カリウム塩（以下、TAK-491）又は TAK-536 を経口投与されたヒトの血漿中に検出される代謝物である TAK-536 M-II の単独投与あるいは TAK-491 及び TAK-536 M-II の併用投与により実施した。なお、TAK-491 は生体内で速やかに加水分解され活性本体である TAK-536 に変換されることから、TAK-491 及び TAK-536 M-II 投与による幼若動物を用いた試験で毒性及び血漿中薬物濃度を評価することにより、TAK-536 の幼若動物に対する毒性を評価することが可能であると判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当なし。

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）

該当なし。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

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）

該当なし。

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 新生児を用いた試験

2.6.6.6.1.1 0 及び 7 日齢ラットにおける単回投与血漿中薬物濃度測定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-1（参考）

TAK-491 を Crl:CD(SD)ラットの 0 日齢（n=54/性/群）に 20 及び 100 mg/kg を、7 日齢（n=18/性/群）に 100 及び 500 mg/kg を単回経口投与し、血漿中 TAK-491F、TAK-536、TAK-536 M-I 及び TAK-536 M-II 濃度を調べた。

0 日齢投与群における TAK-491F、TAK-536、TAK-536 M-I 及び TAK-536 M-II の Cmax 及び AUC は、雌雄ともに投与量に伴って増加した。7 日齢投与群では、雄の TAK-491F、TAK-536、TAK-536 M-I 及び TAK-536 M-II は Cmax 及び AUC ともに投与量に伴って増加した。雌では TAK-491F 及び TAK-536 M-I は 500 mg/kg 群は 100 mg/kg 群と比べ同等または低値を、TAK-536 及び TAK-536 M-I は投与量に伴って高値を示した。

TAK-491 100 mg/kg の 0 日齢投与群の Cmax 及び AUC は 7 日齢投与群と比べ、TAK-491F は高値を示し、TAK-536、TAK-536 M-I 及び TAK-536 M-II はほぼ同等であった。

いずれの群においても、単回投与後に動物の死亡はみられなかったことから、0 日齢及び 7 日齢ラットにおける TAK-491 の最大非致死量は、それぞれ 100 mg/kg/日以上、500 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.6.1.2 0 及び 7 日齢ラットにおける心臓への影響に関する用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-2（参考）

TAK-491 の 0、200 及び 1000 mg/kg/日並びにエナラプリルの 100 mg/kg/日を 0 及び 7 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=5/性/群）に 7 日間経口投与し、その毒性及び心臓への影響を評価した。対照群には 0.25 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を投薬群と同様の方法で投与した。

TAK-491 の 0 日齢投与開始群では、TAK-491 の 200 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 1000 mg/kg 群の全例で死亡又は食殺がみられ、体重は雌雄ともに対照群に比べ有意な低値を示した。1000 mg/kg 群は全例が死亡したため器官重量及び病理組織学的検査は実施できなかった。TAK-491 の 200 mg/kg 群で肛門周囲の痂皮形成がみられたが、吸収されずに排泄された被験物質を母動物が舐めたためと推察された。病理組織学的検査では 200 mg/kg 群の雌雄各 3 例で腎臓の尿細管拡張がみられたが、心臓に異常はみられなかった。いずれの群の生存例においても剖検及び器官重量に投薬の影響はみられなかった。

TAK-491 の 7 日齢投与開始群では、TAK-491 の 1000 mg/kg 群の雄 2 例で死亡又は食殺がみられ、体重は雌雄ともに対照群に比べ低値を示した。TAK-491 の 1000 mg/kg 群で肛門周囲の痂皮形成がみられたが、吸収されずに排泄された被験物質を母動物が舐めたためと推察された。病理組織学的検査では腎臓で 200 及び 1000 mg/kg 群の全例に尿細管拡張がみられ、200 mg/kg 群の雄 1 例に尿細管空胞化もみられた。いずれの群においても心臓に異常はみられず、200 mg/kg 群で実施した proliferating cell nuclear antigen（以下、PCNA）染色による心筋細胞の増殖率（左心室、右心室及び心室中隔の心筋細胞数全体に対する PCNA 陽性細胞数の割合）にも、対照群との間に差はみられなかった。剖検所見及び器官重量には投薬の影響はみられなかった。

エナラプリル群では投与開始日齢にかかわらず、ほぼ全例に尿細管の拡張及び空胞化がみられたが、心臓には変化はなかった。

以上より、0 日齢ラットでは TAK-491 の投薬各群、7 日齢ラットでは TAK-491 の 1000 mg/kg/日群に死亡、体重減少もしくは体重の低値がみられ、投薬各群に腎臓の組織学的変化がみられたことから、TAK-491 の無毒性量は 0 日齢及び 7 日齢ラット共に 200 mg/kg/日未満であった。また、0 日齢ラットにおける TAK-491 投与の心臓への影響は死亡により明確にできなかったが、7 日齢ラットの心臓に TAK-491 投与の影響は認められなかった。

2.6.6.6.1.3 0 日齢ラットにおける心臓への影響に関する用量設定試験（補遺）

：添付資料番号 4.2.3.5.4-3（参考）

TAK-491 の 0、20 及び 100 mg/kg/日を 0 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=5/性/群）に 7 日間経口投与し、その毒性及び心臓への影響を評価した。対照群には 0.05 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を投薬群と同様の方法で投与した。

いずれの群にも死亡例はなかった。20 mg/kg 群で体重の低値がみられたが、用量依存性は認められず、投薬起因ではないと判断された。投薬各群で心重量の低値がみられた。

腎臓及び心臓の病理組織学的検査では、腎臓に投薬各群のほぼ全例で尿細管拡張がみられ、20 mg/kg 群の雌雄各 1 例で尿細管空胞化がみられた。100 mg/kg 群で実施した心臓の PCNA

免疫染色では心筋細胞の増殖率（左心室、右心室及び心室中隔の心筋細胞数全体に対するPCNA 陽性細胞数の割合）に投薬の影響はみられなかった。

以上より、0 日齢ラットでは投薬各群に心重量の低値、腎臓の組織学的変化がみられ、TAK-491 の無毒性量は 20 mg/kg/日未満であった。また、TAK-491 は 0 日齢ラットに心重量の低値を惹起するが、心臓に病理組織学的異常はみられず、心筋細胞の増殖性にも影響を及ぼさないと判断した。

2.6.6.6.1.4 7 日齢ラットにおける 5 週間経口投与用量設定試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.4-4（参考）**

TAK-491/TAK-536 M-II の 0/0、20/2000、100/2000 及び 500/2000 mg/kg/日を 7 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=5/性/群）に 5 週間経口投与し、その毒性を評価した。対照群には 0.25 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を投薬群と同様の方法で投与した。

20/2000 mg/kg 群では雄 2 例が投与 7 及び 17 日後に死亡した。100/2000 mg/kg 群では雄 2 例及び雌 3 例に投与 2～7 日後の死亡または母動物による食殺がみられた。500/2000 mg/kg 群では雌雄各 5 例中 4 例に投与 1～6 日後の死亡又は母動物による食殺がみられ、雌の残り 1 例も投与 2 日に切迫剖検された。これらの途中死亡例のうち、20/2000 mg/kg 群の雄 1 例並びに 100/2000 及び 500/2000 mg/kg 群の雌各 1 例は剖検所見から投与過誤による死亡と判断された。投薬各群で主として投与 22-36 日に未吸収の被験物質の排泄と思われる白色便がみられ、体重増加量が低値を示した。投薬群の全動物で投与 5-7 日に肛門周囲の痂皮がみられたが、母動物が児の肛門及びその周囲を舐めたため生じた変化と推測された。

血液学的検査では 20/2000 及び 100/2000 mg/kg 群の雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値並びに雌で血小板数及び網状赤血球数の高値がみられた。血液生化学的検査では 20/2000 及び 100/2000 mg/kg 群の雌雄で尿素窒素の高値がみられた。これら血液学的及び血液生化学的パラメータの同様な変化は成熟ラットにおいてもみられており、TAK-536 の薬理作用による変化と考えられた。

剖検では投薬各群で腎臓の退色が、20/2000 及び 100/2000 mg/kg 群で水腎症がみられた。20/2000 及び 100/2000 mg/kg 群では雌雄とも心重量が低値又は低値傾向を示した。
100/2000 mg/kg 群では卵巣重量が低値を、下垂体重量が高値を示した。卵巣及び下垂体重量の変化の機作は不明であるが、これらの器官に病理組織学的な変化はみられていないことから毒性学的意義はないと判断した。

病理組織学的検査では対照群を含む各群の腎臓に腎盂拡張及び乳頭浮腫並びに尿細管拡張や間質の線維化を特徴とする腎症がみられたが、投薬群ではその程度が強かった。これらの変化は剖検でみられた水腎症に関連する変化と考えられた。投薬群では傍糸球体細胞の肥大及び小葉間動脈の中膜肥厚もみられた。

血漿中薬物濃度測定において TAK-491F は初回投与後には Cmax 及び AUC は群間に差はなく、反復投与後は検出されないか、検出限界付近の値を示した。TAK-536 及び TAK-536 M-II は Cmax 及び AUC ともに TAK-491 の投与量に伴って増加し、いずれも反復投与後は初回投与後に比べ低値を示した。TAK-536 M-I は初回投与後は Cmax 及び AUC 共に TAK-491 の投与量に伴って増加し、Cmax は反復投与後に初回投与後と比べ高値もしくは同等の値を示した。一方反復投与後の AUC は初回投与時と同等であった。

以上より、投薬各群に死亡、体重の低値、腎臓の組織学的変化がみられ、7 日齢ラットにおける TAK-491 及び TAK-536 M-II 併用投与時の無毒性量は 20/2000 mg/kg/日未満であった。

2.6.6.6.1.5 7 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-5（評価）、4.2.3.5.4-6（評価）

TAK-491/TAK-536 M-II の 0/0、5/2000 及び 20/2000 mg/kg/日を 7 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=12/性/群）に 13 週間経口投与し、その毒性を評価するとともに、20/2000 mg/kg 群には投薬終了後 4 週間の休薬群（n=12/性/群）を設けその回復性を評価した。対照群には 0.25 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロースを投薬群と同様に投与した。血漿中薬物濃度測定用の動物数が途中死亡により減少したため、本試験では初回投与後の血漿中薬物濃度を評価し、同様の条件で実施した血漿中濃度測定試験（4.2.3.5.4-6）において、投与 13 週後の血漿中薬物濃度を評価した。

対照群、5/2000 及び 20/2000 mg/kg のそれぞれ雄 1、3 及び 10 例並びに雌 3、4 及び 9 例が死亡又は切迫殺された。これらの動物の一般状態観察では、その多くで歩行異常、振戦、平伏、立毛、旋回、頭部振動及び後ずさりなどがみられた。生存動物では投薬各群で被験物質の排泄によると考えられる褐色便が投与期間中にみられ、投与 6-32 日（生後 12-38 日）には投与操作によって口部又は鼻部から漏出した投与液に由来すると考えられる白色物質が口部及び前肢に散見された。対照群でも死亡例が観察されたことから、死亡例の一部は投与過誤による死亡と推察されたが、5/2000 及び 20/2000 mg/kg 群の死亡頻度の増加は、投薬に関連すると考えられた。

投薬各群で主に投薬期間の早期に体重増加量及び摂餌量の低値がみられ、体重が低値を示した。

投薬による発育遅延に起因した変化として投薬各群で亀頭包皮分離の遅延がみられた。

血液学的検査では投薬各群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び網状赤血球数の低値並びに雄で平均赤血球血色素濃度及び平均赤血球血色素量の高値がみられた。血液生化学的検査では投薬各群の雌雄でアルブミン及び総蛋白の低値並びに尿素窒素及びクレアチニンの高値がみられ、雌で A/G 比の低値がみられた。

剖検では投薬各群の雌雄の腎臓で腎盂拡張及び表面粗造がみられた。器官重量では投薬各群の雌雄で心重量の低値がみられ、雄では肝重量の低値もみられた。病理組織学的検査では投薬各群の雌雄で腎臓の水腎症に関連する変化として、腎盂拡張、好塩基性尿細管や間質の線維化などで特徴づけられる腎症、リンパ球浸潤がみられ、さらに、小葉間動脈の中膜肥厚及び傍糸球体細胞肥大もみられた。また、20/2000 mg/kg 群の雄で心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚がみられた。

休薬期間中に 20/2000 mg/kg 群の雄 1 例が投薬終了 2 週後（生後 111 日）に死亡した。本例では回復期間中に歩行異常、振戦、うずくまり及び立毛がみられ、剖検では腎臓に腎盂拡張及び表面粗造がみられた。病理組織学的検査で死因は明らかではなかったが水腎症に起因していると推測された。休薬期間中の 20/2000 mg/kg 群の体重は対照群に比べて低値を示したものの、同群の体重増加量及び摂餌量は対照群とほぼ同等であり、投薬期間終了時の体重差に起因したものであった。

20/2000 mg/kg 群の投薬終了時にみられた器官重量の変化は 4 週間の休薬により回復したが、赤血球数の低値並びに雄の平均赤血球血色素量、平均赤血球容積及び網状赤血球数の高値が残存した。また、尿素窒素及びクレアチニンの高値並びに腎臓の病理組織学的変化は投薬期間終了時と同等であった一方、心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚が雌雄でみられ、雄 2 例では右心室壁の心筋変性がみられた。

投与初回（生後 7 日）の血漿中薬物濃度測定では、TAK-491F、TAK-536、TAK-536 M-I の Cmax 及び AUC は TAK-491 の投与量に伴って増加した。TAK-536 M-II は Cmax 及び AUC ともに投与群間でほぼ同等であった。投与 13 週（生後 97 日）の血漿中薬物濃度測定（4.2.3.5.4-6）では、TAK-491F は 20/2000 mg/kg 群の雄で投与 1 及び 4 時間後に最大 44 ng/mL が検出された以外、ほとんどの測定ポイントで検出限界以下であった。TAK-536 及び TAK-536 M-I の Cmax 及び AUC は TAK-491 の投与量に伴って増加した。TAK-536 M-II は、雌の AUC が TAK-491 の投与量に伴った増加を示した以外は Cmax 及び AUC ともに投与群間でほぼ同等であった。

以上より、投薬各群で死亡、体重の低値、貧血、心臓及び肝臓の重量低値並びに心臓及び腎臓の組織学的変化がみられ、7 日齢ラットにおける TAK-491 及び TAK-536 M-II 併用投与時の無毒性量は 5/2000 mg/kg/日未満であった。投薬期間にみられた所見の多くは回復／回復傾向を示したが、心臓及び腎臓の組織学的変化には回復性はみられなかった。

2.6.6.6.1.6 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与予備毒性試験及び 4 週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-7（参考）

TAK-491/TAK-536 M-II の 0/0、1/2000、10/2000 及び 100/2000 mg/kg/日を 14 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=6/性/群）に 2 週間経口投与して毒性を評価するとともに、投薬終了後 4 週間の休薬群（n=6/性/群）を設けその回復性を評価した。対照群には 0.5 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース液を同様に投与した。

100/2000 mg/kg 群の雄 1 例が自発運動量の低下、腹臥位、削痩及び顕著な体重減少を示し、投与 10 日目に死亡したが、剖検では異常がみられず死因は不明であった。生存例では白色便及び体重の低値が離乳後の投与期間に全投薬群でみられた。休薬期間中は休薬第 1 週の 100/2000 mg/kg 群の雄の体重を除き、対照群との差はみられず、回復性が示唆された。

剖検では死亡動物を含むいずれの動物にも異常はみられなかった。投薬期間終了時に投薬各群で腎及び心重量（1/2000 mg/kg 群では雄のみ）が低値を示し、休薬期間終了時には 10/2000 mg/kg 以上の群の雌の腎重量及び 100/2000 mg/kg 群の雌の心重量が高値を示した。

病理組織学的検査では腎臓の好塩基性尿細管が投与期間終了時の投薬各群でみられた。休薬期間後は投薬各群の雌に腎皮髄境界部鉱質沈着が、1/2000 及び 10/2000 mg/kg 群の雄に硝子円柱及び糸球体硝子滴が、10/2000 mg/kg 群の雄に糸球体基底膜肥厚がみられた。休薬期間終了時の好塩基性尿細管は対照群と同程度であり回復性があると考えられた。

以上より、1/2000 mg/kg/日から体重減少、心臓及び腎臓の重量低値、腎臓の組織学的変化などがみられ、14 日齢ラットにおける TAK-491 及び TAK-536 M-II 併用投与時の無毒性量は 1/2000 mg/kg/日未満であった。腎臓の好塩基性尿細管には回復性が認められたが、皮髄境界部鉱質沈着などの腎臓病理所見が 4 週間の休薬後に発現した。

2.6.6.6.1.7 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与予備毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-8（参考）

TAK-491 の 0、0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日並びに TAK-536 M-II の 200 及び 2000 mg/kg/日を 14 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=6/性/群）に 2 週間経口投与し、その毒性を評価した。対照群には 0.5 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース液を同様に投与した。

いずれの群にも死亡例はなかった。

TAK-491 の 1 mg/kg 群では投与 7 日（生後 21 日）に雌雄で軽度な摂餌量の低値がみられたが、体重の変化を伴わないことから毒性変化ではないと判断した。同群の雄では心重量の低値がみられ、全例で腎臓に好塩基性尿細管がみられた。0.01 及び 0.1 mg/kg 群に投薬の影響はみられなかった。

TAK-536 M-II の 2000 mg/kg 群で白色便がみられたが、吸収されなかった被験物質に起因した所見と考えられ、毒性所見ではないと判断した。その他、投薬に起因した変化はみられなかった。

血漿中薬物濃度測定では、TAK-491 投与群では TAK-536 の Cmax 及び AUC が初回投与（生後 14 日）及び最終投与（生後 27 日）のいずれも投与量比以上に増加した。また、TAK-536 M-II は 1 mg/kg 群の 1 例をのぞいて検出されなかった。TAK-536 M-II 投与群では、TAK-536 M-II の Cmax 及び AUC は初回投与及び最終投与のいずれも投与量に伴って増加したが、増加量は用量比より低かった。TAK-491 及び TAK-536 M-II 投与群のいずれにおいても、最終投与後では TAK-536 もしくは TAK-536 M-II の Cmax 及び AUC が初回投与後に比べて低値を示した。また、血漿中薬物濃度に性差は認められなかった。

以上より、TAK-491 の 1 mg/kg/日で心重量の低値及び腎臓の組織学的変化がみられたこと、TAK-536 M-II 投与群で毒性所見がみられなかったことから、14 日齢における TAK-491 の無毒性量は 0.1 mg/kg/日、TAK-536 M-II の無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.1.8 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-9（評価）

TAK-491 の 0、0.1、0.5 及び 10 mg/kg/日並びに TAK-536 M-II の 2000 mg/kg/日を 14 日齢の Crl:CD(SD)ラット（n=10/性/群）に 2 週間経口投与し、その毒性を評価した。また、対照群及び TAK-491 の 10 mg/kg 群については 4 週間の休薬群（n=10/性/群）を設定し、回復性を評価した。対照群には 0.5 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を同様に投与した。

いずれの群にも死亡例はなかった。一般状態観察では TAK-536 M-II 群に白色便がみられた一方、TAK-491 を投与したいずれの群においても投薬に起因する変化はなかった。TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の雌雄で体重及び摂餌量の低値がみられ、低体重は休薬期間の初期まで続いた。

血液学的検査では投与終了時に TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の雌で白血球数及びリンパ球数が低値を示した。TAK-491 の 10 mg/kg 群の雌雄でみられた赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値は TAK-536 の薬理作用に起因した変化と判断した。血液生化学的検査では投与終了時に TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の雌雄でクレアチニンが高値を示し、0.5 及び 10 mg/kg 群の雌並びに 10 mg/kg 群の雄で尿素窒素が高値を示した。雌では 0.5

及び 10 mg/kg 群の ALT が高値を、カルシウムが低値を示し、10 mg/kg 群の ALP が高値、総タンパクが低値を示した。尿素窒素及びクレアチニン以外の変化は軽度であったことから毒性学的な意義はないと判断した。骨長検査では、投与終了時の TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の頭殿長並びに 10 mg/kg 群の大腿骨及び上腕骨長（雄のみ）が対照群に比べて低値を示した。骨長の変化は投薬による発育遅延に関連した可能性が考えられた。器官重量では投与期間終了時に TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の雄で腎重量が低値を示した。0.5 及び 10 mg/kg 群の肝重量並びに 10 mg/kg 群の心重量が雌雄で低値を示したが、心臓及び肝臓には病理組織学的検査で異常がみられなかったことから毒性学的な意義はないと判断した。4 週間休薬後の血液学的検査、血液生化学的検査及び骨長に投薬に起因した変化はみられなかった。休薬後の雄動物で心臓及び肝重量の高値がみられたが、代償性の変化であり病理組織学的検査で異常がみられなかったことから毒性学的な意義はないと判断した。剖検では投与期間及び休薬期間終了時のいずれの群にも投薬に起因した変化はなかった。

病理組織学的検査では投与期間終了時に TAK-491 の 0.5 及び 10 mg/kg 群の雌雄で腎臓に好塩基性尿細管の増悪がみられ、10 mg/kg 群の雄 2 例では乳頭浮腫がみられた。好塩基性尿細管は 4 週間の休薬期間終了時には回復傾向を示した。一方、乳頭浮腫は、休薬後に投薬期間終了時に比べてその頻度が増加した。

血漿中薬物濃度測定では、TAK-491 投与群の全項目の Cmax 及び AUC が初回投与（生後 14 日）及び最終投与（生後 27 日）のいずれも投与量に依存して増加した。最終投与後では、TAK-491F が検出されず、TAK-536 M-I を除き Cmax 及び AUC のいずれも初回投与後に比べて低値を示した。また、血漿中薬物濃度に性差は認められなかった。

以上より、0.5 mg/kg/日からクレアチニン及び尿素窒素（雌）の高値、腎重量の低値並びに腎臓の組織学的変化がみられたことから、14 日齢ラットの TAK-491 の無毒性量は 0.1 mg/kg/日と判断した。腎臓の好塩基性尿細管には回復傾向がみられたが、乳頭浮腫に回復性はみられなかった。また、TAK-536 M-II は毒性を示さなかったことから、無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.1.9 21 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-10（評価）

TAK-491/TAK-536 M-II の 0/0、0.1/1000、0.5/1000 及び 10/1000 mg/kg/日を 21 日齢の Crl:CD(SD) ラットに 13 週間経口投与し、その毒性を評価した。また、対照群及び 10/1000 mg/kg/群については 4 週間の休薬期間を設定し、回復性を評価した。対照群には 0.5 w/v%クエン酸を含む 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を同様に投与した。

いずれの群にも死亡例はなかった。一般状態観察ではいずれの群においても投薬に起因する変化はなかった。10/1000 mg/kg 群の雌雄で体重及び摂餌量の低値がみられ、雄動物の低体重は休薬期間の初期まで続いた。

形態分化では投薬各群で亀頭包皮分離及び膣開口に投薬の影響はみられなかった。

血液学的検査では投与終了時に 10/1000 mg/kg 群の雌雄でみられた赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値は TAK-536 の薬理作用に起因した変化であり毒性学的な意義はないと判断した。同群の雌雄でみられたプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の低値については、変化が軽度であったことから毒性学的な意義はないと

判断した。4 週間休薬後の血液学的検査に投薬に起因した変化はみられなかった。血液生化学的検査では投与終了時に 10/1000 mg/kg 群の雌雄でクレアチニン及び尿素窒素が高値を示した。4 週間の休薬後、10/1000 mg/kg 群の雄動物で尿素窒素が高値を示したが、回復傾向がみられた。器官重量では投与期間終了時に 10/1000 mg/kg 群の雌雄で心重量が低値を示し、雌で腎重量が高値を示した。心重量の低値については正常血圧の動物でみられるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、ARB）のクラスエフェクトであり、病理組織学的変化を伴っていないことから毒性学的な意義はないと判断した。剖検では投与期間及び休薬期間終了時のいずれの群にも投薬に起因した変化はなかったが、休薬期間終了時の腎重量は雌雄で高値を示した。

病理組織学的検査では投与期間終了時に 10/1000 mg/kg 群の雌雄で腎臓に傍糸球体細胞の肥大、好塩基性尿細管及び単核細胞浸潤の増悪がみられた。いずれの所見も 4 週間の休薬期間終了時には回復傾向がみられた。

血漿中薬物濃度測定では、いずれの群でも TAK-491 はほとんど検出されなかった。TAK-536 及び TAK-536 M-I は初回及び最終投与のいずれも投与量に依存して増加したが、TAK-536 M-II は群間で差はみられなかった。13 週間投与後の血漿中薬物濃度は、初回投与時と比較して、10/1000 mg/kg 群の雌を除き TAK-536 の Cmax は大きく変化せず、AUC は全群で減少した。TAK-536 M-I は、Cmax 及び AUC とも初回投与時より増加し、TAK-536 M-II では減少した。また、血漿中薬物濃度に性差は認められなかった。

以上より、10/1000 mg/kg/日でクレアチニン及び尿素窒素の高値、腎重量の高値並びに腎臓の組織学的変化がみられたことから、生後 21 日齢ラットの TAK-491 及び TAK-536 M-II 併用投与時の無毒性量は 0.5/1000 mg/kg/日と判断した。腎重量の高値を除き 4 週間の休薬による回復傾向が認められた。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

該当なし。

2.6.6.9 考察及び結論

小児適用として申請を行うにあたり、幼若動物を用いた毒性試験を実施し、その毒性を評価した。投与開始日齢の違いによる致死量及び発現した毒性の成熟動物との比較、並びに標的器官でみられた毒性所見の小児への外挿性について以下のとおり総括する。

（1）致死量

TAK-491、TAK-536 M-II 又は TAK-491/ TAK-536 M-II を幼若ラットに反復投与した結果、以下の投与量で死亡例が認められた。

表 2.6.6-2　幼若ラットの反復投与毒性試験における死亡例の発生状況まとめ

試験の種類	試験系 投与開始日齢	投与量 (mg/kg/日)	死亡発生用量 (mg/kg/日) [死亡発生日 (投与日)]
1 週経口	ラット 0 及び 7 日齢	TAK-491: 生後 0 日: 200, 1000 生後 7 日: 200, 1000	TAK-491: 生後 0 日: 200, 1000 (Day 1-2) 生後 7 日: 1000 (Day 2)
1 週経口	ラット 0 日齢	TAK-491: 20, 100	死亡例なし
5 週経口	ラット 7 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 20/2000, 100/2000, 500/2000	20/2000 (Day 7-17) 100/2000 (Day 2-7) 500/2000 (Day 1-6)
13 週経口＋4 週回復	ラット 7 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 5/2000, 20/2000	5/2000 (Day 9-20) 20/2000 (Day 9-21)
2 週経口 ＋4 週回復	ラット 14 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 1/2000, 10/2000, 100/2000	100/2000 (Day 10)
2 週経口	ラット 14 日齢	TAK-491: 0.01、0.1、1 TAK-536 M-II: 200、2000	死亡例なし
2 週経口 ＋4 週回復	ラット 14 日齢	TAK-491: 0.1、0.5、10 TAK-536 M-II: 2000	死亡例なし
13 週経口＋4 週回復	ラット 21 日齢	TAK-491/TAK-536 M-II: 0.1/1000, 0.5/1000, 10/1000	死亡例なし

幼若ラットに TAK-491 を反復投与した結果、0 日齢のラットでは、7 日齢のラットに比較して、より低用量で死亡例の発生がみられた。また、TAK-491/TAK-536 M-II を 7 日齢のラットに反復投与した結果、TAK-491 の投与量依存的に死亡時期の早期化がみられ、14 日齢のラットに反復投与した場合と比較して、より早期かつ低用量において死亡例がみられた。TAK-491 あるいは TAK-536 M-II を 14 日齢のラットに投与した試験及び TAK-491/TAK-536 M-II を 21 日齢のラットに投与した試験では、死亡例は認められなかった。一方、成熟ラット（6 週齢）に TAK-491 を 4 週間反復投与した試験では 2000 mg/kg/日まで死亡はみられていない[1]。以上の結果から、TAK-491 投与に関連した死亡は、成熟ラットと比較して幼若ラットでより低用量で発現し、また、出生後のより早期に投与を開始することで増加すると考えられた。

ARB であるロサルタン[2]、バルサルタン[3]、カンデサルタン シレキセチル[4]、TAK-536[5] 又は TAK-491[1] をラット母動物の周産期・授乳期又は器官形成期・授乳期に投与すると生後の生存率の低下がみられることから、TAK-491 の幼若ラットを用いた反復投与毒性試験でみられた死亡は、ARB の薬理作用と関連した出生後のより早期の曝露に起因すると考えられた。

（2）成熟動物との比較

幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、心臓及び腎臓に種々の器質的な変化が認められた。7 日齢ラット 13 週間試験（TAK-491/TAK-536 M-II: 0/0, 5/2000, 20/2000 mg/kg/日）では、20/2000 mg/kg で心臓において壁内冠状動脈の中膜肥厚、5/2000 mg/kg 以上で腎臓において腎盂拡張、腎症、リンパ球浸潤、小葉間動脈の中膜肥厚、並びに傍糸球体細胞肥大、14 日齢ラット 2 週間試験（TAK-491: 0, 0.1, 0.5, 10; TAK-536 M-II: 2000 mg/kg/日）では、0.5 mg/kg 以上で腎臓において好塩基性尿細管、10 mg/kg で乳頭浮腫、21 日齢ラット 13 週間試験（TAK-491/TAK-536 M-II: 0, 0.1/1000, 0.5/1000, 10/1000 mg/kg/日）では、10/1000 mg/kg で腎臓において傍糸球体細胞肥大、好塩基性尿細管、及び単核細胞浸潤がみられた。

成熟ラット（投与開始週齢：6 週齢）を用いた TAK-536 の反復経口投与毒性試験（4、13 及び 26 週間）において、病理組織学的変化のみられた標的器官は、腎臓（好塩基性尿細管、傍糸球体細胞肥大、小葉間動脈肥厚、尿細管上皮色素沈着あるいは単核細胞浸潤）、副腎（球状帯細胞萎縮）及び胃（腺胃粘膜びらん）であった。また、病理組織学的変化を伴わない心臓重量の低値がみられていた。これらの変化は他の ARB やアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、ACE 阻害薬）でも報告されていることから[6][7]、ARB のクラスエフェクトであると考えられている。

以上より、ラットを用いた反復投与毒性試験において、幼若ラット及び成熟ラットともに、腎臓を標的器官としており、その所見は類似していた。一方、幼若ラットでは、病理所見を伴った心臓への影響が発現し、胃あるいは副腎では、明らかな所見は認められなかった。

（3）標的器官でみられた毒性所見の小児への外挿性

7 日齢ラット 13 週間試験において、心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚及び右心室壁の心筋変性（20/2000 mg/kg 群）が認められた。しかしながら、これらの心臓における病理組織学的変化は、14 あるいは 21 日齢から投与を開始した試験、さらには成熟ラットを用いた 4、13 及び 26 週間試験では認められないことから、出生後のごく早期に投与を開始した場合にのみ認められる変化であると考えられた。ラットでは生後 3 週齢までは心臓の構造的・機能的発達が活発な時期であり[8]、未発達な心臓において TAK-536 に対する感受性が高かったと推察される。一方、ヒトの心血管系は、離乳までが機能的成熟の活発な時期とされていることから[9]、7 日齢ラットへの 13 週間投与で認められた心臓所見が、2 歳以上の小児集団への投与において発現する懸念は低いと考えられた。

7、14 あるいは 21 日齢から投与を開始したいずれの幼若ラット毒性試験においても、腎臓に種々の器質的変化が認められた。傍糸球体細胞肥大、小葉間動脈の中膜肥厚、好塩基性尿細管及びリンパ球／単核細胞浸潤は、成熟ラットにおける TAK-536 投与でもみられる変化であり、ARB 及び ACE 阻害薬で報告されている薬理作用に起因した腎臓における血行動態の変化あるいはそれに伴う虚血による所見と考えられる[7]。また、ARB の薬理作用に起因して幼若ラットで水腎症が発現し、その程度はより生後早期の投与で増悪することが知られているが[10]、腎盂拡張、乳頭浮腫並びに好塩基性尿細管、尿細管拡張及び間質の線維化を含む尿細管の変化で特徴づけられる腎症は、水腎症に関連した変化と考えられた。

表 2.6.6-3 に示すように、幼若ラットを用いた試験では、投与開始日齢によって病理組織学的評価における腎臓の器質的変化及びその回復性に差が認められ、より若齢のラットでは、ARB の薬理作用による腎臓への影響が強く発現し、腎臓における所見が増悪すると考えられた。

表 2.6.6-3　幼若ラットの毒性試験における腎臓の病理所見の比較

毒性試験	7 日齢ラット 13 週間試験 （回復期間：4 週）	14 日齢ラット 2 週間試験 （回復期間：4 週）	21 日齢ラット 13 週間試験 （回復期間：4 週）
病理所見	TAK-491/TAK-536 M-II ≥ 5/2000 mg/kg 好塩基性尿細管 傍糸球体細胞肥大 小葉間動脈の中膜肥厚 リンパ球浸潤 間質線維化 腎盂拡張	TAK-491 ≥ 0.5 mg/kg 好塩基性尿細管 10 mg/kg 乳頭浮腫	TAK-491/TAK-536 M-II 10/1000 mg/kg 好塩基性尿細管 傍糸球体細胞肥大 単核細胞浸潤
回復性	いずれの所見も回復性なし	好塩基性尿細管：回復性あり 乳頭浮腫：回復性なし	いずれの所見も回復傾向あり

ラットではネフロンの形成が生後 11 日に完了し、尿細管の分化が離乳（生後約 21 日）まで、尿細管の形態学的発達が生後 28 日まで、機能的成熟（糸球体濾過率）が生後 42 日まで継続するとされている[11][12]。14 日齢以下の日齢から投与を開始することで、成熟ラットの毒性試験では認められなかった水腎症に関連する腎症あるいは回復性を示さない乳頭浮腫を誘発したことから、TAK-536 による腎臓への影響を軽減するためには、腎臓の形態学的及び機能的な成熟が必要と考えられる。一方、21 日齢から投与を開始したラットでは、成熟ラットでみられた所見と類似の所見のみが認められ、それらの所見に回復傾向が認められたことから、ある程度腎臓が成熟した状態で投与を開始した場合は、成熟動物と同等の腎臓への影響に留まると考えられた。ヒトの腎臓の構造的な発達は生後 52 週までに、機能的な発達は生後 104 週までに終了するとされていることから[11]、2 歳以上の小児集団への投与において、7 あるいは 14 日齢ラットへの投与で認められた腎臓所見の増悪が発現する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] NDA application number: 200796Orig1s000. Center for Drug Evaluation and Research. 2010. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/200796Orig1s000PharmR.pdf

[2] Spense SG, Cukierski MA, Manson JM, Robertson RT, Eydelloth RS. Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of the AT1-selective anigotensin II receptor antagonist losartan in rats. Teratology. 1995;51:383-97.

[3] NDA application number: 21-283/S-024. Center for Drug Evaluation and Research. 2007. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021283Orig1s024.pdf

[4] カンデサルタン シレキセチル及びブロプレス®錠 製造承認申請書添付資料概要. ヘ-5

[5] アジルバ錠 製造販売承認申請資料概要. CTD 2.6.6.6

[6] Friberg P, Sundelin B, Bohman SO, Bobik A, Nilsson H, Wickman A, Gustafsson H, Petersen J, Adams MA. Renin-angiotensin system in neonatal rats: induction of a renal abnormality in response to ACE inhibition or angiotensin II antagonism. Kidney Int. 1994;45(2):485-92.

[7] Chen Y, Lasaitiene D, Friberg P. The renin-angiotensin system in kidney development. Acta Physiol Scand. 2004;181(4):529-35.

[8] Hew KW and Keller KA. Postnatal anatomical and functional development of the heart: a species comparison. Birth Defects Research. (part B), 2003;68:309-320.

[9] International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline 11 (step 4) adopted 4 April 2020. Nonclinical safety tesing in support of development of paediatric pharmaceuticals.

[10] Ishimura Y, Chatani F, Sato S. Characterization of hydronephrosis in neonatal rats from dams receiving candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II type 1 receptor antagonist. Int J Toxicol. 1999;18:369–378.

[11] Frazier KS. Species differences in renal development and associated developmental nephrotoxicity. Birth Defects Research. 2017;109:1243–1256.

[12] Zoetis T and Hurtt ME. Species comparison of anatomical and functional renal development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:111-20.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験（新生児を用いた試験）：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験（新生児を用いた試験）：一覧表 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 4
2.6.7.4 毒性試験（新生児を用いた試験）：使用ロットの一覧 12
2.6.7.5 単回投与毒性試験 14
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 14
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 14
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 14
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 14
2.6.7.10 がん原性試験 14
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 14
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 14
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 14
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 15
2.6.7.15 新生児を用いた試験 16
2.6.7.15.1 新生児を用いた試験: 重要な試験以外の試験 16
2.6.7.15.2 新生児を用いた試験: 重要な試験 19
2.6.7.16 局所刺激性試験 32
2.6.7.17 その他の毒性試験 32

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験（新生児を用いた試験）：一覧表

毒性試験の一覧表　　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

試験種類	動物種/ 系統/投与開始日齢	投与経路/ 媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	GLP	試験施設	ドキュメント番号	添付資料 番号	区分
単回投与	ラット/SD/0 及び 7 日齢	強制経口 /MC+CA	単回	TAK-491: 0 日齢: 20, 100 7 日齢: 100, 500	非適	武田薬品工業, 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-1	参考
反復投与	ラット/SD/0 及び 7 日齢	強制経口 /MC+CA	1 週	TAK-491: 0 日齢: 200, 1000 7 日齢: 200, 1000	非適	武田薬品工業, 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-2	参考
	ラット/SD/0 日齢	強制経口 /MC+CA	1 週	TAK-491: 20, 100	非適	武田薬品工業, 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-3	参考
	ラット/SD/7 日齢	強制経口 /MC+CA	5 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 20/2000, 100/2000, 500/2000	非適	武田薬品工業, 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-4	参考
	ラット/SD/7 日齢	強制経口 /MC+CA	13 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 5/2000, 20/2000	適	[redacted], 米国	[redacted]	4.2.3.5.4-5, 6	評価
	ラット/SD/14 日齢	強制経口 /MC+CA	2 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 1/2000, 10/2000, 100/2000	非適	[redacted], 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-7	参考
	ラット/SD/14 日齢	強制経口 /MC+CA	2 週	TAK-491: 0.01、0.1、1 TAK-536 M-II: 200, 2000	非適	[redacted], 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-8	参考
	ラット/SD/14 日齢	強制経口 /MC+CA	2 週	TAK-491: 0.1, 0.5, 10 TAK-536 M-II: 2000	適	[redacted], 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-9	評価
	ラット/SD/21 日齢	強制経口 /MC+CA	13 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 0.1/1000, 0.5/1000, 10/1000	適	[redacted], 日本	[redacted]	4.2.3.5.4-10	評価

SD：Sprague-Dawley、MC：0.5% (w/v) メチルセルロース溶液、CA：0.05%-0.5% (w/v) クエン酸
(a) 反復投与試験での下線は無毒性量を示す。

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験（新生児を用いた試験）：一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

試験種類	動物種/系統/投与開始日齢	投与経路/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP	ドキュメント番号	添付資料番号
単回投与	ラット/SD/0 及び 7 日齢	強制経口/MC+CA	単回	TAK-491: 0 日齢: 20, 100, 7 日齢: 100, 500	非適	[redacted]	4.2.3.5.4-1
反復投与	ラット/SD/7 日齢	強制経口/MC+CA	5 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 20/2000, 100/2000, 500/2000	非適	[redacted]	4.2.3.5.4-4
	ラット/SD/7 日齢	強制経口/MC+CA	13 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 5/2000, 20/2000	適	[redacted], [redacted], [redacted]	4.2.3.5.4-5, 6
	ラット/SD/14 日齢	強制経口/MC+CA	2 週	TAK-491: 0.01, 0.1, 1 TAK-536 M-II: 200,2000	非適	[redacted]	4.2.3.5.4-8
	ラット/SD/14 日齢	強制経口/MC+CA	2 週	TAK-491: 0.1, 0.5, 10 TAK-536 M-II: 2000	適	[redacted]	4.2.3.5.4-9
	ラット/SD/21 日齢	強制経口/MC+CA	13 週	TAK-491/TAK-536 M-II: 0.1/1000, 0.5/1000, 10/1000	適	[redacted]	4.2.3.5.4-10

SD：Sprague-Dawley、MC：0.5% (w/v) メチルセルロース溶液、CA：0.05%-0.5% (w/v) クエン酸

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

2.6.7.3A トキシコキネティクス試験（新生児を用いた試験）：成績の一覧表 AUC (ng·hr/mL)

TAK-536 関連パラメータ（定常状態での AUC）　　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人 男子 (ng·hr/mL)
TAK-491F AUC (ng·hr/mL)											
0	200					ND (d)	ND (d)			20	ND (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	ND (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					0 (e)	0 (e)				
0.1	1000							0 (f)	0 (f)		
0.5	0					0 (e)	0 (e)				
0.5	1000							0 (f)	0 (f)		
1	0					ND (d)	ND (d)				
5	2000			0 (c)	0 (c)						
10	0					0 (e)	0 (e)				
10	1000							0 (f)	0 (f)		
20	0	4732 (a)	6019 (a)								
20	2000			0 (b)	0 (b)						
20	2000			17 (c)	0 (c)						
100	0	7676 (a)	9015 (a)	2268 (a)	2604 (a)						
100	2000			136 (b)	0 (b)						
500	0			3583 (a)	1816 (a)						
500	2000			0 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 A トキシコキネティクス試験：　TAK-536 関連パラメータ（定常状態での AUC）　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人 男子 (ng·hr/mL)
					TAK-536 AUC (ng·hr/mL)						
0	200					ND (d)	ND (d)			20	16395 (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	32874 (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					571 (d)	717 (d)				
0.1	0					1040 (e)	1052 (e)				
0.1	1000							1731 (f)	1391 (f)		
0.5	0					7740 (e)	5819 (e)				
0.5	1000							10123 (f)	10699 (f)		
1	0					7811 (d)	7632 (d)				
5	2000			177127 (c)	130083 (c)						
10	0					232761 (e)	266723 (e)				
10	1000							236127 (f)	274345 (f)		
20	0	474695 (a)	516209 (a)								
20	2000			667850 (b)	657982 (b)						
20	2000			634694 (c)	524925 (c)						
100	0	1503193 (a)	1742784 (a)	1679728 (a)	2002659 (a)						
100	2000			1325782 (b)	1017655 (b)						
500	0			4047149 (a)	4176606 (a)						
500	2000			1805928 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 A トキシコキネティクス試験：　TAK-536 関連パラメータ（定常状態での AUC）　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	**TAK-536 M-II**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**投与量 (mg/日)**	**健康成人 男子 (ng·hr/mL)**
TAK-536 M-I AUC (ng·hr/mL)											
0	200					ND (d)	ND (d)			20	482 (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	1254 (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					2 (e)	53 (e)				
0.1	1000							27 (f)	14 (f)		
0.5	0					317 (e)	339 (e)				
0.5	1000							447 (f)	302 (f)		
1	0					ND (d)	ND (d)				
5	2000			4797 (c)	5092 (c)						
10	0					3876 (e)	6152 (e)				
10	1000							6665 (f)	8842 (f)		
20	0	24444 (a)	27038 (a)								
20	2000			7152 (b)	8396 (b)						
20	2000			31507 (c)	55515 (c)						
100	0	43686 (a)	38523 (a)	29274 (a)	37754 (a)						
100	2000			17037 (b)	8557 (b)						
500	0			44017 (a)	43232 (a)						
500	2000			62177 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 A トキシコキネティクス試験：　TAK-536 関連パラメータ（定常状態での AUC）　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人 男子 (ng·hr/mL)
					TAK-536 M-II AUC (ng·hr/mL)						
0	200					51758 (d)	27141 (d)			20	10289 (g)
0	2000					134802 (d)	93439 (d)			40	21815 (g)
0	2000					238930 (e)	152110 (e)				
0.01	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					0 (e)	0 (e)				
0.1	1000							65669 (f)	40080 (f)		
0.5	0					0 (e)	0 (e)				
0.5	1000							61989 (f)	52008 (f)		
1	0					2 (d)	0 (d)				
5	2000			148442 (c)	95393 (c)						
10	0					402 (e)	506 (e)				
10	1000							63824 (f)	59447 (f)		
20	0	677 (a)	616 (a)								
20	2000			586190 (b)	349748 (b)						
20	2000			175286 (c)	187498 (c)						
100	0	2727 (a)	3048 (a)	2333 (a)	3225 (a)						
100	2000			708259 (b)	516962 (b)						
500	0			7980 (a)	7272 (a)						
500	2000			530763 (b)	ND (b)						

AUC(0-24) ：0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、ND：該当データなし、NC：算出せず
(a) [redacted]: 0 及び 7 日齢 SD ラット・強制経口単回
(b) [redacted]: 7 日齢 SD ラット・強制経口 5 週
(c) [redacted]: 7 日齢 SD ラット・強制経口 13 週
(d) [redacted]: 14 日齢 SD ラット・強制経口 2 週
(e) [redacted]: 14 日齢 SD ラット・強制経口 2 週
(f) [redacted]: 21 日齢 SD ラット・強制経口 13 週
(g) 第 I 相反復投与試験 CPH-002 において 20 mg 及び 40 mg、7 日間反復投与時の AUC(0-tau)

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験（新生児を用いた試験）：成績の一覧表 Cmax (ng/mL)

TAK-536関連パラメータ（定常状態でのCmax）　　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人男子 (ng/mL)
					TAK-491F Cmax (ng/mL)						
0	200					ND (d)	ND (d)			20	ND (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	ND (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					0 (e)	0 (e)				
0.1	1000							0 (f)	0 (f)		
0.5	0					0 (e)	0 (e)				
0.5	1000							0 (f)	0 (f)		
1	0					ND (d)	ND (d)				
5	2000			0 (c)	0 (c)						
10	0					0 (e)	0 (e)				
10	1000							0 (f)	0 (f)		
20	0	1120 (a)	1204 (a)								
20	2000			0 (b)	0 (b)						
20	2000			15 (c)	0 (c)						
100	0	2393 (a)	3308 (a)	1627 (a)	2631 (a)						
100	2000			16 (b)	0 (b)						
500	0			5108 (a)	1699 (a)						
500	2000			0 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 B トキシコキネティクス試験： TAK-536 関連パラメータ（定常状態での Cmax） 被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人 男子 (ng/mL)
					TAK-536 Cmax (ng/mL)						
0	200					ND (d)	ND (d)			20	2317 (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	4666 (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					41 (d)	46 (d)				
0.1	0					71 (e)	73 (e)				
0.1	1000							133 (f)	114 (f)		
0.5	0					512 (e)	433 (e)				
0.5	1000							908 (f)	1152 (f)		
1	0					659 (d)	694 (d)				
5	2000			22891 (c)	21925 (c)						
10	0					25954 (e)	26478 (e)				
10	1000							35471 (f)	56944 (f)		
20	0	23090 (a)	24573 (a)								
20	2000			67567 (b)	74581 (b)						
20	2000			87422 (c)	105679 (c)						
100	0	83988 (a)	94671 (a)	108635 (a)	120002 (a)						
100	2000			120504 (b)	111388 (b)						
500	0			233815 (a)	231882 (a)						
500	2000			181757 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 B トキシコキネティクス試験： TAK-536関連パラメータ（定常状態でのCmax） 被験物質：TAK-491及びTAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	TAK-536 M-II	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	投与量 (mg/日)	健康成人 男子 (ng/mL)
					TAK-536 M-I Cmax (ng/mL)						
0	200					ND (d)	ND (d)			20	72 (g)
0	2000					ND (d)	ND (d)			40	175 (g)
0	2000					ND (e)	ND (e)				
0.01	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					ND (d)	ND (d)				
0.1	0					2 (e)	6 (e)				
0.1	1000							7 (f)	5 (f)		
0.5	0					40 (e)	25 (e)				
0.5	1000							55 (f)	54 (f)		
1	0					ND (d)	ND (d)				
5	2000			1206 (c)	740 (c)						
10	0					918 (e)	719 (e)				
10	1000							1617 (f)	2199 (f)		
20	0	1429 (a)	1576 (a)								
20	2000			959 (b)	2614 (b)						
20	2000			2888 (c)	9154 (c)						
100	0	3354 (a)	2707 (a)	1942 (a)	2247 (a)						
100	2000			1486 (b)	1176 (b)						
500	0			3082 (a)	2559 (a)						
500	2000			9729 (b)	ND (b)						

2.6.7.3 B トキシコキネティクス試験： TAK-536 関連パラメータ（定常状態での Cmax） 被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II
成績の一覧表（続き）

投与量 (mg/kg/日)		ラット, 0 日齢		ラット, 7 日齢		ラット, 14 日齢		ラット, 21 日齢		ヒト	
TAK-491	**TAK-536 M-II**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**投与量 (mg/日)**	**健康成人 男子 (ng/mL)**
					TAK-536 M-II Cmax (ng/mL)						
0	200					8127 (d)	4942 (d)			20	680 (g)
0	2000					17079 (d)	15351 (d)			40	1440 (g)
0	2000					25673 (e)	20042 (e)				
0.01	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					0 (d)	0 (d)				
0.1	0					0 (e)	0 (e)				
0.1	1000							6493 (f)	7085 (f)		
0.5	0					0 (e)	0 (e)				
0.5	1000							6141 (f)	8861 (f)		
1	0					NC (d)	0 (d)				
5	2000			17592 (c)	19137 (c)						
10	0					51 (e)	49 (e)				
10	1000							8143 (f)	9915 (f)		
20	0	36 (a)	31 (a)								
20	2000			42660 (b)	29382 (b)						
20	2000			21104 (c)	21664 (c)						
100	0	151 (a)	191 (a)	146 (a)	199 (a)						
100	2000			49926 (b)	40200 (b)						
500	0			464 (a)	480 (a)						
500	2000			39894 (b)	ND (b)						

Cmax：最高血漿中濃度、ND：該当データなし、NC：算出せず
(a) [redacted]: 0 及び 7 日齢 SD ラット・強制経口単回
(b) [redacted]: 7 日齢 SD ラット・強制経口 5 週
(c) [redacted]: 7 日齢 SD ラット・強制経口 13 週
(d) [redacted]: 14 日齢 SD ラット・強制経口 2 週
(e) [redacted]: 14 日齢 SD ラット・強制経口 2 週
(f) [redacted]: 21 日齢 SD ラット・強制経口 13 週
(g) 第 I 相反復投与試験 CPH-002 において 20 mg 及び 40 mg、7 日間反復投与時の Cmax

2.6.7.4 毒性試験（新生児を用いた試験）：使用ロットの一覧

使用ロット　　被験物質：TAK-491

TAK-491 ロット番号		含量（%）	類縁物質（%） 総量	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-6	U-7	その他	試験種類	ドキュメント番号	添付資料番号
[redacted]	(a)											0 及び 7 日齢ラット・強制経口単回	[redacted]	4.2.3.5.4-1
	(a)											0 及び 7 日齢ラット・強制経口 7 日	[redacted]	4.2.3.5.4-2
	(a)											0 及び 7 日齢ラット・強制経口 7 日	[redacted]	4.2.3.5.4-3
	(a)											7 日齢ラット・強制経口 5 週	[redacted]	4.2.3.5.4-4
[redacted]	(b)	100.2	0.41	<0.02	0.32	<0.02	0.02	<0.02	0.05	<0.02	0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-5
	(c)	100.1	0.40	<0.02	0.31	<0.02	0.02	<0.02	0.05	<0.02	0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-5
	(b)	100.2	0.41	<0.02	0.32	<0.02	0.02	<0.02	0.05	<0.02	0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-6
	(d)	98.9	0.35	<0.02	0.28	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-6
[redacted]	(e)	99.5	0.51	<0.02	0.41	0.02	0.03	<0.02	0.03	<0.02	0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-7
	(e)	99.5	0.51	<0.02	0.41	0.02	0.03	<0.02	0.03	<0.02	0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-8
	(f)	99.1	0.49	<0.02	0.40	0.02	0.03	<0.02	0.03	<0.02	0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-9
	(g)	99.0	0.5	ND	0.40	0.02	ND	ND	0.03	ND	0.05	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-9
[redacted]	(h)	99.5	0.3	ND	0.23	0.00	ND	ND	0.00	ND	0.02	21 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-10

ND：該当データなし

(a) 分析証明書なし

(b) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(c) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(d) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(e) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(f) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(g) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(h) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.6.7.4 毒性試験（新生児を用いた試験）：　　使用ロット　　被験物質：TAK-536 M-II

使用ロットの一覧（続き）

TAK-536 M-II ロット番号	含量（%）	類縁物質（%） 総量	試験種類	ドキュメント番号	添付資料番号
[redacted] (a)			7 日齢ラット・強制経口 5 週	[redacted]	4.2.3.5.4-4
[redacted] (b)	99.6	<0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-5
(c)	99.6	<0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-5
[redacted] (d)	99.5	<0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-6
(e)	99.6	<0.02	7 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-6
(f)	99.6	<0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-7
(f)	99.6	<0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-8
(g)	99.4	<0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-9
(h)	99.6	<0.02	14 日齢ラット・強制経口 2 週	[redacted]	4.2.3.5.4-9
(i)	99.7	<0.02	21 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-10
(j)	99.4	<0.02	21 日齢ラット・強制経口 13 週	[redacted]	4.2.3.5.4-10

(a) 分析証明書なし
(b) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(c) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(d) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(e) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(f) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(g) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(h) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(i) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
(j) 分析証明書発行日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

該当なし。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験: 重要な試験以外の試験

被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

動物種/系統/投与開始日齢	投与経路/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見 (a)	試験番号ドキュメント番号	添付資料番号
ラット/SD/ 0 及び 7 日齢	強制経口投与 /0.47% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC	単回	TAK-491: 0 日齢: 20, 100 7 日齢: 100, 500	0 日齢: 雌雄各 54 匹/群 (b) 7 日齢: 雌雄各 18 匹/群	**0 日齢** 最大非致死量: 100 mg/kg/日以上 **7 日齢** 最大非致死量: 500 mg/kg/日以上	[redacted]	4.2.3.5.4-1
ラット/ SD/ 0 及び 7 日齢	強制経口投与 /0.25% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC	7 日	0 日齢: TAK-491: 0, 200, 1000 エナラプリル: 100 7 日齢: TAK-491: 0, 200, 1000 エナラプリル: 100	雌雄各 5 匹/群	**0 日齢** TAK-491: 200 mg/kg/日: 死亡（2M, 1F）、体重の低値、腎臓に尿細管拡張。 1000 mg/kg/日: 死亡（5M, 5F）、体重減少（M）もしくは体重の低値（F）。 エナラプリル: 100 mg/kg/日: 死亡 （1M）、腎臓に尿細管拡張及び尿細管空胞化。 **7 日齢** TAK-491: 200 mg/kg/日: 腎臓に尿細管拡張及び尿細管空胞化。 1000 mg/kg/日: 死亡（2M）、体重の低値、腎臓に尿細管拡張。 エナラプリル: 100 mg/kg/日: 腎臓に尿細管拡張及び尿細管空胞化。 無毒性量: <200 mg/kg/日(TAK-491)	[redacted]	4.2.3.5.4-2
ラット/ SD/ 0 日齢	強制経口投与 /0.05% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC	7 日	TAK-491: 0, 20, 100	雌雄各 5 匹/群	**0 日齢** TAK-491: 20 mg/kg/日: ↓心重量、腎臓に尿細管拡張及び尿細管空胞化。 100 mg/kg/日: ↓心重量、腎臓に尿細管拡張。 無毒性量: <20 mg/kg/日 (TAK-491)	[redacted]	4.2.3.5.4-3

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験: 重要な試験以外の試験（続き）　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

動物種/系統/投与開始日齢	投与経路/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見 (a)	試験番号ドキュメント番号	添付資料番号
ラット/ SD/7 日齢	強制経口投与 /0.25% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC	5 週	TAK-491/ TAK 536 M-II: 0/0, 20/2000, 100/2000, 500/2000	雌雄各 5 匹/群	**7 日齢** TAK-491/TAK 536 M-II: 20/2000 mg/kg/日以上: 死亡（20/2000 [2M (d)], 100/2000 [2M, 3F (c)], 500/2000 mg/kg/日[4M, 5F (c)]）、肛門周囲の痂皮、白色便、体重増加量の低値、腎臓退色、水腎症（100/2000 mg/kg 群の雌を除く)、腎盂拡張、腎症、腎臓に乳頭浮腫、傍糸球体細胞肥大、小葉間動脈の中膜肥厚。 20/2000 及び 100/2000 mg/kg/日(d): ↓赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、↑網状赤血球数、血小板数（100/2000 mg/kg 群の雄を除く)、↑尿素窒素、↓心重量。 無毒性量: <20/2000 mg/kg/日 (TAK-491/TAK 536 M-II)	[redacted]	4.2.3.5.4-4
ラット/ SD/ 14 日齢	強制経口投与 /0.5% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC (e)	2 週+4 週休薬	TAK-491/ TAK 536 M-II: 0/0, 1/2000, 10/2000, 100/2000	雌雄各 6 匹/群	**14 日齢 (投薬期間)** TAK-491/TAK 536 M-II: 1/2000 mg/kg/日以上: 白色便、体重の低値、↓心重量（1/2000 mg/kg 群の雌を除く）、↓腎重量、腎臓に好塩基性尿細管。 100/2000 mg/kg/日: 死亡（1M）、↓自発運動 (e)、腹臥位(e)、削痩 (e)。 **14 日齢 (休薬期間)** TAK-491/TAK 536 M-II: 1/2000 mg/kg/日以上: 腎臓に皮髄境界部鉱質沈着（F）。 1/2000 及び 10/2000 mg/kg/日: 腎臓に硝子円柱（M）、糸球体硝子滴沈着（M）。 10/2000 mg/kg/日: 腎臓に糸球体基底膜肥厚（M）。 ≥10/2000 mg/kg/日: ↑腎重量（F）。 100/2000 mg/kg/日: ↑心重量（F）。 無毒性量: <1/2000 mg/kg/日 (TAK-491/TAK 536 M-II)	[redacted]	4.2.3.5.4-7

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験: 重要な試験以外の試験（続き）　　被験物質：TAK-491 及び TAK-536 M-II

動物種/系統/投与開始日齢	投与経路/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見 (a)	試験番号 ドキュメント番号	添付資料番号
ラット/SD/14 日齢	強制経口投与 /0.5% [w/v] CA 含有 0.5% [w/v] MC	2 週	TAK-491: 0, 0.01, 0.1, 1 TAK-536 M-II: 200, 2000	雌雄各 6 匹/群	**14 日齢** TAK-491: 1 mg/kg/日: ↓摂餌量、↓心重量、腎臓に好塩基性尿細管。 無毒性量: 0.1 mg/kg/日 (TAK-491) TAK-536 M-II: 特記すべき所見なし。 無毒性量: 2000 mg/kg/日 (TAK-536 M-II)	[redacted]	4.2.3.5.4-8

SD：Sprague-Dawley、MC：メチルセルロース溶液、CA：クエン酸、↓：低値、↑：高値、F：雌、M：雄

(a) 雌雄でみられた所見。

(b) 3 匹の児の血液をプールし 1 サンプルとした。

(c) 投与過誤による死亡動物 1 例を含む。

(d) 死亡数が多かったため、500/2000 mg/kg/日群では血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量測定を実施しなかった。

(e) 生後 24 日に死亡した雄動物 1 例で観察された所見。

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験: 重要な試験

2.6.7.15.2A 7 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験

報告書の題名: A 13-Week Oral (Gavage) Repeat Dose Toxicity Study for the Effects of TAK-491 and TAK-536 M-II (Double Combination) on Heart Development and Toxicokinetics in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period

被験物質: TAK-491 及び TAK-536 M-II

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)

投与期間: 13 週

ドキュメント番号: [redacted], [redacted], [redacted]

投薬開始日齢: 7 日齢

休薬期間: 4 週

添付資料番号: 4.2.3.5.4-5, 4.2.3.5.4-6

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法: 強制経口投与

溶媒/投与形態: 0.25% (w/v) クエン酸含有 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

GLP 適用: 適

特記事項: 97 日齢のトキシコキネティクスは [redacted] 及び [redacted] で評価した

無毒性量: <5/2000 mg/kg (TAK-491/TAK-536 M-II)

投与量 (mg/kg/日) (a)	**0/0 (Control)**		**5/2000**		**20/2000**	
動物数	**雄:24**	**雌:24**	**雄:12**	**雌:13 (b)**	**雄:24**	**雌:24**
トキシコキネティクス (n=3)						
TAK-491F AUC(0-24) (ng·hr/mL)						
7 日齢	NA	NA	179	188	584	644
97 日齢 (c)	NA	NA	0	0	17	0
TAK-536 AUC(0-24) (ng·hr/mL)						
7 日齢	NA	NA	207595	209282	686398	735536
97 日齢 (c)	NA	NA	177127	130083	634694	524925
TAK-536 M-I AUC(0-24) (ng·hr/mL)						
7 日齢	NA	NA	6248	5989	19312	19044
97 日齢 (c)	NA	NA	4797	5092	31507	55515
TAK-536 M-II AUC(0-24) (ng·hr/mL)						
7 日齢	NA	NA	1569687	1486630	1464769	1350361
97 日齢 (c)	NA	NA	148442	95393	175286	187498
特記すべき所見						
死亡あるいは瀕死動物数	1	3	3	4	10	9
体重 (%) (d)						
25 日齢	74.4 g	68.6 g	-23**	-20**	-27**	-27**
97 日齢	557.4 g	290.3 g	-6	-2	-13**	-8*

2.6.7.15.2A 7 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験（続き）　添付資料番号: 4.2.3.5.4-5, 4.2.3.5.4-6

投与量 (mg/kg/日) (a)	0/0 (Control)		5/2000		20/2000	
動物数	**雄:24**	**雌:24**	**雄:12**	**雌:13 (b)**	**雄:24**	**雌:24**
摂餌量 (%) (d)						
28-32 日齢	16.0 g/日	14.1 g/日	-9*	-10*	-16**	-14**
95-97 日齢	32.9 g/日	19.6 g/日	4	15*	-3	9
一般状態（所見例数）(e)						
褐色便	0	0	9	9	14	15
白色物質（口部）	0	0	6	1	18	12
白色物質（前肢）	0	0	0	1	3	0
外性器形態分化						
膣開口	NA	-	NA	-	NA	-
陰茎亀頭包皮分離	-	NA	遅延	NA	遅延	NA
血液学的検査						
赤血球 (10^6/μL)	8.89	8.86	8.29**	8.20**	7.98**	8.13**
ヘモグロビン (g/dL)	15.9	15.9	15.3	15.0**	14.8**	14.8**
ヘマトクリット (%)	43.9	43.4	41.8*	41.0*	40.4**	40.9**
平均赤血球血色素量 (pg)	17.8	-	18.5*	-	18.6*	-
平均赤血球血色素濃度 (g/dL)	36.2	-	36.7*	-	36.8*	-
網状赤血球 (10^3/μL)	238.8	192.0	178.8**	175.2	183.6**	168.2
赤血球分布幅 (%)	12.3	12.0	11.6**	11.5	11.4**	11.3**
ヘモグロビン分布幅 (g/dL)	2.94	2.58	2.72*	2.50	2.77	2.44
血液生化学的検査						
アルブミン (g/dL)	4.5	5.1	4.2**	4.7*	4.1**	4.7*
総蛋白 (g/dL)	7.0	7.4	6.5**	6.9	6.3**	7.0
アルブミン/グロブリン比	-	2.30	-	2.06*	-	2.02*
グロブリン (g/dL)	2.5	-	2.4	-	2.3*	-
尿素窒素 (mg/dL)	14.6	15.0	38.9**	29.1*	46.8**	42.4**
クレアチニン (mg/dL)	0.3	0.3	0.4**	0.4**	0.5**	0.5**
剖検（発現例数）						
腎盂拡張	1	1	10 (f)	8	9	7
腎表面粗造	0	0	2	3	5	4
器官重量 (%) (g)						
心臓	1.87 g	1.14 g	-23**	-16*	-23**	-21**
肝臓	18.62 g	-	-17**	-	-22**	-

2.6.7.15.2A 7 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験（続き） 添付資料番号: 4.2.3.5.4-5, 4.2.3.5.4-6

投与量 (mg/kg/日) (a)	**0/0 (Control)**		**5/2000**		**20/2000**	
動物数	**雄:24**	**雌:24**	**雄:12**	**雌:13 (b)**	**雄:24**	**雌:24**
病理組織学的検査（発現例数）						
壁内冠状動脈の中膜肥厚– 心臓						
軽微	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	2	0
腎盂拡張 – 腎臓						
軽微	0	1	0 (h)	2	0	1
軽度	1	0	0	3	3	4
中等度	0	0	6	3	5	5
重度	0	0	3	1	1	0
腎症 – 腎臓						
軽微	6	0	0	1	0	0
軽度	0	0	2	4	0	2
中等度	0	0	7	4	9	7
重度	0	0	0	0	0	1
リンパ球浸潤 – 腎臓						
軽微	7	0	0	2	0	0
軽度	0	0	0	3	0	6
中等度	0	0	9	4	9	4
小葉間動脈の中膜肥厚 – 腎臓						
軽微	0	0	7	9	2	3
軽度	0	0	2	0	7	7
傍糸球体細胞肥大 – 腎臓						
軽微	0	0	9	7	8	8
休薬期間:						
動物数	**雄: 11**	**雌: 11**	**NA**	**NA**	**雄: 5**	**雌: 5**
死亡あるいは瀕死動物数	0	0	NA	NA	1	0
体重 (%) (c)						
125 日齢	604.5 g	309.1 g	NA	NA	-8	-6
摂餌量 (%) (c)						
123-125 日齢	51.6 g/日	20.2 g/日	NA	NA	-29	8
一般状態	-	-	NA	NA	-	-

2.6.7.15.2A 7 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験（続き）　　添付資料番号: 4.2.3.5.4-5, 4.2.3.5.4-6

投与量 (mg/kg/日) (a)	0/0 (Control)		5/2000		20/2000	
動物数	**雄: 11**	**雌: 11**	**NA**	**NA**	**雄: 5**	**雌: 5**
血液学的検査						
赤血球 (10^6/μL)	9.48	8.86	NA	NA	8.70$$	8.13$$
平均赤血球容積 (fL)	47.8	-	NA	NA	51.4$$	-
平均赤血球血色素量 (pg)	17.1	-	NA	NA	18.5$$	-
網状赤血球 (10^3/μL)	196.3	-	NA	NA	269.2$$	-
血液生化学的検査						
尿素窒素 (mg/dL)	14.2	14.7	NA	NA	29.1$$	22.7$$
クレアチニン(mg/dL)	0.3	03	NA	NA	0.4$$	0.4$
剖検（発現例数）						
腎盂拡張	2	0	NA	NA	4 (i)	5
腎表面粗造	0	0	NA	NA	3 (i)	3
器官重量	-	-	NA	NA	-	-
病理組織学的検査（発現例数）						
壁内冠状動脈の中膜肥厚 – 心臓						
軽微	0	0	NA	NA	3	4
心筋変性– 心臓						
軽微	0	0	NA	NA	2	0
腎盂拡張– 腎臓						
軽微	2	0	NA	NA	0	0
軽度	1	0	NA	NA	1 (j)	1
中等度	0	0	NA	NA	3	4
腎症 – 腎臓						
軽微	2	0	NA	NA	0	0
軽度	0	0	NA	NA	2	2
中等度	0	0	NA	NA	2 (k)	3
リンパ球浸潤 – 腎臓						
軽微	1	0	NA	NA	0	0
軽度	0	0	NA	NA	1 (l)	3
中等度	0	0	NA	NA	3	2
小葉間動脈の中膜肥厚 – 腎臓						
軽微	0	0	NA	NA	3 (m)	5
傍糸球体細胞肥大 – 腎臓						
軽微	0	0	NA	NA	3 (n)	5

* - p<0.05 (Dunnett's test)、** - p<0.01 (Dunnett's test)、$ - p<0.05 (Two-sample t-test)、$$ - p<0.01 (Two-sample t-test)

-：特記すべき所見なし、AUC(0-24)：0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、NA：該当せず
(a) TAK-491F として（TAK-491 フリー体換算計数: 1.067）
(b) トキシコキネティクス評価から本試験に移動させた雌の生残動物を含む。
(c) トキシコキネティクスデータは [redacted] 及び [redacted] より引用した。
(d) 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。
(e) 死亡あるいは瀕死動物では歩行異常、振戦、平伏、立毛、旋回、頭部振動及び後ずさりなどがみられた。
(f) 投薬期間終了後の剖検では腎盂拡張が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(g) 絶対器官重量及び相対器官重量のいずれも対照群から差がある器官について、絶対器官重量の差を%で示す。
(h) 投薬期間終了後の病理組織学的検査では腎盂拡張（軽度）が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(i) 休薬期間後の剖検では腎盂拡張及び腎表面粗造が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(j) 休薬期間後の病理組織学的検査では腎盂拡張（軽度）が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(k) 休薬期間後の病理組織学的検査では腎症（中等度）が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(l) 休薬期間後の病理組織学的検査では腎臓においてリンパ球浸潤（軽度）が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(m) 休薬期間後の病理組織学的検査では腎臓において小葉間動脈の中膜肥厚（軽微）が死亡動物 1 例でもみとめられた。
(n) 休薬期間後の病理組織学的検査では傍糸球体細胞肥大（軽微）が死亡動物 1 例でもみとめられた。

2.6.7.15.2B 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名: Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 and TAK-536 M-II in 2 Weeks Old Rats with a 4-Week Recovery Period

被験物質: TAK-491 及び TAK-536 M-II

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)
投与開始日齢: 14 日齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 2 週
休薬期間: 4 週
投与方法: 強制経口投与
溶媒/投与形態: 0.5% (w/v) クエン酸含有 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

ドキュメント番号: [redacted]
添付資料番号: 4.2.3.5.4-9

GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: 0.1 mg/kg/日 (TAK-491)、2000 mg/kg/日 (TAK-536 M-II)

投与量（mg/kg/日） (a)	0		TAK-491 0.1		TAK-491 0.5		TAK-491 10		TAK-536 M-II 2000	
動物数	雄: 20	雌: 20	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 20	雌: 20	雄: 10	雌: 10
トキシコキネティクス （n=3）										
TAK-491F AUC_{24} (ng·hr/mL)										
14 日齢	NC	NC	0	0	1	0	107	131	ND	ND
27 日齢	NC	NC	0	0	0	0	0	0	ND	ND
TAK-536 AUC_{24} (ng·hr/mL)										
14 日齢	NC	NC	2045	2152	14238	16037	454639	439529	ND	ND
27 日齢	NC	NC	1040	1052	7740	5819	232761	266723	ND	ND
TAK-536 M-I AUC_{24} (ng·hr/mL)										
14 日齢	NC	NC	16	0	285	262	3519	4240	ND	ND
27 日齢	NC	NC	2	53	317	339	3876	6152	ND	ND
TAK-536 M-II AUC_{24} (ng·hr/mL)										
14 日齢	NC	NC	0	0	0	0	684	663	966165	1032976
27 日齢	NC	NC	0	0	0	0	402	506	238930	152110

2.6.7.15.2B 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き） 添付資料番号: 4.2.3.5.4-9

投与量（mg/kg/日） (a)	0		TAK-491 0.1		TAK-491 0.5		TAK-491 10		TAK-536 M-II 2000	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**
特記所見										
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) (b)										
27 日齢	98.91 g	93.01 g	-1.3	1.5	-2.6	-12.4 #	-13.4 $	-16.2 #	3.7	8.1 tt
摂餌量 (%) (b)										
26-27 日齢	17.4 g/日	16.5 g/日	-1.1	0.6	5.7	-0.6	-9.8 #	-5.5	4.6	3.6
一般状態（所見例数）										
白色便	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
血液学的検査										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
白血球 (10^3/μL)	-	6.446	-	6.069	-	4.290 #	-	4.950 #	-	6.441
赤血球 (10^6/μL)	6.158	6.405	6.513	6.456	6.367	6.163	5.681 #	5.831 #	6.222	6.359
ヘモグロビン (g/dL)	13.75	14.29	14.28	13.98	14.20	13.72	12.63 $	12.92 #	13.89	13.86 t
ヘマトクリット (%)	45.80	46.85	46.82	45.60	47.01	45.53	41.78 #	42.59 #	45.90	44.77 tt
血小板 (10^3/μL)	1213.4	-	1157.5	-	1281.6	-	1493.3 #	-	1290.7	-
網状赤血球 (%)	14.20	12.80	13.21	12.79	19.86 $	20.27 $	21.96 $	21.05 $	14.84	12.70
リンパ球 (10^3/μL)	-	5.606	-	5.360	-	3.544 #	-	4.008 #	-	5.824
血液生化学的検査										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
ALT (IU/L)	-	23.7	-	26.4	-	29.4 $	-	33.7 $	-	24.6
ALP (IU/L)	-	873.4	-	785.0	-	931.4	-	1112.8 #	-	860.4
総蛋白 (g/dL)	-	4.41	-	4.32	-	4.25	-	4.19 #	-	4.33
尿素窒素(mg/dL)	18.90	21.32	21.42	19.14	20.43	26.90 $	28.98 $	33.65 $	20.30	18.43
クレアチニン (mg/dL)	0.107	0.110	0.125	0.111	0.131 #	0.142 #	0.152 #	0.159 #	0.124	0.125
カルシウム (mg/dL)	-	9.55	-	9.36	-	9.19 #	-	9.24 #	-	9.48

2.6.7.15.2B 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き） 添付資料番号: 4.2.3.5.4-9

投与量（mg/kg/日） (a)	0		TAK-491 0.1		TAK-491 0.5		TAK-491 10		TAK-536 M-II 2000	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**
特記所見										
骨長										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
大腿骨長 (mm)	22.9	22.2	22.6	22.1	22.4	21.6	21.5 #	20.9 #	22.8	22.5
上腕骨長 (mm)	19.1	18.5	18.9	18.8	18.9	18.2	18.6 $	18.1	19.1	19.0 a
頭殿長 (mm)	150.5	146.7	150.2	144.4	147.4 $	141.8 $	140.4 $	136.1 $	148.1	145.2
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (%) (c)										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
心臓	456.0 mg	416.6 mg	-1.8	-1.2	-6.0	-13.8 #	-21.8 #	-21.8 #	0.7	7.5
肝臓	3327.1 mg	3124.3 mg	-3.8	-1.0	-8.9 #	-18.9 #	-21.2 #	-22.6 #	7.3	8.1
腎臓	1140.6 mg	1025.1 mg	-6.7 #	1.6	-14.0 #	-15.9 #	-25.1 #	-18.2 #	0.4	8.1 t
病理組織学的検査（発現例数）										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓										
好塩基性尿細管										
軽微	6	9	7	6	6	5	0	2	9	9
軽度	0	0	0	0	4	5	10	8	0	0
乳頭浮腫										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.15.2B 14 日齢ラットにおける 2 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き） 添付資料番号: 4.2.3.5.4-9

投与量（mg/kg/日） (a)	0		TAK-491 0.1		TAK-491 0.5		TAK-491 10		TAK-536 M-II 2000	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**
特記所見										
休薬期間:										
評価動物数	**M: 10**	**F: 10**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**M: 10**	**F: 10**	**NA**	**NA**
体重 (%) (b)										
55 日齢	344.29 g	240.77 g	NA	NA	NA	NA	4.1	-3.9	NA	NA
摂餌量 (%) (b)										
54-55 日齢	33.5 g/日	24.9 g/日	NA	NA	NA	NA	11.0 a	4.0	NA	NA
血液学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	NA	NA
血液生化学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	NA	NA
骨長	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	NA	NA
剖検	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	NA	NA
器官重量 (%) (c)										
評価動物数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10	NA	NA
心臓	1142.4 mg	-	NA	NA	NA	NA	16.7 aa	-	NA	NA
肝臓	10766.4 mg	-	NA	NA	NA	NA	10.7 t	-	NA	NA
病理組織学的検査（発現例数）										
評価動物数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10	NA	NA
腎臓										
好塩基性尿細管										
軽微	9	8	NA	NA	NA	NA	4	5	NA	NA
軽度	0	2	NA	NA	NA	NA	6	4	NA	NA
乳頭浮腫										
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	4	2	NA	NA
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA

- P<0.05 (Williams test)、$ - P<0.05 (Shirley-Williams test)、tt - P<0.01 (Student t-test)、t - P<0.05 (Student t-test)、aa - P<0.01 (Aspin-Welch t test)、a - P<0.05 (Aspin-Welch t test)

-：特記すべき所見なし、AUC(0-24)：0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、NC：算出せず、NA：該当せず、ND：該当データなし

(a) TAK-491F として（TAK-491 フリー体換算計数: 1.067）

(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) 絶対器官重量及び相対器官重量のいずれも対照群から差がある器官について、絶対器官重量の差を%で示す。

2.6.7.15.2C　21 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名: Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 plus TAK-536 M-II (combination treatment) in 3 Week Old Rats with a 4-Week Recovery Period

被験物質: TAK-491 and TAK-536 M-II

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)

投与期間: 13 週

ドキュメント番号: [redacted]

投薬開始日齢: 21 日齢

休薬期間: 4 週

添付資料番号: 4.2.3.5.4-10

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法: 強制経口投与

溶媒/投与形態: 0.5% (w/v) クエン酸含有 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

GLP 適用: 適

特記事項: なし

無毒性量: 0.5/1000 mg/kg/日 (TAK-491/TAK-536 M-II)

投与量（mg/kg/日） (a) (b)	**0**		**0.1/1000**		**0.5/1000**		**10/1000**	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**
トキシコキネティクス （n=3）								
TAK-491F AUC_{24} (ng·hr/mL)								
21 日齢	NC	NC	0	0	7	0	0	0
111 日齢	NC	NC	0	0	0	0	0	0
TAK-536 AUC_{24} (ng·hr/mL)								
21 日齢	NC	NC	2635	2388	14350	15662	381096	432811
111 日齢	NC	NC	1731	1391	10123	10699	236127	274345
TAK-536 M-I AUC_{24} (ng·hr/mL)								
21 日齢	NC	NC	0	0	26	32	1484	1663
111 日齢	NC	NC	27	14	447	302	6665	8842
TAK-536 M-II AUC_{24} (ng·hr/mL)								
21 日齢	NC	NC	264787	195237	198101	218343	365697	372884
111 日齢	NC	NC	65669	40080	61989	52008	63824	59447

2.6.7.15.2C 21 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）　添付資料番号: 4.2.3.5.4-10

投与量（mg/kg/日） (a) (b)	0		0.1/1000		0.5/1000		10/1000	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**
特記所見								
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) (c)								
111 日齢	637.56 g	345.65 g	-0.1	5.0	-5.2	-1.2	-11.8 s	-3.5
摂餌量 (%) (c)								
28-29 日齢	15.8 g/日	14.6 g/日	5.1	3.4	-1.9	-4.1	-12.0 w	-11.0 w
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
外性器形態分化								
膣開口	-	-	-	-	-	-	-	-
陰茎亀頭包皮分離	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
赤血球 (10^6/μL)	8.753	8.319	8.647	8.254	8.717	8.365	7.914 w	7.566 w
ヘモグロビン (g/dL)	15.68	15.50	15.45	15.44	15.59	15.52	14.48 w	14.25 w
ヘマトクリット (%)	46.96	45.46	46.13	45.04	46.60	45.41	43.48 w	42.02 w
プロトロンビン時間 (s)	13.74	10.23	14.61	10.36	12.95	10.28	11.36 s	9.92 w
活性化部分トロンボプラスチン時間 (s)	21.03	14.76	21.29	14.40	19.62	14.83	16.66 w	13.47 s
血液生化学的検査								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
尿素窒素 (mg/dL)	16.70	13.20	14.16	11.92	15.77	12.43	41.29 s	22.90 s
クレアチニン (mg/dL)	0.314	0.324	0.275	0.318	0.307	0.313	0.453 s	0.396 w
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (%) (d)								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
心臓	1713.9 mg	1028.3 mg	3.4	5.0	-9.3 w	-4.2	-19.4 w	-10.5 w
腎臓	-	2054.9 mg	-	4.8	-	1.6	-	10.7 w

2.6.7.15.2C 21 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）　添付資料番号: 4.2.3.5.4-10

投与量（mg/kg/日） (a) (b)	**0**		**0.1/1000**		**0.5/1000**		**10/1000**	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**
特記所見								
病理組織学的検査（発現例数）								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓								
傍糸球体細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	1	1	8	4
軽度	0	0	0	0	0	0	2	5
好塩基性尿細管								
軽微	6	6	7	2	7	3	0	5
軽度	0	0	0	0	0	0	7	4
中等度	0	0	0	0	0	0	3	0
単核細胞浸潤								
軽微	3	2	2	2	3	1	8	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
休薬期間:								
評価動物数	**雄: 10**	**雌: 10**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**雄: 10**	**雌: 10**
体重 (%) (c)								
137 日齢	692.13 g	378.97 g	NA	NA	NA	NA	-4.8	-2.3
摂餌量 (%) (c)								
134-135 日齢	29.6 g/日	18.3 g/日	NA	NA	NA	NA	7.4	1.1
血液学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
血液生化学的検査								
評価動物数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
尿素窒素 (mg/dL)	15.70	-	NA	NA	NA	NA	19.82 tt	-

2.6.7.15.2C 21 日齢ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）　添付資料番号: 4.2.3.5.4-10

投与量（mg/kg/日） (a) (b)	**0**		**0.1/1000**		**0.5/1000**		**10/1000**	
動物数	**雄: 20**	**雌: 20**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 10**	**雌: 10**	**雄: 20**	**雌: 20**
特記所見								
剖検	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
器官重量 (%) (d) （休薬期間終了後）								
評価動物数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
腎臓	3865.5 mg	2059.6 mg	NA	NA	NA	NA	10.0	13.1
病理組織学的検査（発現例数） （休薬期間終了後）								
評価動物数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
腎臓								
傍糸球体細胞肥大								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	8	2
好塩基性尿細管								
軽微	6	2	NA	NA	NA	NA	1	8
軽度	1	0	NA	NA	NA	NA	9	2
単核細胞浸潤								
軽微	4	2	NA	NA	NA	NA	8	8

w - P <0.05 (Williams test)、s - P <0.05 (Shirley-Williams test)、tt - P <0.01 (Student t-test)、t - P <0.05 (Student t-test)、a - P <0.05 (Aspin-Welch t test)

-：特筆すべき所見なし、AUC(0-24)：0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、NC：算出せず、NA：該当せず

(a) TAK-491F として（TAK-491 フリー体換算計数: 1.067）

(b) 投与量は TAK-491/TAK-536 M-II として示す。

(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) 絶対器官重量及び相対器官重量のいずれも対照群から差がある器官について、絶対器官重量の差を%で示す。

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし。