2.6.6　毒性試験の概要文の目次

2.6.6.1　まとめ..... 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験..... 7
2.6.6.2.1　げっ歯類における単回投与毒性試験..... 7
2.6.6.2.2　非げっ歯類における単回投与毒性試験..... 8
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）..... 8
2.6.6.3.1　げっ歯類における反復投与毒性試験..... 9
2.6.6.3.1.1　マウスにおける反復投与毒性試験..... 9
2.6.6.3.1.1.1　マウス 2 週間混餌投与毒性予備試験..... 9
2.6.6.3.1.1.2　マウス 13 週間混餌投与毒性試験（中止）..... 11
2.6.6.3.1.1.3　マウス 3 週間強制経口投与毒性予備試験..... 12
2.6.6.3.1.1.4　マウス 13 週間強制経口投与毒性試験..... 13
2.6.6.3.1.2　ラットにおける反復投与毒性試験..... 16
2.6.6.3.1.2.1　ラット 2 週間混餌投与毒性予備試験..... 17
2.6.6.3.1.2.2　ラット 13 週間混餌投与毒性試験（中止）..... 19
2.6.6.3.1.2.3　ラット 4 週間強制経口投与毒性試験..... 21
2.6.6.3.1.2.4　ラット 13 週間強制経口投与毒性試験..... 25
2.6.6.3.1.2.5　ラット 26 週間強制経口投与毒性試験..... 30
2.6.6.3.2　非げっ歯類における反復投与毒性試験..... 33
2.6.6.3.2.1　イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験..... 33
2.6.6.3.2.2　イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験..... 35
2.6.6.3.2.3　イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験..... 38
2.6.6.4　遺伝毒性試験..... 41
2.6.6.4.1　細菌を用いる復帰突然変異試験..... 41
2.6.6.4.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験..... 42
2.6.6.4.3　マウスを用いる *in vivo* 小核試験..... 42
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）..... 44
2.6.6.5.1　マウス 2 年間がん原性試験..... 45
2.6.6.5.2　ラット 2 年間がん原性試験..... 49
2.6.6.5.3　がん原性試験の妥当性..... 55
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）..... 57
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験..... 57
2.6.6.6.1.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験..... 57
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験..... 59

2.6.6.6.2.1　ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験 60
2.6.6.6.2.2　ラット胚・胎児発生に関する試験 60
2.6.6.6.2.3　ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験 63
2.6.6.6.2.4　ウサギ胚・胎児発生に関する試験 64
2.6.6.6.3　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 67
2.6.6.6.3.1　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験 67
2.6.6.6.3.2　ラット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 68
2.6.6.6.4　幼若動物試験 71
2.6.6.6.4.1　幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験 72
2.6.6.6.4.2　雌幼若ラット受胎能に関する試験 74
2.6.6.7　局所刺激性試験 75
2.6.6.8　そのほかの毒性試験 75
2.6.6.8.1　抗原性試験 75
2.6.6.8.2　免疫毒性試験 75
2.6.6.8.3　代謝物に関する試験 76
2.6.6.8.3.1　毒性試験におけるヒト血漿中代謝物の主成分の曝露量 76
2.6.6.8.3.2　毒性試験におけるヒトの主代謝物（アトロプ異性体）曝露量 79
2.6.6.8.4　依存性試験 81
2.6.6.8.5　光毒性試験 82
2.6.6.8.6　不純物に関する試験 82
2.6.6.9　考察及び結論 82
2.6.6.10　図表 91
引用文献一覧 92

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

薬物の長期使用のための現行の試験ガイドライン及び規制要件に従い、フィネレノンの毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価した。毒性試験プログラムの概要を表 2.6.6.1- 1 に示す。

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療のための最大推奨臨床用量（MRHD）は、20mg の 1 日 1 回経口投与である。非臨床安全性評価及び曝露量比は、MRHD におけるヒトの曝露量を基に算出した。フィネレノンの曝露量は腎機能障害患者で高いため、第Ⅰ相及び前期第Ⅱ相試験成績に基づく母集団薬物動態解析によってヒトの曝露量を推定した（5.3.3.5.3 R-9543）。非結合型分率は、ヒト及び動物血漿を用いた *in vitro* 試験結果から算出した（2.6.4.4.1）。

臨床投与経路に従い、動物を用いた試験の投与経路として経口を選択した。単回投与毒性試験はラット及びマウスを用いて実施した。一般毒性評価のための反復投与毒性試験をラット及びイヌを用いて実施し、それぞれ最長 26 週間及び 39 週間投与した。これらの動物種は、代謝プロファイルがヒトに類似し、十分に高い曝露量が期待されることから選択した。更に、両動物種はフィネレノンの薬理作用に反応する。また、がん原性試験の投与量設定のために、マウスを用いた反復投与毒性試験を実施した。*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験を実施した。生殖発生毒性評価のため、ラットを用いた受胎能及び初期発生毒性試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後発生毒性試験を実施した。小児適用開発のため幼若毒性試験を実施した。

また、フィネレノンは 290～700nm の波長光をわずかに吸収することから、*in vitro* 光毒性試験を実施した。

主要な試験はいずれも GLP 規則に従い実施した。すべての試験を、Bayer 社（ドイツ）あるいは [redacted] 社（英国）の試験施設で実施した。いずれの試験施設も OECD の加盟国にあり、OECD データ相互受入れシステムに参加している。

表 2.6.6.1- 1　毒性試験一覧

Type of study	Species and strain	Admini-stration Method	Doses [mg/kg/day]	GLP	Module/ Report No.
Single-dose toxicity					
Single dose	Mouse, NMRI	Oral + IV	Oral: 2000 IV: 30, 200	Yes	4.2.3.1.1 PH-35743
Single dose	Rat, Wistar	Oral	50, 300, 2000	Yes	4.2.3.1.1 PH-35743
Single dose (TK)	Mouse	Oral	15, 30, 60	No	4.2.3.1.2 R-12098
Repeat-dose systemic toxicity					
2-weeks	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 100, 400, 1600 ppm	No	4.2.3.2.1 PH-41199
3-weeks	Mouse, CD-1	Oral	0, 15, 50, 150	No	4.2.3.2.2 PH-37924
13-weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 30, 100, 300 ppm	No	4.2.3.2.3 PH-38037
13-weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral	M: 0, 1, 3, 10 F: 0, 0.75, 2.5, 7.5	Yes	4.2.3.2.4 PH-37687
2-weeks	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 100, 300, 1000 ppm	No	4.2.3.2.5 PH-41209
4-weeks + 4-weeks rec. (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.2.6 PH-36275 PH-36275A
13-weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 7.5, 25, 75	No	4.2.3.2.7 PH-38146
13-week (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.2.8 PH-36695
26-week (TK)	Rat, Wistar	Oral	M: 0, 1.5, 5, 15 F: 0, 0.5, 1.5, 5	Yes	4.2.3.2.9 PH-37792
4-weeks + 2-weeks rec. (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 1.5, 5, 15	Yes	4.2.3.2.10 PH-36393
13-weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.2.11 PH-36687
39-weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 0.5, 1.5, 5	Yes	4.2.3.2.12 PH-37743
Genotoxicity					
Ames test	Salmonella strains	In vitro	up to 5000 µg/plate	Yes	4.2.3.3.1.1 A44902
Cytogenetics in vitro	V79 cells	In vitro	40 - 220 µg/mL (-S9) 80 - 350 µg/mL (+S9)	Yes	4.2.3.3.1.2 PH-35761
Micronucleus test	Mouse, NMRI	IP	0, 250, 500, 1000	Yes	4.2.3.3.2.1 PH-35767
Carcinogenicity					
104-weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral	M: 0, 0, 1, 3, 10, 30 F: 0, 0, 0.75, 2.5, 7.5	Yes	4.2.3.4.1.1 R-13339
104-weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral	M: 0, 0, 2, 6, 20 F: 0, 0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.4.1.2 R-13337
Reproductive and Developmental Toxicity					
Fertility and early embryonic development	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.5.1.1 PH-37923
Pilot prenatal development	Rat, Wistar	Oral	0, 10, 30, 100	No	4.2.3.5.2.1 PH-41186
Embryo-fetal development (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.5.2.2 PH-37903

Type of study	Species and strain	Admini-stration Method	Doses [mg/kg/day]	GLP	Module/ Report No.
Pilot prenatal development	Rabbit, Himalayan	Oral	0, 1, 3, 10, 30	No	4.2.3.5.2.3 PH-41187
Embryo-fetal development (TK)	Rabbit, Himalayan	Oral	0, 0.25, 0.75, 2.5	Yes	4.2.3.5.2.4 PH-37904
Pilot pre- and postnatal development	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	No	4.2.3.5.3.1 R-13038
Pre- and postnatal development (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.3.2 R-13392
Juvenile Single dose (TK)	Rat, Wistar	Oral	5, 10, 20	No	4.2.3.5.4.1 PH-41024
Juvenile toxicity (TK) 13-week + 4-week rec	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.4.2 PH-40997
Juvenile female fertility (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.4.3 PH-40974
Other toxicity studies					
3T3 NRU test	mouse fibroblasts	In vitro	≤ 500 µg/mL	Yes	4.2.3.7.7.1 PH-35867
3T3 NRU test	mouse fibroblasts	In vitro	≤ 300 µg/mL	Yes	4.2.3.7.7.2 PH-36900

TK = including toxicokinetics, rec. = recovery, IP = intraperitoneal; IV = intravenous, NRU = Neutral Red Uptake

毒性試験の結果、フィネレノンの非臨床安全性プロファイルの特徴は、主として作用機序に関連した水分と電解質バランスへの影響及び副腎における適応性の変化であった。亜急性及び亜慢性毒性試験では、腎臓及び尿路において過度の薬理作用の発現がみられたが、慢性毒性試験及びがん原性試験では認められなかった。また、雌ラットで、明らかに MRHD を超える曝露量において雌性生殖器の病理組織学的変化及び受胎能低下が認められたことから、過度の薬理作用によるホルモンの不均衡が生じた可能性が推察された。雄動物では、イヌにおいて生殖器の軽度な変化（前立腺重量減少及び小型化）、並びにマウスにおいて精巣に軽度な変化（重量増加及び精上皮の軽度細胞残屑あるいは落屑発現頻度の増加）がみられた。このような所見は、既存の MR 拮抗薬（MRA）においても報告されており、それらと同様にホルモンの不均衡が生じた可能性があり、ヒトへの関連性は低いと考えられる。

フィネレノンに遺伝毒性及び光毒性は認められなかった。

マウスのがん原性試験において、ライディッヒ細胞腺腫の発現頻度増加が高用量（30mg/kg/日）群にみられた。本所見の無毒性量（10mg/kg/日）から安全域は 17 倍であり、過度の薬理作用の発現によるホルモン不均衡の結果であると考えられた。マウスにおいて他の腫瘍の発現はなかった。ラットのがん原性試験において発がん性は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、10mg/kg/日以上で雌の受胎能に軽度な影響が、30mg/kg/日で着床後早期胚死亡率増加などの初期胚発生に対する毒性が認められたが、雄受胎能への影響はみられなかった。また、ラット胚・胎児発生毒性試験において、発育遅延や胎児の変異発現頻度の増加がみられたが、胚・胎児致死作用は認められなかった。この試験では、非結合型の薬物曝露量（AUC_u）が MRHD の 25 倍に相当する投与量で、重複大動脈弓を伴う複合奇形が胎児 1 例にみられたが、そのほかにフィネレノン投与に関連した奇形は観察されなかった。ウサギにおいては、胚・胎児発生への影響はみられなかった。ラットにおける無毒性量（3mg/kg/日）に基づく胚・胎児発生に対する安全域は 10 倍、ウサギの無毒性量に基づく安全域は 13 倍であった。出生前及び出生後発生毒性試験において、出生児の初期生存率の軽度な低下が 3mg/kg/日でみられた。加えて、次世代児の神経行動試験において、自発運動の増加がみられた。若齢ラットを用いた亜急

性毒性試験においては、フィネレノンを 10mg/kg/日まで投与しても、機能観察総合評価（FOB）及び運動量評価において中枢神経系への影響は観察されなかったことから、出生前及び出生後発生試験の次世代児への影響は、血液脳関門の発達が十分でない出生児の脳におけるフィネレノンの曝露に起因する可能性が考えられる。出生後 14 日に投与を開始した幼若毒性試験においては、フィネレノン投与の影響がみられなかったことから、出生児の初期発達への影響は、腎機能が未成熟な時期における、フィネレノンの作用に対する高感受性を示唆する可能性がある。

ヒト血漿中代謝物の主成分（M-1、M-2 及び M-3）はいずれも、毒性試験に用いた動物種でも認められ、総 AUC 及び AUC_u に基づく曝露量により適切な評価が可能であることから、代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった。すべてのヒト血漿中主代謝物は、ラットにおいて適切に評価された。

以上、フィネレノンの毒性学的プロファイルは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の長期使用に適していると考えられ、安全性上の懸念は認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　げっ歯類における単回投与毒性試験

参照項目：4.2.3.1.1　PH-35743（参）
4.2.3.1.2　R-12098（参）

雌マウス（Hsd WIN:NMRI）を用いて、経口投与（2000mg/kg）及び静脈内投与（30 及び 200mg/kg）により、また、雌ラット（Hsd Cpb:WU）を用いて経口投与（50、300 及び 2000mg/kg）により、フィネレノンの急性毒性を検討した（PH-35743）。

フィネレノンは、ポリエチレングリコール（PEG）400 で調製した。10mL/kg の投与容量で強制経口投与、あるいは 5mL/kg の容量で静脈内投与した。一般状態及び体重を評価した。動物は 14 日間の観察期間終了後屠殺し、肉眼的に観察した。

2000mg/kg のフィネレノンを単回経口投与した 6 例の雌マウスに、有害な影響はみられなかった。

30mg/kg のフィネレノンを単回静脈内投与した 6 例の雌マウスにおいて、投与後 3 時間以内に一過性の一般状態の変化が認められたが、全例、計画剖検まで生存した。200mg/kg では、3 例中 2 例で、投与直後に間代性痙攣及び過呼吸がみられ、死亡した。生存例において 1 日目に一過性の一般状態の変化がみられた。体重及び肉眼的検査に投与の影響は認められなかった。投与部位の局所刺激症状（尾の青色化）が、4 あるいは 5 日目まで継続して認められた。

50mg/kg のフィネレノンを単回経口投与した 6 例の雌ラットに、有害な影響はみられなかった。300mg/kg では、3 例中 2 例で、投与日に運動性減少、横臥位及び努力呼吸がみられ、死亡した。生存例において、1 日目に一過性の軽度の一般状態の変化（運動性減少）がみられた。生存動物の体重及び剖検所見に投与の影響はみられなかった。2000mg/kg を投与した 3 例は、いずれも 1 日目あるいは 2 日目に死亡した。これらの動物では、死亡前に呼吸及び歩行の変化などの状態悪化の兆候がみられた。死亡例には、肝臓及び脾臓の茶黒色化、並びに肺に出血が認められた。

フィネレノンの単回投与毒性試験において観察された死亡及び一般状態を表 2.6.6.2- 1 に示す。

表 2.6.6.2- 1　フィネレノンの単回投与毒性試験における所見の要約

Species, sex, route of administration	Clinical symptoms
Mouse, female, oral	**2000 mg/kg BW**: No abnormalities detected
Mouse, female, intravenous	**200 mg/kg BW**: Mortality of 2/3 animals, clonical cramps, tachypnea, abdominal position, piloerection, decreased motility, narrowed palpebral fissure and blue colored tail **30 mg/kg BW:** Decreased motility, tremor, labored breathing, piloerection, partly closed eye lids and blue colored tail
Rat, female, oral	**2000 mg/kg BW:** Mortality of 3/3 animals, cyanosis, decreased motility, abdominal position, labored breathing, piloerection, uncoordinated gait **300 mg/kg BW**: Mortality of 2/3 animals, lateral position, labored breathing, decreased motility **50 mg/kg BW:** No abnormalities detected

以上の成績から、概略の致死量は、マウス経口投与では 2000mg/kg より大きく、マウス静脈内投与では 200mg/kg、ラット経口投与では 300mg/kg と考えられた。

マウスがん原性試験の高用量を設定するために、雄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を実施した（R-12098）。

フィネレノンとして 15、30 及び 60mg/kg を投与した。投与容量は 10mL/kg（0.5% Tylose）とした。いずれの群にも明確な毒性の徴候はみられなかった。30mg/kg で曝露量の飽和がみられた（表 2.6.6.2- 2）。

表 2.6.6.2- 2 マウスにおける、フィネレノン単回経口投与後の曝露量

		Males		
Dose [mg/kg]		**15**	**30**	**60**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1140000	1600000	1790000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	75.9	53.5	29.9
C_{max}	[µg/L]	90700	118000	120000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	6.05	3.93	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	19.1	22.1	26.9
t_{max}	[h]	0.5	1.0	0.5

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{,norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}

2.6.6.2.2 非げっ歯類における単回投与毒性試験

非げっ歯類を用いたフィネレノンの単回投与毒性試験は実施していないが、イヌを用いた反復投与毒性試験の中で最高用量（15mg/kg/日）を投与した 4 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1）の成績から、単回経口投与時の影響を考察した。

4 週間強制経口投与毒性試験では、雌雄各 3 例／群のビーグル犬に、0、1.5、5 及び 15mg/kg/日のフィネレノンを 1 日 1 回、4 週間強制経口投与した。動物の死亡はみられなかった。15mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量の減少を主とする、一般状態の悪化を示唆する変化がみられたが、イヌにおけるフィネレノンの忍容性は良好であり、重度の毒性や明確な臓器毒性はみられなかった。

以上の成績から、ビーグル犬における単回経口投与時の概略の致死量は 15mg/kg より大きいと考えられた。

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）

げっ歯類及び非げっ歯類として、ラット及びイヌを用いて、反復投与毒性を評価した。ラット及びイヌはフィネレノンの薬理作用に反応することから、薬効評価モデルとしても用いられた。更に、これらの動物種のフィネレノンの動態及び代謝プロファイルはヒトに類似していると考えられる。また、マウスはがん原性評価に用いたことから、マウスの反復投与毒性試験も実施した。各動物種のトキシコキネティクス成績から、フィネレノンの曝露が確認された。主要な 13 週間反復投与毒性試験並びに慢性毒性試験において、ヒト血漿中代謝物の主成分である、BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）及び BAY 1088090（M-3）への曝露も確認された。

2.6.6.3.1　げっ歯類における反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　マウスにおける反復投与毒性試験

マウスを用いたがん原性試験のために、マウス反復投与毒性試験を複数実施した。最初に、混餌投与試験を実施したが、混餌投与による持続的曝露を特徴とする動態プロファイルは、ヒトの曝露状況を適切に反映しないと判断し、マウス 13 週間混餌投与試験は、剖検後に中止した。ヒトへの 1 日 1 回経口投与の動態プロファイルを反映させるには、強制経口投与が適していると判断されたため、トキシコキネティク評価を主な目的とするマウスを用いた 3 週間予備毒性試験を経口投与により実施した。その後、臨床における投与経路及び投与レジメンに合わせて、フィネレノンを 1 日 1 回強制経口投与するがん原性試験の投与量選択のための 13 週間反復経口投与試験を実施した。マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験で選択した投与量における曝露量は、前期第Ⅱ相試験の最大 1 日 1 回投与量（10mg）におけるヒト曝露量の 25 倍を上回った。

2.6.6.3.1.1.1　マウス 2 週間混餌投与毒性予備試験

参照項目 4.2.3.2.1　PH-41199（参）

雌雄各 5 例／群のマウス〔Crl:CD-1(ICR)BR〕に、0、100、400 あるいは 1600ppm の濃度で、フィネレノンを 2 週間混餌投与する非 GLP 試験を実施した。実際の投与量は、雄でそれぞれ 0、27～34、112～139 及び 670～724mg/kg/日に、雌でそれぞれ 0、38-42、188-206 及び 819-1123mg/kg/日に相当した。加えて、雌雄各 15 例／群のマウスに、トキシコキネティクス用サテライト群として 100、400 及び 1600ppm の用量で混餌投与した。臨床観察（死亡、一般状態、摂餌量、摂水量、体重）、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査）、並びに剖検、臓器重量及び病理組織学的検査を実施し、フィネレノンの影響を評価した。

いずれの動物にも死亡はなく、一般状態の変化はみられなかった。そのほかの臨床観察及び臨床病理検査項目には、主に高用量群に軽度の変化がみられたのみであった。低用量群から、作用機序に関連した副腎への影響がみられた。そのほか、雌性生殖器、脾臓、肝臓及び腎臓の軽度の変化が、主に高用量群にみられた。これらの所見について、表 2.6.6.3- 1 に概要を示す。

表 2.6.6.3- 1 マウス 2 週間混餌投与予備試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [ppm]
Clinical	Slight decrease in body weight gain	M/F	≥ 400/1600
	Slight increase in feed consumption	M/F	1600
	Slight increase in water consumption	F	1600
Hematology	Slight alterations in red blood cell parameters	M/F	1600
Clinical chemistry	Slight alterations in electrolytes (decreased in sodium, increase in potassium and calcium)	M/F	≥ 400
Post-mortem examination	Adrenal glands:		
	Hypertrophy of zona glomerulosa	M/F	≥ 100
	Vacuolation of zona glomerulosa	F	1600
	Uterus:		
	Reduced absolute and relative organ weights	F	≥ 100
	Reduced size, atrophy of myo/endometrium	F	1600
	Testes: Increased absolute and relative organ weight	M	≥ 100
	Spleen:		
	Discoloration	M/F	≥ 400
	Reduced size	F	≥ 400
	Reduced absolute and relative organ weights	M/F	1600
	Reduced hematopoiesis and lymphoid depletion	M/F	1600
	Liver: condensed liver cells	M/F	≥ 400
	Ovary: Atrophic interstitial glands	F	1600
	Kidney:		
	Prominent juxtaglomerular apparatus	M/F	1600
	Increase in basophilic tubules	F	1600
	Stomach: Mucosal degeneration/inflammation	F	1600

No effect on survival, general observations and gross pathology
M: male, F: female

本試験の曝露量（C_{max} 及び AUC）は強制経口投与試験に比べ、著しく高くはなかった（2.6.6.3.1.1.3）。しかし、トラフ濃度は強制経口投与に比べ非常に高く（$C_{(tint)}/C_{max}$ 参照）、動物における強制経口あるいはヒトにおける 1 日 1 回経口投与後のプロファイルと異なり、血漿中濃度がほぼ一定であることが示された（表 2.6.6.3- 2）。

表 2.6.6.3- 2 マウス 2 週間混餌投与予備試験におけるフィネレノン曝露量（12 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	**[mg/kg/day]**	**32.6**	**135**	**583**	**50.5**	**231**	**927**
	[ppm]	**100**	**400**	**1600**	**100**	**400**	**1600**
AUC(0-16)	[µg·h/L]	479000	1290000	1850000	764000	1680000	2320000
$AUC(0\text{-}16)_{norm}$	[kg·h/L]	14.7	9.52	3.18	15.1	7.28	2.50
C_{max}	[µg/L]	36400	95700	122000	56600	125000	148000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.12	0.709	0.209	1.12	0.539	0.160
t_{max}	[h]	0.0	16.0	0.0	0.0	4.0	12.0
t_{last}	[h]	16	16	16	16	16	16
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	98.1	100.0	95.2	87.7	91.3	95.1

AUC(0-16): Area under the concentration-time curve from 0 to 16 h, $AUC(0\text{-}16)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(tint)}$: Concentration at the end of the evaluation interval
t_{max}: Time at C_{max}, t_{last}: Last time point used for pharmacokinetic evaluation

2.6.6.3.1.1.2 マウス 13 週間混餌投与毒性試験（中止）

参照項目 4.2.3.2.3 PH-38037（参）

雌雄各 10 例／群のマウス〔Crl:CD-1(ICR)BR〕に、0、30、100 あるいは 300ppm の濃度で、フィネレノンを 13 週間、混餌投与した。摂餌量に基づき計算した投与量は、雄でそれぞれ 0、4.4、14.5 及び 43.8mg/kg/日に、雌でそれぞれ 0、6.1、21 及び 59.5mg/kg/日に相当した。加えて、雌雄各 15 例／群のマウスに、トキシコキネティクス用サテライト群として 30、100 及び 300ppm の用量で混餌投与した（対照群：9 例／性）。試験期間中に、トキシコキネティクスプロファイルが、ヒトの動態プロファイルと一致しないことが明らかになったため、剖検後に試験を中止し、中止試験（非 GLP 試験）として報告する。

臨床観察（死亡、一般状態、摂餌量、摂水量、体重）、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査）、剖検及び臓器重量測定を実施し、フィネレノンの影響を評価した。混餌投与は、がん原性試験の投与方法として選択しないことが決定されたので、脾臓及び皮膚以外の臓器・組織について病理組織学的検査は実施しなかった。

中止時点で得られた特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 3 に示す。臓器重量の変化は、用量依存性がないものが多く、また、統計学的に有意でないものもあった。本試験では、臓器重量の減少のみがみられた。

表 2.6.6.3- 3 マウス 13 週間混餌投与試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [ppm]
Clinical chemistry	Increase in urea	M/F	≥ 100
Organ weights	Uterus: Relative and absolute weights decreased (-14 to -30%)	F	≥ 30
	Adrenals: Relative and absolute weights decreased (-22 to -49%)	M/F	300/≥ 30
	Heart: Relative and absolute weights decreased (-10 to -17%)	F	≥ 30
	Spleen: Relative and absolute weights decreased (-9 to -17%)	F	≥ 100
	Thymus: Relative and absolute weights decreased (-19 to -24%)	F	≥ 100
	Kidney: Relative and absolute weights decreased (-10 to -16%)	M/F	300/≥ 100

No effects on survival, general observations, body weight, food and water intake, hematology and gross pathology
M: male, F: female

78 日目と 85 日目の間に、30ppm 群の雄 2 例及び 300ppm 群の雄 1 例が死亡した。加えて、30 ppm を投与したサテライト群の雄 1 例が 71 日目と 78 日目の間に死亡した。30ppm を投与したサテライト群の雌 1 例も 71 日目と 78 日目の間に死亡した。更に、300ppm を投与したサテライト群の雌 1 例が 29 日目と 36 日目の間に、他の雌 1 例が 71 日目と 78 日目の間に死亡した。雄マウスにおける血液学的検査用採血は 83 日目、またトキシコキネティクス用の採血は雌雄とも 35 及び 36 日目、72 及び 73 日目に実施されており、いずれの動物においても、死亡時期と採血日とが一致していた。したがって、いずれの死亡も採血（麻酔下眼採血）に関連するものであった。フィネレノン投与群の動物に一般状態、体重あるいは摂餌量の変化がみられず、フィネレノンによる一般毒性がみられなかったことからも、死亡と薬物投与の関連性がないことが示唆される。

表 2.6.6.3- 4 マウス 13 週間混餌投与試験におけるフィネレノン曝露量（72 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**3.76**	**12.98**	**37.32**	**4.74**	**17.5**	**55.9**
	[ppm]	**30**	**100**	**300**	**30**	**100**	**300**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	589000	1460000	2360000	909000	1990000	3100000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	157	113	63.1	192	114	55.3
C_{max}	[µg/L]	27400	70700	109000	43500	103000	140000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	7.28	5.45	2.91	9.18	5.87	2.50
t_{max}	[h]	19.0	19.0	15.0	19.0	19.0	15.0

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, t_{max}: Time at C_{max}

13 週間混餌投与試験における曝露量（C_{max} 及び AUC）は、後述の 3 週間強制経口投与予備試験（2.6.6.3.1.1.3）とおおむね同様の範囲にあった。一方、血漿中濃度は 2 週間混餌投与予備試験と同様に、測定時点を通じて比較的一定であり、その経時的変化は強制経口投与とは明らかに異なり、また、ヒトへの 1 日 1 回経口投与で予測される動態プロファイルと一致しなかった。臨床観察及び臨床病理検査では、明らかな毒性変化はみられなかった。唯一認められた変化は、複数の臓器の重量減少であった。脾臓に関連する形態学的変化はなく、そのほかの臓器は試験中止により病理組織学的検査が実施されなかったので、関連する組織学的変化の有無は不明であるが、臓器重量の減少は一般的に萎縮性の変化であり、増殖性の影響を示唆するものではない。強制経口投与試験においては副腎などの臓器重量増加が認められており、混餌による連続的な投与は、臨床における経口投与の影響を検討するには不適と考えられた。

2.6.6.3.1.1.3 マウス 3 週間強制経口投与毒性予備試験

参照項目 4.2.3.2.2 PH-37924（参）

雌雄各 15 例／群のマウス〔Crl:CD-1(ICR)BR〕に、1 日 1 回約 3 週間、0、15、50 及び 150mg/kg/日のフィネレノンを強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg（0.5% Tylose 溶液）とした。試験は、非 GLP で実施した。

臨床観察（死亡、一般状態、摂餌量、摂水量、体重）、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施し、フィネレノンの影響を評価した。また、トキシコキネティクスも評価した。

フィネレノンの忍容性は良好で、明らかな毒性兆候はみられなかった。多くの所見は、薬理作用によるものと考えられた。また、高用量（150mg/kg/日）で、肝臓における代謝活性化の兆候がみられた（表 2.6.6.3- 5）。

表 2.6.6.3- 5 マウス 3 週間強制経口投与毒性予備試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Slight trend towards increased water intake	M/F	≥ 15/150
Clinical chemistry	Moderate increase in ALP	M	150
	Slight increase in calcium	F	150
Histopathology	Liver:		
	Condensed hepatocyte cytoplasm, reduced glycogen content, more pronounced in periportal region	M/F	150
	Cobble-stone pattern of hepatocytes, which no longer show cell-to-cell adhesion	F	150
	Kidney: slightly more prominent juxtaglomerular apparatus	M	150
	Adrenal glands: Slight hypertrophy of zona glomerulosa	M/F	150

No effects on survival, general observations, body weight, food intake, hematology, gross pathology and organ weights
M: male, F: female

投与期間中、予期しなかった死亡がみられた（対照群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ、雄：1、2、0 及び 1 例、雌：1、0、0 及び 1 例）。いずれの死亡も血液採取に関連したもので、フィネレノン投与によるものではなく、実験操作に起因すると考えられた。高用量の 150mg/kg/日の忍容性は良好であった。

トキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 6 に示す。

表 2.6.6.3- 6 マウス 3 週間強制経口投与毒性予備試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態：11 日目）

		Males			Females		
Dose	[mg/kg/day]	15	50	150	15	50	150
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1190000	1430000	1530000	1890000	2310000	2420000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	79.5	28.6	10.2	126	46.3	16.1
C_{max}	[µg/L]	117000	131000	135000	143000	159000	153000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	7.78	2.61	0.901	9.56	3.18	1.02
t_{max}	[h]	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	13.1	14.0	6.5	32.1	32.1	28.8

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}

50mg/kg/日の曝露量は、150mg/kg/日の曝露量と同等であった。このことは、曝露の飽和が約 30mg/kg/日でみられた、雄マウスにおける単回投与トキシコキネティクス試験の成績（表 2.6.6.2- 2）と一致している。

2.6.6.3.1.1.4 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.4 PH-37687

雌雄各 10 例／群のマウス〔Crl:CD-1(ICR)BR〕に、フィネレノンを 1 日 1 回、13 週間、強制経口投与した。投与開始時週齢は、約 7 週齢であった。雄の投与量は 0、1、3 及び 10mg/kg/日、雌は 0、0.75、2.5 及び 7.5mg/kg/日とした。溶媒には 0.5% Tylose 溶液を使用し、10mL/kg の投与容量で投与した。加えて、トキシコキネティクス用サテライト群として、雌雄各 18 例／群のマウスに同じ投与量を投与した（対照群：9 例／群）。

3 週間強制経口投与による予備試験において、用量依存的な曝露量の増加がみられなかったこと（2.6.6.3.1.1.3）に基づいて、本試験の投与量を設定した。高用量（雄：10mg/kg/日、雌：7.5mg/kg/日）は、前期第Ⅱ相試験の最大 1 日 1 回投与量（10mg）におけるヒト曝露量の 25 倍を上回る曝露量が期待される投与量として設定した。雄マウスの曝露量は雌に比べて低いことから、雄の投与量を高くした。

1 日 2 回、午前及び午後に生死を確認した。また、主試験動物について、毎日、投与前は詳細観察、投与 1 時間後は一般状態と行動の確認を行った。毎日、体重を測定した。すべての主試験動物について、毎週、摂餌量及び摂水量を測定した。試験期間終了時（87 日目と 95 日目の間）に、臨床病理検査（凝固系検査を含む血液学的検査、生化学的検査）を実施した。試験期間終了時に、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。1 及び 2 日目、並びに 80 及び 81 日目に、未変化体及びヒト血漿中代謝物の主成分である M-1、 M-2 及び M-3 についてトキシコキネティクスを評価した。投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間の検体（時間ごとに雌雄各 3 例）を採取した。

生存性、一般状態、体重、摂餌量、摂水量及び臨床病理検査項目にフィネレノン投与の影響はみられず、本試験におけるフィネレノンの忍容性が認められた。器官重量測定及び病理組織学的検査において、副腎、精巣及び精巣上体に変化がみられた（表 2.6.6.3- 7）。

表 2.6.6.3- 7　マウス 13 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Organ weights	Adrenals: Relative and absolute weights increased (~20-70 %)	M/F	≥ 3/≥ 0.75
	Testes: Relative and absolute weights increased (15 to 17 %)	M	10
Histopathology	Adrenals: Minimal or slight hypertrophy of the zona glomerulosa	F	7.5
	Testes: Increase of minimal debris deposits or cell desquamation in the germinal epithelium	M	10
	Epididymides: Increase in spermatic debris (minimal)	M	10

No effects on survival, general observations, body weight, food and water intake, hematology, clinical chemistry and gross pathology
M: male, F: female

副腎重量の変化は、雄では中用量から、雌では低用量から認められ、明らかな用量依存性はなく、薬理作用に関連した適応性の所見と考えられた。高用量群の雌動物においては、病理組織学検査でみられた副腎皮質球状帯の軽微あるいは軽度の肥大と関連していた。

高用量群の雄で精巣重量の増加がみられ、病理組織学的検査における、精巣の精上皮の軽微な細胞残屑あるいは落屑発現頻度の増加、及び高用量群における精巣上体の軽微な精子残屑の増加と関連していた。雄性生殖器の所見は毒性を示唆する可能性があると考えられるため、雄マウスの無毒性量は 3mg/kg/日、雌マウスは毒性所見がみられなかったため 7.5mg/kg/日と判断した。

以下に、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を示す（未変化体：表 2.6.6.3- 8、M-1：表 2.6.6.3- 9、M-2：表 2.6.6.3- 10、M-3：表 2.6.6.3- 11）。用量の増加に比べて、曝露量の増加の程度は低かった。非線形性は雄でより顕著であった。最大濃度値は投与後 0.5～1 時間に認められ、24 時間値は雄で C_{max} の 21%～24%、雌で 37%～40%であった。曝露量は日数の経過とともに 50%～100%増加した。代謝物の相対曝露量は極めて低く、未変化体の曝露量の 0.1%及び 0.4%の間であった。代謝物の曝露量は雌の方が低かった。

表 2.6.6.3- 8 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：80 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	202000	519000	1070000	217000	632000	1510000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	202	173	107	289	253	202
C_{max}	[µg/L]	16200	43800	99400	13500	40200	103000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	16.2	14.6	9.94	18.0	16.1	13.8
t_{max}	[h]	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	23.8	23.1	21.1	38.0	39.8	36.9
R_AAUC	[%]	180.4	179.8	126.1	234.4	210.1	167.3
R_AC_{max}	[%]	192.8	183.7	146.2	196.4	150.6	161.4

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}
R_AAUC: Ratio of accumulation for AUC (AUC on Day 80/AUC on Day 1 x 100)
R_AC_{max}: Ratio of accumulation for C_{max} (C_{max} on Day 80/C_{max} on Day 1 x 100)

表 2.6.6.3- 9 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験における M-1 曝露量
（定常状態：80 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	596	1720	4100	350	1130	2680
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.600	0.576	0.413	0.469	0.456	0.359
C_{max}	[µg/L]	96.5	230	532	45.6	101	215
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.097	0.077	0.053	0.061	0.041	0.029
t_{max}	[h]	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	11.3	13.4	12.4	18.4	27.5	30.0
R_AAUC	[%]	190.5	211.0	167.3	267.2	274.6	199.9
R_AC_{max}	[%]	253.5	186.8	131.1	279.5	193.3	139.7

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}
R_AAUC: Ratio of accumulation for AUC (AUC on Day 80/AUC on Day 1 x 100)
R_AC_{max}: Ratio of accumulation for C_{max} (C_{max} on Day 80/C_{max} on Day 1 x 100)

表 2.6.6.3- 10 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験における M-2 曝露量
（定常状態：80 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	21.4 [a]	140	494	16.1 [a]	109	301
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.020 [a]	0.045	0.048	0.021 [a]	0.042	0.039
C_{max}	[µg/L]	7.48	19.9	90.2	5.4	21.0	36.9
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.007	0.006	0.009	0.007	0.008	0.005
t_{max}	[h]	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	n.c.	9.9	5.8	n.c.	10.3	16.3
R_AAUC	[%]	175.8	367.3	162.6	279.6	207.6	179.0
R_AC_{max}	[%]	196.0	188.6	140.8	251.8	188.1	149.2

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0-24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}
R_AAUC: Ratio of accumulation for AUC (AUC on Day 80/AUC on Day 1 x 100)
R_AC_{max}: Ratio of accumulation for C_{max} (C_{max} on Day 80/C_{max} on Day 1 x 100)
[a]: Calculated using the data from 0 to 7 hours after dosing (The plasma concentration at 24 hours after dosing was not calculated)
n.c.: Not calculated

表 2.6.6.3- 11 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験における M-3 曝露量
（定常状態：79 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	47.4	208	717	6.18 [a]	26.4 [b]	123
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.044	0.064	0.067	0.008 [a]	0.010 [b]	0.015
C_{max}	[µg/L]	5.67	17.7	103	2.23	11.3	16.7
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.005	0.006	0.010	0.003	0.004	0.002
t_{max}	[h]	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	17.0	11.9	6.4	n.c.	n.c.	17.3
R_AAUC	[%]	176.3	143.9	90.5	n.c.	211.2	152.3
R_AC_{max}	[%]	96.6	126.8	92.5	n.c.	207.2	120.1

AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0-24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(24)}$: Concentration at 24h, t_{max}: Time at C_{max}
R_AAUC: Ratio of accumulation for AUC (AUC on Day 80/AUC on Day 1 x 100)
R_AC_{max}: Ratio of accumulation for C_{max} (C_{max} on Day 80/C_{max} on Day 1 x 100)
[a]: Calculated using the data from 0 to 4 hours after dosing (The plasma concentration at 7 and 24 hours after dosing was not calculated)
[b]: Calculated using the data from 0 to 7 hours after dosing (The plasma concentration at 24 hours after dosing was not calculated)
n.c.: Not calculated

2.6.6.3.1.2 ラットにおける反復投与毒性試験

主要な試験としてラットを用いた 4、13 及び 26 週間強制経口投与毒性試験を実施し、フィネレノンを評価した。4 週間毒性試験においては、4 週間の休薬期間を設け、影響の回復性を検討した。

また、がん原性試験で混餌投与を採用する可能性があったため、混餌投与による反復投与毒性試験も実施した。しかしながら、ヒトと曝露プロファイルが異なったため、混餌投与は適切ではないと判断し、混餌投与による 13 週間試験を中止した。

2.6.6.3.1.2.1　　ラット 2 週間混餌投与毒性予備試験

参照項目 4.2.3.2.5　PH-41209（参）

Wistar ラット（Hsd Cpb:WU）を用いて、0、100、300 あるいは 1000ppm の濃度で、フィネレノンを 2 週間混餌投与する非 GLP 試験を実施した。雌雄各 5 例／群を割付けた。実際の投与量は、雄でそれぞれ 0、12～16、43～50 及び 167～170mg/kg/日に、雌でそれぞれ 0、18～19、60～68 及び 141～165mg/kg/日に相当した。加えて、トキシコキネティクス用サテライト群として雌雄各 6 例／群のラットに、100、300 及び 1000ppm の用量で混餌投与した。

臨床観察（死亡、一般状態、摂餌量、摂水量、体重）、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査）、トキシコキネティクス評価、剖検及び臓器重量測定を実施し、フィネレノンの影響を評価した。

死亡及び一般状態の変化はみられず、フィネレノンの忍容性が確認された。雌雄ともに対照群に比べ、体重増加抑制がみられ、高用量群の雌では体重減少が投薬期間を通して認められた。高用量群の雌では、摂餌量も減少した。特記すべき所見の要約及びトキシコキネティクス成績を、それぞれ表 2.6.6.3- 12 及び表 2.6.6.3- 13 に示す。

表 2.6.6.3- 12　ラット 2 週間混餌投与予備試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [ppm]
Clinical	Slight to marked decrease in body weight (M: -11% to -35%, F: -7% to -35%)	M/F	≥ 300/≥ 100
	Moderate decrease in feed consumption (-26%)	F	1000
	Slight to moderate increase in water consumption (non-dose dependent, M: 19 to 33%, F: 13 to 30%)	M/F	≥ 100
Hematology	Slight to moderate alterations in red blood cell parameters: Increase in erythrocyte count, hemoglobin and hematocrit, increase in MCHC and decrease in MCH and MCV	M/F	≥ 300
	Slight to moderate decrease in reticulocyte count	M/F	≥ 300
	Slight reduction in thrombocyte count	M/F	1000/≥ 100
	Slight increase in leucocyte counts (leucocytes, lymphocytes, neutrophils)	M/F	1000/≥ 100
Clinical chemistry	Slight increase in ALT (M: 1.5 to 2.5 fold, F: 2.4 to 2.5 fold)	M/F	≥ 300
	Slight increase in AST (M: 1.5 fold, F: 1.3 fold)	M/F	1000/≥ 300
	Slight to moderate increase in urea (M: 2.0 to 4.1 fold, F: 2.5 to 3.9 fold)	M/F	≥ 300/≥ 100
	Slight increase in creatinine (M: 1.1 fold, F: 1.1 to 1.2 fold)	M/F	1000/≥ 300
	Slight to moderate alterations in electrolytes (Na↓, K↑, Cl↓, Ca↑)	M/F	≥ 100
Post-mortem examination	General condition: Emaciation	M/F	1000
	Adrenal glands:		
	Reduced size, discoloration	M	1000
	Hypertrophy of zona glomerulosa	M/F	≥ 100
	Vacuolation of zona glomerulosa	M/F	≥ 300/≥ 100

Endpoint	Findings	Sex	Dose [ppm]
	Uterus:		
	Reduced size	F	≥ 300
	Reduced absolute and relative organ weights	F	≥ 300
	Atrophy of myo/endometrium and cervical epithelium	F	≥ 300
	Spleen:		
	Enlarged	M	1000
	Discoloration	M/F	≥ 300
	Reduced absolute and relative organ weights	M/F	≥ 300
	Reduced hematopoiesis and/or lymphoid depletion	M/F	≥ 300
	Thymus:		
	Reduced absolute and relative organ weights	M/F	≥ 300
	Reduced size	F	1000
	Lymphocytosis	F	1000
	Liver:		
	Periportally condensed cells	M/F	≥ 300
	Cobble-stone pattern	M	1000
	Ovary:		
	Increase of atretic follicles and foamy corpora lutea	F	≥ 300
	Pale (atrophic) interstitial glands	F	≥ 100
	Kidney:		
	Increase in basophilic tubules/tubular degeneration	M/F	1000/≥ 100
	Necrosis/Degeneration of the P3 segment	M/F	1000/≥ 300
	Mineralization of corticomedullary border	F	≥ 100
	Stomach:		
	Erosion/ulceration and inflammation/edema of glandular stomach	M/F	1000/≥ 300
	Focal mucosal proliferation (1/5M and 0/5F)	M	1000

M: male, F: female

本試験でみられた影響は、後述の 4 週間強制経口投与試験と類似していた（2.6.6.3.1.2.3）。しかし、摂餌量及び体重推移の変化はより顕著であった。加えて、混餌投与試験では、強制経口投与ではみられなかった、胃の変化が認められた。

表 2.6.6.3- 13 ラット 2 週間混餌投与予備試験におけるフィネレノン曝露量（12 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**14**	**51.8**	**204**	**16.7**	**48.9**	**158**
AUC(0-16)	[µg·h/L]	463000	1290000	2420000	1440000	2140000	25100000
$AUC(0\text{-}16)_{norm}$	[kg·h/L]	33.1	24.8	11.8	86	43.8	15.9
C_{max}	[µg/L]	37400	98400	164000	128000	142000	167000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	2.67	1.90	0.805	7.68	2.91	1.06
t_{max}	[h]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	76.0	85.4	93.3	74.4	93.6	97.7

Doses given are the mean calculated doses for the sampling period
AUC(0-16): Area under the concentration-time curve from 0 to 16 h, $AUC(0\text{-}16)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized Cmax, $C_{(tint)}$: Concentration at last time point measured (t_{int} =16h)
t_{max}: Time at C_{max}

AUC は、強制経口投与試験でみられた曝露量の範囲内であり、MRHD の AUC_u の 11～18 倍（中用量）及び 20～21 倍（高用量）に達した。しかしながら、24 時間トラフ濃度は、強制経口投与に比べて極めて高く、過度の薬理作用及びその二次的作用を引き起こすと考えられた。

2.6.6.3.1.2.2　ラット 13 週間混餌投与毒性試験（中止）

参照項目 4.2.3.2.7　PH-38146（参）

Wistar ラット（HsdRCCHan:Wist）を用いて、0、7.5、25 及び 75mg/kg/日（1 日当たりの設定用量）のフィネレノンを 13 週間混餌投与する毒性試験を実施した。雌雄各 10 例／群を、対照群及び 3 投与群に割付けた。加えて、トキシコキネティクス用サテライト群として雌雄各 6 例／群（対照群：雌雄各 3 例）を割り付けた。試験期間を通した雄の平均投与量は、7.6、25.2 及び 79.8mg/kg/日、雌は 7.4、24.6 及び 64.0mg/kg/日であった。高用量群の雌は、重度の体重減少がみられたため、投与 61 日目に途中屠殺した。臨床観察（死亡、一般状態、摂餌量、摂水量、体重）、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、トキシコキネティクス評価、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査を実施し、フィネレノンの影響を評価した。がん原性試験において混餌投与を使用しないことが決定されたため、本試験を最終評価の過程で中止し、中止試験（非 GLP 試験）として報告することとした。特記すべき所見の要約及びトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 14 及び表 2.6.6.3- 15 に示す。

表 2.6.6.3- 14　ラット 13 週間混餌投与試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Mortality: 1 M at 75 mg/kg/day found dead on Day 35	M	75
	Main group females killed on day 61 due to severely reduced body weight gain (-78%)	F	75
	Decreased motility (F), emaciation (F), flaccidity (F), hypothermia (F), piloerection (F/M)	M/F	75
Body weight	Decrease in body weight (M: -9%, -29%, F: -8%, -24%)	M/F	≥ 25
Food intake	Decrease in food consumption (M: -7%, F: -26%)	M/F	75
Water intake	Increase in water intake (Day1-91: M: +14%, +28%, F: +8%, +9%)	M/F	≥ 25
Hematology	Transient mild alterations in red blood cell parameters	M/F	≥ 25/75
Clinical Chemistry	Decrease in cholesterol and/or triglycerides	M/F	75
	Decrease in creatinine	M/F	≥ 25
	Transient increase in urea	M/F	75/≥ 25
	Increase in calcium	M/F	≥ 7.5
	Increase in potassium	M/F	≥ 25/≥ 7.5
	Decrease in sodium	M/F	75/ ≥ 25
	Decrease in chloride	M	75
Urinalysis	Slight alterations in urine parameters	M/F	≥ 25/75
Post-mortem examinations	Adrenals:		
	Enlargement and discoloration	M/F	≥ 7.5
	Hypertrophy of zona glomerulosa	M/F	≥ 7.5
	Increase in relative and absolute weights	M/F	≥ 25
	Vacuolation of zona glomerulosa	M/F	75/≥ 25
	Testes: Increase in relative and absolute weights	M	≥ 25
	Prostate, seminal vesicle:	M	75
	Decrease in relative and absolute weights		
	Slight atrophy (incidence: 2 of 9 animals)		
	Uterus:		
	Reduced in size	F	75
	Decrease in absolute weight, atrophy of myo-/endometrium		≥ 25
	Ovaries: enlarged and uniform corpora lutea	F	≥ 25
	Liver:		
	Slight hepatocellular hypertrophy/cytoplasmic change	M	75
	Periportally condensed liver cells	M/F	≥ 25
	Cobble stone pattern	M	≥ 25
	Prominent bile duct	M	75
	Decreased fat deposits	M	75
	Kidneys: Increase of basophilic tubules	M	≥ 25
	Mesentery: Atrophy adipose tissue	M	75

Females at 75 mg/kg/day: No clin. pathology data at end of treatment, no organ weights and no histopathology because of premature termination of this group
M: male, F: female

表 2.6.6.3- 15 ラット 13 週間混餌投与試験におけるフィネレノン曝露量（67 日目）

Sex		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**7.21**	**21.67**	**70.15**	**5.42**	**18.46**	**46.2**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1280000	2510000	3160000	2420000	3600000	3070000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	177	116	45.1	447	195	66.4
C_{max}	[µg/L]	60600	113000	141000	112000	156000	138000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	8.41	5.23	2.01	20.7	8.45	2.99
t_{max}	[h]	10.0	15.0	19.0	15.0	19.0	15.0
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	91.4	93.8	88.6	82.1	90.4	81.9

Doses given are the mean calculated doses for the sampling period
AUC(0-24): Area under the concentration-time curve from 0 to 24 h, $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: Dose-normalized AUC
C_{max}: Maximum of concentration-time curve, $C_{max,norm}$: Dose-normalized C_{max}, $C_{(tint)}$: Concentration at last time point measured
t_{max}: Time at C_{max}

2.6.6.3.1.2.3 ラット 4 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.6 PH-36275, PH-36275A

Wistar ラット（Hsd Cpb:WU）を用いて、4 週間の休薬期間を設定した、4 週間経口投与毒性試験を実施した。投与開始時の週齢は約 6 週齢であった。雌雄各 10 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。トキシコキネティクス用サテライト群には雌雄各 6 例／群を割付けた。雌雄各 10 例／群を対照群及び高用量群の回復性確認用に設定した。フィネレノンを 0、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量で投与した。

先行して実施したラット 2 週間強制経口投与予備毒性試験（試験番号 T2077891、投与量：0、1、5 及び 25mg/kg/日）の結果に基づき、本試験の投与量を設定した。予備試験において、高用量の 25mg/kg/日を投与した結果、雌雄に体重増加量の減少、摂餌量及び摂水量の増加、雌に軽度の血液学的変化、並びに脾臓重量の減少を伴う、脾臓及び胸腺における軽微な細胞数減少がみられた。加えて、雌において AST、ALT、ALP、クレアチニン及び総ビリルビンの増加がみられた。雌雄ともに尿素の増加が認められた。腎臓への有害な影響もみられた（尿細管腫大、変性、壊死及び壊死性残屑）。また、すべての用量において、副腎の適応性変化が認められた。25mg/kg/日の忍容性は総じて良好であったことから、30mg/kg/日を 4 週間試験の高用量に選択した。

1 日 2 回（週末及び祝日は 1 回）、生死を確認した。加えて、毎日投与前後に詳細な一般状態観察を実施した。週 1 回、オープンフィールド検査を行った。体重は、投与期間中は毎日、休薬期間中は週 1 回測定した。試験期間中毎週、摂餌量及び摂水量を測定した。投与期間終了時（29 日目と 31 日目の間）及び休薬期間終了時（59 日目と 60 日目の間）に、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査）を実施した。尿検査は、1 週目（3 日目）、投与期間終了前（24 日目）及び休薬期間終了前（58 日目あるいは 59 日目）に実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。剖検時に、肝臓を採取し、酵素活性を測定した。加えて、各群雌雄各 5 例の動物について、免疫学的検査（脾臓細胞分画及び血清中免疫グロブリン力価の測定）を実施した。トキシコキネティクス用に、1 及び 2 日目、並びに 29 及び 30 日目に、各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後（雌雄各 3 例／測定時点）の血液を採取した。トキシコキネティクス用サンプルの採取終了後、骨髄の細胞遺伝学的検査用標本の採取を目的として、雄のサテライト群に投与を行った。しかしながら、*in vitro* 染色体異常試験の結果は陰性であり（2.6.6.4.2）、また、独立した小核試験において適切に *in vivo* 遺伝毒性が評価されている（2.6.6.4.3）ことから、*in vivo* 評価を目的とした新たな検査は必要ないと判断し、当該標本の遺伝学的検査は実施しなかった。

総じて、ラットにおけるフィネレノンの忍容性は良好であった。3mg/kg/日の低用量から、薬理作用に関連した適応性変化がみられた。中及び高用量群において、一般状態の悪化を示唆する変化がみられ、影響は雌でより顕著であった。主要な標的臓器は、副腎、腎臓、膀胱及び雌性生殖器であった。加えて、肝臓、赤血球及び白血球に変化がみられた。特記すべき所見の要約を表2.6.6.3- 16 に示す。

表 2.6.6.3- 16　ラット 4 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical observation	Piloerection	F	≥ 10
	Increased urination	M/F	≥ 10/30
	Light colored feces	M/F	30/≥ 10
	Increased incidence of soft feces	F	30
Body weight	Decrease in body weight (M: -7% in recovery group at end of treatment, F: -16% in main group and -13% in recovery group at end of treatment)	M/F	30
	Reduced body weight gain (M: -11 to -14%, F: -24 to -47% in main and recovery groups)	M/F	30/≥ 10
Food intake	Slight increase (M: 10-20%, F: 20-30%)	M/F	30
Water intake	Slight to moderate increased (M: 12 to 24%, F: 20 to 70%)	M/F	30/≥ 10
Hematology	Slight increase in lymphocytes (36 to 40%)	F	≥10
	Slight increase in basophilic granulocytes (~80%)	F	≥10
	Slight increase in atypical cells (~50%)	F	30
	Slight increase in reticulocytes (~40%)	F	≥10
	Minimal decrease in MCH and MCV (- 4 and -7%), slight increase in MCHC (3%)	F	30
Clinical chemistry	Slight increase in ALT (50 to 150%)	F	≥10
	Minimal increase in ALP (34 to 73%)	F	≥10
	Slight increase in serum urea (33% to 140%)	M/F	30/≥10
	Slight to moderate increase in serum potassium (8 to 17%)	F	≥3
	Slight to moderate decrease in serum sodium (M: -1.4%, F: -0.7 to -10%)	M/F	≥10/≥3
	Slight decrease in serum chloride (-9%)	F	30
	Slight increase in serum calcium (M: 7 to 9%, F: 5 to 13%)	M/F	≥3/≥10
	Increase in T3 (25%) associated with a non-significant increase in TSH	F	30
Urinalysis	Increased urine volume (M: ~2.5-fold, F: 1.8 to 2.5-fold), associated with decrease in density	M/F	≥3/≥10
	Increase of µ-GST/Crea (2- to 3-fold)	F	≥10
	Slight increase of pH	F	≥3
Biochemical analysis of liver tissue	Increase in carnityl-acyltransferase (~50%)	M	30
	Decrease in UDP-glucuronyltransferase (~35%)	M	≥10
	Decrease in aldrin epoxidase (~30%)	M	≥10
	Increase in aldrin epoxidase (~40%)	F	30
	Decrease in glutathione-S-transferase (~20%)	F	30
Immunotoxicology	Slight increases in $CD4^{total}$, $CD45^{total}$, and $CD45^{high}$ positive cells (within normal variance)	F	30
Necropsy	Adrenals: dark red discoloration (Incidence F: 0-0-1-3)	F	≥10
	Intestine: flaccid consistency (no histopathological correlate)	M/F	30

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Organ Weights	Decrease in absolute thymus weight (-17 to -18%)	F	≥10
	Decrease in absolute spleen weight (-20%)	F	30
	Increase in relative kidney weights (10 to 19%)	F	≥10
	Increase in relative brain weights (15%)	F	30
Histopathology	Liver		
	Periportally (incidence F: 0-0-1-5) and diffusely condensed hepatocytes (Incidence F: 0-0-0-2)	F	≥10
	Reduced lipid deposits (incidence F: 8-6-6-3)	F	30
	Kidneys		
	Increased incidence (M: 6-7-9-8, F: 6-7-5-9) and severity of basophilic tubules (mean grade M: 1-1-1.2-1.4, F: 1-1-1-1.3)	M/F	≥10/30
	Necrosis of P3 segment (incidence F: 0-0-0-1)	F	30
	Increased incidence (F: 3-2-1-6) and severity of mineralization at the cortico-medullary junction (mean grade: F: 1-1-2-1.8) (not reversible)	F	30
	Ureters:		
	Dilation (incidence M: 1-0-0-3, F: 1-0-1-5)	M/F	30
	Inflammation (incidence F: 0-0-0-2)	F	30
	Urinary bladder:		
	Transitional cell hyperplasia (incidence M: 0-0-0-1, F: 0-0-0-1)	M/F	30
	Inflammatory infiltration (incidence M: 0-0-0-1, F: 0-0-0-2)	M/F	30
	Adrenals		
	Hypertrophy zona glomerulosa (incidence M: 0-8-8-10, F: 0-9-10-10) (mean grade M: 0-1-2-3, F: 0-1.4-2.6-3.5) (reduced severity after 4-week recovery period)	M/F	≥3
	Vacuolation zona glomerulosa (incidence F: 0-0-2-9)	F	≥10
	Vacuolation zona fasciculata (incidence F: 0-7)	F	30 rec.
	Ovaries: foamy corpora lutea cells (incidence 0-0-0-8)	F	30
	Uterus:		
	Endometrial and myometrial atrophy (incidence 0-0-0-8)	F	30
	Cervical epithelium atrophy (incidence 3-1-4-5)	F	30
	Vagina: epithelial atrophy with mucification (incidence 0-0-0-6)	F	30
	Femur: bone marrow with increase in adipocytes (incidence M: 1-0-0-3, F: 0-0-1-4)	M/F	30

No effects on survival were seen.
All findings were fully or at least partially (hypertrophy of the zona glomerulosa) reversible except for the mineralization in the kidneys in females and the urinary bladder hyperplasia in males
Pathology grading: 1 = minimal, 2 = slight, 3 = moderate, 4 = marked
ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, CREA: creatinine, μ-GST: micro-glutathione-S-transferase, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, MCV: mean corpuscular volume of erythrocytes
M: male, F: female

フィネレノン投与に起因する、死亡あるいはそのほかの重篤な毒性はみられなかった。中用量群の雌 1 例が 23 日目に死亡し、高用量群の雌 1 例が 25 日目に瀕死状態のため屠殺されたが、いずれも明らかな投与過誤であることが病理組織学的に確認された。高用量群雌の他の 1 例は、30 日目に採血操作により死亡した。

雌動物において、10mg/kg/日群から一般状態への影響がみられた。体重増加量の減少が、30mg/kg/日群の雄、及び10mg/kg/日以上の群の雌に認められた。

摂水量、尿量、K^+/Na^+比を含む血清中電解質濃度への影響、並びに副腎球状帯の肥大は、薬理作用（アルドステロン拮抗作用）の二次的影響と考えられた。尿管及び膀胱における所見は、尿量増加の二次的影響の可能性が考えられた。

また、腎臓の変化が、中用量以上の群の雄及び高用量群の雌にみられたが、いずれも概して軽微から軽度であった。血清中尿素の軽度な増加は、初期の機能障害を示唆するものと判断した。総じて、程度が軽微であり、またクレチニンの変化を伴わないことから、腎臓の形態的な障害により腎排泄能が相対的に減少した結果、尿素の蓄積がおこった可能性が考えられた。腎臓の限局性鉱質化（雌、30mg/kg/日）は、血漿カルシウム濃度及び尿 pH の増加に関連する可能性が考えられた。

10mg/kg/日以上の群の雌にみられた、肝酵素（ALT 及び ALP）の軽度な変化は、肝臓への軽微な影響を示唆する可能性が考えられた。しかしながら、病理組織学的な変性性の変化は肝臓にみられなかった。細胞質濃縮は、肝細胞における細胞質グリコーゲンの減少を反映したものである可能性が高いと考えられた。

肝臓特異的な代謝酵素評価の結果、中及び高用量群において、いくつかの肝酵素が軽度に減少したが、活性は対照群のばらつきの範囲内であった。

30mg/kg/日群の雌において、生殖器への影響がみられ、ホルモン不均衡が示唆された。

T3 レベルの軽度な増加は、関連する T4 の継続的変化や甲状腺の病理組織学的影響を伴わず、毒性ではないと考えられた。

以上より、体重増加の減少が高用量の雄及び中用量以上の雌で、雌性生殖器への影響（泡沫状黄体、子宮内膜及び筋層萎縮、子宮頸部上皮萎縮、腟上皮委縮）が高用量で、血清中尿素の増加が高用量の雄及び中用量以上の雌で、腎臓の病理組織学的変化（好塩基性尿細管、近位尿細管壊死、鉱質化）が中用量以上の雄及び高用量の雌で認められたことから無毒性量は雌雄とも低用量の 3mg/kg/日と判断した。3mg/kg/日においてみられた所見は、いずれも作用機序に関連する適応性変化と考えられた。

前述のとおり、4 週間の投与期間終了後、4 週間の休薬期間を設けた。4 週間の休薬期間終了後、雌の腎臓における鉱質化を除き、いずれの所見も完全に、あるいは少なくとも部分的に（副腎球状帯の肥大）回復した。

定常状態におけるトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 17 に示す。

曝露量は用量相関的に増加したが、用量比に比べ増加は少なかった。雄動物に比べ、雌動物の曝露量が高かった。1 日目と定常状態を比較した結果、低及び中用量群において、中等度の蓄積がみられた。

表 2.6.6.3- 17 ラット 4 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態）

		Males			Females		
Dose [mg/kg/day]		3	10	30	3	10	30
AUC(0-24)	[µg·h/L]	315146	993599	1842506	1190202	2060230	2524171
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	105	99.4	61.4	397	206	84.1
C_{max}	[µg/L]	18975	57398	116639	59273	104374	135460
$C_{max,norm}$	[kg/L]	6.33	5.74	3.89	19.8	10.4	4.52
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	37.8	40.8	27.8	71.8	64.0	56.9
t_{max}	[h]	7.0	7.0	7.0	4.0	7.0	4.0
R_AAUC	[%]	178	169	126	288	178	104
R_AC_{max}	[%]	156	141	129	306	191	115

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3.1.2.4 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.8 PH-36695

Wistar ラット（Hsd Cpb:WU）を用いて、13 週間強制経口投与毒性試験を実施した。投与開始時の週齢は、約 6 週齢であった。雌雄各 10 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。加えて、トキシコキネティクス評価用（6 例／性／群、3 例／性／群／採血時点）及び免疫毒性検査用（8 例／性／群）の動物を各用量ごとに割付けた。フィネレノンを 0、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/ Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量で投与した。先行して実施したラット 4 週間毒性試験（2.6.6.3.1.2.3）の結果に基づき、本試験の投与量を設定した。

1 日 2 回、一般状態を観察した。加えて、週 1 回、オープンフィールド検査による詳細な一般状態観察を行った。投与期終了時に、機能観察総合評価（FOB）、総運動量（ビーム遮断総数）、自発運動量（総運動量から、同一ビームを連続して再遮断した回数を減じた遮断数）を測定し、神経機能を評価した。試験期間中、一定間隔（週 1 回以上）で、体重、摂餌量及び摂水量を測定した。投与期間終了時に、眼科学的検査を行った。投与 1 日目及び 90 日目に、各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に採血し、トキシコキネティクスを評価した。4 週目及び 13 週目に、主試験の全動物について、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。主試験動物の脾臓及び血液標本について、FACS（Fluorescence Activated Cell Scan)及び免疫グロブリン検査を実施した。免疫毒性検査用動物においては、ヒツジ赤血球免疫後にプラークアッセイを実施した。

フィネレノンは忍容性が認められ、動物の生存率への影響や重度の臓器毒性はみられなかった。高用量の 30mg/kg/日において、顕著な体重増加量の減少を含む、明らかな一般毒性の兆候がみられ、影響は雌動物でより顕著であった。フィネレノンの毒性学的プロファイルは、4 週間試験でみられた所見と概して一致していた。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 18 に示す。

表 2.6.6.3- 18 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical observation	Reduced general conditions (decreased motility, sunken flangs, paleness, piloerection found at few occasions in few animals)	F	30
Body weight	Reduced body weight (M: -14%, F: - 25% at end of treatment) and reduced body weight gain (M: -22%, F: - 58% over whole treatment period)	M/F	30
Food intake	Transient slight decrease	M	30
Water intake	Minimal to slight increase (mean: M: 4%, F: 50%)	M/F	30
Hematology	Minimal changes in red blood cell parameters	M/F	≥10
	Minimal reduction in thrombocyte count and slight prolongation of thromboplastin time	F	30
	Increase in white blood cell count (60%)	F	30
Clinical chemistry	Minimal increase in ALP (1.3 fold) and GGT (5 fold)	F	30
	Slight decrease in cholesterol, protein, albumin	F	30
	Slight decrease in creatinine (≤ -20%)	M/F	≥10/30
	Slight to moderate decrease in serum sodium (M: -1 to -2%, F: -2 to -12%)	M/F	≥10
	Slight decrease in serum chloride (-11%)	F	30
	Slight increase in serum calcium (6 to 7%)	M	≥10
	Slight increase in serum potassium (10%)	M/F	30
Urinalysis	Slight to moderate increase in urinary volume, associated with decrease in density	M	30
	Slight decrease in creatinine excretion	F	30
	Slight increase in protein excretion	M	30
	Slight increase of pH	M/F	30
Immunotoxicology	Slight decrease of splenic cell count	F	30
Necropsy	Skinny appearance (2 out of 10)	F	30
Organ Weights	Slight increase of relative liver weight (M: ~10%, F: 10-13%), absolute liver weight in females of high dose group reduced	M/F	30/≥10
	Slight increase of adrenal weight (abs. 19%, rel. 38%)	M	30
	Slight increase in kidney weight (abs. 3%, rel. 37%)	F	30
	Slight decrease in spleen weight (abs. -34%, rel. -13%)	F	30
	Slight decrease in thymus weight (abs. -34%, rel. -14%)	F	30
	Decrease in uterus weight (abs. -67%, rel. -56%)	F	30
Histopathology	Liver		
	Hepatocellular hypertrophy, cytoplasmic change, minimal to slight (incidence: 0-0-1-6)	M	≥10
	Periportally condensed liver cells, minimal to moderate (incidence: 0-0-2-10)	F	≥10
	Prominent bile ducts, minimal (incidence: 0-0-0-2)	F	30
	Fat deposits, decrease (incidence: 9-9-5-1, mean grading: 1.3-1.2-1.4-1)	F	30
	Kidneys		
	Increase of severity of basophilic tubules (mean grading: M: 1-1-1.1-1.5, F: 1-1-1.1-2.1), females also increase in incidence (M: 10-8-8-10, F: 3-1-8-10)	M/F	30/≥10
	Increase in mineralization at the cortico-medullary junction (incidence: 3-7-6-10, mean grading: 1.3-1-2.1-1.5)	F	≥10
	Tubulopathy of P3 segment, minimal to slight (incidence: 0-1-6-1)	F	10

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
	Increase in focal hyperplasia of the transitional epithelium of the renal pelvis (incidence: 2-0-1-5)	F	30
	Urinary bladder:		
	Increase in transitional cell hyperplasia (incidence: M: 0-0-0-1, F: 0-0-0-2)	M/F	30
	Adrenals		
	Hypertrophy zona glomerulosa, minimal to marked (incidence: M: 0-8-10-10, F: 0-10-10-10)	M/F	≥3
	Vacuolation of zona glomerulosa, minimal to slight (incidence: 0-0-1-8)	F	≥10
	Pituitary gland:		
	Hypertrophic cells pars distalis, minimal (incidence: 3-0-5-6)	F	30
	Spleen		
	Reduction of hemopoiesis in red pulp (incidence: 5-7-6-0)	F	30
	Mesenteric lymph node		
	Increased sinus histiocytosis/adipocytes (incidence: 1-0-0-7)	F	30
	Pancreas		
	Diffuse atrophy, minimal to slight (incidence: 0-0-0-8)	F	30
	Mandibular gland		
	Diffuse atrophy, minimal to slight (incidence: 0-0-0-6)	F	30
	Exorbital lacrimal gland		
	Diffuse atrophy, minimal to slight (incidence: 0-0-0-5)	F	30
	Ovaries		
	Foamy corpus luteum cells, minimal to marked (incidence: 0-0-1-7)	F	≥10
	Increase of atretic follicles, minimal to slight (incidence: 3-1-4-8)	F	30
	Increase of pale interstitial glands, minimal to moderate (incidence: 0-1-1-8)	F	30
	Increased vessel in corpora lutea (incidence: 0-0-0-1)	F	30
	Enlarged and uniform corpora lutea (incidence: 0-0-0-7)	F	30
	Uterus:		
	Endometrial/myometrial atrophy, slight to massive (incidence: 0-0-0-10)	F	30
	Cervical atrophy, minimal to severe (incidence: 2-2-2-8)	F	30
	Altered superficial epithelium, severe (incidence: 0-0-0-1)	F	30
	Altered cervical epithelium, slight to massive (incidence: 0-0-0-6)	F	30
	Vagina:		
	Epithelial atrophy with mucification, minimal to marked (incidence: 1-3-3-9)	F	30
	Epithelial alteration, moderate to massive (incidence: 0-0-0-3)	F	30
	Mammary gland:		
	Diffuse atrophy, minimal to slight (incidence: 0-0-0-5)	F	30

No effects on mortality, functional observation battery, motor activity assessment, ophthalmology, immune function test and thyroid hormones
Pathology grading: 1 = minimal, 2 = slight, 3 = moderate
ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma-glutamyltransferase, M: male, F: female

低用量である 3mg/kg/日以上の群において、副腎に、作用機序に関連した適応性所見がみられた。中及び高用量群において、水分及び電解質バランスの変化を含む、作用機序に関連した変化並びに過度な薬理作用の発現がみられた。10mg/kg/日以上の群の雌性生殖器に、ホルモン不均衡の兆候が認められた。高用量の 30mg/kg/日群の雌においては、リンパ系臓器、膵臓、唾液腺及び涙腺にも影響がみられ、高用量群の雌雄で認められた体重及び体重増加量の低下と同様に、一般状態への影響に関連する変化の可能性があると考えられた。高用量群の雌雄で、体重及び体重増加量の低下がみられた。肝臓及び腎臓における軽度の所見は、4 週間試験でみられた所見と同様であり、投与期間の延長により悪化しないことが示唆された。

高用量群の雌に軽度の脾臓細胞数の減少がみられたが、免疫機能検査において影響は認められないことから、免疫系への有意な影響を示唆するものではないと考えられた。

以上より、高用量の雌雄で体重及び体重増加量の低下、高用量の雌で一般状態への影響（運動低下、削痩、蒼白、立毛）及び関連する病理組織学的所見（膵臓、顎下腺及び涙腺萎縮）、高用量の雄及び中用量以上の雌で腎臓の病理組織学的変化（好塩基性尿細管、尿細管症、鉱質化及び／又は腎盂移行上皮の過形成）、中用量以上で雌性生殖器への影響（泡沫状黄体、閉鎖卵胞及び蒼白化間質腺の増加、子宮頚部上皮委縮、膣上皮委縮、並びに乳腺のびまん性委縮など）がみられたことから、無毒性量は雄で 10mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日と判断した。

定常状態におけるフィネレノンのトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 19 に、また、ヒト血漿中代謝物の主成分である、M-1、M-2 及び M-3 の成績をそれぞれ表 2.6.6.3- 20、表 2.6.6.3- 21 及び表 2.6.6.3- 22 に示す。

曝露量は用量相関的に増加したが、用量比に比べ増加は少なかった。雄動物に比べ、雌動物の曝露量が高かった。1 日目と定常状態を比較した結果、低及び中用量群において、中等度の蓄積がみられた。代謝物の相対的曝露量は非常に低く、未変化体の曝露量の 0.0077%～1.5%であった。

表 2.6.6.3- 19 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態：90 日目）

		Male			Female		
Dose [mg/kg/day]		**3**	**10**	**30**	**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	419184	1375110	1821813	1211627	2211234	2680696
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	140	138	60.7	404	221	89.4
C_{max}	[µg/L]	25813	80808	115355	57285	123245	155810
$C_{max,norm}$	[kg/L]	8.60	8.08	3.85	19.1	12.3	5.19
$C_{(24)}/C_{max}$	[kg/L]	36.9	40.1	26.9	76.2	46.0	44.1
t_{max}	[h]	7.0	7.0	4.0	7.0	7.0	2.0
R_AAUC	[%]	253	236	122	327	214	126
R_AC_{max}	[%]	282	248	126	323	174	102

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight

$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight

R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours

R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing

t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 20 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における M-1 曝露量
（定常状態：90 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**3**	**10**	**30**	**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1318	7970	17092	1051	3234	8358
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.442	0.801	0.574	0.353	0.325	0.280
C_{max}	[µg/L]	95.2	541	1685	65.0	201	876
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0319	0.0544	0.0565	0.0218	0.0202	0.0294
t_{max}	[h]	7.0	7.0	7.0	1.0	7.0	7.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	23.6	29.0	6.72	57.4	36.7	6.28
R_AAUC	[%]	145	184	105	328	246	141
R_AC_{max}	[%]	127	167	116	331	317	196

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; $C_{max:}$ maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 21 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における M-2 曝露量
（定常状態：90 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**3**	**10**	**30**	**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	358	2069	5726	254	917	2700
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.115	0.199	0.184	0.0817	0.0882	0.0868
C_{max}	[µg/L]	23.8	137	561	22.6	62.8	289
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00765	0.0132	0.0180	0.00726	0.00604	0.00928
t_{max}	[h]	7.0	7.0	7.0	1.0	1.0	7.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	24.6	27.1	6.02	24.9	23.6	3.58
R_AAUC	[%]	103	127	91.6	342	280	213
R_AC_{max}	[%]	80.6	111	95.1	495	368	387

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; $C_{max:}$ maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 22 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における M-3 曝露量
（定常状態：90 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**3**	**10**	**30**	**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	513	1164	1910	100	260	1165
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.159	0.109	0.0593	0.0311	0.0243	0.0362
C_{max}	[µg/L]	39.8	95.9	151	11.1	20.5	135
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0124	0.00896	0.00468	0.00345	0.00192	0.00418
t_{max}	[h]	4.0	1.0	2.0	0.5	2.0	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	19.5	16.4	14.2	12.1	18.1	9.47
R_AAUC	[%]	85.8	72.0	51.3	157	89.0	195
R_AC_{max}	[%]	77.5	69.7	53.7	248	73.4	400

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3.1.2.5 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.9 PH-37792

Wistar ラット（HsdRCCHan:Wist）を用いて、26 週間強制経口投与毒性試験を実施した。投与開始時の週齢は約 7 週齢であった。雌雄各 20 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、雄では 0、1.5、5 及び 15mg/kg/日、雌では 0、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/ Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量で投与した。先行して実施したラット 13 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.4）結果に基づき、本試験の投与量を設定した。13 週間試験において、雄では 30mg/kg/日、雌では 10mg/kg/日以上の群で、一般状態の悪化及び過度な薬理作用の発現が認められたことから、本試験の高用量を 13 週間試験に比べ低く設定し、また、雌雄間で曝露量の差がみられたことから、雄の低曝露量を補正する目的で、雄の用量を雌より高く設定した。

1 日 2 回（週末及び祝日は 1 回）、ラットの生死を観察した。加えて、毎日 2 回、投与前及び最後の投与動物への投与後約 30～60 分に詳細な一般状態観察を実施した。試験期間中、一定間隔（週 1 回以上）で、体重、摂餌量及び摂水量を測定した。投与期間終了時に、眼科学的検査を実施した。投与 1 日目及び 164 日目に、各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に採血し、トキシコキネティクスを評価した。4～5 週目、12～13 週目及び試験終了時（25～26 週目）に、主試験の全動物について、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

フィネレノン慢性投与後の毒性学的プロファイルは、より短期の試験でみられた所見に一致していた。投与期間の延長により、新たな標的臓器の発現は認められなかった。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 23 に示す。

表 2.6.6.3- 23 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Sporadic paleness (2 out of 20) and piloerection (5 out of 20)	F	5
	Slightly reduced terminal body weight (M: -6.4%, F: -4.2%)	M/F	15/5
	Slightly reduced cumulative body weight gain (M: -22%, F: -20%)	M/F	15/5
Hematology	Minimal alterations in red blood cell parameters	M/F	≥5/≥1.5
Clinical chemistry	Minimal increase in calcium (+3-7%)	M/F	≥1.5/≥0.5
	Slight increase in potassium (+10%)	F	≥0.5
	Minimal decrease in sodium (-1 to 2%)	M	≥1.5
	Slight increase in urea (≤ 30%)	F	5
	Slight decrease in triglycerides (≤ -40%)	F	5
Organ Weights	Increase of relative and/or absolute weights of adrenals	M/F	≥5/5
Histopathology	Adrenals:		
	Slight to moderate hypertrophy zona glomerulosa with foamy/vacuolated cytoplasm (incidence: M: 0-5-19-20, F: 0-2-9-20)	M/F	≥1.5/≥0.5
	Lacrimal glands:		
	Slight to moderate diffuse atrophy (non-adverse)	M	15
	Slightly increased incidence/severity of harderization (non-adverse)	M	≥1.5
	Slightly increased incidence/severity of mononuclear cell infiltrates (non-adverse)	M	≥1.5

No effects on mortality, ophthalmology, food and water intake, urinalysis, and necropsy
F: female; M: male

ラットに 15mg/kg/日（雄）あるいは 5mg/kg/日（雌）まで投与したとき、フィネレノンの忍容性は概して良好であった。動物の生存率への影響や重度の毒性所見はみられなかった。雄動物に一般状態の変化はみられなかった。雌動物では、高用量においてのみ散発的な一般状態の変化がみられた。高用量群で認められた最終体重の低値は、軽度な一般状態の悪化を示唆するものと考えられた。電解質バランスへの影響は、薬理作用（アルドステロン拮抗作用）の直接的影響と考えられた。また、副腎重量の増加を伴う、副腎球状帯肥大などの二次的影響もみられた。なお、当該慢性試験においては、肝臓、腎臓あるいは膀胱に対する毒性はみられなかった。更に、雌性生殖器への影響も認められなかった。

高用量群（15mg/kg/日）の雄 2 例に、眼窩外涙腺のびまん性萎縮が認められた。また、1.5mg/kg/日以上の群の雄に、ハーダー腺化頻度の増加（0、1.5、5 及び 15mg/kg/日群の頻度は、それぞれ 2、8、7 及び 12 例）及び単核細胞浸潤の頻度増加（0、1.5、5 及び 15mg/kg/日群の頻度は、それぞれ 2、8、7 及び 10 例）がみられた。これらの所見は軽度であり、また、ラットにおいて加齢性の変化であることが知られていることから、毒性学的意義は低いと考えられた。投与に関連した、過形成あるいは前腫瘍性病変はみられなかった。

以上より、高用量群の雌雄で最終体重及び体重増加量の低下がみられたことから、無毒性量は雄で 5mg/kg/日、雌で 1.5mg/kg/日と判断した。

定常状態におけるフィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 24、表 2.6.6.3- 25、表 2.6.6.3- 26 及び表 2.6.6.3- 27 に示す。フィネレノンの用量補正曝露量は、雌動物において明らかに高かった。雌雄間で異なる用量を用いたため、異なる用量の曝露量が雌雄で類似していた。曝露量は用量相関的に増加した。また、1 日

目と定常状態を比較した結果、軽度から中等度の蓄積がみられた。代謝物の相対的曝露量は、未変化体の曝露量の 0.1%より低かった。

表 2.6.6.3- 24 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：164 日目）

		Male			Female		
Dose [mg/kg/day]		**1.5**	**5**	**15**	**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	118000	704000	1980000	349000	992000	1990000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	78.5	141	132	699	661	398
C_{max}	[µg/L]	7610	42500	107000	17000	46500	101000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	5.07	8.50	7.12	33.9	31.0	20.2
t_{max}	[h]	2.0	4.0	4.0	7.0	1.0	4.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	35.2	32.2	48.7	73.2	80.7	74.2
R_AAUC	[%]	137.2	337.1	197.5	601.0	332.0	351.9
R_AC_{max}	[%]	185.9	241.6	211.1	525.1	257.5	311.4

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight

$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight

R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours

R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing

t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 25 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験における M-1 曝露量
（定常状態：164 日目）

		Male			Female		
Dose [mg/kg/day]		**1.5**	**5**	**15**	**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	484	4350	16400	328	999	2140
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.324	0.874	1.10	0.659	0.670	0.431
C_{max}	[µg/L]	30.1	323	1060	19.2	52.7	109
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0202	0.0650	0.0712	0.0386	0.0353	0.0219
t_{max}	[h]	2.0	7.0	7.0	1.0	1.0	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	37.6	20.2	34.8	49.1	64.4	83.4

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight

$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight

t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 26 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験における M-2 曝露量
（定常状態：164 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1.5**	**5**	**15**	**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[μg·h/L]	147	1460	4990	89.4	264	742
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0948	0.281	0.321	0.172	0.170	0.143
C_{max}	[μg/L]	11.7	113	341	8.61	21.8	57.3
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00749	0.0218	0.0219	0.0166	0.0140	0.0111
t_{max}	[h]	2.0	7.0	4.0	1.0	1.0	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	20.1	14.1	23.9	18.2	29.8	31.3

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 27 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験における M-3 曝露量
（定常状態：164 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1.5**	**5**	**15**	**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[μg·h/L]	136	577	1380	9.39[a]	47	215
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0842	0.108	0.0856	0.0175[a]	0.0292	0.0401
C_{max}	[μg/L]	13.9	63.5	121	2.83	6.96	25.1
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00866	0.0118	0.00753	0.00526	0.00432	0.00468
t_{max}	[h]	1.0	2.0	1.0	2.0	0.5	4.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	8.2	12.5	14.4	n.c.	15.2	14.8

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma
n.c.: not calculated;
[a]: calculated using the data from 0 to 7 hours after dosing (The plasma concentration at 24 hours after dosing was not calculated)

2.6.6.3.2 非げっ歯類における反復投与毒性試験

フィネレノンを、イヌに 1 日 1 回、4、13 及び 39 週間投与し、非げっ歯類における全身性毒性プロファイルを検討した。

2.6.6.3.2.1 イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.10 PH-36393

雌雄各 16 例のビーグル犬（供給：Harlan Winkelmann、Borchen、Germany）を用いて、4 週間強制経口投与毒性試験を実施し、非げっ歯類における、フィネレノンの全身性毒性を評価した。投与開始時の週齢は 24～27 週齢であった。雌雄各 3 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。対照群及び高用量群の雌雄各 2 例／群を回復群に割付け、4 週間投与後に 2 週間の休薬期間を設けた。フィネレノンを、0、1.5、5 及び 15mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間強制経口投与した。フィネレノンは、PEG 400 で調製し、2mL/kg の投与容量で投与した。イヌ 2 週間予備試験に基づき、本試験の投与量を設定した。2 週間予備試験において、10mg/kg/日の用量で重篤な影響はみられず、忍容性が認められた。また、トキシコキネティクス評価の結果、イヌにお

ける 10mg/kg/日の曝露量は、ヒトにおいて予測される治療曝露量に対し、十分な倍率を確保できることが示唆された。

毎日、一般状態及び摂餌状況を観察した。試験期間中、一定間隔で体重及び摂餌量を測定した。加えて、投与期間開始前、4 週目の投与前及び投与後（2 時間後）、並びに 6 週目に、無麻酔、拘束下動物における、ECG 及び大腿動脈観血的血圧測定を行った。試験開始前及び試験終了時に、全動物について、眼科学的検査及び神経学的検査を実施した。1 日目及び 25 日目の各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に、投与群及び対照群動物から採血し、トキシコキネティクスを評価した。全動物について、投与期間開始前、投与 2 週目及び 4 週目並びに休薬期間終了時に、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。剖検時に、肝臓を採取し、酵素活性を測定した。

イヌにおけるフィネレノンの忍容性は良好であり、重度の毒性や明らかな臓器毒性はみられなかった。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 28 に示す。

表 2.6.6.3- 28　イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Body weight	Reduced mean body weight (M: -3%, F: -11%), reduced body weight gain (M: -55%, F: -82%)	M/F	15
Food consumption	Reduced (incomplete food consumption in 3 out of 5 dogs)	F	15
Clinical chemistry	Transient increase in ALT; AST (~10-fold), GLDH (7-fold), and LDH (3-fold) in week 2 (1/5M, animal no. 967)	M	15
	Increase in plasma urea in week 2 and 4 (2/5 F: animal no. 972 – 4-fold and no. 954 – 2-fold)	F	15
	Slight decrease in serum sodium (~10 mmol/L)	M/F	15
	Slight increase in serum potassium (~1 mmol/L)	M/F	15
Biochemical analysis of liver tissue	Mild increase of ECOD and EROD (up to 2-fold)	M/F	15
Organ weight	Slight increase in pancreas weight	F	≥ 5
	Slight increase in adrenal weight	F	15
Histopathology	Adrenals: Eosinophilic cytoplasmic change of zona glomerulosa (reduced severity after 2-week recovery period)	M/F	≥ 5

No effects on survival, no clinical signs, no effects on ECG, heart rate, blood pressure, reflex testing, body temperature, ophthalmology, hematology, urinalysis, necropsy and organ weights were found.
All findings were fully or at least partially (cytoplasmic change of the zona glomerulosa)
ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ECOD: 7-ethoxycoumarin deethylase, EROD: 7-ethoxyresorufin deethylase, GLDH: glutamate dehydrogenase, LDH: lactate dehydrogenase,
M: male, F: female

5mg/kg/日の用量まで、フィネレノンによる有害な影響はみられなかった。中用量である 5mg/kg/日以上の群の副腎で、作用機序に関連した適応性の所見がみられた。また、作用機序の二次的影響である、電解質の変化が認められた。膵臓重量の変化については、病理組織学的な変化を伴わないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。15mg/kg/日群において、体重増加量の減少を主とする、一般状態の悪化を示唆する変化がみられた。また、高用量群の雄 1 例に、ALT、AST、GLDH 及び LDH の一過性の増加がみられたが、投与継続下で正常化し、病理組織学的な変化も認められなかった。高用量群の雌 2 例に、血漿尿素の増加が認められたが、腎臓に病理組織学的変化は認められなかったことから、腎臓障害を示唆するものではなく、機能的な変

化である可能性が考えられた。いずれの所見も、2 週間の休薬後に回復性がみられた。以上より、高用量 15mg/kg 日で体重増加量の減少がみられたことから無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

フィネレノンのトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 29 に示す。曝露量は、雌雄で類似していた。検討した用量範囲において、曝露量は用量比を上回って増加した。また、定常状態における曝露量（AUC）は、1 日目よりもわずかに高値であった。

表 2.6.6.3- 29 イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態：25 日目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		1.5	5	15
AUC(0-24)	[µg·h/L]	3868	19108	164713
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	2.58	3.82	11.0
C_{max}	[µg/L]	1265	4637	22144
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.844	0.927	1.48
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	0.154	0.134	2.58
t_{max}	[h]	0.794	1.00	1.59
R_AAUC	[%]	117	183	167
R_AC_{max}	[%]	89.9	115	106

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3.2.2 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.11 PH-36687

雌雄各 16 例のビーグル犬（Hsd Rcc DoBE）を用いて、13 週間強制経口投与毒性試験を実施した。投与開始時の週齢は 21～24 週齢であった。雌雄各 4 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、0、1、3 及び 10mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、13 週間強制経口投与した。フィネレノンは、PEG 400 で調製し、2mL/kg の投与容量を投与した。イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1）の結果に基づき、本試験の投与量を設定した。4 週間の投与期間中、高用量の 15mg/kg/日で体重増加量の減少がみられたことから、ヒトにおける治療曝露量の 50 倍以上の曝露量が期待される、10mg/kg/日を本試験の高用量に設定した。

毎日、イヌの一般状態及び摂餌状況を観察した。試験期間中、一定間隔で、体重及び摂餌量を測定した。加えて、投与期間開始前、並びに 7 及び 13 週目の投与前及び投与後（2 時間後）に、ECG 及び観血的血圧測定を行った。試験開始前、並びに 7 及び 13 週目に、全動物について、眼科学的検査、神経学的検査及び体温測定を実施した。投与 1 日目及び 13 週目に、各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に、投与群及び対照群動物から採血し、トキシコキネティクスを評価した。全動物について、投与期間開始前、並びに 4、7 及び 13 週目に、臨床病理検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。また、剖検時に、肝臓を採取し、酵素活性を測定した。

フィネレノンの忍容性は良好であり、高用量の 10mg/kg/日まで、投与に関連した有害な影響はみられず、電解質の軽度の変化及び副腎における軽度の適応性所見がみられたのみであった。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 30 に示す。

表 2.6.6.3- 30 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical chemistry	Minimal decrease in serum sodium (-2 to -4%)	M/F	10
Organ weights	Slight increase in adrenal weight	M/F	10/≥3
	Decrease in thymus weight	F	10
Histopathology	Adrenals: Increased width of the zona glomerulosa	M/F	10

No effects on survival, clinical signs, body weight, food consumption, reflexes, body temperature, ECG, heart rate, blood pressure, ophthalmology, hematology, urinalysis, necropsy
F: female; M: male

高用量群の雌動物において、胸腺重量の減少がみられたが、病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。軽度な副腎重量の高値が、高用量群の雄及び中用量以上の群の雌でみられ、球状帯幅の増加が高用量群で認められた。肝代謝酵素測定の結果、3mg/kg/日以上の群の雄及び 10mg/kg/日群の雌において、ECOD の増加がみられた。10mg/kg/日群の雄では、そのほかの酵素の減少がみられたが、総じて曝露量に影響を与える変化ではなかった。これらは、いずれも適応性の変化であり、有害性を示唆するものではなく、無毒性量は 10mg/kg/日と考えられた。

フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 31、表 2.6.6.3- 32、表 2.6.6.3- 33 及び表 2.6.6.3- 34 に示す。

雌雄に曝露量の差はみられなかった。フィネレノンの曝露量は、用量比を中等度に上回って増加した。代謝物の曝露量は、用量比にほぼ相関して増加した。フィネレノンの C_{max} は 1 時間前後に認められた。代謝物の C_{max} は、M-1 が 3～5 時間後、M-2 が約 5 時間後、M-3 が 1～4 時間後であった。24 時間後のフィネレノン及び M-1 の残存濃度（$C_{(24)}$）は非常に低く、M-2 及び M-3 は中等度から高濃度であった。反復投与後の AUC は、フィネレノン、代謝物ともに 1 日目よりも中等度に高値であった。

代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のフィネレノンに対する相対曝露量は、AUC がそれぞれ 7.5%、16%及び 0.6%、C_{max} が 33%、94%及び 4.4%であった（CTD 4.2.3.2.11、PH-36687、p525）。代謝率は、用量の増加に伴い減少した。

表 2.6.6.3- 31 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：13 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	4562	17591	87738
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	4.56	5.86	8.77
C_{max}	[µg/L]	1100	3409	15847
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.10	1.14	1.58
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	0.305	0.476	0.969
t_{max}	[h]	0.841	1.09	1.00
R_AAUC	[%]	n.c.	194	170
R_AC_{max}	[%]	131	103	116

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 32 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験における M-1 曝露量
（定常状態：13 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1504	3468	13517
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	1.51	1.16	1.36
C_{max}	[µg/L]	165	367	1179
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.165	0.123	0.119
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	1.91	3.14	6.59
t_{max}	[h]	3.03	3.55	4.85
R_AAUC	[%]	136	167	139
R_AC_{max}	[%]	96.4	105	85.3

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 33 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験における M-2 曝露量
（定常状態：13 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	4461	15703	53858
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	4.29	5.05	5.18
C_{max}	[µg/L]	260	928	2698
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.250	0.298	0.259
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	42.8	51.7	68.1
t_{max}	[h]	5.20	4.99	5.20
R_AAUC	[%]	152	179	175
R_AC_{max}	[%]	120	157	127

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 34 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験における M-3 曝露量
（定常状態：13 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	182	653	2455
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.17	0.203	0.229
C_{max}	[µg/L]	9.83	44.1	155
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.009	0.014	0.015
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	65.4	66.9	77.3
t_{max}	[h]	3.41	2.00	0.71
R_AAUC	[%]	136	151	159
R_AC_{max}	[%]	129	182	179

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3.2.3 イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.2.12 PH-37743

雌雄各 16 例のビーグル犬（Purebred Harlan Winkelmann）を用いて、39 週間強制経口投与毒性試験を実施した。投与開始時の週齢は 28～38 週齢であった。雌雄各 4 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、0、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、39 週間強制経口投与した。フィネレノンは、PEG 400 で調製し、2mL/kg の投与容量を投与した。イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2）の結果に基づき、本試験の投与量を設定した。13 週間試験において、ヒトの治療用量における曝露量に対する高い倍率が確認されたことから、5mg/kg/日を本試験の高用量に設定した。

毎日、イヌの一般状態及び摂餌状況を観察した。試験期間中、一定間隔で、体重及び摂餌量を測定した。加えて、投与期間開始前、並びに 13～16 週、26 週及び 39 週目の投与前及び投与後（2 時間後）に、ECG 及び観血的血圧測定を行った。試験開始前、並びに 13、26 及び 39 週目に、全動物について、眼科学的検査、神経学的検査及び体温測定を実施した。投与 1 日目及び 39 週目に、各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に、投与群及び対照群動物から採血し、トキシコキネティクスを評価した。全動物について、投与期間開始前、並びに 13、26 及び 39 週目に、臨床病理検査（血液学的検査、凝固系検査、生化学的検査及び尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

39 週間の投与期間を通して、いくつかの適応性所見並びに軽度の有害な影響がみられたが、忍容性は良好であった。前立腺が、長期投与による新たな標的臓器であることが示された。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.3- 35 に示す。

表 2.6.6.3- 35　イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Dose-dependent decrease in food consumption	F	≥0.5
Clinical chemistry	Marginal increase in total bilirubin (1/4 M, animal no. Q927: 1.1 to 1.6-fold)	M	5
	Slight increase in LDH (1/4 F, animal no. Q920: 3-fold)	F	5
Necropsy	Diminished prostate size (incidence: 0-0-1-2)	M	≥1.5
Organ weights	Increased in adrenal weights (~ 15 - 30%)	M	≥1.5
	Decrease in prostate weights (~ -30%)	M	≥1.5
Histopathology	Adrenals: diffuse hyperplasia of zona arcuata / reduced width of zona fasciculate	M/F	≥0.5

No effects on survival, clinical signs, body weight, reflexes, body temperature, ECG, heart rate, blood pressure, ophthalmology, hematology, coagulation and urinalysis
LDH: lactate dehydrogenase; F: female; M: male

イヌを用いた慢性投与試験において、フィネレノンの忍容性が良好であり、主として作用機序に関連する、軽度の所見がみられたのみであった。低用量の 0.5mg/kg/日以上の群において、雌雄動物に副腎束状帯幅の減少を伴う、球状帯のびまん性過形成の頻度及び程度の用量依存的な増加がみられ、中用量及び高用量群の雄においては副腎重量の増加と関連していた。0、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日群における、副腎球状帯過形成・束状帯幅減少の頻度は、雄でそれぞれ 0、2、4 及び 4 例、雌で 0、3、4 及び 4 例であった。また、その程度の平均値は、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日の用量群で、雄でそれぞれ 1.0、1.5 及び 3.3、雌で 1.3、2.8 及び 4.0 であった。中用量及び高用量群の雄において、前立腺の小型化及び重量減少がみられたが、病理組織学的な所見は認められなかった。高用量群の雄 1 例に、総ビリルビンの軽微な増加がみられたが、投与期間を通した傾向は認められず、偶発的な変化と考えられた。また、高用量群の雌 1 例において、投与期間終了時に LDH の軽度な増加がみられたが、当該動物の他の酵素にはいずれも変化がなく、また高用量群の他の雌雄動物に類似の傾向がみられないことから、当該動物の LDH 変動は限定的で、投与との関連性は低いと考えられた。雌では低用量群から摂餌量の減少がみられたが、体重増加量に変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。高用量を含むすべての用量に忍容性が認められ、明らかな毒性の兆候はみられなかった。中用量以上の群において、前立腺に影響がみられたことから、本試験における雄動物に対する無毒性量は低用量の 0.5mg/kg/日と考えられた。雌動物に対する無毒性量は、高用量の 5mg/kg/日であった。

雌雄に曝露量の差はみられなかった。フィネレノン並びにヒト血漿中代謝物である M-1 及び M-2 の曝露量は、用量比を軽度から中等度に上回って増加した。M-3 の曝露量は、用量比にほぼ相関して増加した。フィネレノンの C_{max} は投与後 0.5～1 時間に認められた。一方、代謝物の C_{max}

は、3～11 時間後であった。フィネレノンの $C_{(24)}$は C_{max}の 2%未満であった。3 種の代謝物、M-1、M-2 及び M-3 の $C_{(24)}$は、用量と共に増加し、高用量群の $C_{(24)}$は、それぞれ C_{max}の約 15%、70%及び 90%であった。反復投与後のフィネレノンの AUC は、1 日目よりも中等度に高値であった。代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のフィネレノンに対する反復投与後の相対曝露量は、AUC でそれぞれ 19%～25%、70%～131%及び 2.2%～5.7%の間であった（CTD 4.2.3.2.12、PH-37743、p755）。代謝率は、用量の増加に伴い減少した。

フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.3- 36、表 2.6.6.3- 37、表 2.6.6.3- 38 及び表 2.6.6.3- 39 に示す。

表 2.6.6.3- 36　イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：39 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	2110[a]	9910	59500
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	4.22[a]	6.61	11.9
C_{max}	[µg/L]	560	2180	8350
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.12	1.45	1.67
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	0.1	0.2	1.9
t_{max}	[h]	0.77	0.84	1.09
R_AAUC	[%]	137	170	199
R_AC_{max}	[%]	108	105	123

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma
[a]: calculated using the data from 0 to 17.6 hours after dosing

表 2.6.6.3- 37　イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験における M-1 曝露量
（定常状態：39 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	516[a]	2150	11500
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	1.04[a]	1.44	2.30
C_{max}	[µg/L]	60.7	232	890
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.122	0.155	0.179
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	2.3	2.1	15.7
t_{max}	[h]	2.83	3.87	4.77

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma
[a]: calculated by the data from 0 to 20.6 hours after dosing

表 2.6.6.3- 38 イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験における M-2 曝露量
（定常状態：39 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	2770	9590	41600
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	5.33	6.16	8.03
C_{max}	[µg/L]	168	578	2040
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.324	0.372	0.394
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	38.2	40.3	72.3
t_{max}	[h]	4.93	6.09	7.61

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.3- 39 イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験における M-3 曝露量
（定常状態：39 週目、雌雄合算による平均値）

Dose [mg/kg/day]		**0.5**	**1.5**	**5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	121	404	1330
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.224	0.251	0.248
C_{max}	[µg/L]	6.58	20.8	76.7
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.012	0.013	0.014
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	59.8	74.8	91.9
t_{max}	[h]	4.93	6.49	10.8

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ICH ガイドラインに従い、フィネレノンの標準的組合せによる遺伝毒性試験として *in vitro* 試験（Ames 試験、V79 細胞を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 小核試験を実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

参照項目 4.2.3.3.1.1 A44902

ネズミチフス菌を用いて、フィネレノンの復帰突然変異作用を検討した。5 種のヒスチジン要求性ネズミチフス菌 LT2 変異株（塩基対置換の検出：TA1535、TA100 及び TA102、フレームシフト突然変異の検出：TA1537 及び TA98）を用いて、Aroclor 1254 誘導雄性ラット肝ホモジネートを含む S9 mix による代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。フィネレノン濃度は、100～5000 µg/plate とした。試験は直接プレート法、並びにプレインキュベーション法（37℃、60 分間）で実施した。

代謝活性化系の有無に関わらず、陰性対照と比較して、復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。一方、陽性対照は復帰変異コロニー数を増加させ、試験系の感受性が妥当であることが示された。

以上、直接プレート法及びプレインキュベーション法を用いてネズミチフス菌／ミクロゾーム試験を実施した結果、フィネレノンは S9 mix 存在下あるいは非存在下のいずれにおいても変異原性を示さなかった。

2.6.6.4.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験

参照項目 4.2.3.3.1.2　PH-35761

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験を実施し、フィネレノンの染色体異常誘発性を検討した。

チャイニーズハムスターV79 細胞に、代謝活性化系の非存在下で、フィネレノンを 55～320μg/mL の濃度で 4 時間曝露した。処理開始から 18 時間後に、すべての処理濃度の培養細胞を採取した。加えて、220～320μg/mL で処理した細胞は、処理開始から 30 時間後にも採取した。代謝活性化系（ラット肝ミクロゾーム S9 mix）の存在下では、フィネレノンを 80～380μg/mL の濃度で 4 時間曝露した。処理開始から 18 時間後に、すべての処理濃度の培養細胞を採取した。加えて、320～380μg/mL で処理した細胞は、処理開始から 30 時間後にも採取した。また、代謝活性化系の非存在下で、フィネレノンを 20～160μg/mL の濃度で 18 時間持続処理した。

処理開始後 8 時間の細胞毒性成績に基づき、分裂中期観察濃度を選択した。代謝活性化系非存在下では、4 時間処理後において 220μg/mL 以上の濃度で、また 18 時間処理後においては 80μg/mL 以上の濃度で細胞毒性がみられた。代謝活性化存在下では、160μg/mL 以上の濃度で細胞毒性がみられた。処理培地中に析出は認められなかった。以上の結果から、代謝活性化系非存在下の 4 時間処理では、55、110 及び 220μg/mL の濃度、また 18 時間処理では 40、80 及び 120μg/mL の濃度における分裂中期細胞を観察した。代謝活性化存在下では、80、160 及び 350μg/mL の濃度における分裂中期細胞を観察した。これらの培養細胞は、いずれも処理開始から 18 時間後に採取した。加えて、代謝活性化系非存在下における 220μg/mL、また代謝活性化存在下における 350μg/mL 処理については、処理開始から 30 時間後に採取した細胞についても観察を実施した。

フィネレノン処理後に観察した、いずれの培養細胞においても、代謝活性化系（S9 mix）存在下あるいは非存在下に関わらず、陰性対照と比較して、生物学的に意義のある、あるいは統計学的に有意な異常分裂中期細胞数の増加はみられなかった。陽性対照物質においては、染色体異常誘発性が認められ、試験系の感受性並びに S9 mix の活性が示された。

以上の結果から、フィネレノンは、*in vitro* 下で哺乳類細胞に対する染色体異常誘発性を有しないと考えられた。

2.6.6.4.3　マウスを用いる *in vivo* 小核試験

参照項目 4.2.3.3.2.1　PH-35767

雄マウス（Crl:NMRI BR）を用いる *in vivo* 小核試験を実施し、フィネレノンの骨髄赤芽球染色体に対する染色体異常誘発性を検討した。30 例の雄マウスを各群 5 例となるように割付けた。3 つの群に、それぞれ 250、500 及び 1000mg/kg/日の用量で、24 時間間隔で計 2 回、0.5% Cremophor 水溶液で調製したフィネレノンを腹腔内投与した。陰性対照群には溶媒を同様に 2 回投与した。また、陽性対照群にはシクロホスファミドを 20mg/kg/日の用量で 1 回腹腔内投与した。投与容量は、いずれの群においても 10mL/kg とした。

高用量の 1000mg/kg/日においては、予期しない動物の死亡、あるいは正染性赤血球に対する多染性赤血球比の過度の変化の可能性を想定し、代替動物として、別途 5 例のマウスに主群と同様の投与を行った。

予備試験として、各群雌雄 3 例のマウスに、1000 及び 2000mg/kg/日の用量でフィネレノンを投与し、その結果に基づき主試験の用量を設定した。1000mg/kg/日以上の群の雄において、無関心、粗毛、体重減少、腹臥位、痙攣、間欠的体躯伸長、呼吸困難、細眼、閉眼及び低体温などの明らかな毒性症状がみられた。症状は 2 回目の投与後 24 時間以上持続してみられた。2000mg/kg/日群の雄は全例死亡した。1000mg/kg/日群の雌においても、同様の症状がみられた。また、2000mg/kg/日群の雌動物 3 例中 2 例が死亡した。これらの結果から、雌雄ともに、1000mg/kg/日が最大耐量と考えられた。また、毒性に雌雄差がみられなかったことから、主試験では雄動物のみを使用した。

動物は、2 回目投与の 24 時間後に屠殺した。大腿骨骨髄を採取し、骨髄塗抹標本を作製後染色し、顕微鏡観察を行った。各動物について、2000 個の多染性赤血球中の小核発現頻度、及び 2000 個の多染性赤血球に対する正染性赤血球数の割合を算出した。

フィネレノンを投与した動物において、無関心、粗毛、体重減少、腹臥位、痙攣、間欠的体躯伸長、呼吸困難、及び細眼などの明らかな毒性症状がみられた。すべての動物が、計画屠殺時まで生存した。骨髄塗抹標本の観察において、多染性／正染性赤血球比の顕著な変化が 250mg/kg/日以上の群でみられた。

最高用量の 1000mg/kg/日まで、いずれの用量群においても、陰性対照群と比較して、小核を有する細胞数の増加はみられなかった。陽性対照のシクロホスファミド投与により、小核を有する細胞数の統計学的に有意な増加がみられ、試験の感受性が示された。

以上の結果から、フィネレノンは *in vivo* 下で染色体異常誘発性を有しないことが示唆された。

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）

マウス及びラットを用いて 2 年間がん原性試験を実施し、フィネレノンのがん原性を評価した。

雌雄マウスを用いた、1 日 1 回強制経口投与による 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.1.4、投与量：雄 0、1、3 及び 10mg/kg/日、雌 0、0.75、2.5 及び 7.5mg/kg/日）の成績に基づき、がん原性試験の用量を設定した。がん原性試験では、13 週間強制経口投与毒性試験に比べ、雄動物の用量を高く設定することを計画したため、FDA の推奨に基づき、がん原性試験開始前に、雄動物を用いた単回投与トキシコキネティクス試験（2.6.6.2.1）を実施した。この試験では、雄動物に 15、30 及び 60mg/kg を投与した。30mg/kg で曝露量はプラトーに達し（表 2.6.6.2- 2）、この時の曝露量は、健康被験者の反復投与試験（臨床試験 13785）における曝露量から算出した MRHD（20mg）の曝露量の 25 倍以上になると考えられたことから、がん原性試験における雄マウスの高用量として 30mg/kg/日を選択した。雄動物の高用量は、13 週間強制経口投与毒性試験の高用量（10mg/kg/日）よりも高かったが、より曝露量が高かった 13 週間混餌投与毒性試験成績（2.6.6.3.1.1.2）を考慮すると、投与期間中の忍容性が期待できると考えられた。雌マウスは、健康被験者の反復投与試験（臨床試験 13785）における曝露量から算出した MRHD（20mg）の曝露量に対して、25 倍以上の曝露量が期待できる 7.5mg/kg/日を高用量に設定した。

ラットがん原性試験における用量は、雌雄ラットを用いた、1 日 1 回強制経口投与による 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.4）及び 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.5）の成績を基に設定した。技術的な理由により、13 週間試験（Hsd Cpb:WU）と 26 週間試験（HsdRCCHan:Wist）において、異なる系統のラットを使用した。26 週間試験において、15mg/kg/日群の雄ラット（HsdRCCHan:Wist）に、約 6%の最終体重の減少がみられたことから、がん原性試験の雄ラットにおける高用量（20mg/kg/日）は最大耐量（MTD）であることが予測された。また、ヒト血漿中の主代謝物について、適切な曝露量が期待された。雌ラットは、健康被験者の反復投与試験（臨床試験 13785）における曝露量から算出した、MRHD（20mg）の曝露量に対して、25 倍以上の曝露量が期待できる 10mg/kg/日を高用量に設定した。

用量設定の根拠に用いた試験とがん原性試験で、異なる供給元のマウス及びラットを使用したこと、並びに異なる試験施設で実施したことから、がん原性試験において、最初の数ヵ月間、すべての用量群で、全般的忍容性、体重及び摂餌量を注意深く観察し、忍容性が認められることを確認した。

FDA の推奨に基づき、両がん原性試験において、溶媒対照群及び生理食塩液対照群を設けた。

2.6.6.5.1 マウス 2 年間がん原性試験

参照項目 4.2.3.4.1.1 R-13339

マウス〔Crl:CD-1(ICR)BR〕を用いた、1 日 1 回強制経口投与による 2 年間がん原性試験を実施し、フィネレノンのがん原性を検討した。フィネレノンの用量は、雄動物で 1、 3、10 及び 30 mg/kg/日、雌動物では 0.75、2.5 及び 7.5 mg/kg/日に設定した。加えて、溶媒対照群及び生理食塩液対照群を設けた。溶媒には 0.5% Tylose 水溶液を使用した。投与容量は、すべての群において 10mL/kg とした。

離乳時齢（入荷時 22～29 日齢）の動物を入手した。投与開始時の週齢は約 7～8 週齢であった。雄 612 例及び雌 510 例の健常動物を試験に使用し、雌雄各 15 例を代替動物、雌雄各 10 例を健康状態スクリーニングに使用した。雄動物を 6 群、雌動物を 5 群に割付けた。各群雌雄各 60 例をがん原性評価に、また各群雌雄各 42 例を臨床病理検査及びトキシコキネティクス評価のために割付けた（表 2.6.6.5- 1）。

表 2.6.6.5- 1 マウス 2 年間がん原性試験デザイン

			Animal numbers			
			Carcinogenicity (Subgroup 1)		Satellite (Subgroup 2)	
Group no.	Group description	Dose level [mg/kg/day]	Male	Female	Male	Female
1	Vehicle control	0	60	60	42	42
2	Saline control	0	60	60	42	42
3	Low	0.75		60		42
4	Low	1	60		42	
5	Intermediate 1	2.5		60		42
6	Intermediate 1	3	60		42	
7	High	7.5		60		42
8	Intermediate 2	10	60		42	
9	High	30	60		42	

毎日、動物の健康状態及び毒性症状の有無を観察した。加えて、各動物について、詳細な身体検査を週 1 回以上の頻度で実施した。試験期間中、1 日目から 16 週までは週 1 回以上、その後 68 週までは 4 週間に 1 回、更にその後試験終了時までは再度週 1 回以上の頻度で、体重を測定した。更に、1 群、2 群、7 群、8 群及び 9 群の動物については、前述の頻度に加え、1～8 日目まで 1 日 1 回、体重を測定した。摂餌量は、1 日目から 16 週までは週 1 回以上測定し、その後は少なくとも 4 週間ごとに 1 週間分の摂餌量を測定した。すべての動物について、投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与開始後は 26、52、78 及び 104 週に、1 群、2 群、7 群、8 群及び 9 群について、がん原性評価用動物番号の若い方から各群雌雄各 20 例の生存動物において眼科学的検査を実施した。また、104 週には 4 群及び 6 群についても検査を行った。臨床病理検査はサテライト動物（各群雌雄各 10 例を血液学的検査、各群雌雄各 10 例を生化学的検査に使用）を用いて、22 週（血液学的検査及び生化学的検査）及び 53 週（生化学的検査のみ）に実施した。加えて、すべてのがん原性評価用生存動物についても、試験終了時に採血し、血液学的検査を実施した。1 日目、26 及び 53 週に、サテライト動物から各投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に採血し、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2、及び M-3 のトキシコキネティクスを評価した。すべてのがん原性評価用動物及びサテライト動物のうち途中死亡した動物について、剖検を行った。試験終了時剖検は、投与 729～742 日目の間に実施した。剖検後、臓器重量を測定し、組織を採取・保存した後、組織標本を作製した。死亡例を含むすべてのがん原性評価用動物について、病理組織学的検査を行った。

毒性学的に重要な一般状態あるいは臨床病理学的変化は認められず、フィネレノンの忍容性は良好であった。いずれの群においても、同様の頻度で動物の死亡がみられた。剖検所見として、3mg/kg/日以上の群の雄動物に、精巣の蒼白化及び腫大がみられた。病理組織学的検査において、30mg/kg/日群の雄にライディッヒ細胞腺腫の頻度増加が認められた。これらの所見に加え、フィネレノン投与動物の副腎及びハーダー腺において、一般的な加齢性、非腫瘍性所見の頻度及び／又は程度の減少がみられた。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.5- 2 に示す。

表 2.6.6.5- 2　マウス 2 年間がん原性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Slightly higher incidence of hair loss (whiskers) or thinning fur	F	7.5
	Slight increase in incidence of eye lens opacity	M	≥3
	Transient lower mean body weight gain	M	30
Necropsy	Testes:		
	pale area (incidence 0-0-0-2-0-6)	M	≥3
	large (incidence 0-0-0-2-1-1)	M	≥3
Histopathology	Testes: (details in 表 2.6.6.5- 3)		
	increased incidence of Leydig cell adenoma	M	30
	Adrenals:		
	decreased incidence and severity of type A subcapsular cell hyperplasia	M/F	≥10/7.5
	decreased incidence and/or severity of mixed type subcapsular cell hyperplasia	M/F	≥1/≥2.5
	a decreased incidence and severity of focal microvesicular vacuolation	M	≥3
	Harderian glands:		
	decreased quantity of porphyrin present	M	≥10

No effects on survival, mass, food consumption, clinical pathology test results or organ weights noted
F: female; M: male

7.5mg/kg/日群の雌に、脱毛あるいは疎毛頻度の軽度な増加がみられたが、関連する病理組織学的所見は認められず、被験物質との関連性は不明であった。そのほか、特記すべき変化がみられていないことから、この単発的な所見の毒性学的意義は低いと考えられた。眼科学的検査の結果、雌においてはいずれの検査時点でも影響はみられず、雄においても 26 週、52 週及び 78 週の検査で影響は認められなかった。104 週の検査において、3、10 及び 30mg/kg/日群の雄で、溶媒対照群と比較して水晶体混濁頻度が増加した。水晶体混濁頻度の増加は軽度であり、また関連する病理組織学的変化はみられなかったことから、被験物質投与と関連はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

30mg/kg/日群の雄において、最初の 3 ヵ月間、溶媒対照群に比較して-27%の体重増加量減少がみられたが、残りの期間においては対照群との差は認められなかった。92 日目の体重を比較すると、30mg/kg/日群の雄の体重は、溶媒対照群より 5%低値であったが、統計学的有意差はなかった。

剖検の結果、3mg/kg/日以上の群において、精巣の蒼白化及び／又は腫大が、数例の雄でみられた。剖検所見に関連し、病理組織学的検査において、3mg/kg/日群では片側性の顕著な精細管萎縮（1 例）、片側性ライディッヒ細胞腺腫（3 例）、10mg/kg/日群では片側性の中等度精細管拡張（1 例）、及び高用量の 30mg/kg/日群で片側性のライディッヒ細胞腺腫（6 例）がみられた。従って、精巣の剖検所見は、主としてライディッヒ細胞の良性腫瘍に関連した変化と考えられた。ライディッヒ細胞腺腫の頻度については、高用量の 30mg/kg/日群のみが対照群と比較し増加し

た（下記参照）。以上、剖検所見のうち、精巣の所見が被験物質に関連した唯一の変化と考えられた。

病理組織学的検査において、30mg/kg/日群の雄にライディッヒ細胞腺腫の頻度増加が認められた（表 2.6.6.5- 3）。また、30mg/kg/日群において、ライディッヒ細胞腺腫は試験終了時屠殺動物にのみみられた。10mg/kg/日群においては、ライディッヒ細胞腺腫は認められなかった。ライディッヒ細胞の限局性過形成及びびまん性過形成の頻度は対照群と同様であった。死亡例のみについて比較した場合も、ライディッヒ細胞過形成の頻度は群間で同様であった。

表 2.6.6.5- 3 マウス精巣におけるライディッヒ細胞関連所見の頻度

			Males					
	Group		1	2	4	6	8	9
	Dose		0	0	1	3	10	30
Tissue and findings	(mg/kg/day)							
Testes	No. examined		60	60	60	60	60	60
Leydig cell adenoma		-	58	59	59	57	60	51
		p	2	1	1	3		9
Hyperplasia, Leydig cell diffuse	Grade	-	44	46	46	51	46	47
		1	11	11	11	5	13	13
		2	5	3	3	4	1	
Hyperplasia, Leydig cell, focal	Grade	-	60	57	58	59	59	60
		1		1	2			
		2		2		1		
		3						
		4					1	

- = finding not present, p = present
Grading: 1 = minimal, 2 = slight, 3 = moderate, 4 = marked

これらの所見に加え、フィネレノン投与動物の副腎及びハーダー腺において、一般的な加齢性、非腫瘍性所見の減少がみられた。副腎においては、10mg/kg/日群及び 30mg/kg/日群の雄、並びに 7.5mg/kg/日群の雌に、被膜下細胞（A 型）過形成の頻度及び程度の減少がみられた。同様に、すべての被験物質投与群の雄、並びに 2.5mg/kg/日群及び 7.5mg/kg/日群の雌において、被膜下細胞（混合型）過形成の頻度／又は程度の減少がみられた。加えて、3、10 及び 30mg/kg/日群の雄に、限局性微小胞性空胞化の頻度／又は程度の減少がみられた。ハーダー腺においては、ポルフィリン量の減少が、10mg/kg/日群及び 30mg/kg/日群の雄にみられた。

以上の結果から、雄の 10mg/kg/日及び雌の 7.5mg/kg/日においては、催腫瘍性はみられないと結論した。一般毒性の観点から、すべての用量における忍容性は良好であった。唯一の軽度な毒性兆候として、30mg/kg/日群の雄動物に一過性の体重増加量減少がみられた。雌動物に毒性兆候は認められなかった。

定常状態における、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.5- 4、表 2.6.6.5- 5、表 2.6.6.5- 6 及び表 2.6.6.5- 7 に示す。フィネレノンの用量補正曝露量は、総じて、雌が雄より高かった。一方、代謝物の用量補正曝露量は、雄が雌より高かった。雄における、フィネレノンの曝露量は、3mg/kg/日まで用量依存的に増加し、10mg/kg/日以上の用量では、用量比を中等度に下回る増加であった。雌では、2.5mg/kg/日まで用量依存的に増加し、7.5mg/kg/日では、用量比を軽度に下回る増加であった。フィネレノン及び代謝物の C_{max} は投与後 0.5～2 時間に認められた。フィネレノンの $C_{(24)}$は、雄で C_{max} の 24%～36%、雌で 46%～58%であった。代謝物の $C_{(24)}$の C_{max}比は、フィネレノンに比べ低かった。反復投与後のフィネレノンの曝露量は、雄では 10mg/kg/日まで、雌ではすべての用量で高値を

示した。雄の 30mg/kg/日では、反復投与後、曝露量の変化はみられなかった。定常状態における、フィネレノンに対する代謝物の相対曝露量は非常に低かった（1%未満、CTD 4.2.3.4.1.1、R-13339、p3041）。

表 2.6.6.5- 4 マウス 2 年間がん原性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：365 日目）

Sex		Male				Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	30	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	177000	519000	1190000	1830000	190000	661000	1380000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	177	173	119	61.0	254	264	185
C_{max}	[µg/L]	13500	34100	97700	135000	12500	34800	87700
$C_{max,norm}$	[kg/L]	13.5	11.4	9.77	4.49	16.7	13.9	11.7
t_{max}	[h]	0.5	1.0	1.0	0.5	2.0	2.0	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	28.8	36.2	24.0	27.1	46.5	58.2	46.1
R_AAUC	[%]	161.8	144.6	110.3	94.4	203.6	197.3	132.2
R_AC_{max}	[%]	155.4	140.0	123.3	92.3	189.8	160.5	137.8

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 5 マウス 2 年間がん原性試験における M-1 曝露量（定常状態：365 日目）

Sex		Male				Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	30	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	734	2150	5370	10200	359	1200	2910
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.738	0.719	0.540	0.343	0.481	0.481	0.390
C_{max}	[µg/L]	81.5	184	548	1280	32.5	122	270
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0820	0.0617	0.0551	0.0428	0.0436	0.0490	0.0361
t_{max}	[h]	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	20.9	27.9	15.9	11.1	31.6	25.7	29.4
R_AAUC	[%]	175.9	159.7	130.0	113.8	189.5	187.2	124.3
R_AC_{max}	[%]	163.6	89.9	129.8	112.1	156.2	215.1	162.1

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 6 マウス 2 年間がん原性試験における M-2 曝露量（定常状態：365 日目）

Sex		Male				Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	30	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	71.3	258	793	2820	60.5	230	633
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0688	0.0829	0.0765	0.0906	0.0778	0.0886	0.0814
C_{max}	[µg/L]	7.89	19.5	103	587	9.47	26.4	73.3
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00760	0.00628	0.00998	0.0189	0.0122	0.0102	0.00942
t_{max}	[h]	0.5	2.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	21.7	29.2	10.2	2.7	16.8	23.2	15.3
R_AAUC	[%]	128.8	129.4	115.0	103.0	349.2	191.8	144.8
R_AC_{max}	[%]	90.2	55.8	116.3	89.4	195.1	185.2	163.7

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 7 マウス 2 年間がん原性試験における M-3 曝露量（定常状態：365 日目）

Sex		Male				Female		
Dose	[mg/kg/day]	1	3	10	30	0.75	2.5	7.5
AUC(0-24)	[µg·h/L]	89.3	368	1060	3240	45.3	183	440
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0831	0.114	0.0985	0.101	0.0562	0.0681	0.0546
C_{max}	[µg/L]	7.48	33.7	85.0	511	6.29	13.5	37.4
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00696	0.0105	0.00792	0.0159	0.00781	0.00502	0.00464
t_{max}	[h]	1.0	2.0	1.0	2.0	0.5	0.5	0.5
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	23.8	20.7	13.9	3.5	19.9	27.6	22.6
R_AAUC	[%]	103.5	118.4	89.3	97.0	346.4	223.0	184.8
R_AC_{max}	[%]	63.0	88.6	62.2	81.1	264.8	118.8	170.1

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.5.2 ラット 2 年間がん原性試験

参照項目 4.2.3.4.1.2 R-13337

ラット（RccHan:WIST）を用いた、1 日 1 回強制経口投与による 2 年間がん原性試験を実施し、フィネレノンのがん原性を検討した。フィネレノンの用量は、雄動物で 2、6 及び 20mg/kg/日、雌動物では 1、3 及び 10mg/kg/日に設定した。加えて、溶媒対照群及び生理食塩液対照群を設けた。溶媒にはエタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50 v/v/v）を使用した。投与容量は、すべての群において 10mL/kg とした。

離乳時齢（入荷時 21～28 日齢）の動物を入手した。投与開始時の週齢は約 5～6 週齢であった。雌雄各 375 例の健常動物を試験に使用し、雌雄各 10 例を代替動物、雌雄各 10 例を健康状態スクリーニングに使用した。動物を雌雄各 5 群に割付けた。各群雌雄各 60 例をがん原性評価に、ま

た各群雌雄各 15 例をサテライト動物として、臨床病理検査及びトキシコキネティクス評価の採血のために割付けた（表 2.6.6.5- 8）。

表 2.6.6.5- 8　ラット 2 年間がん原性試験デザイン

			Animal numbers			
			Carcinogenicity (Subgroup 1)		Satellite (Subgroup 2)	
Group no.	Group description	Dose level [mg/kg/day]	Male	Female	Male	Female
1	Vehicle control	0	60	60	15	15
2	Saline control	0	60	60	15	15
3	Low	1		60		15
4	Low	2	60		15	
5	Intermediate	3		60		15
6	Intermediate	6	60		15	
7	High	10		60		15
8	High	20	60		15	

毎日、動物の健康状態及び毒性症状の有無を観察した。加えて、各動物について、詳細な身体検査を週 1 回以上の頻度で実施した。試験期間中、一定間隔で体重を測定した。1 群、2 群、7 群及び 8 群の動物について、１～8 日目まで 1 日 1 回、8 日目～16 週までは 1 週間に 1 回、その後 68 週までは 4 週間に 1 回、更に 69 週～試験終了時（105 週）までは 1 週間に 1 回の頻度で、体重を測定した。3 群、4 群、5 群及び 6 群の動物については、1 日目から 16 週まで 1 週間に 1 回、その後は、1 群、2 群、7 群及び 8 群と同じ間隔で体重を測定した。摂餌量及び摂水量は、がん原性評価用動物のケージごとに 1 日目から 16 週までは週 1 回以上測定し、その後は少なくとも 4 週間ごとに 1 週間分の摂餌量及び摂水量を測定した。すべての動物について、投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与開始後は 26、52、78 及び 104 週に、1 群、2 群、7 群及び 8 群のすべてのがん原性評価用動物において眼科学的検査を実施した。

臨床病理検査はサテライト動物（各群雌雄各 10 例）を用いて、22 週及び 52 週に血液学的検査、凝固系検査及び生化学的検査を実施し、25 週及び 51 週に尿検査を実施した。すべてのがん原性評価用生存動物についても、試験終了時に採血し、血液学的検査を実施した。サテライト動物から 1 日目、26 及び 52 週の投与後 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間に採血し、フィネレノン及びヒト代謝物 M-1、M-2、及び M-3 のトキシコキネティクスを評価した。すべてのがん原性評価用動物を剖検した。サテライト群の死亡例も剖検した。試験終了時剖検及び器官重量測定は、105～106 週に実施した。死亡例を含むすべてのがん原性評価用動物について、病理組織学的検査を行った。

動物の生存率への影響は認められず、フィネレノンの忍容性は良好であった。高用量群の雌雄で、体重増加量の減少がみられた。高用量群の投与期間終了時の体重は、溶媒対照群と比較して雄で 19.0%、雌で 7.5%低かった。体重の低値は、摂餌量及び／又は摂水量の低値と関連していた。また、電解質の変動がみられた。剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査の結果、腎臓に臓器重量の変化、副腎、卵巣及び脾臓に非腫瘍性所見がみられた。本試験において、催腫瘍性を示唆する所見はみられなかた。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.5- 9 に示す。

表 2.6.6.5- 9　ラット 2 年間がん原性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Clinical	Slightly higher incidence of thin appearance	M	20
	Minimally to markedly lower mean body weight gain	M	20
	Minimally lower mean body weight gain	F	10
	Minimally lower food consumption	M	20
	Minimally lower water consumption	M/F	20/10
Clinical Pathology	Minimal decrease in sodium (M: -2.1%, F: -1.4%)	M/F	20/10
	Minimal decrease in chloride (M: -2%)	M	20
	Minimal increase in potassium (+ 20.5%)	F	10
	Transient minimal reduction in urinary volume and minimal increase in urinary gravity	M	≥2
Organ Weights	Kidney:　decreased weight (-6 to -17%)	M/F	≥2/≥1
	Adrenals: increased weight (+23%)	F	10
	Ovary:　decreased weight (-70%)	F	10
Necropsy	Adrenals: pale (Incidence: M:2-0-10-5-2, F: 0-0-3-2-1)	M/F	≥2/≥1
Histopathology	Adrenals (details in 表 2.6.6.5- 10):		
	Diffuse hypertrophy of the zona glomerulosa	M/F	≥2/≥1
	Lower incidence of focal hypertrophy of the zona glomerulosa	M/F	≥2/≥1
	Vacuolation of zona glomerulosa	M	20
	Increased incidence of focal medullary hyperplasia	M	20
	Increased cortico-medullary pigment	M/F	≥2/≥1
	Spleen: Minor increase in incidence or severity of pigments	M/F	≥2/≥3

No effects on survival, mass, ophthalmology, hematology, and coagulation
F: female; M: male

20mg/kg/日群の雄において、削痩の頻度増加がみられた。溶媒対照群、生理食塩液対照群、低用量群、中用量群及び高用量群における削痩の頻度は、軽度が各々3、5、3、4 及び 17 例、中等度が各々1、1、2、4 及び 5 例、重度が各々0、4、0、1 及び 0 例であり、主として軽度な所見であった。雌雄いずれにおいても、そのほかに、被験物質投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

また、高用量群の雌雄で、投与期間を通して体重増加量の減少がみられた。20mg/kg/日群の雄において、投与期間を通して、軽微から顕著な体重増加量の減少がみられ、投与期間終了時の体重及び総体重増加量（1～729 日目の体重増加量）は、溶媒対照群に比べ、各々19.0％及び 24.4％低値であった。10mg/kg/日群の雌においては、軽微な体重増加量への影響がみられた。投与期間終了時の体重及び総体重増加量（1～729 日目の体重増加量）は、溶媒対照群に比べ、各々7.5％及び 12.1％程度の軽度な影響であった。そのほかの用量群においては、雌雄いずれも体重への影響はみられなかった。

20mg/kg/日群の雄においては、投与期間を通して、軽度の摂餌量の減少もみられた。総平均摂餌量（1～729 日目の平均摂餌量）は、溶媒対照群に比べ、8％低値であった。雌動物においては、摂餌量への影響はみられなかった。また、20mg/kg/日群の雄、並びに 3mg/kg/日以上の群の雌において、軽微な摂水量の減少がみられた。20mg/kg/日群の雄における総平均摂水量（1～247 日目及び 275～723 日目の平均摂水量）は、溶媒対照群に比べ、各々6％及び 10％低値であった。3mg/kg/日群及び 10mg/kg/日群の雌における総平均摂水量（1～723 日目の平均摂水量）は、溶媒対照群に比べ、各々10％及び 12％低値であった。

臨床病理検査において、軽微なナトリウムの減少がみられ、20mg/kg/日群の雄では 361 日目の検査で、溶媒対照群の 144mmol/L に対し 141mmol/L、10mg/kg/日群の雌では 149 日目及び 361 日目の検査で、溶媒対照群の 142mmol/L に対し 140mmol/L であった。また、高用量群の雄においてのみ、軽微な塩素の減少が 361 日目の検査でみられた（溶媒対照群の 100mmol/L に対し 98mmol/L）。高用量群の雌では、361 日目の検査で、カリウムの軽度な増加もみられた（溶媒対照群の 3.9mmol/L に対し 4.7mmol/L）。これらの変化は非常に軽度であったが、フィネレノンの作用機序による電解質バランスの変動として知られているもので、被験物質関連性の変化と考えられた。すべての用量群の雄において、170 日目の検査で、一過性の尿量の減少及び尿比重の増加がみられたが、352 日目の検査では認められなかった。尿量減少の程度は、いずれの用量群においても同様であった。雌動物には尿量や尿比重の変化はみられなかった。

雌雄いずれにおいても、すべての用量群で腎臓重量の軽度な減少がみられた。雄動物における絶対重量の変化率は、溶媒対照群と比較して、低用量群、中用量群及び高用量群で、それぞれ-15%、-10%及び-17%、対体重相対重量の変化率は、各々-9%、-4%及び+3%であった。雌動物における絶対重量の変化率は、溶媒対照群と比較して、低用量群、中用量群及び高用量群で、それぞれ-6%、-11%及び-13%、対体重相対重量の変化率は、各々-10%、-8%及び-6%であった。剖検及び病理組織学的検査において、腎臓に変化は認められなかった。

高用量群の雌において、副腎重量の増加がみられた（絶対重量：+23%、対体重相対重量：+33%）が、他の群にはそのような傾向はなかった。低用量群から、副腎の蒼白化が一部の雌雄にみられ、概して病理組織学的な球状帯の肥大と関連していた。ほとんどの被験物質投与動物において、軽度から重度でびまん性の副腎球状帯の肥大が認められ、それに関連して、すべての用量群で、副腎球状帯の限局性から多巣性の肥大は減少していた。高用量群の雄において、球状帯の空胞化増加（低用量群の雄及び低用量群の雌においても統計学的に有意な増加）及び限局性の髄質過形成がみられた。また、すべての用量群の雄及び中用量以上の群の雌において、副腎皮質－髄質色素の頻度増加がみられた。副腎における所見の頻度を表 2.6.6.5- 10 に示す。

表 2.6.6.5- 10 ラット副腎における所見の頻度

			Males					Females				
	Group		1	2	4	6	8	1	2	3	5	7
	Dose		0	0	2	6	20	0	0	1	3	10
Tissue and findings	(mg/kg/day)											
Adrenal gland	No. examined		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hypertrophy, diffuse, zona glomerulosa	Grade	-	60	60	14			59	59	30	9	2
		1			40	22		1		28	35	9
		2			6	29	14			1	16	27
		3				9	25		1	1		20
		4					21					2
		5										
Hypertrophy, focal, zona glomerulosa	Grade	-	23	28	47	56	57	24	19	37	49	52
		1	37	31	13	1	1	34	40	22	10	5
		2		1		3	1	2	1	1	1	3
		3					1					
Vacuolation, zona glomerulosa	Grade	-	60	60	52	57	40	58	60	46	57	59
		1			5	1	19	1		9	2	1
		2			3	2	1	1		5	1	
Pigment, cortico-medullary	Grade	-	57	56	43	40	32	50	47	42	31	31
		1				1	1		2			
		2	3	4	17	19	26	10	11	17	29	28
		3					1					1
		4								1		
Hyperplasia, medulla, focal	Grade	-	53	52	51	47	36	57	58	58	59	60
		1	2	5	4	10	12	1	2	1	1	
		2	2	3	4	2	8	2				
		3	2		1	1	4			1		
		4	1									

- = finding not present, 1 = minimal, 2 = slight, 3 = moderate, 4 = marked, 5= severe

また、雄の全群及び雌の中用量以上の群において、脾臓色素の頻度及び／又は程度のごく軽度な増加がみられた。

加えて、卵巣重量の減少が低用量群からみられたが、統計学的な有意差は高用量 10mg/kg/日群の雌においてのみ認められた。重量の変化に関連した卵巣の病理組織学的所見はみられなかった。

以上の結果から、高用量である、雄の 20mg/kg/日及び雌の 10mg/kg/日は、発がん性を示唆する所見がみられない用量であると結論した。雌雄いずれにおいても、低用量から、副腎に作用機序に関連する適応性所見がみられた。雌においては、高用量である 10mg/kg/日群で、軽微な体重増加量の減少がみられ、軽度の毒性兆候の発現が認められた。雄においては、20mg/kg/日群で、更に顕著な体重増加量への影響、及び摂餌量の軽度な減少がみられた。

定常状態における、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.5- 11、表 2.6.6.5- 12、表 2.6.6.5- 13 及び表 2.6.6.5- 14 に示す。フィネレノンの用量補正曝露量は、雌が雄より高かったが、代謝物の用量補正曝露量は、総じて、雄が雌より高かった。雌雄ともに、フィネレノンの曝露量は、低用量から中用量まで用量依存的に増加し、中用量から高用量までは、用量比を軽度に下回る増加であった。反復投与後のフィネレノンの曝露量は、雌雄いずれにおいても、1 日目に比べ高値であった（雄：1.7～4.0 倍、雌：2.2～4.6 倍）。フィネレノン及び代謝物の C_{max} は投与後 0.5～7 時間に認められた。フィネレノンの $C_{(24)}$ は、いずれの用量においても高く、雄で C_{max} の 33%～44%、雌で 68%～84%であった。

定常状態における、フィネレノンに対する代謝物の相対曝露量は非常に低かった（1%未満、CTD 4.2.3.4.1.2、R-13337、p3749）。

表 2.6.6.5- 11 ラット 2 年間がん原性試験におけるフィネレノン曝露量
（定常状態：361 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**2**	**6**	**20**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	314000	1030000	2490000	599000	1840000	3340000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	157	171	125	599	612	334
C_{max}	[µg/L]	17400	64700	143000	29500	94700	163000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	8.71	10.8	7.14	29.5	31.6	16.3
t_{max}	[h]	7.0	7.0	7.0	4.0	2.0	7.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	43.8	32.6	42.1	69.1	83.7	67.7
R_AAUC	[%]	234.5	398.7	217.1	460.5	386.4	242.1
R_AC_{max}	[%]	188.8	275.1	171.1	453.6	402.5	224.4

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 12 ラット 2 年間がん原性試験における M-1 曝露量（定常状態：361 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**2**	**6**	**20**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1380	6380	22800	310	1080	2580
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.694	1.07	1.15	0.311	0.362	0.260
C_{max}	[µg/L]	82.8	424	1430	18.8	77.7	157
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0416	0.0710	0.0720	0.0189	0.0260	0.0158
t_{max}	[h]	4.0	7.0	7.0	0.50	2.0	7.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	38.9	27.8	36.1	52.8	61.0	39.2
R_AAUC	[%]	171.3	262.3	232.2	194.0	229.5	208.5
R_AC_{max}	[%]	111.2	213.3	155.1	181.3	294.3	239.6

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 13 ラット 2 年間がん原性試験における M-2 曝露量（定常状態：361 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**2**	**6**	**20**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[μg·h/L]	408	1810	7800	97.5	431	1200
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.197	0.291	0.376	0.0940	0.139	0.116
C_{max}	[μg/L]	28.0	150	464	6.79	25.9	71.2
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0135	0.0240	0.0224	0.00655	0.00831	0.00686
t_{max}	[h]	1.0	4.0	7.0	0.50	1.0	4.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	33.5	20.7	38.9	42.5	50.6	39.5
R_AAUC	[%]	96.4	145.5	217.0	1915.1	475.8	376.1
R_AC_{max}	[%]	88.3	139.4	190.1	419.7	453.7	436.5

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.5- 14 ラット 2 年間がん原性試験における M-3 曝露量（定常状態：361 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**2**	**6**	**20**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[μg·h/L]	641	1280	3090	81.9	232	944
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.298	0.199	0.144	0.0762	0.0720	0.0879
C_{max}	[μg/L]	53.2	89.2	192	9.91	26.8	74.3
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0248	0.0139	0.00894	0.00923	0.00831	0.00692
t_{max}	[h]	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	23.6	26.9	31.0	20.8	12.4	28.3
R_AAUC	[%]	224.8	175.2	153.8	2118.4	491.7	371.1
R_AC_{max}	[%]	186.1	157.3	125.1	1096.7	979.8	596.4

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.5.3 がん原性試験の妥当性

前述の通り、用量設定の根拠に用いた試験とがん原性試験で、異なる供給元のマウス及びラットを使用し、異なる試験施設で試験を実施した。がん原性試験で認められた毒性及び曝露量は、予想の範囲内であり、用量設定が適切であったことが示唆された。がん原性試験における曝露量の比較には、FDA の Special Protocol Assessment (SPA)における CAC committee の了解に基づき、MRHD である 20mg の 1 日 1 回（od）投与における、健康被験者の定常状態の曝露量を用いた。臨床試験 13785 において、10mg の 1 日 2 回（bid）、20mg bid 及び 40mg od の用量で、健康被験者の定常状態の曝露量を検討した（5.3.3.1.2 PH-36896）。曝露量が用量に比例して増加することを仮定して、40mg od の曝露量から、20mg od の曝露量を外挿して計算した。その結果、20mg/日における、ヒトの定常状態曝露量（総 AUC）は、511μg·h/L と推定された。*In vitro* タンパ

ク結合成績から、AUC_u を計算した。げっ歯類とヒト間で、タンパク結合率に大きな差がみられることから、主に AUC_u を用いて、曝露量を比較した。がん原性試験における曝露量及びヒト曝露量に対する倍率を、表 2.6.6.5- 15 に示す。

雄マウスにおいては、がん原性試験と同じ系統のマウスを用いて、同じ試験施設で実施した単回投与トキシコキネティクス試験（2.6.6.2.1）で、30mg/kg/日において曝露量の飽和がみられたことから、がん原性試験の高用量（30mg/kg/日）の雄における曝露量が、最大曝露可能量と考えられた。がん原性試験では、高用量群の雄に、投与開始から 3 ヵ月間、一過性の体重増加量の減少がみられたことから用量設定は適切と考えられた。溶媒対照群と比較し、体重増加量は約 27%減少したが、その後の投与期間においては、体重増加量は溶媒対照群と同様の範囲内にあった。試験期間を通してみると、体重増加量は、溶媒対照群に比べ、約 17%低値であった。高用量群雄の 92 日目の体重は、溶媒対照群に比べ 5%低値であり、雄マウスにおける体重の変動は、非常に限定的なものであった。試験終了時（729 日目）における、高用量群雄の体重は、溶媒対照群に比べ 3%低いのみであり、体重への影響は軽度であった。

雌マウスにおいては、MRHD（20mg）の定常状態曝露量と比較し、25 倍の曝露量が期待できる 7.5mg/kg/日を高用量に設定した。がん原性試験において、期待した倍率が達成された（表 2.6.6.5- 15）。高用量の 7.5mg/kg/日群において明らかな毒性はみられず、雌マウスにおける忍容性が確認された。投与開始から 3 ヵ月間、高用量群雌における体重増加量は、溶媒対照群に比べ、約 12.5%低値であり（統計学的有意差はなく、傾向のみ）、一過性の軽度な毒性と考えられたことから、がん原性試験の用量設定は適切であったと考えられた。

雄ラットにおいては、13 週間強制経口投与毒性試験（系統：Hsd Cpb:WU）の 30mg/kg/日群でみられた体重増加量の減少（-22％）、及び 26 週間強制経口投与毒性試験（系統：HsdRCCHan:Wist）の 15mg/kg/日群でみられた体重増加量の減少（3 ヵ月後：-9.7%、6 ヵ月後：-22%）に基づき、がん原性試験の高用量として 20mg/kg/日を設定した。がん原性試験において、20mg/kg/日群の雄動物に、溶媒対照群に比べ、投与開始から 3 ヵ月後に軽度の体重増加量の減少（-10.9%）、全投与期間を通して中等度の体重増加量の減少（-24%）がみられ、がん原性試験の用量設定の根拠として推奨される範囲内の変化が確認された。がん原性試験の 20mg/kg/日群の雄動物における所見は、同じ系統のラットを用いた 26 週間強制経口投与毒性試験の 15mg/kg/日群の雄動物における影響と一致していた。

雌ラットにおいては、MRHD（20mg）の定常状態曝露量と比較し、25 倍以上の曝露量が期待できる 10mg/kg/日を高用量に設定した。がん原性試験において、期待した倍率が達成された（表 2.6.6.5- 15）。雌ラットにおいては、全投与期間の体重増加量が、溶媒対照群に比較し 12%低値であり、軽度の毒性兆候の発現も認められた。投与開始から 3 ヵ月間の体重増加量は、溶媒対照群に比較し 6%低値であった。

加えて、雌雄ラットの副腎に、作用機序に関連した、顕著な適応性の変化がみられた。

表 2.6.6.5- 15 2 年間がん原性試験における定常状態曝露量及びヒト曝露量に対する倍率の概要

Daily dose [mg/kg/day]	Sex	Total exposure C_{max} [µg/L]	MoE	Total exposure $AUC_{(0-24)}$ [µg·h/L]	MoE	Unbound exposure $C_{max,u}$ [µg/L]	MoE	Unbound exposure $AUC_{(0-24)u}$ [µg·h/L]	MoE
Carcinogenicity study in mice									
1	M	13500	104	177000	346	10	1.0	136	3
3	M	34100	264	519000	1016	26	2.4	400	9
10	M	97700	756	1190000	2329	75	7.0	916	22
30	M	135000	1044	1830000	3581	104	9.7	1409	33
0.75	F	12500	97	190000	372	10	0.9	146	3
2.5	F	34800	269	661000	1294	27	2.5	509	12
7.5	F	87700	678	1380000	2701	68	6.3	1063	25
Carcinogenicity study in rats									
2	M	17400	135	314000	614	8	0.8	146	3
6	M	64700	500	1030000	2016	30	2.8	479	11
20	M	143000	1106	2490000	4873	66	6.2	1158	27
1	F	29500	228	599000	1172	14	1.3	279	7
3	F	94700	732	1840000	3601	44	4.1	856	20
10	F	163000	1261	3340000	6536	76	7.1	1553	36
Human exposure[a]									
20 mg		129		511		10.77		42.57	

MoE = multiples of exposure (when compared to estimated human plasma levels)
[a]: Extrapolated from the steady state exposure measured for a dose of 40 mg od in study 13785 in healthy volunteers
Fraction unbound: 8.33% in humans, 0.077% in mice, 0.0465% in rats

以上の考察から、マウス及びラットを用いたがん原性試験により、MRHD（20mg、1 日 1 回）で臨床使用した場合の、フィネレノンのがん原性は適切に評価されたと考えられた。高用量群で毒性発現の兆候がみられたが、過度の毒性や動物の死亡は認められなかったことから、がん原性試験において推奨される用量設定が適切に行われたと考えられた。また、溶媒対照群と生理食塩液対照群を比較した結果、腫瘍発現率や一般状態への影響はみられず、がん原性試験に使用した溶媒の忍容性は良好であったことが示された。

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）

ICH ガイドラインに従い、生殖発生毒性試験を実施した。ラットを用いた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、フィネレノンの生殖毒性を検討した。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験及び主試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験及び主試験を実施し、フィネレノンの発生毒性を検討した。ラットは、薬理作用に反応する動物種であり、非臨床薬効評価にも使用されていることから、生殖発生毒性試験は、適切な動物種を用いて実施されたと考えられる。加えて、小児臨床試験を支持する目的で、幼若ラットの試験を実施した。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

参照項目 4.2.3.5.1.1 PH-37923

Wistar ラット（Hsd Cpb:WU）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。試験開始時の週齢は、11～12 週齢であった。雌雄各 24 例／群を、対照群（溶媒）及び

3 投与群に割付けた。フィネレノンを 0、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/ Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量を投与した。雄ラットには、交配前 4 週間、交配期間中及び剖検前日まで投与した。雌動物には、交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日まで投与した。妊娠 14～16 日の間に、剖検した。

ラットを用いた 4 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.3）における、フィネレノンの忍容性を基に、用量を設定した。ラット 4 週間試験では、30mg/kg/日群で、体重増加量の減少及び過度の薬理作用などの一般毒性の兆候がみられ、雌性生殖器に病理組織学的所見が認められた。

1 日 2 回（週末及び祝日は 1 回）、一般状態観察を行った。雌雄動物について、試験期間を通して、週 2 回体重測定を行い、交配まで週 1 回摂餌量測定を行った。また、交配確認後の雌動物については、妊娠 14 日まで、週 1 回摂餌量測定を行った。摂水量及び尿量については、一般状態観察時に肉眼的に評価した。加えて、交配時期を記録し、交配成立まで腟垢による性周期の観察を行った。剖検時に、黄体数、着床数、生存胚数、吸収胚（死亡胚）数、子宮内位置及び卵巣重量を記録した。剖検において、肉眼的病変を記録した。雌雄動物の生殖器を採取したが、以降の評価は実施しなかった。精巣重量も測定した。4 週間強制経口投与毒性試験と同じ用量を採用したことから、本試験においてはトキシコキネティクスを測定しなかった。本試験における曝露量は、4 週間試験（表 2.6.6.3- 17）と同じ範囲内であったと考えられる。

フィネレノンの投与により、すべての用量群で軽度から中等度の所見が認められた。交配及び妊娠成績のうち、雄動物の受胎能に影響はみられなかったが、雌動物の受胎能は低下した。特記すべき所見を表 2.6.6.6- 1 に示す。

表 2.6.6.6- 1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における特記すべき所見

	Findings	**Sex**	**Dose [mg/kg/day]**
General investigation			
Clinical findings	Salivation after administration (also found in vehicle group)	M/F	≥3
	Increased water consumption and urination	M/F	30
General findings	Decreased body weight gain during premating period	M	≥3
	Decreased final body weight	M	≥3
	Mean transient body weight loss from days 1-8 of premating period	F	≥3
	Decreased body weight gain from days 0-7 p.c.	F	30
Female fertility and early embryonic development			
	Decreased absolute and relative ovary weights	F	≥10
	Decreased mean number of corpora lutea	F	30
	Decreased mean number of implantation sites	F	30
	Increased postimplantation loss (non-significant)	F	30
	Decreased number of viable embryos	F	30

Food consumption, necropsy, testes weights, insemination index, fertility index, gestation index, number of estruses, time to insemination, and pre-implantation loss showed no treatment-related effects.
p.c.: post coitus; F: female; M: male

動物の生存率に、フィネレノン投与の影響はみられなかった。3mg/kg/日群の雌 1 例が、交配前投与期間の 2 日目に死亡し、剖検において投与過誤を示唆する所見がみられた。すべての用量群の雌雄動物において流涎がみられたが、溶媒対照群にも同様に認められた。摂水量及び尿量は、30mg/kg/日群の雌雄で、交配前及び交配期間中増加した。すべての用量群の雌雄動物において、

体重増加量の減少がみられた。雄動物については、交配前期間に体重増加量の減少がみられた。交配前期間を通して、低用量群、中用量群及び高用量群における、雄動物の体重増加量は対照群に比較し、各々18%、23%及び 52%低値であった。4 週間の交配前期間終了日（29 日目）の体重は、対照群に比較し、低用量群、中用量群及び高用量群で、各々4%、5%及び 11%低値であり、影響は軽度から中等度であった。雌動物においては、すべての用量群で、体重減少が投与 1 週目にみられ、2 週目に代償的な増加が認められた。低用量群の交配前期間の体重増加量は、対照群と同等であったのに対し、中用量群及び高用量群では、対照群に比較し、各々20%及び95%減少した。妊娠期間中の体重増加量は、高用量群で妊娠 1 週目に 57%減少したが、2 週目には代償的に増加し、全妊娠期間を通した体重増加量は、すべての群で同等であった。

雄動物において、高用量の 30mg/kg/日まで受胎能への影響を示唆する変化はみられなかった。精巣重量に対する、被験物質投与の影響は認められなかった。すべての用量群において、精巣の軽度の相対重量増加がみられたが、体重低下によるものと考えられた。交配までの日数、交配が確認された動物数、及び受胎能が確認された動物数は、いずれの用量群も対照群と同様であった。受精率、受胎率及び妊娠率は、いずれの群においても同様であったことから、雄ラットの生殖機能への影響はないと考えられた。

雌動物において、発情期数への投与の影響はみられず、交配確認までの日数に変化はなかった。剖検では、中用量群及び高用量群で卵巣重量の減少がみられた。高用量群において、黄体数は有意に低く（対照群に比べ-17%）、また着床数も有意に低かった（対照群に比べ-19%）が、背景データの範囲内であった。着床数の減少の程度は、黄体数の減少の程度と同じ範囲にあったことから、これらは雌動物の受胎能への影響である可能性があると考えられた。更に、高用量の30mg/kg/日群において、統計学的に有意ではないものの、着床後胚死亡数の軽度な増加がみられた（対照群：0.9、30mg/kg/日群：1.6）。高用量群においては、生存胚数の減少もみられた。これらの変化は、初期胚発生への軽度な影響を示唆する可能性が考えられた。高用量群では、明らかな体重増加量の減少がみられたことから、同用量がこの種の試験の最大耐量を超えていたと考えられ、初期胚発生への影響は母体毒性の二次的変化である可能性が考えられた。

以上より、すべての用量群で体重への影響がみられたため、全身毒性に関する無毒性量は求められなかった。雄動物の受胎能については、無毒性量は高用量の 30mg/kg/日と考えられた。雌動物の受胎能及び初期胚発生については、中用量から卵巣重量の減少がみられ、高用量では黄体数、着床数及び生存胚数が減少し、着床後胚死亡率が増加したことから、無毒性量は 3mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

ラット及びウサギを用いて、胚・胎児発生への影響を検討した。両動物種は、薬物動態及び代謝の観点から適した種であると考えられた。雌ラットにおいては、ターンオーバーは比較的低いことから、代謝物の量は限られているが、雌ウサギの代謝プロファイルは、ヒトの代謝プロファイルと類似している。ラットは薬理作用に反応する動物種である。ラットの *in vivo* 病態モデルにおいて、0.3mg/kg/日から 0.1mg/kg/日の低用量で、薬理作用が示されていることから、十分な薬理作用がみられる用量で胚・胎児発生毒性試験を実施した。フィネレノンの作用や受容体は、動物種間で保持されていることから、ウサギにおいても薬理作用を有すると考えられた。ラット、ウサギともに、主試験を実施する前に用量設定試験を実施した。主試験においては、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2、及び M-3 についてトキシコキネティクスを評価した。

2.6.6.6.2.1　ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験

参照項目 4.2.3.5.2.1　PH-41186（参）

フィネレノンの胚・胎児発生に関する試験（主試験）の用量を設定する目的で、ラットを用いた非 GLP 用量設定試験を実施した。各群 7 例の交配確認雌ラット（Hsd Cpb:WU）に、フィネレノンを 0、10、30 及び 100mg/kg/日の用量で、1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量を投与した。投与開始時の週齢は、12～20 週齢であった。妊娠 6～17 日まで投与し、妊娠 21 日に胎児を摘出した。母動物について、一般状態観察、生死確認、体重、摂餌量の測定、剖検、子宮重量測定を実施し、一般毒性を検討するとともに、胎盤観察、黄体数、着床数、早期及び後期吸収胚数、生存及び死亡胎児数の算定、胎児外表所見の観察、胎盤重量及び胎児体重測定、胎児骨格及び内臓所見の観察を実施し、胚・胎児の子宮内発生への影響を検討した。

動物の生死あるいは一般状態に、フィネレノン投与の影響はみられなかった。摂餌量の減少を伴う、体重増加量の減少が、30mg/kg/日以上の群に認められた。剖検の結果、100mg/kg/日群の 2 例において、子宮内液の充満及び子宮壁の菲薄化がみられたが、胎児の生存性に影響はなかった。

妊娠率、着床後胚死亡数及び生存胎児数において、投与の影響はみられなかった。胎盤観察において被験物質の影響はみられなかったが、30mg/kg/日以上の群で、胎盤重量の減少が認められた。30mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群において、各々、軽度及び重度の胎児体重の減少がみられた。胎児観察の結果、100mg/kg/日群において、奇形〔重複大動脈弓（1 胎児）、骨格奇形〕及び変異（臍帯短小化、軽度浮腫、骨化遅延、14 肋骨、泉門大型化）の頻度増加がみられた。

用量設定試験において、30mg/kg/日群以上の群で、母動物に体重増加量の減少がみられたことから、主試験の高用量に 30mg/kg/日を選択した。

2.6.6.6.2.2　ラット胚・胎児発生に関する試験

参照項目 4.2.3.5.2.2　PH-37903

交配確認雌ラット（Hsd Cpb:WU）を用いて、フィネレノンの胚・胎児発生に関する試験を実施した。試験開始時の週齢は 11～17 週齢であった。各 22 例／群の雌動物を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、交配確認雌ラットに、0、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で、妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。加えて、各 5 例／群の交配確認雌ラットを、トキシコキネティクス評価用サテライト動物として割付けた。フィネレノンは、エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量を投与した。ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（2.6.6.6.2.1）の結果に基づき、用量を設定した。

主群の雌動物について、妊娠 0～21 日まで 1 日 2 回（週末、祝日及び妊娠 21 日は 1 日 1 回）、一般状態を観察した。また、妊娠 0 日、及び妊娠 6～21 日まで毎日、体重を測定した。妊娠 0～21 日までの体重増加量から、妊娠 21 日に測定した子宮重量を除した補正体重を算出した。また、妊娠期間中一定間隔で、摂餌量を測定した。摂水及び排尿については、毎日肉眼的に評価した。妊娠 21 日に剖検した。サテライト群動物は妊娠 18 日に屠殺し、妊娠状態の確認のみを行った。主群の動物については、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤重量及び外観、早期及び後期吸収胚数、生存及び死亡胎児数、生存胎児の性別及び重量、及び胎児外表所見を評価した。妊娠 17 日の投与後 1、4、7 及び 24 時間後に、時間当たり 5 例のサテライト動物から採血し、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物のトキシコキネティクスを評価した。

10mg/kg/日以上の群において、体重増加量の減少などの母体毒性、並びに胎児への影響がみられた。特記すべき所見を表 2.6.6.6- 2 に示す。

表 2.6.6.6- 2　ラット胚・胎児発生に関する試験における特記すべき所見

	Findings	Dose [mg/kg/day]
Dams		
General	Slight to moderate decrease in body weight gain and corrected body weight gain over the whole treatment period and moderate to marked reduced body weight gain between GD 6 and 13	≥10
	Slight transient decrease in food intake	≥10
	Increased water consumption and increased urination	30
Reproduction parameters	No noteworthy findings	
Litters		
Placenta	Decreased placental weights	≥10
General	Decreased fetal weights	≥10
External/Visceral evaluation	Double aortic arch and further findings of the heart and major vessels (including situs inversus), lung, and spleen (incidence on fetal basis: 0 - 0 - 0 - 1)	30
	Slight edema (variation) (incidence on fetal basis: 0 - 1 - 1 - 4)	30
	Umbilical cord shortened (variation) (incidence on fetal basis: 0 - 0 - 0 - 13)	30
Skeletal evaluation	Retarded ossification (variation)	≥10
	Slightly enlarged fontanelle (variation)	30

Survival, necropsy, gestation rate, placental appearance, litter size, and fetal sex ratio showed no treatment-related effects. GD: Gestation day

一般状態あるいは動物の生存率に、フィネレノン投与の影響はみられなかった。10mg/kg/日以上の群において、体重増加量の減少がみられた。投与開始後 1 週間（妊娠 6～13 日）において、対照群と比較し、中用量群で 41%、高用量群で 82%の減少がみられた。妊娠 13 日の体重は、対照群と比較し、中用量群で 3.3%、高用量群で 7.5%低値であった。妊娠 6～17 日の体重増加量に関しては、対照群と比較し、中用量群で 25%、高用量群で 54%の減少がみられた。全妊娠期間の体重増加量においては、対照群と比較し、中用量群で 9%、高用量群で 29%の減少がみられた。摂餌量については、10mg/kg/日以上の群で、投与初期（妊娠 6～9 日）に一過性の減少がみられた（対照群と比較し、-11%～-13%）。摂水量及び尿量は、30mg/kg/日群で増加した。

受胎率、黄体数、着床前胚死亡数及び着床数について、群間に差はみられず、フィネレノンの生殖能への影響は認められなかった。

子宮内発生に関し、妊娠率、着床及び生存胎児を有する母動物数については、群間に差はみられなかった。10mg/kg/日以上の群で、胎盤重量の減少がみられたが、胎盤の外観に影響は認められなかった。着床後胚死亡数、胎児数及び胎児の性別に影響はみられなかった。10mg/kg/日以上の群で、胎児体重の減少がみられた（対照群と比較し、中用量群で-6%、高用量群で-15%）。

外表変異又は内臓変異を有する胎児数、あるいは同腹児数を算出した結果、変異を有する胎児数が、30mg/kg/日群で高値であった。本試験でみられた外表変異及び内臓変異は、通常観察される種類であり、対照群及び／又は背景データにおける自然発生性所見と同じもので、使用した系統のラットに散見される正常範囲の変化であった。また、ほとんどすべての所見において、用量依存性は認められなかった。30mg/kg/日群における 3 同腹児の 4 例に、軽度の浮腫、並びに同群の 1 同腹児の 13 例に、臍帯短小化がみられた。これらの所見の頻度は、背景データの範囲外であり、用量設定試験においても同じ所見がみられたことから、被験物質に関連した所見である可能性が考えられた。

骨格変異については、10mg/kg/日以上の群で骨化遅延（踵骨、数種の頸椎体、数種の趾骨）がみられた。骨化遅延のみられた骨の種類は、30mg/kg/日で増加した。加えて、軽度の泉門大型化の頻度増加が、高用量群でみられた。

高用量群において、奇形を有する胎児数が多かったが、奇形を有する同腹児率及び胎児率ともに背景データの範囲内であり、投与の影響ではないと考えられた。本試験でみられた奇形の種類は、使用した系統のラットにみられる代表的な奇形で、また頻度は背景データの範囲内にあった。顕著な母体毒性がみられた、30mg/kg/日群の総胎児数 240 例中 1 例の胎児に、心臓及び主要血管の複合奇形、並びに背景データには認められない、まれな奇形（重複大動脈弓）がみられた。用量設定試験においても、顕著な母体毒性及び重度の胎児体重減少がみられた、高用量の100mg/kg/日群の 1 例の胎児に重複大動脈弓が認められた。

以上より、主として体重増加量への影響がみられたことから、3mg/kg/日が母動物に関する無毒性量と考えられた。また、高用量で胎児に変異所見（軽度の浮腫、臍帯短小、軽度の泉門大型化）の増加がみられ、中用量から胎児体重が減少し、骨化遅延がみられたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量も 3mg/kg/日と考えられた。投与 1 週目に顕著な体重増加量の減少がみられ、発生毒性試験における最大耐量を超える母体毒性の発現が示唆された高用量の 30mg/kg/日群において、1 例の胎児に重複大動脈弓がみられた。

フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.6- 3、表 2.6.6.6- 4、表 2.6.6.6- 5 及び表 2.6.6.6- 6 に示す。測定したすべての用量範囲において、フィネレノン曝露量の増加は用量比を下回っていた。投与 24 時間後のフィネレノン濃度は、C_{max} の 63%～74%と高く、胎児への持続的な曝露が示唆された。フィネレノンに対する代謝物の相対曝露量は非常に低かった（0.4%未満）。

表 2.6.6.6- 3　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるフィネレノン曝露量（妊娠 17 日）

Dose [mg/kg/day]		**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1220000	2200000	2990000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	407	220	99.7
C_{max}	[µg/L]	59200	113000	153000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	19.7	11.3	5.09
t_{max}	[h]	3.39	3.79	4.24
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	73.6	64.6	63.2

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight; $C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 4 ラット胚・胎児発生に関する試験における M-1 曝露量（妊娠 17 日）

Dose [mg/kg/day]		**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1010	4520	13200
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.339	0.455	0.443
C_{max}	[µg/L]	55.8	226	865
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0187	0.0227	0.0290
t_{max}	[h]	3.39	7.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	59.7	72.2	32.0

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 5 ラット胚・胎児発生に関する試験における M-2 曝露量（妊娠 17 日）

Dose [mg/kg/day]		**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	329	1520	6330
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.106	0.147	0.203
C_{max}	[µg/L]	21.0	81.4	426
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00674	0.00785	0.0137
t_{max}	[h]	2.30	7.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	41.2	59.1	28.5

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 6 ラット胚・胎児発生に関する試験における M-3 曝露量（妊娠 17 日）

Dose [mg/kg/day]		**3**	**10**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	117	317	1260
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0364	0.0295	0.0391
C_{max}	[µg/L]	9.85	22.1	84.5
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.00306	0.00206	0.00262
t_{max}	[h]	2.57	1.95	2.87
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	19.1	31.4	30.1

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.6.2.3 ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験

参照項目 4.2.3.5.2.3 PH-41187（参）

フィネレノンの胚・胎児発生に関する試験（主試験）の用量を設定する目的で、ウサギを用いた非 GLP 用量設定試験を実施した。各群 3 例の交配確認雌ウサギ（CRL:CHBB:HM）に、フィネレノンを 0、1、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で、1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、0.5% Tylose MH 300 P2（メチルヒドロキシエチルセルロース）水溶液で調製し、5mL/kg の投与容量を投与した。投与開始時の日齢は、99 日齢以上であった。妊娠 6～20 日まで投与し、妊

娠 29 日に胎児を摘出した。母動物について、一般状態観察、生死確認、体重、摂餌量の測定、剖検、子宮重量測定を実施し、一般毒性を検討するとともに、胎盤観察、黄体数、着床数、早期及び後期吸収胚数、生存及び死亡胎児数の算定、胎児の性別確認、胎児外表所見の観察、胎盤重量及び胎児体重測定、胎児内臓所見の観察を実施し、胚・胎児の子宮内発生への影響を検討した。

10mg/kg/日以上の群において、動物の死亡がみられた。10mg/kg/日群の 1 例に、一般状態の変化（無関心、失調性歩行、耳介体温低下）、重度の体重減少（投与開始後 566ｇの減少）、非摂餌を含む重度の摂餌量減少、糞量の減少、摂水量の減少、尿量減少、尿変色、赤色排泄物がみられ、妊娠 25 日に瀕死状態のため、屠殺した。剖検の結果、腹腔内脂肪組織の硬化、盲腸内ガス充満、肝臓蒼白化、胆嚢の腫大、腎臓の斑紋化及び蒼白化がみられた。30mg/kg/日群の 1 例は、耳介体温低下、重度の体重減少（投与開始後 422ｇの減少）、非摂餌を含む重度の摂餌量減少、糞量の減少、摂水量の減少、尿量減少、尿変色、赤色排泄物がみられた後、妊娠 25 日に死亡した。剖検の結果、胆嚢の腫大がみられた。加えて、3mg/kg/日群の 1 例及び 30mg/kg/日群の 2 例に、重度の体重減少、重度の摂餌量減少、糞の変化、摂水量の減少、尿量の減少及び赤色排泄物が見られた後、各々、妊娠 28 日、23 日及び 25 日に流産が確認された。これらの動物の剖検の結果、主として腸管に所見が認められた。生存胎児が確認された、3mg/kg/日群及び 10mg/kg/日群の残りの動物においても、体重減少、一過性の摂餌量減少、糞の変化及び摂水量の減少がみられた。

3mg/kg/日群の 1 例及び 30mg/kg/日群の 2 例に、重度の母体毒性兆候の後、流産がみられたため、子宮内発生検査項目のうち、両群の妊娠率が減少した。胎盤重量及び胎児体重は、10mg/kg/日群でわずかに減少した。胎児検査において、10mg/kg/日の用量まで（30mg/kg/日群においては胎児が得られなかった）、投与に関連した所見はみられなかったが、胎児数が少なかったため、最終的な評価はできなかった。

2.6.6.6.2.4　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

参照項目 4.2.3.5.2.4　PH-37904

交配確認雌ウサギ（CRL:CHBB:HM）を用いて、フィネレノンの胚・胎児発生に関する試験を実施した。試験開始時の日齢は、118～163 日齢であった。各 20 例／群の雌動物を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、交配確認雌ウサギに、0、0.25、0.75 及び 2.5mg/kg/日の用量で、妊娠 6～20 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。加えて、各群 3 例の交配確認雌ウサギを、トキシコキネティクス評価用サテライト動物として割付けた。フィネレノンは、0.5% Tylose MH 300 P2（メチルヒドロキシエチルセルロース）水溶液で調製し、5mL/kg の投与容量を投与した。

ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（2.6.6.6.2.3）の結果に基づき、用量を設定した。用量設定試験において、1mg/kg/日の用量の忍容性は良好であったが、3mg/kg/日以上の群では、体重減少や流産などの重度の母体毒性がみられ、10mg/kg/日以上の群では動物の途中死亡もみられた。これらの結果から、主試験の高用量に選択した 2.5mg/kg/日においては、いくつかの母体毒性がみられると推測された。2.5mg/kg/日より低い用量群は、被験物質の影響がみられない用量の特定を期待し設定した。

主群の雌動物について、妊娠 0～29 日まで 1 日 2 回（週末、祝日及び妊娠 29 日は 1 日 1 回）、一般状態観察を実施した。また、妊娠 0 日、及び妊娠 6～29 日まで毎日、体重を測定した。妊娠 0～29 日までの体重増加量から、妊娠 29 日に測定した子宮重量を除した補正体重増加量を算出した。また、妊娠期間中一定間隔で、摂餌量を測定した。摂水については、毎日肉眼的に評価した。母動物は、妊娠 29 日に剖検した。ただし、サテライト群動物は妊娠 21 日に屠殺し、妊娠状態の確認のみを行った。主群の動物については、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤重量及び外観、生存胎児数、早期及び後期吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児の性別及び重量、及び胎児外表所見

を評価した。妊娠 6 日及び 20 日の各投与後 1、2、4、7 及び 24 時間後に、時間当たり 3 例のサテライト動物から採血し、フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクスを評価した。

0.25mg/kg/日群及び 0.75mg/kg/日群において、フィネレノンの忍容性は良好であった。高用量の 2.5mg/kg/日群においては、母体毒性の兆候がみられた。胎児発生に、投与の影響は認められなかった。特記すべき所見を表 2.6.6.6- 7 に示す。

表 2.6.6.6- 7　ウサギ胚・胎児発生に関する試験における特記すべき所見

	Findings	**Dose [mg/kg/day]**
General	Death (1/20), relation to treatment questionable	2.5
	Decreased body weight gain in the first few treatment days/body weight loss in the female which died	2.5
	Decrease in food intake mainly in the first half of the treatment phase	2.5

Necropsy, gestation rate, placental weight and appearance, reproduction parameters, fetal weight, external, visceral, skeletal deviations, and malformations showed no treatment-related effects.

高用量の 2.5mg/kg/日群において、体重増加量の減少あるいは体重減少、及び摂餌量の減少などの母体毒性が、主として投与開始 1 週間にみられた。妊娠 6～20 日までの全投与期間における、体重増加量は、高用量群で軽度に減少（対照群に比較し、17%減少）したが、統計学的有意差は認められなかった。全妊娠期間（妊娠 0～29 日）の体重増加量については、いずれの用量群でも影響はみられなかった。2.5mg/kg/日群の雌動物 1 例（No. 1406）が妊娠 24 日に死亡したが、死亡の 2 日前から顕著な体重減少がみられたものの、妊娠 22 日までは所見はみられず、投与期間を通して体重増加量に異常はなかったことから、自然発生性の死亡の可能性が高いと考えられた。

受胎率、黄体数、着床前胚死亡数及び着床数について、群間に差はみられず、フィネレノンの生殖能への影響は認められなかった。子宮内発生に関し、妊娠率、着床及び生存胎児を有する母動物数、胎盤重量及び外観、着床後胚死亡数、胎児数、胎児の性別及び胎児体重に影響はみられなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格変異への影響はみられず、奇形の増加は認められなかった。

以上より、母動物に関する無毒性量は、高用量で体重及び摂餌量に影響がみられたため中用量の 0.75mg/kg/日、また、胚・胎児発生に関する無毒性量は、高用量の 2.5mg/kg/日と考えられた。

フィネレノン及びヒト血漿中代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.6- 8、表 2.6.6.6- 9、表 2.6.6.6- 10 及び表 2.6.6.6- 11 に示す。測定したすべての用量範囲において、フィネレノン曝露量の増加は用量比を軽度に下回っていた。投与 24 時間後のフィネレノン濃度は、C_{max} の 32%～40%と高く、胎児への持続的な曝露が示唆された。反復投与後（妊娠 20 日）のフィネレノンの曝露量は、いずれの用量においても、妊娠 6 日に比べ軽度に高値であった。フィネレノンに対する、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の妊娠 20 日における相対曝露量は、各々、約 10%、1.5%及び 0.1%であった。

表 2.6.6.6- 8 ウサギ胚・胎児発生に関する試験におけるフィネレノン曝露量（妊娠 20 日）

Dose [mg/kg/day]		**0.25**	**0.75**	**2.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	60500	145000	395000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	242	194	158
C_{max}	[µg/L]	4730	9370	28900
$C_{max,norm}$	[kg/L]	18.9	12.5	11.6
t_{max}	[h]	1.00	1.00	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	31.6	40.3	32.5
R_AAUC	[%]	173	141	125
R_AC_{max}	[%]	211	147	138

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 9 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における M-1 曝露量（妊娠 20 日）

Dose [mg/kg/day]		**0.25**	**0.75**	**2.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	6660	15000	40600
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	26.8	20.1	16.3
C_{max}	[µg/L]	302	696	1940
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.2	0.93	0.78
t_{max}	[h]	4.00	4.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	85.0	80.9	73.2
R_AAUC	[%]	1500	1160	1040
R_AC_{max}	[%]	1342	1077	876

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 10 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における M-2 曝露量（妊娠 20 日）

Dose [mg/kg/day]		**0.25**	**0.75**	**2.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	984	2120	5580
$AUC_{(0-24)norm}$	[kg·h/L]	3.79	2.72	2.15
C_{max}	[µg/L]	42.8	96.6	247
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.17	0.12	0.10
t_{max}	[h]	7.00	24.0	4.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	94.5	90.8	91.9
R_AAUC	[%]	1470	992	765
R_AC_{max}	[%]	1246	900	668

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 11 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における M-3 曝露量（妊娠 20 日）

Dose [mg/kg/day]		**0.25**	**0.75**	**2.5**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	72.7	153	616
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.271	0.190	0.229
C_{max}	[µg/L]	3.7	8.5	35.0
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0139	0.0105	0.0130
t_{max}	[h]	1.00	2.00	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	72.1	61.5	58.2
R_AAUC	[%]	544	238	259
R_AC_{max}	[%]	337	232	224

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.6.3 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

ラットを用いて、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。胚・胎児発生に関する試験と異なる、Wistar ラットの系統を使用するため、用量設定試験を実施し、主試験における用量を設定した。

2.6.6.6.3.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験

参照項目 4.2.3.5.3.1 PH-13038（参）

フィネレノン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（主試験）の用量を設定する目的で、ラットを用いた非 GLP 用量設定試験を実施した。各群 8 例の交配確認雌ラット〔Crl:WI(Han)〕に、フィネレノンを 0、3、10 及び 30mg/kg/日の用量で、1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量を投与した。投与開始時の週齢は、10～12 週齢であった。妊娠 6 日から授乳

4 日まで投与した。母動物について、一般状態観察、生死確認、体重、摂餌量の測定、妊娠率の算出、分娩確認を行い、出生児発生を評価した。すべての母動物及び出生児について剖検を実施し、肉眼的所見を記録した。

10mg/kg/日以上の群において、母動物の毒性兆候がみられた。30mg/kg/日群において、1 例を同腹児全死亡のため、授乳 1 日に途中屠殺した。同群の他の 1 例は、妊娠 26 日まで分娩が確認されなかったため、途中屠殺した。すべての用量群で、対照群に比較し、出生児体重が低かった。特記すべき所見を表 2.6.6.6- 12 に示す。

表 2.6.6.6- 12 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験における特記すべき所見

	Findings	Dose [mg/kg/day]
Dams		
General	Two unscheduled sacrifices due to total litter loss (GD 26, LD 1)	30
	Lower body weight gain or body weight loss	≥10
	Decreased food intake	≥10
Reproduction parameters	Increase in post-implantation loss	30
	Stillborn pups (2 pups from 1 litters at low dose, 2 pups from 2 litters at mid dose and 3 pups from 2 litter at high dose (unclear relevance)	≥3
Litters		
	Lower pup weights	≥3
	Higher incidence of missing/presumed cannibalized pups	30
	At necropsy, high incidence of unfed pups (no milk in stomach)	30

Pregnancy rate, gestation length, litter size, pup sex ratio, live birth and viability indices on PND 4, necropsy in dams, showed no treatment-related effects.
GD: gestation day; LD: lactation day; PND: postnatal day

以上、交配確認雌ラットに、フィネレノンを 3、10 及び 30mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、妊娠 6 日から授乳 4 日まで強制経口投与した結果、すべての用量群において、被験物質に関連する可能性のある影響がみられた。30mg/kg/日群において、1 例で子宮内同腹児死亡、他の 1 例で出生後同腹児全死亡、並びに出生児死亡率の増加がみられ、過剰な用量であることが示唆された。3mg/kg/日群及び 10mg/kg/日群においてみられた死産児については、被験物質に関連する所見かどうか結論できなかった。

2.6.6.6.3.2 ラット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

参照項目 4.2.3.5.3.2 R-13392

ラット〔Crl:WI(Han)〕を用いて、フィネレノン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を実施した。交配開始時の雌動物の週齢は、9～10 週齢であった。各 22 例／群の雌動物を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを、交配確認雌ラットに、0、1、3 及び 10mg/kg/日の用量で、妊娠 6 から授乳 21 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。フィネレノンは、エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、10mL/kg の投与容量を投与した。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する用量設定試験（2.6.6.6.3.1）の結果に基づき、高用量は、軽度の母体毒性がみられることが期待される 10mg/kg/日を設定した。低用量は、フィネレノン投与の影響がなく、忍容性があり、ヒトの治療用量での曝露量を軽度に上回る曝露量が期待される 1mg/kg/日を設定した。

母動物（F_0）について、1 日 2 回（業務の開始時及び終了時）、一般状態を観察した。加えて、投与期間中、詳細な一般状態観察を毎日行った。更に、妊娠 6 日から授乳 21 日までは、各投与の約 3～4 時間後に投与後観察を行った。妊娠 4 日、並びに妊娠期間中および授乳期間中は一定間隔で、体重を測定した。また、妊娠期間中（妊娠 6～21 日）及び授乳期間中（授乳 1～21 日）、毎日、摂餌量を測定した。分娩期間中（妊娠 21 日から最後の動物が出産するまで、あるいは妊娠 25 日のどちらか早い日まで）、毎日 3 回動物を観察し、出生児数及び死産児数などの分娩状況の詳細を記録した。離乳完了後の授乳 22 日（非出産母動物は妊娠 26 日）に、母動物を屠殺、剖検し、肉眼的観察を行うとともに、着床痕数を記録した。数種の組織を採取したが、病理組織学的検査は実施しなかった。

次世代児（F_1）について、生後 1、4、7、14 及び 21 日に、同腹児数及び性別を記録し、毎日死亡の有無を観察した。可能な限り、同腹児数を 8 例、雌雄各 4 例になるように間引き調整した。矮小児は、間引きの対象とし、矮小児以外の出生児は無作為に選択した。間引き児は剖検した。離乳前、生後 1、4、7、14 及び 21 日に、出生児について詳細な一般状態観察及び体重測定を行った。加えて、次の発達項目を検査した：面正向反射（生後 1 日）、空中落下正向反射（生後 7 日）、耳介開展（生後 2 日以降）、切歯萌出（生後 7 日以降）、眼瞼開裂（生後 13 日以降）及び瞳孔反射（生後 21 日、後述の F_1 成熟期検査に選択された出生児のみ）。

生後 21 日に離乳し、各群雌雄各 20 例以上となるように、出生児を無作為に選択し、8 週間の F_1 成熟期における検査を実施した。選択しなかった出生児は屠殺し、剖検した。

成熟期間中、詳細な一般状態観察を毎日実施した。雄の体重測定は毎週、雌は交配確認までは毎週、妊娠期間中は妊娠 0、3、6、10 及び 13 日に測定した。加えて、神経行動検査として、自発運動（生後 28 日の前後 3 日間）、Morris 水迷路を用いた学習及び記憶（生後 56 日の前後 2 日間）、及び聴覚性驚愕反射（生後 63 日の前後 2 日間）を評価した。また、性成熟検査として、腟開口（生後 28 日以降）及び亀頭包皮分離（生後 37 日以降）を評価した。10～11 週齢時に、F_1 世代の交配を行い、雄動物については生後 96 日あるいは 97 日に屠殺し、剖検した。数種の組織を採取したが、病理組織学的検査は実施しなかった。雌動物については妊娠 13 日に屠殺・剖検し、妊娠状況、黄体数、着床数、生存胚数、初期子宮内死亡数及び後期子宮内死亡数を記録した。数種の組織を採取したが、病理組織学的検査は実施しなかった。

妊娠 6 日及び授乳 21 日の各投与後 1、4、7 及び 24 時間後に、時間当たり 3 例の母動物から採血し、フィネレノンのトキシコキネティクスを評価した。加えて、生後 7 日に間引きした雌雄の出生児から採血し、フィネレノン濃度を測定した。測定に必要なサンプル量を確保するために、同腹児の雌雄各々の血液サンプルをプールして使用した。

母動物において、軽度の所見がみられたが、フィネレノンの忍容性が確認された。次世代児において、主として離乳前に影響が認められた。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.6- 13 に示す。

表 2.6.6.6- 13 ラット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における特記すべき所見

	Findings	Dose [mg/kg/day]
Dams		
General	Transient body weight loss and lower body weight during gestation	≥3
	Lower mean body weight gain during gestation (-14 to -30%)	≥1
	Lower body weight, but higher body weight gain during lactation	10
	Decreased mean food intake during gestation	10
	Marginally lower food intake during gestation	3
	Marginally lower food intake during lactation	≥1
Reproduction parameters	Higher number of stillbirth (3 out of 219)	10
	Lower mean live births without dose relationship	≥1
Litters		
General, pre-weaning	Higher pup mortality between PND 0 to 4 (3 pups from 3 litters at 3 mg/kg/day and 4 pups from 2 litters at 10 mg/kg/day)	≥3
	Lower mean pup weight (~-18% on PND 1 and -11% on PND 21)	10
	Lower mean pup weight at birth (-7%), normalizing until PND 21	3
	Pinna unfolding delayed	10
General, post-weaning	Slightly lower mean body weight and body weight gain (-6%)	10
Neurobehavior	Increase in total activity, mobile counts and rears	≥3
Fertility	Minimally reduced number of corpora lutea and implantation sites in F_1 females	10
Necropsy	Slightly pale kidney (incidence M: 1-3-3-5, F: 0-0-1-0)	10
	Minimally to slightly mottled kidney (incidence M: 0-2-2-1, F: 0-0-0-0)	≥1

Clinical observations including mortality, necropsy in dams and in pups pre-weaning, pregnancy rate, parturition, gestation length, litter size, postimplantational loss, pup sex ratio, live birth viability, weaning index, eye opening, incisor eruption, surface or air-righting reflexes showed no treatment-related effects. In addition, post-weaning learning and memory and acoustic startle, sexual maturation, reproductive indices and fertility were not affected.
PND: postnatal day

交配確認雌ラットに、1、3 及び 10mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から授乳 21 日まで、1 日 1 回強制経口投与した結果、フィネレノンの忍容性は良好であった。10mg/kg/日群においてみられた、体重及び摂餌量に対する軽度の影響は、母体毒性を示唆する変化と考えられた。一方、他の用量群における影響はわずかであり、有害な変化ではなかった。以上のことから、母体毒性に関する無毒性量は、中用量の 3mg/kg/日と考えられた。

次世代児においては、1mg/kg/日群でいくつかの所見がみられたが、いずれも有害な変化とは考えられなかった。

3mg/kg/日以上の群において、出生児の生後死亡数の増加及び出生時体重の低値がみられたが、中用量群の体重は離乳時までに回復した。また、3mg/kg/日以上の群において、離乳後に、自発運動の軽度な増加がみられたが、用量依存的ではなかった。そのほかの神経行動項目に影響はみられなかった。

10mg/kg/日群において、死産児がみられたが、その頻度は背景データの範囲内であった。また、耳介開展の遅延がみられたが、他の発達項目に影響はないことから、低体重の二次的影響と考えられた。交配後に屠殺した雄動物に、腎臓の蒼白化がみられた。雌動物に影響はみられず、また、

離乳前屠殺例に剖検所見はみられなかったことから、腎臓蒼白化の被験物質との関連性は不明であった。10mg/kg/日群において、黄体数及び着床数の軽度な減少がみられたが、背景データの範囲内であったことから、偶発的な変化と考えられた。

3mg/kg/日以上の群において、出生前及び／又は出生後死亡数の増加がみられたことから、次世代児への影響に関する無毒性量は 1mg/kg/日と考えらえた。

トキシコキネティクス成績から、妊娠 6 日における、投与 24 時間後のフィネレノン濃度は高く、各用量の C_{max} の 86%～95%であったことから、妊娠期間を通して胎児へ曝露されたことが確認された。授乳 21 日において、すべての用量範囲で、フィネレノン曝露量の増加は用量比を下回っていた。フィネレノンの C_{max} は投与後 4～7 時間に認められた。24 時間後のフィネレノン濃度は、各用量の C_{max} の 48%～54%であった。反復投与後（授乳 21 日）のフィネレノンの曝露量は、中及び高用量群では、妊娠 6 日と同様であった。低用量群では、妊娠 6 日に比べ授乳 21 日の曝露量は増加していた。フィネレノンのトキシコキネティクス成績（授乳 21 日）の要約を表 2.6.6.6- 14 に示す。生後 7 日に間引きした出生児における、フィネレノンの血漿中濃度に性差は認められなかったことから、出生児の血中濃度については、雌雄の平均値を表 2.6.6.6- 15 に示す。生後 7 日における、各用量の出生児の血中濃度は、母動物濃度の 17%～24%であり、総じて母動物における用量比に相関して増加した。

表 2.6.6.6- 14 ラット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における フィネレノン曝露量（授乳 21 日）

Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	214000	498000	1510000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	214	166	151
C_{max}	[µg/L]	11700	29500	85900
$C_{max,norm}$	[kg/L]	11.7	9.8	8.6
t_{max}	[h]	7.0	4.0	4.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	53.8	47.8	48.7
R_AAUC	[%]	167.7	120.3	119.1
R_ACmax	[%]	185.9	145.1	145.5

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
$R_A C_{max}$: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

表 2.6.6.6- 15 出生児における血漿中フィネレノン濃度 （乳汁経由曝露、生後 7 日、雌雄平均値）

Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**
Concentration	[µg/L]	2030	7190	18500

Blood samples were taken from pups at the time of culling on postnatal day 7

2.6.6.6.4 幼若動物試験

6 ヵ月齢以上の小児患者における開発を支持する目的で、ラットを用いた幼若毒性試験を実施した。小児患者の想定齢範囲に相当するように、生後 14 日から投与を開始した。成体動物の感

受性と比較するために、高用量を 10mg/kg/日に設定した〔13 週間強制経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.2　PH-40997）及び受胎能に関する試験（4.2.3.5.4.3　PH-40974）〕。

幼若ラットを用いた単回投与毒性試験（4.2.3.5.4.1　PH-41024）において、各群雌雄各 12 例の生後 14 日齢ラット〔Crl:WI（Han）〕に、5、10 及び 20mg/kg/日の用量のフィネレノンを単回強制経口投与した結果、動物の死亡や一般状態の変化はみられなかった。生後 14 日における曝露量（投与溶媒：0.5% Tylose®）は、成体動物の曝露量〔溶媒：エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）〕と比べて、特に雌動物で低かった（表 2.6.6.6- 16）。従って、フィネレノンを反復投与する幼若動物毒性試験〔13 週間強制経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.2　PH-40997）及び受胎能に関する試験（4.2.3.5.4.3　PH-40974）〕においては、適切な曝露量を確保するために、離乳時に溶媒を変更した〔離乳前：0.5% Tylose®、離乳後：エタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）〕。

表 2.6.6.6- 16　幼若ラット単回投与トキシコキネティクス試験におけるフィネレノン曝露量（生後 14 日）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**5**	**10**	**20**	**5**	**10**	**20**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	368000	684000	1350000	340000	681000	1430000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	73.6	68.4	67.4	68.0	68.1	74.1
C_{max}	[µg/L]	19600	37200	66900	17800	36800	71800
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.92	3.72	3.35	3.56	3.68	3.59
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	56.7	63.2	74.0	66.3	62.5	65.7
t_{max}	[h]	7.0	4.0	4.0	4.0	4.0	7.0

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight

$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight

t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

成体ラットを用いた反復投与毒性試験の結果に基づき、骨成長に対する電解質バランスの変動の影響を検討するために、幼若ラットを用いた 13 週間強制経口投与毒性試験において、骨の計測を試験項目に加えた。また、成体ラット試験で雌性生殖器に所見がみられたため、13 週間強制経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.2　PH-40997）とは別に、雌幼若ラットを用いた受胎能に関する試験（4.2.3.5.4.3　PH-40974）も実施した。

2.6.6.6.4.1　幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.5.4.2　PH-40997

幼若 Wistar ラット〔Crl:WI（Han）〕を用いて、13 週間強制経口投与毒性試験を実施した。生後 14 日に投与を開始した。雌雄各 12 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。加えて、トキシコキネティクス評価用（1 日目測定用：12 例／性／群、定常状態測定用：6 例／性／群）のサテライト動物を各用量ごとに割付けた。対照群及び高用量群には、雌雄各 12 例／群を 4 週間休薬による回復性確認用に割付けた。フィネレノンを 0、1、3 及び 10mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与した。フィネレノンは、生後 14 日から離乳までは 0.5% Tylose MH 300®水溶液で調製し、その後はエタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、5mL/kg の投与容量を投与した。成体ラットを用いた 13 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.4）の結果に基づき、本試験の投与量を設定した。成体ラット 13 週間強制経口投与毒性試験において、10mg/kg/日群で軽度の毒性変化、30mg/kg/日群で顕著な一般毒性変化がみられた。

1 日 2 回、生死確認及び一般状態観察を行った。加えて、週 1 回、オープンフィールド検査を実施した。体重は、投与期間中は毎日、休薬期間中は週 1 回測定した。投与期間終了時に、対照群及び高用量群の全動物について、眼科学的検査を行った。膣開口（生後 28 日以降）及び亀頭包皮分離（生後 38 日以降）を評価した。

投与 1 日目、16 日目（生後 29 日：生後 28 日の離乳翌日）及び 84 日目の投与後 1、4、7 及び 24 時間後に、時間当たり 3 例のサテライト動物から採血し、トキシコキネティクスを評価した。4 週目、13 週目及び休薬期間終了時に、臨床病理検査（血液学的検査、凝固系検査、生化学的検査、尿検査）を実施した。試験期間終了時に、生存動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。更に、大腿骨の形態計測（長さ、骨頭径、骨幹径）を実施した。病理組織学的検査は、すべての標準組織に加え、骨への影響を評価するために、大腿骨及び胸骨のみならず、頭蓋冠及び上腕骨についても検査を行った。

被験物質に関連する毒性兆候はみられず、フィネレノンの忍容性は良好であった。特記すべき所見の要約を表 2.6.6.6- 17 に示す。

表 2.6.6.6- 17　幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における特記すべき所見

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg/day]
Urinalysis	Trend towards increased urine volume	M	≥1
Histopathology	Adrenals:		
	Minimal to marked hypertrophy zona glomerulosa (incidence: M: 0-12-10-12, F: 0-8-12-12)	M/F	≥1
	Minimal to slight hypertrophy zona fasciculata (4 of 12)	M	10
	Minimal to slight vacuolation of zona glomerulosa (only in recovery animals, M: 11 of 12 F: 12 of 12)	M/F	10

Mortality, clinical observations, body weight development, ophthalmology, clinical chemistry, development milestones, necropsy, organ weights, and bone measurements were not affected.
Findings in adrenals were partially reversible during the post-treatment phase
F: female; M: male

フィネレノン投与の結果、副腎に作用機序に関連する適応性所見が認められ、尿量への軽度の影響がみられた。高用量の 10mg/kg/日まで、毒性は認められなかった。幼若ラットにおける影響を、成体ラットの結果と比較すると、幼若動物の所見は成体動物に比べ少なく、幼若動物の高感受性を示唆する変化はなかった。

投与 1 日目（生後 14 日）におけるフィネレノンの曝露量に性差は認められなかった。投与 16 日目（生後 29 日）及び 84 日目（生後 97 日）においては、雄に比較し、雌の曝露量は明らかに高かった。雄動物の曝露量は、測定した用量範囲において、用量相関的に増加した。雌動物では、投与 1 日目には、測定した用量範囲において、用量直線的に増加したが、投与 16 日目及び 84 日目においては、用量比に比べ曝露量の増加は中等度に少なかった。投与 84 日目の曝露量は、投与 16 日目に比較し、明らかに高かった。投与期間終了時のフィネレノンのトキシコキネティクス成績を表 2.6.6.6- 18 に示す。

表 2.6.6.6- 18 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態：84 日目）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	128000	558000	1480000	438000	1760000	3300000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	128	186	148	438	588	330
C_{max}	[µg/L]	8170	37100	96200	22100	85200	167000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	8.2	12.4	9.6	22.1	28.4	16.7
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	27.1	42.5	27.9	69.3	76.6	71.8
t_{max}	[h]	1.0	4.0	7.0	4.0	4.0	4.0

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

10mg/kg/日群における、投与 1 日目の雄幼若ラットの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、雄成体ラットの曝露量と類似していた。雌ラットでは、幼若動物の C_{max} は成体動物と類似していたが、AUC は成体動物の約半分であった。13 週間の投与期間終了時においては、10mg/kg/日群における、雄幼若ラットの曝露量は成体動物と同様であった。雌ラットにおいては、10mg/kg/日群の定常状態曝露量は、成体動物の 10mg/kg/日群及び 30mg/kg/日群の曝露量よりも明らかに高かった（表 2.6.6.6- 19）。

表 2.6.6.6- 19 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験及び成体ラット 13 週間強制経口投与毒性試験におけるフィネレノン曝露量の比較

Study type	**Dose** [mg/kg/day]	**Sampling date**	**Male** C_{max} [µg/L]	**Male** AUC(0-24) [µg·h/L]	**Female** C_{max} [µg/L]	**Female** AUC(0-24) [µg·h/L]
Juvenile (PH-40997)	10	Day 1[a]	39400	615000	45600	758000
		Day 16[b]	52400	728000	80600	1060000
		Day 84[b]	96200	1480000	167000	3300000
Adult (PH-36695)	10	Day 1[b]	34247	554571	57711	1270613
		Day 90[b]	80808	1375110	123245	2211234
	30	Day 1[b]	94260	1448364	123961	2639222
		Day 90[b]	115355	1821813	155810	2680696

[a]: vehicle: 0.5% aqueous Tylose MH 300®
[b]: vehicle: ethanol/Kolliphor HS15®/water for injection (10/40/50; v/v/v)
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; C_{max}: maximum drug concentration

2.6.6.6.4.2 雌幼若ラット受胎能に関する試験

参照項目 4.2.3.5.4.3 PH-40974

雌幼若 Wistar ラット〔Crl:WI（Han）〕を用いて、受胎能に関する試験を実施した。生後 14 日に投与を開始した。20 例／群を、対照群（溶媒）及び 3 投与群に割付けた。フィネレノンを 0、1、3 及び 10mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、94 日間（生後 14～107 日）以上、交配前日まで強制経口投与した。幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験と同様の投与レジメンを採用するために、フィネレノンは、生後 14 日から離乳までは 0.5% Tylose MH 300®水溶液で調製し、その後はエタノール/Kolliphor HS15®/水（10/40/50、v/v/v）で調製し、5mL/kg の投与容量を投与した。

投与期間中 1 日 2 回、一般状態の観察を行った。交配期間中は、週 1 回、詳細な一般状態観察を実施した。体重は、投与期間中は毎日、交配期間中は週 1 回測定した。妊娠期間中も体重測定を実施したが、成績は報告書に記述しなかった。摂餌量及び摂水量を、離乳後（生後 22 日）から毎週測定した。投与 82 日目の投与後 1、4、7 及び 24 時間後に、時間当たり 3 例の動物から採血し、トキシコキネティクスを評価した。雌動物を、非投与雄動物と交配させ、妊娠 13～15 日の間に剖検し、黄体数、着床数、早期及び後期吸収胚数、死亡胎児数並びに生存胎児数を記録した。

雌動物の生存、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量に、フィネレノンの影響はみられなかった。また、受胎能及び胎児の初期発生への影響も認められなかった。従って、本試験における無毒性量は、高用量の 10mg/kg/日と考えられた。投与期間終了時における、フィネレノンのトキシコキネティクス成績（表 2.6.6.6- 20）は、幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験の曝露量と類似していた。

表 2.6.6.6- 20 雌幼若ラット受胎能に関する試験におけるフィネレノン曝露量（定常状態：82 日目）

		Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	553000	1470000	2700000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	553	491	270
C_{max}	[µg/L]	28600	82300	144000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	28.6	27.4	14.4
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	67.5	58.4	56.0
t_{max}	[h]	4.0	1.0	4.0

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
$C_{(24)}$: concentration of drug in plasma at 24 hours; $C_{max:}$ maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.7 局所刺激性試験

消化管における局所刺激性については、主要な反復投与毒性試験及びがん原性試験の一部として評価した。これらの試験においてはいずれも、消化管の病理学的検査、並びに嘔吐や糞の変化などの所見の記録を含む機能性障害の可能性を評価する通常の一般状態観察が実施されている。これらの試験において、消化管の局所刺激性を示唆する有害な影響はみられなかった（2.6.6.3、2.6.6.5）。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

抗原性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

反復投与毒性試験において、免疫毒性の懸念を示唆する変化はみられないことから、独立した試験は実施しなかった。ラット 13 週間強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2.4）において、ヒツ

ジ赤血球を用いた T 細胞依存性抗体反応（TDAR、プラークアッセイ）、脾臓細胞の FACS 及び免疫グロブリン検査を実施したが、免疫機能障害を示唆する変化はみられなかった。

2.6.6.8.3　代謝物に関する試験

代謝物を用いた、独立した毒性試験は実施しなかった。すべてのヒト血漿中の主な代謝物について、フィネレノンの毒性試験で適切に評価されている。

フィネレノンは、ラット、イヌ及びヒトにおいて *in vivo* で酸化的代謝反応によって消失し、主としてナフチリジン代謝物、M-1、M-2 及び M-3 が産生される（2.6.4.5）。これらの代謝物への曝露量を、マウス、ラット及びイヌの 13 週間強制経口投与毒性試験、ラットの 26 週間強制経口投与毒性試験、イヌの 39 週間強制経口投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で測定した。これらの代謝物は、軸性キラリティを示し、アトロプ異性体である、BAY 1117267（M-1a）、BAY 1117266（M-1b）、BAY 1117268（M-2a）、BAY 1117270（M-2b）、BAY 1117271（M-3a）及び BAY 1117272（M-3b）から成る（2.6.4.8.6.1）。このうち、いずれの動物種においても、それぞれの代謝物に対し 1 種類のアトロプ異性体（“a”-series）の形成割合が高い。雌雄ラット及びヒトにおいて算出した、フィネレノン反復投与後のアトロプ異性体比（表 2.6.4.8-12）を用いて、毒性試験におけるラットのアトロプ異性体に対する曝露量を算出し、ヒト血漿中主代謝物であるアトロプ異性体（M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a）に対する安全域を算出した（2.6.6.8.3.2）。マウス、イヌ及びウサギでは、M-1、M-2 及び M-3 のみについて安全域を算出した（2.6.6.8.3.1）。アトロプ異性体「a」が主要な異性体であることを考慮すると、これらの安全域による評価は妥当と考えられる。なお、非結合型代謝物の曝露量算出には、アトロプ異性体「a」の非結合型分率を使用した（2.6.4.8.6.2）。

毒性試験における安全域の算出には、臨床試験 13782、13786、13785、13784、14508 及び前期第Ⅱ相試験 14563 の成績を基にした母集団薬物動態解析におけるヒトの代謝物曝露量を使用した（5.3.3.5.3 R-9543）。また、ヒトのアトロプ異性体については、反復投与試験におけるアトロプ異性体比を用いて算出した（表 2.6.4.8-12）。

2.6.6.8.3.1　毒性試験におけるヒト血漿中代謝物の主成分の曝露量

毒性試験における曝露量成績に基づき、ヒト血漿中代謝物の主成分である M-1、M-2 及び M-3 の反復投与毒性、がん原性及び胚・胎児毒性の評価に十分な曝露量が得られていることが確認された。ヒトにおける曝露量に対する、M-1 の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.4～2.9 の範囲、AUC_u が 0.4～4.4 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.4～3.8 の範囲、AUC_u が 0.4～4.3 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 2.2～6.8 の範囲、AUC_u が 2.3～2.5 の範囲であった（表 2.6.6.8- 1）。M-2 の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.1～18.8 の範囲、AUC_u が 0.4～52.3 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～2.7 の範囲、AUC_u が 0.7～7.1 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 2.0～2.2、AUC_u が 4.2～5.8 の範囲であった（表 2.6.6.8- 2）。M-3 の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.1～1.8 の範囲、AUC_u が 0.1～2.0 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.3～2.3 の範囲、AUC_u が 0.4～2.8 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 0.4～0.9 の範囲、AUC_u が 0.5～1.0 の範囲であった（表 2.6.6.8- 3）。

表 2.6.6.8- 1 毒性試験における M-1 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
Repeat-dose toxicity									
13-week study in mice									
10.0	M	532	1.5	4100	0.7	78.2	3.7	602.7	1.7
7.5	F	215	0.6	2680	0.5	31.6	1.5	394.0	1.1
13-week study in rats									
30.0	M	1685	4.6	17092	2.9	101.3	4.8	1027.2	3.0
30.0	F	876	2.4	8358	1.4	52.6	2.5	502.3	1.5
26-week study in rats									
15.0	M	1060	2.9	16400	2.8	63.7	3.0	985.6	2.9
5.0	F	109	0.3	2140	0.4	6.6	0.3	128.6	0.4
13-week study in dogs									
10.0	M/F	1179	3.2	13517	2.3	132.0	6.2	1513.9	4.4
39-week study in dogs									
5.0	M/F	890	2.4	11500	1.9	99.7	4.7	1288.0	3.7
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	1280	3.5	10200	1.7	188.2	8.9	1499.4	4.3
7.5	F	270	0.7	2910	0.5	39.7	1.9	427.8	1.2
Carcinogenicity study in rats									
20	M	1430	3.9	22800	3.8	85.9	4.1	1370.3	4.0
10	F	157	0.4	2580	0.4	9.4	0.4	155.1	0.4
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	865	2.4	13200	2.2	52.0	2.5	793.3	2.3
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	1940	5.3	40600	6.8	42.1	2.0	881.0	2.5
Human exposure									
20 mg/day		364		5940		21.18		345.71	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 5.82%, f_u(mouse) = 14.7%, f_u(rat) = 6.01%, f_u(dog) = 11.2%, f_u(rabbit) = 2.17%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

表 2.6.6.8- 2 毒性試験における M-2 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
Repeat-dose toxicity									
13-week study in mice									
10.0	M	90	0.6	494	0.2	52.3	1.9	286.5	0.6
7.5	F	37	0.2	301	0.1	21.4	0.8	174.6	0.4
13-week study in rats									
30.0	M	561	3.5	5726	2.0	254.7	9.1	2599.6	5.2
30.0	F	289	1.8	2700	0.9	131.2	4.7	1225.8	2.5
26-week study in rats									
15.0	M	341	2.1	4990	1.7	154.8	5.6	2265.5	4.6
5.0	F	57	0.4	742	0.3	26.0	0.9	336.9	0.7
13-week study in dogs									
10.0	M/F	2698	16.9	53858	18.8	1303.1	46.8	26013	52.3
39-week study in dogs									
5.0	M/F	2040	12.8	41600	14.5	985.3	35.4	20093	40.4
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	587	3.7	2820	1.0	340.5	12.2	1635.6	3.3
7.5	F	73	0.5	633	0.2	42.5	1.5	367.1	0.7
Carcinogenicity study in rats									
20	M	464	2.9	7800	2.7	210.7	7.6	3541.2	7.1
10	F	71	0.4	1200	0.4	32.3	1.2	544.8	1.1
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	426	2.7	6330	2.2	193.4	6.9	2873.8	5.8
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	247	1.5	5580	2.0	92.9	3.3	2098.1	4.2
Human exposure									
20 mg/day		160		2860		27.84		497.64	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 17.4%, f_u(mouse) = 58.0%, f_u(rat) = 45.4%, f_u(dog) = 48.3%, f_u(rabbit) = 37.6%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

表 2.6.6.8- 3 毒性試験における M-3 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
Repeat-dose toxicity									
13-week study in mice									
10.0	M	103	1.5	717	0.5	84.9	1.8	590.8	0.6
7.5	F	17	0.2	123	0.1	13.8	0.3	101.4	0.1
13-week study in rats									
30.0	M	151	2.1	1910	1.4	111.9	2.3	1415.3	1.5
30.0	F	135	1.9	1165	0.8	100.0	2.1	863.3	0.9
26-week study in rats									
15.0	M	121	1.7	1380	1.0	89.7	1.9	1022.6	1.1
5.0	F	25	0.4	215	0.2	18.6	0.4	159.3	0.2
13-week study in dogs									
10.0	M/F	155	2.2	2455	1.8	116.7	2.4	1848.6	2.0
39-week study in dogs									
5.0	M/F	77	1.1	1330	1.0	57.8	1.2	1001.5	1.1
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	511	7.2	3240	2.3	421.1	8.7	2669.8	2.8
7.5	F	37	0.5	440	0.3	30.8	0.6	362.6	0.4
Carcinogenicity study in rats									
20	M	192	2.7	3090	2.2	142.3	3.0	2289.7	2.4
10	F	74	1.0	944	0.7	55.1	1.1	699.5	0.7
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	85	1.2	1260	0.9	62.6	1.3	933.7	1.0
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	35	0.5	616	0.4	26.6	0.6	468.8	0.5
Human exposure									
20 mg/day		71		1384		48.14		938.35	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 67.8%, f_u(mouse) = 82.4%, f_u(rat) = 74.1%, f_u(dog) = 75.3%, f_u(rabbit) = 76.1%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

2.6.6.8.3.2 毒性試験におけるヒトの主代謝物（アトロプ異性体）曝露量

健康被験者の総放射能 AUC の 10%超を占める主代謝物であるアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a 及び腎機能障害患者の総 AUC の 10%超を占める、M-1a、M-2a 及び M-3a（2.6.4.8.6.1）について、雌雄ラットにフィネレノンを反復投与した後のアトロプ異性体比率を算出した（表 2.6.4.8-12）。この比率を用いて、ラットのアトロプ異性体に対する曝露量を算出し、ヒト血漿中のアトロプ異性体に対する曝露量比を算出した。毒性試験における曝露量成績に基づき、ヒト血漿中の主代謝物であるアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a は、反復投与毒性、がん原性及び胚・胎児毒性評価に十分な曝露量が得られていることが確認された。

ヒトにおける曝露量に対する、M-1a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.4～3.3 の範囲、AUC_u が 0.4～3.4 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.4～4.4 の範囲、AUC_u が 0.5～4.6 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC 及び AUC_u がともに 2.3 であった（表 2.6.6.8- 4）。ヒトにおける曝露量に対する、M-1b の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.3～1.3 の範囲、AUC_u が 1.0～3.7 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.4～0.9 の範囲、AUC_u が 1.1～2.5 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 2.1、AUC_u が 5.9 であった（表 2.6.6.8- 5）。ヒトに

おける曝露量に対する、M-2a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.2～2.0 の範囲、AUC_u が 0.6～5.2 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.4～2.7 の範囲、AUC_u が 1.0～7.1 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 2.0、AUC_u が 5.3 であった（表 2.6.6.8- 6）。ヒトにおける曝露量に対する、M-3a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.1～1.3 の範囲、AUC_u が 0.2～1.4 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.6～2.0 の範囲、AUC_u が 0.7～2.2 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 0.8、AUC_u が 0.9 であった（表 2.6.6.8- 7）。

表 2.6.6.8- 4 毒性試験における M-1a 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
13-week study in rats									
30.0	M	1621	5.4	16443	3.3	97.4	5.5	988.2	3.4
30.0	F	738	2.4	7046	1.4	44.4	2.5	423.5	1.5
26-week study in rats									
15.0	M	1020	3.4	15777	3.2	61.3	3.5	948.2	3.3
5.0	F	92	0.3	1804	0.4	5.5	0.3	108.4	0.4
Carcinogenicity study in rats									
20	M	1376	4.5	21934	4.4	82.7	4.7	1318.2	4.6
10	F	132	0.4	2175	0.4	8.0	0.5	130.7	0.5
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	729	2.4	11128	2.3	43.8	2.5	668.8	2.3
Human exposure									
20 mg od		302.48		4936.14		17.60		287.28	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 5.82%, f_u(rat) = 6.01%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

表 2.6.6.8- 5 毒性試験における M-1b 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
13-week study in rats									
30.0	M	64	1.0	649	0.6	7.1	3.0	72.1	1.9
30.0	F	137	2.2	1304	1.3	15.2	6.4	144.7	3.7
26-week study in rats									
15.0	M	40	0.7	623	0.6	4.5	1.9	69.2	1.8
5.0	F	17	0.3	334	0.3	1.9	0.8	37.1	1.0
Carcinogenicity study in rats									
20	M	54	0.9	866	0.9	6.0	2.5	96.2	2.5
10	F	24	0.4	402	0.4	2.7	1.1	44.7	1.1
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	135	2.2	2059	2.1	15.0	6.3	228.6	5.9
Human exposure									
20 mg od		61.52		1003.86		2.39		38.95	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 3.88%, f_u(rat) = 11.10%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

表 2.6.6.8- 6 毒性試験における M-2a 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
13-week study in rats									
30.0	M	532	3.5	5434	2.0	241.7	9.1	2467.0	5.2
30.0	F	254	1.7	2371	0.9	115.2	4.3	1076.3	2.3
26-week study in rats									
15.0	M	324	2.1	4736	1.7	146.9	5.5	2149.9	4.5
5.0	F	50	0.3	651	0.2	22.8	0.9	295.8	0.6
Carcinogenicity study in rats									
20	M	440	2.9	7402	2.7	199.9	7.5	3360.6	7.1
10	F	63	0.4	1054	0.4	28.4	1.1	478.3	1.0
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	374	2.5	5558	2.0	169.8	6.4	2523.2	5.3
Human exposure									
20 mg od		152.48		2725.58		26.53		474.25	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 17.4%, f_u(rat) = 45.4%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

表 2.6.6.8- 7 毒性試験における M-3a 定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose		Total exposure				Unbound exposure[a]			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$	
[mg/kg/day]	Sex	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
13-week study in rats									
30.0	M	135	1.9	1711	1.3	100.3	2.1	1268.1	1.4
30.0	F	121	1.7	1042	0.8	89.4	1.9	771.8	0.8
26-week study in rats									
15.0	M	108	1.6	1236	0.9	80.3	1.7	916.2	1.0
5.0	F	22	0.3	192	0.1	16.6	0.4	142.4	0.2
Carcinogenicity study in rats									
20	M	172	2.5	2769	2.0	127.5	2.7	2051.6	2.2
10	F	66	1.0	844	0.6	49.2	1.0	625.4	0.7
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	76	1.1	1126	0.8	56.0	1.2	834.7	0.9
Human exposure									
20 mg od		69.58		1356.32		47.18		919.58	

MoE = margins of exposure (when compared to human plasma levels)
[a] f_u(human) = 67.8%, f_u(rat) = 74.1%
Only the highest dose for each sex in each study is listed in the table

2.6.6.8.4 依存性試験

フィネレノンは安全性薬理試験、単回及び反復投与毒性試験などの非臨床安全性試験において、中枢神経系への影響がみられないことから、依存性試験は実施しなかった。更に、ラットを用いた分布試験において、脳への移行性は非常に低かった（2.6.4.4.2.1）。

2.6.6.8.5　光毒性試験

参照項目 4.2.3.7.7.1　PH-35867
4.2.3.7.7.2　PH-36900

フィネレノンは 290nm～700nm の波長光に吸収を示すことから、2 つの *in vitro* 3T3-NRU 光毒性試験を実施し、フィネレノンの光反応性について検討した。

両試験ともに、UV 照射下及び非照射下で、フィネレノンをマウス線維芽細胞（3T3.A31）に曝露した。最初の試験（4.2.3.7.7.1 PH-35867）では、500μg/mL 以下の濃度のフィネレノンを検討した。3 回のアッセイ結果から算出した、光毒性係数（PIF）は 7 であった。アッセイ間に結果のバラツキがみられ、アッセイ 1 において PIF は 1.7、アッセイ 2 は 7.8、アッセイ 3 は 10.4 であった。

PIF が 5 以下の場合を明らかな陰性結果と判断することから、最初の試験の結果は、陰性の境界線上にあり、またバラツキもみられた。以上のことから、2 回目の試験（4.2.3.7.7.2 PH-36900）を実施した。2 回目の試験では、300μg/mL 以下の濃度のフィネレノンを検討した。その結果、PIF の平均は 2 であった。アッセイ 1 の PIF は 1.5、アッセイ 2 は 2.3、アッセイ 3 は 1.6 であり、それぞれのアッセイ結果は類似していた。

6 アッセイすべての PIF の平均は 4.2 であり、閾値の 5 を下回っていた。以上のことから、フィネレノンは光毒性を有しないと考えられた。

2.6.6.8.6　不純物に関する試験

フィネレノンの不純物について、独立した毒性試験は実施していない。承認申請用の規格では、原薬中のすべての不純物の上限値は、安全性確認の閾値を下回っている（2.3.S.4.1）。また、製剤中で安全性確認の閾値を上回る分解物は、ヒト血漿中主代謝物の一つである BAY 1117267（M-1a）である。M-1a は、ヒト及び毒性試験で用いた動物種（ラット）で検出されている（2.6.6.8.3.2）ことから、安全性が確認されていると考えられる。

2.6.6.9　考察及び結論

フィネレノンは、非ステロイド型選択的 MRA であり、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療薬として開発された。腎臓病の治療における MRHD は、20mg の 1 日 1 回経口投与である。臨床試験 13782、13786、13785、13784、14508 及び前期Ⅱ相試験 14563 の成績を用いた母集団薬物動態解析により算出した（5.3.3.5.3 R-9543）。MRHD を投与した患者の曝露量は、総 AUC が 660μg·h/L、AUC_u が 55μg·h/L、C_{max} は 161μg/L、非結合型 C_{max}（$C_{max,u}$）は 13.4μg/L であった。非結合型曝露量の推定には、*in vitro* タンパク結合試験成績から、ヒトにおける非結合型分画、8.33%を使用した。非臨床リスク評価及び安全域の算出には、MRHD におけるこれらの曝露量を用いた。フィネレノンの毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価する目的で、包括的な非臨床安全性プログラムを実施した（表 2.6.6.1- 1）。すべての主要な試験は、GLP を遵守し、また現行の試験法ガイドラインに従って実施した。試験計画書からの逸脱は、いずれも試験の解釈や質に影響を及ぼさなかった。試験はすべてドイツあるいは英国の試験施設で実施した。試験施設はいずれも OECD の加盟国にあり、OECD データ相互受入れシステムに参加している。

ラット及びイヌを用いて、フィネレノンを 1 日 1 回、ラットでは最長 26 週間、イヌでは最長 39 週間、強制経口投与する反復投与毒性試験を実施した。両動物種は薬物動態及び代謝の観点から適しており、またフィネレノンの薬理作用に反応する（*in vitro* 成績：2.6.2.2.1、*in vivo* 成績：2.6.2.2.2）。主要な反復投与毒性試験において、ラットは 0.5～30mg/kg/日の用量範囲、イヌは 0.5～15mg/kg/日の用量範囲を用いた。イヌにおいては、これらの用量で顕著な毒

性は認められず、忍容性が確認された。また、ヒト曝露量と比べ、高倍率の曝露量が認められた。トキシコキネティクス評価の結果、ラットにおいて、曝露量は用量に伴って増加したが、用量比に比べて増加は少なかった（雄：15mg/kg/日以上の用量、雌：全用量）。イヌにおいては、全用量で、用量比に比べ増加は大きかった（2.6.4.3.2）。ラットでは、雄に比べ、雌の曝露量が高かった。このため、長期投与試験において、雌雄で同等の曝露量となるように、雄に比べ、雌ラットの用量を低く設定した。また、がん原性試験の用量設定のために、最長 13 週間のマウス反復投与毒性試験を実施した。マウスにおける主要な反復投与毒性試験においては、前期第Ⅱ相試験における最大臨床用量である、1 日 1 回 10mg を基に用量を設定した。主要な試験における曝露量は、ラット、イヌともに、それぞれの種の血漿タンパク結合率で補正した AUC 及び C_{max} において、MRHD におけるヒトの曝露量を大きく上回った（表 2.6.6.9- 1）。ラットの 4 週間及び 13 週間強制経口投与毒性試験における高用量での曝露量は、MRHD である 20mg におけるヒト曝露量と比較して、$C_{max,u}$ については 4～5 倍、AUC_u については 15～23 倍であった。26 週間強制経口投与毒性試験の高用量における、定常状態での曝露量比も同様の範囲内にあった。4 週間及び 13 週間強制経口投与毒性試験の高用量 30mg/kg/日群において、雌雄ともに明らかな一般状態の悪化の兆候（13 週間試験における体重増加量は、対照群に比較し、雄で-22%、雌で-58%）がみられ、全身性の毒性プロファイルが適切に評価されたと考えられた。イヌの高用量における曝露量は、MRHD である 20mg におけるヒト曝露量と比較して、$C_{max,u}$ については 34～91 倍、AUC_u については 60～164 倍であり、全身性毒性プロファイルが適切に評価されたと考えられた。

表 2.6.6.9- 1 主要な反復投与毒性試験におけるフィネレノン定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]		[µg/L]	**MoE**	[µg·h/L]	**MoE**	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	**MoE**
13-week toxicity study in mice									
1	M	16200	101	202000	306	12	0.9	156	3
3	*M*	*43800*	*272*	*519000*	*786*	*34*	*2.5*	*400*	*7*
10	M	99400	617	1070000	1621	77	5.7	824	15
0.75	F	13500	84	217000	329	10	0.8	167	3
2.5	F	40200	250	632000	958	31	2.3	487	9
7.5	*F*	*103000*	*640*	*1510000*	*2288*	*79*	*5.9*	*1163*	*21*
4-week toxicity study in rats									
3	*M*	*18975*	*118*	*315146*	*477*	*9*	*0.7*	*147*	*3*
10	M	57398	357	993599	1505	27	2.0	462	8
30	M	116639	724	1842506	2792	54	4.0	857	16
3	*F*	*59273*	*368*	*1190202*	*1803*	*28*	*2.1*	*553*	*10*
10	F	104374	648	2060230	3122	49	3.6	958	17
30	F	135460	841	2524171	3825	63	4.7	1174	21
13-week toxicity study in rats									
3	M	25813	160	419184	635	12	0.9	195	4
10	*M*	*80808*	*502*	*1375110*	*2084*	*38*	*2.8*	*639*	*12*
30	M	115355	716	1821813	2760	54	4.0	847	15
3	*F*	*57285*	*356*	*1211627*	*1836*	*27*	*2.0*	*563*	*10*
10	F	123245	765	2211234	3350	57	4.3	1028	19
30	F	155810	968	2680696	4062	72	5.4	1247	23
26-week toxicity study in rats									
1.5	M	7610	47	118000	179	4	0.3	55	1
5	*M*	*42500*	*264*	*704000*	*1067*	*20*	*1.5*	*327*	*6*
15	M	107000	665	1980000	3000	50	3.7	921	17
0.5	F	17000	106	349000	529	8	0.6	162	3
1.5	*F*	*46500*	*289*	*992000*	*1503*	*22*	*1.6*	*461*	*8*
5	F	101000	627	1990000	3015	47	3.5	925	17
4-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
1.5		1265	8	3868	6	69	5.2	212	4
5		*4637*	*29*	*19108*	*29*	*255*	*19.0*	*1049*	*19*
15		22144	138	164713	250	1216	90.6	9043	164
13-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
1		1100	7	4562	7	60	4.5	250	5
3		3409	21	17591	27	187	14.0	966	18
10		*15847*	*98*	*87738*	*133*	*870*	*64.9*	*4817*	*88*
39-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
0.5[b]		*560*	*3*	*2110*	*3*	*31*	*2.3*	*116*	*2*
1.5		2180	14	9910	15	120	8.9	544	10
5[b]		*8350*	*52*	*59600*	*90*	*458*	*34.2*	*3272*	*60*
Human exposure[a]									
20 mg/day		161		660		13.41		54.98	

[a] Exposure derived from population kinetics
[b] NOAEL for male: 0.5 mg/kg, for female: 5 mg/kg
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, mouse: 0.077%, rat: 0.0465%, dog: 5.49%
Dose levels representing NOAEL in italics, dose underlined
MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at MRHD)
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max}
NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

また、フィネレノンのヒト血漿中代謝物の主成分 M-1、M-2 及び M-3（2.6.4.5）、並びにヒト血漿中主代謝物であるアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a（2.6.4.8.6）についても、反復投与毒性試験において適切に評価された（2.6.6.8.3）。

フィネレノンをマウス、ラット及びイヌに反復投与した結果、投与に関連した死亡や重篤な一般状態の悪化は認められず、忍容性が確認された。雌ラットでは 5mg/kg/日以上の群、雄ラットでは 15mg/kg/日以上の群において、主として体重増加量の減少などの軽度の一般状態の悪化がみられた。13 週間試験において、高用量の 30mg/kg/日群でみられた体重増加量減少の程度は大きかったことから、同用量が最大耐量の範囲にあることが示唆された。従って、高用量の設定は、この種の試験に求められる要件を満たしていると考えられた。

マウス及びイヌの主要な試験において、フィネレノンの忍容性は、検討した最高用量まで良好であった。イヌにおけるヒト曝露量比は、この種の試験の高用量に求められる要件を満たすものであった。

いずれの動物種においても、水及び電解質バランスへの影響（K^+/Na^+比の増加を含む）及び副腎球状帯の代償性肥大がみられた。これらの変化は、薬理作用の影響と考えられた。ラットでは 4 週間の休薬期間後に肥大が引き続きみられたが、その程度は投与期間終了時に比べて軽減されており、回復性が示された。

雌ラットで雌性生殖器に病理組織学的変化がみられた。10mg/kg/日から卵巣の軽度の変化（泡沫状黄体細胞）が、30mg/kg/日では子宮及び腟の萎縮性変化が認められた。また、ラット及びマウスを用いた混餌投与による予備試験では、高血中濃度が持続したが、雌性生殖器への影響は萎縮性変化に限定されていた。これらの変化に関連して、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、軽度の卵巣重量減少が 10mg/kg/日からみられ、雌受胎能の軽度な低下が 30mg/kg/日で認められた。ラット 26 週間強制経口投与毒性試験の高用量 5mg/kg/日の曝露量は、推定ヒト曝露量の約 17 倍であったが、雌性生殖器に所見は認められなかった。ラットがん原性試験において、卵巣重量の減少が 10mg/kg/日群でみられたが、ラット、マウスともにがん原性試験で、そのほかの変化は認められなかった。したがって、長期曝露後においても、雌性生殖器への影響は MRHD を明らかに上回る曝露量に限定されていた。これらの変化は、過度の薬理作用によるホルモン不均衡あるいは卵巣機能の調節の変化を示唆している可能性があると考えられた。MR は卵巣及びそのほかの雌性生殖器組織に発現しており[1, 2]、卵巣機能の調節に関与する可能性がある。ラットを用いた反復投与毒性試験において、30mg/kg/日群の雌における非結合型濃度は約 72μg/L（0.2μM）であり、非ミネラルコルチコイドステロイドホルモン受容体との結合は、10μM までみられなかった（2.6.2.2.1.1）ことから、プロゲステロン受容体のようなそのほかのステロイド受容体とフィネレノンの相互作用が生じた可能性は低いと考えられる。

雄イヌにフィネレノンを長期投与した結果、前立腺の小型化及び前立腺重量減少が 1.5mg/kg/日（ヒト AUC_uの約 10 倍に相当）以上で観察され、無毒性量は 0.5mg/kg 日（ヒト AUC_uの約 2 倍に相当）であった。病理組織学的変化は高用量 5mg/kg/日（ヒト AUC_uの約 60 倍に相当）においても認められなかった。マウス及びラットの主要な試験では、このような所見はみられなかったが、中止されたラット 13 週間混餌投与毒性試験では持続的な高い曝露が認められ、前立腺及び精嚢の重量減少及び軽度の萎縮が 75mg/kg/日（ヒト AUC_uの約 27 倍に相当）でみられた。MRA のエプレレノンにおいてもイヌで前立腺重量減少が誘発され、萎縮が認められている。エプレレノンについては、軽度のホルモン不均衡が確認されており、それがこれらの変化の原因となった可能性が高い[3]。イヌにおけるフィネレノンの所見は顕著ではなく、臨床用量を上回る用量に限定されており、MRHD を大きく上回る曝露量においても、その程度は軽度であった。また、マウス 13 週間強制経口投与毒性試験では、精巣の重量増加及び精上皮落屑の増加が、高用量の 10mg/kg/日（ヒト AUC_uの約 15 倍に相当）で観察された。ラットでは、中止された 13 週間混餌投与試験においてのみ、病理組織学的変化を伴わない精巣重量増加が、臨床用量を大きく上回る

用量である、25mg/kg/日（ヒト AUC_u の約 21 倍に相当）以上の用量でみられた。このような所見は、マウス及びラットのがん原性試験においては、高用量群においても認められなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量の 30mg/kg/日（ヒト AUC_u の約 16 倍に相当）まで、雄の受胎能への影響は認められなかった。

マウス、ラット及びイヌの亜急性毒性試験において、肝臓に軽度の変化がみられ、ラットでは亜慢性毒性試験でも観察されたが、ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験、並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験などの長期毒性試験では認められなかった。これらが主に短期毒性試験に限定され、高い曝露量のみで発現し、また肝臓に変性性の変化を伴わなかったことを考慮すると、高い薬物負荷に対する肝臓の適応の徴候であり、肝毒性を示すものではないと考えられる。

ラットの 4 週間及び 13 週間強制経口投与毒性試験においては、腎臓に変性性の変化がみられた。これらの変化に関連して、4 週間投与後に血清尿素及び尿中μ-GST の増加がみられ、軽度で可逆的な好塩基性尿細管の増加も認められた。また、イヌの 4 週間経口投与毒性試験では、高用量群の雌 2 例で腎臓の病理学的変化を伴わない血清尿素の増加がみられた。尿素の増加は、軽度の機能障害を示すものと考えられた。ラットにおける腎臓の病理組織学的変化（雌雄における、好塩基性尿細管の発現頻度及び程度の軽度の増加）及び生化学的変化（軽度かつ孤発性のμ-GST 増加）の程度が軽度であったこと、並びにイヌにおいて関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、両動物種における尿素の貯留は、形態学的損傷による腎クリアランス能の低下によるものではないと考えられた。30mg/kg/日群の雌ラットにおける腎臓の限局性鉱質化は、血清カルシウム増加及び尿 pH 上昇に関連している可能性が考えられた。更に、ラット及びイヌの慢性毒性試験並びにラット及びマウスのがん原性試験では、腎毒性は認められなかった。また、ラットの 4 週間及び 13 週間試験では尿路の移行上皮過形成がみられたが、長期試験では認められなかった。4 週間及び 13 週間試験で腎臓を含む尿路にみられた所見は、いずれもフィネレノンの作用機序に関連した二次的影響と考えられ、また経時的に悪化せず、長期投与後には認められなかったことから、薬理作用への適応性変化であることが示唆された。ラット 13 週間強制経口投与毒性試験成績から算出した安全域は、MRHD の曝露量に対して 10 倍以上であった。フィネレノンとの構造類似性がない、ステロイド型 MRA であるエプレレノンのラット 13 週間反復投与毒性試験において、ヒト治療時曝露量の 9～18 倍に相当する曝露量で、慢性進行性腎症の悪化がみられた[4]ことから、腎臓の所見は作用機序に関連することが示唆される。

要約すると、反復投与毒性試験におけるフィネレノンの全身的影響は、水及び電解質バランスへの影響、副腎の適応性変化、並びに短期毒性試験に限定され腎毒性を示唆しない腎臓及び尿路における二次的変化などの作用機序に関連する変化であった。また、過度の薬理作用によると考えられる雌雄生殖器の変化が認められた。肝毒性及びそのほかのオフターゲットの臓器毒性の兆候はみられなかった。

標準的組合せの遺伝毒性試験を実施し、フィネレノンの遺伝毒性を検討した。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験の結果は、いずれも陰性であり、フィネレノンは遺伝毒性を有しないことが示された。フィネレノンのヒト血漿中代謝物は、いずれも毒性試験に使用した動物種にも認められていることから、代謝物に関する独立した試験は実施していない。フィネレノンのヒト血漿中主代謝物について、*in silico* 変異原性評価を行った結果、いずれも非変異原性物質（クラス 5 化合物）に分類された。加えて、これらの代謝物は雄ラットの肝ミクロソームで生成されることから、*in vitro* 試験においても評価されたと考えられる。雄マウスもこれらの代謝物を産生することから、マウスを用いた *in vivo* 小核試験における、フィネレノンの高用量腹腔内投与により、代謝物の染色体異常誘発性も評価されたと考えられる。

がん原性試験における曝露量について、MRHD における曝露量比を表 2.6.6.9- 2 に示す。総じて、マウス及びラットにおける高用量は、がん原性を評価する目的に適した曝露量比の範囲であることが示唆された。ヒト血漿中代謝物の主成分に関しても、雄のラット及びマウスの高用量においてすべての主要代謝物が、また雌動物についてはいくつかの主要代謝物が、がん原性試験において適切に評価されたことが示された（2.6.6.8.3.1）。

表 2.6.6.9- 2 がん原性試験におけるフィネレノン定常状態曝露量及びヒト曝露量比

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
104-week carcinogenicity study in mice									
1	M	13500	84	177000	268	10	0.8	136	2
3	M	34100	212	519000	786	26	2.0	400	7
10	*M*	*97700*	*607*	*1190000*	*1803*	*75*	*5.6*	*916*	*17*
30	M	135000	839	1830000	2773	104	7.8	1409	26
0.75	F	12500	78	190000	288	10	0.7	146	3
2.5	F	34800	216	661000	1002	27	2.0	509	9
7.5	*F*	*87700*	*545*	*1380000*	*2091*	*68*	*5.0*	*1063*	*19*
104-week carcinogenicity study in rats									
2	M	17400	108	314000	476	8	0.6	146	3
6	M	64700	402	1030000	1561	30	2.2	479	9
20	*M*	*143000*	*888*	*2490000*	*3773*	*66*	*5.0*	*1158*	*21*
1	F	29500	183	599000	908	14	1.0	279	5
3	F	94700	588	1840000	2788	44	3.3	856	16
10	*F*	*163000*	*1012*	*3340000*	*5061*	*76*	*5.7*	*1553*	*28*
Human exposure[a]									
20 mg/day		161		660		13.41		54.98	

[a] Exposure based on population kinetics
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, mouse: 0.077%, rat: 0.0465%
Dose levels representing NOAEL for tumorigenic effects in italics, dose underlined
MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at MRHD)
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max}
NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

マウス 2 年間がん原性試験では、軽度かつ一過性の体重増加量減少がみられたのみで、フィネレノンの忍容性が確認された。30mg/kg/日群の雄マウスにおいて、ライディッヒ細胞腺腫の頻度増加がみられた。10mg/kg/日群には、ライディッヒ細胞腺腫は認められず、この所見の無毒性量は 10mg/kg/日であった。マウス及びラットのライディッヒ細胞腫瘍は、抗アンドロゲン薬及び性ホルモン濃度を変化させるそのほかの薬剤、あるいは視床下部―下垂体系に影響を及ぼす薬剤によって誘発されることが知られている[5)]。このような腫瘍は、MRA であるのみならず、抗アンドロゲン活性も有するスピロノラクトンのラットがん原性試験においても観察されている[6)]。フィネレノンは MR に対して極めて選択的であるため、マウスがん原性試験の曝露量で、他のステロイド受容体との相互作用が生じる可能性は低い。したがって、げっ歯類（ラット）のライディッヒ細胞に発現してテストステロン産生に影響を及ぼすことが示されている MR[7)]を介して、フィネレノンがホルモン不均衡を誘発した可能性が高いと考えられる。ライディッヒ幹細胞の発生に、アルドステロンも直接関与している可能性がある[8)]ことから、フィネレノンが直接的な薬理作用を及ぼす可能性もある。しかしながら、ライディッヒ細胞腫瘍は試験終了時まで生存したマウスのみに観察されたこと、また、ライディッヒ細胞過形成の頻度増加は、いずれの用量でもみられなかったことから、フィネレノンの直接作用の可能性は低いと考えられる。ライディッヒ細胞腫瘍は、マウスのみで、MRHD における AUC_u の 26 倍の高用量でみられ、また無毒性量における AUC_u から算出した安全域は 17 倍であることを考慮すると、ライディッヒ細胞腫瘍の発現は、MRHD を大きく上回る曝露量におけるホルモン不均衡に起因すると考えられた。雌雄マウスに、フィネレノンの投与に関連するそのほかの所見はみられなかった。

ラットでは、軽微から顕著な体重増加量の減少が雌雄でみられた。加えて、電解質バランスの変化及び副腎の適応性変化がみられた。高用量群の雌で卵巣重量減少がみられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。高用量を含めたいずれの用量においても、発がん性の変化はみられなかった。雌動物の高用量における曝露量は、MRHD における AUC_u の 28 倍であった。

雌雄ラット及び雌マウスにおいて、フィネレノンに発がん性は認められなかった。雄マウスにおいてライディッヒ細胞腺腫の頻度増加がみられたが、安全域は 17 倍であり、ヒトで問題にはならないと考えられる。

フィネレノンの生殖発生毒性を、ラット及びウサギを用いて詳細に検討した。いずれの動物種も、薬物動態及び代謝の観点から、フィネレノン投与による有害作用を検討するのに適した動物種であると考えられた。また、ラットでは薬理作用がみられ、ウサギについても、MR が動物種間で保存されていることから、薬理作用が発現すると推測される。生殖発生毒性試験におけるフィネレノン曝露量及び MRHD における曝露量比を表 2.6.6.9- 3 に示す。また、ヒト血漿中代謝物の主成分に関しては、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、適切に評価されたことが示唆された（2.6.6.8.3.1）。

表 2.6.6.9- 3 生殖発生毒性試験におけるフィネレノン曝露量及びヒト曝露量比

		Total exposure				Unbound expousure			
Daily dose	**Sex**	**C_{max}**		**AUC(0-24)**		**$C_{max,u}$**		**$AUC(0-24)_u$**	
[mg/kg/day]		[µg/L]	**MoE**	[µg·h/L]	**MoE**	[µg/L]	**MoE**	[µg·h/L]	**MoE**
4-week study in rats (also considered relevant for fertility study)									
3	M	18975	118	315146	477	9	0.7	147	3
10	M	57398	357	993599	1505	27	2.0	462	8
30	*M*	*116639*	*724*	*1842506*	*2792*	*54*	*4.0*	*857*	*16*
3	*F*	*59273*	*368*	*1190202*	*1803*	*28*	*2.1*	*553*	*10*
10	F	104374	648	2060230	3122	49	3.6	958	17
30	F	135460	841	2524171	3825	63	4.7	1174	21
Developmental study in rats									
3	*F*	*59200*	*368*	*1220000*	*1848*	*28*	*2.1*	*567*	*10*
10	F	113000	702	2200000	3333	53	3.9	1023	19
30	F	153000	950	2990000	4530	71	5.3	1390	25
Developmental study in rabbits									
0.25	F	4730	29	60500	92	9	0.6	111	2
0.75	F	9370	58	145000	220	17	1.3	265	5
2.5	*F*	*28900*	*180*	*395000*	*598*	*53*	*3.9*	*723*	*13*
Pre- and postnatal study in rats									
1	*F*	*11700*	*73*	*214000*	*324*	*5*	*0.4*	*100*	*2*
3	F	29500	183	498000	755	14	1.0	232	4
10	F	85900	534	1510000	2288	40	3.0	702	13
Human exposure[a]									
20 mg/day		161		660		13.41		54.98	

[a] Exposure based on population kinetics
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, rat: 0.0465%, rabbit: 0.183%
Dose levels representing NOAEL in italics, dose underlined
MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at the MRHD)
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max}
NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、低用量の 3mg/kg/日から雌雄に体重への影響がみられた。卵巣重量の軽度な減少が中用量の 10mg/kg/日以上で、また雌受胎能の軽度な低下及び初期胚発生へ軽度な影響が高用量の 30mg/kg/日で認められた。30mg/kg/日群の雌にみられた、顕著な体重増加量の減少は、この種の試験における最大耐量を超えていた。本試験における、着床数の軽度な低下は、雌受胎能の低下に起因すると考えられ、雄受胎能への影響で

はないと判断された。これは、反復投与毒性試験において、雄性生殖器に軽度のホルモン不均衡の兆候がみられたが、精巣機能の低下を示唆する変化や精巣において変性性の変化はみられなかったことと一致した。ラット及びマウスを用いたがん原性試験で、精巣重量に変化がみられなかったことからも、フィネレノンは雄受胎能に有害な影響を及ぼさないと考えられる。30mg/kg/日群の雌にみられた、顕著な体重増加量の減少は、この種の試験における最大耐量を超えていたと考えられることから、同用量でみられた、胚・胎児生存性への軽度な影響（着床後胚死亡数の増加及び生存胚数減少）は、母体毒性に起因する可能性が示唆された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、中用量 10mg/kg/日以上で胎児体重減少、骨化遅延及び変異発現率増加がみられ、フィネレノンによるラット胚・胎児毒性が示唆された。高用量 30mg/kg/日では、試験施設において自然発生性にみられる心臓、大血管、肺及び脾臓の奇形が複合し、背景データで認められていないまれな奇形（重複大動脈弓）を有する胎児 1 例がみられた。重複大動脈弓については、胚・胎児用量設定試験の高用量群（100mg/kg/日）の胎児 1 例でも認められたことから、重複大動脈弓とフィネレノン投与との関連性は否定できない。主要な試験では、検討したいずれの用量においても、投与に関連した他の奇形は認められなかった。また、投与に関連した胚・胎児致死性を示唆する変化は認められなかった。10mg/kg/日以上の用量で母体毒性の徴候（体重増加量減少）がみられ、30mg/kg/日では、その程度がこの種の試験における最大耐量を超えていると考えられた。MRHD の曝露量と比較すると、ラット高用量（30mg/kg/日）の曝露量は、総 AUC が 4530 倍、AUC_u が 25 倍であった。奇形がみられなかった中用量（10mg/kg/日）の曝露量比は、総 AUC が 3333 倍、AUC_u が 19 倍であった。発生毒性に関する無毒性量（3mg/kg/日）における、曝露量比は、総 AUC が 1848 倍、AUC_u が 10 倍であった。ウサギを用いた胚・胎児毒性試験では、母体毒性がみられた高用量 2.5mg/kg/日まで、胚・胎児毒性の兆候は認められず、高用量での MRHD に対する曝露比は総 AUC は 598 倍、AUC_u は 13 倍であった。ウサギでは母体毒性のため、より高い用量は投与されなかったが、AUC_u に基づく発生毒性に関する無毒性量の安全域は動物種間でよく一致していた。

結論として、これまでに得られた成績を基に、ICH S5(R3)ガイドラインに示された安全域に関する考察を考慮すると、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験においてみられた所見が、ヒトのリスク評価における懸念の増加を示唆する可能性は低いと考えられた。

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において、中用量（3mg/kg/日）以上の群で、生後数日間の出生児死亡が増加した。また、高用量（10mg/kg/日）群で、出生児の体重増加が抑制され、耳介開展が遅延した。生後 14 日に投与を開始した幼若動物毒性試験においては、フィネレノンによる一般状態への影響がみられなかったことから、出生前及び出生後の発生に関する試験でみられた変化は、未成熟な腎臓を有する非常に幼若な出生児では、薬理作用に対する感受性が高いことを示唆している可能性がある。ヒトは出生時に腎臓がより成熟していることから、ラット新生児はヒトに比べてこのような影響に対する感受性が高いと考えられる。また、次世代児の神経行動評価において、中用量 3mg/kg/日以上の用量で、自発運動量が軽度に増加した。ラット 13 週間強制経口投与毒性試験では、機能観察総合評価（FOB）及び自発運動量評価の結果、若齢（6 週齢）からフィネレノンを 30mg/kg/日まで 13 週間投与しても、中枢神経系の機能への影響は認められなかった。成体ラットにおける、フィネレノンの血液脳関門透過性は極めて低く、脳における曝露量はわずかである（2.6.4.4.2.1）こと、またフィネレノン及び／又は代謝物は、ラットの胎盤を通過し、胎児の脳への曝露も認められていること（2.6.4.4.2.2）から、次世代児における中枢神経系への影響は、妊娠中に出生前の脳がフィネレノンに曝露されたことによる可能性が考えられた。MR は脳内に広く発現し、MRA は不安様行動を調整し[9]、抗うつ薬様効果を発揮すること[10]が示されている。胎児がストレスなどに曝露されると、成人期の MR 発現に影響を及ぼす可能性があることが示された研究もあり[11]、本試験において、曝露終了後にも影響が持続した可能性も否定できない。出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は、低用量（1mg/kg/日）であり、この用量における安全域は、総 AUC が 324 倍、AUC_u が 2 倍であった。以

上より、妊娠中のフィネレノン曝露により、神経行動変化のような有害作用が小児に生じる可能性が考えられる。また、乳汁を介して新生児がフィネレノンに曝露された場合も、何らかの有害作用が誘発される可能性が考えられる。

フィネレノンの発生毒性に関する成績に基づき、女性パートナーへの、男性を介した発生毒性が発現する可能性はないと考えられた。女性パートナーにおける最高血漿中濃度は、以下のように算出した。すなわち、母集団薬物動態解析から得られた、MRHD の 20mg/日における曝露量成績に基づく患者の総最高血漿中濃度は 161μg/L（0.16μg/mL）であり（最高精液中濃度と仮定する）、射精液量を 5mL、膣取込みを 100%、女性の血液量を 5L と仮定した場合、算出される女性の最高血漿中濃度は 5mL×0.16μg/mL/5L=0.16μg/L である。この濃度に基づくと、ラットの生殖発生毒性試験における、最も低い無毒性量での曝露量（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の無毒性量 1mg/kg/日での C_{max}：11700μg/L）と比較した安全域は約 73000 倍であり、ウサギの胚・胎児発生に関する試験における無毒性量での曝露量（無毒性量の 2.5mg/kg/日での C_{max}：28900μg/L）と比較した安全域は 180000 倍以上である。また、非結合型濃度（対応する女性パートナーでは 0.0134μg/L、ラット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の無毒性量では 5μg/L、ウサギ胚・胎児発生に関する試験の無毒性量では 53μg/L）の安全域も、ラットで 373 倍、ウサギで 3955 倍である。

幼若動物を用いた毒性試験において、フィネレノンを生後 14 日から 13 週間 1 日 1 回反復投与したところ、有害な影響はみられなかった。このことから、若齢ラットあるいは成体ラットに比べて、幼若ラットの感受性は高くないと考えられた。また、幼若ラットにおいて新たな標的臓器毒性は認められなかった。

フィネレノンは 290～700nm の波長光に軽度の吸収を示すことから、3T3-NRU 光毒性試験を実施した。その結果、平均 PIF は 4.2 であり、光毒性閾値の 5 を下回っていた。計 6 回の 3T3-NRU アッセイを実施し、うち 2 回で軽度の陽性（PIF：8 及び 10）が確認された。しかしながら、最近の公表論文によると、現行の閾値（PIF＞5）は、*in vivo* で光毒性を発揮する物質の予測には厳しすぎることが示唆されている[12)]。更に、皮膚や有色素組織にフィネレノンの蓄積は認められない（2.6.4.4.2.1）。したがって、フィネレノンは光毒性を有しないと考えられた。

非臨床所見に基づく、安全性上の懸念は認められず、フィネレノンの非臨床プロファイルは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の治療における安全な使用を支持するものと考えられた。妊娠中のフィネレノン曝露により、神経行動変化などの小児への有害作用が生じる可能性が考えられる。また、乳汁を介して新生児がフィネレノンに曝露された場合にも、何らかの有害作用が誘発される可能性が考えられる。

2.6.6.10　図表

図表は適切に記載した。

引用文献一覧

1)　Tetsuka M et al., Biol Reprod 1999:60:330-335 (4.3.64)

2)　Gomez-Sanchez EP et al., J Histochem Cytochem 2009:57:633-641 (4.3.58)

3)　Levin S et al., Toxicol Pathol 2013:41:271-279 (4.3.60)

4)　FDA, Inspra, Summary basis of approval, Pharmacology Review, 2002 (4.3.56)

5)　Greaves P, Male Genital Tract, In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, 4th edition, Elsevier, Amsterdam Boston London 2012: 615-666 (4.3.59)

6)　Aldactone® label, NDA 12-151/S-062, Revised January 2008 (4.3.54)

7)　Ge R-S et al., Mol Cell Endocrinol 2005:243:35-42 (4.3.57)

8)　Zhang J et al., Front Endocrinol 2018:9, Article 4 (4.3.65)

9)　Smythe JW et al., Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513 (4.3.62)

10)　Mostalac-Preciado CR et al., Behav Brain Res 2011:223:88-98 (4.3.61)

11)　Tamura M et al., J Neurosci 2011:31:11505-11514 (4.3.63)

12)　Bauer D et al., Toxicol Sci 2009:108, S:428:PS 2061 (4.3.55)

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

Test Article: Finerenone

Overview of Toxicological Studies with finerenone

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity						
Single dose toxicity	Mouse, NMRI	Oral, gavage & intravenous	Oral: up to 2000 mg/kg Intravenous: up to 200 mg/kg	Yes	PH-35743	4.2.3.1.1
	Rat, Wistar	Oral, gavage	up to 2000 mg/kg			
TK-Single Dose	Mouse	Oral gavage	15, 30, 60 mg/kg	No	R-12098	4.2.3.1.2
Repeat-Dose Toxicity						
2 weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 100, 400, 1600 ppm	No	PH-41199	4.2.3.2.1
3 weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral, gavage	0, 15, 50, 150 mg/kg	No	PH-37924	4.2.3.2.2
13 weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 30, 100, 300 ppm	No	PH-38037	4.2.3.2.3
13 weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral, gavage	0, 1, 3,10 mg/kg (male) 0, 0.75, 2.5,7.5 mg/kg (female)	Yes	PH-37687	4.2.3.2.4
2 weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 100, 300, 1000 ppm	No	PH-41209	4.2.3.2.5
4 weeks + recovery (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-36275 PH-36275A	4.2.3.2.6
13 weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 7.5, 25, 75 mg/kg	No	PH-38146	4.2.3.2.7
13 weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-36695	4.2.3.2.8
26 weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1.5, 5, 15 mg/kg (male) 0, 0.5, 1.5, 5 mg/kg (female)	Yes	PH-37792	4.2.3.2.9
4 weeks + recovery (TK)	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 1.5, 5, 15 mg/kg	Yes	PH-36393	4.2.3.2.10
13 weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 1, 3, 10 mg/kg	Yes	PH-36687	4.2.3.2.11
39 weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 0.5, 1.5, 5 mg/kg	Yes	PH-37743	4.2.3.2.12

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Genotoxicity						
In vitro						
Salmonella/ microsome assay	Salmonella strains	*In vitro*	Up to 5000 µg/plate	Yes	A44902	4.2.3.3.1.1
Cytogenetics *in vitro* test	V79 cells	*In vitro*	up to 350 µg/mL	Yes	PH-35761	4.2.3.3.1.2
In vivo						
Micronucleus test	Mouse, NMRI	Intraperitoneal	Up to 1000 mg/kg	Yes	PH-35767	4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity						
104 - week (TK)	Mouse, CD-1	Oral, gavage	Saline, 0, 1, 3, 10, 30 mg/kg (male) Saline, 0, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg (female)	Yes	R-13339	4.2.3.4.1.1
104 – week (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	Saline, 0, 2, 6, 20 mg/kg (male) Saline, 0, 1, 3, 10 mg/kg (female)	Yes	R-13337	4.2.3.4.1.2
Reproductive and Developmental Toxicity						
Fertility & early embryonic development	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-37923	4.2.3.5.1.1
Pilot prenatal development	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 10, 30, 100 mg/kg	No	PH-41186	4.2.3.5.2.1
Developmental toxicity (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Pilot prenatal development	Rabbit, Himalayan	Oral, gavage	0, 1, 3, 10, 30 mg/kg	No	PH-41187	4.2.3.5.2.3
Developmental toxicity (TK)	Rabbit, Himalayan	Oral, gavage	0, 0.25, 0.75, 2.5 mg/kg	Yes	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Pre- and Postnatal Development (Dose Range Finding)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	No	R-13038	4.2.3.5.3.1
Pre- and Postnatal Development (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3, 10 mg/kg	Yes	R-13392	4.2.3.5.3.2

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Juvenile Toxicity						
Juvenile Single Dose (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	5, 10, 20 mg/kg	No	PH-41024	4.2.3.5.4.1
Juvenile 13-week (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	PH-40997	4.2.3.5.4.2
Juvenile Fertility (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	PH-40974	4.2.3.5.4.3
Other toxicity studies						
Others						
3T3 NRU test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	Up to 500 µg/mL	Yes	PH-35867	4.2.3.7.7.1
3T3 NRU test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	Up to 300 µg/mL	Yes	PH-36900	4.2.3.7.7.2

TK = including toxicokinetics
All Studies were performed at the Department of Toxicology, Bayer AG, Wuppertal and Berlin, Germany except for the mouse TK single dose study (4.2.3.1.2), the mouse and rat carcinogenicity studies (4.2.3.4.1.1 and 4.2.3.4.1.2) and the pre- and postnatal development study (4.2.3.5.3.1 and 4.2.3.5.3.2). These five studies were performed in [redacted], England.

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Finerenone

Overview of Toxicokinetic Studies

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity						
Single Dose	Mouse	Oral gavage	15, 30, 60 mg/kg	No	R-12098	4.2.3.1.2
Repeat-Dose Toxicity						
2 weeks	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 100, 400, 1600 ppm	No	PH-41199	4.2.3.2.1
3 weeks	Mouse, CD-1	Oral, gavage	0, 15, 50, 150 mg/kg	No	PH-37924	4.2.3.2.2
13 weeks	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 30, 100, 300 ppm	No	PH-38037	4.2.3.2.3
13 weeks	Mouse, CD-1	Oral, gavage	0, 1, 3,10 mg/kg (male) 0, 0.75, 2.5,7.5 mg/kg (female)	Yes	PH-37687	4.2.3.2.4
2 weeks	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 100, 300, 1000 ppm	No	PH-41209	4.2.3.2.5
4 weeks + recovery	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-36275 PH-36275A	4.2.3.2.6
13 weeks	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 7.5, 25, 75	No	PH-38146	4.2.3.2.7
13 weeks	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-36695	4.2.3.2.8
26 weeks	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1.5, 5, 15 mg/kg (male) 0, 0.5, 1.5, 5 mg/kg (female)	Yes	PH-37792	4.2.3.2.9
4 weeks + recovery	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 1.5, 5, 15 mg/kg	Yes	PH-36393	4.2.3.2.10
13 weeks	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 1, 3, 10 mg/kg	Yes	PH-36687	4.2.3.2.11
39 weeks	Dog, Beagle	Oral, gavage	0, 0.5, 1.5, 5 mg/kg	Yes	PH-37743	4.2.3.2.12
Carcinogenicity						
104 weeks	Mouse, CD-1	Oral, gavage	Saline, 0, 1, 3, 10, 30 mg/kg (male) Saline, 0, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg (female)	Yes	R-13339	4.2.3.4.1.1
104 weeks	Rat, Wistar	Oral, gavage	Saline, 0, 2, 6, 20 mg/kg (male) Saline, 0, 1, 3, 10 mg/kg (female)	Yes	R-13337	4.2.3.4.1.2

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity						
Embryo-fetal Development	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Embryo-fetal Development	Rabbit, Himalayan	Oral, gavage	0, 0.25, 0.75, 2.5 mg/kg	Yes	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Pre- and Postnatal Development	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3, 10 mg/kg	Yes	R-13392	4.2.3.5.3.2
Juvenile Toxicity						
Juvenile Single Dose	Rat, Wistar	Oral, gavage	5, 10, 20 mg/kg	No	PH-41024	4.2.3.5.4.1
Juvenile 13 weeks	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	PH-40997	4.2.3.5.4.2
Juvenile Fertility	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	PH-40974	4.2.3.5.4.3

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: Finerenone

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max} [µg/L]	MoE	AUC(0-24) [µg·h/L]	MoE	$C_{max,u}$ [µg/L]	MoE	$AUC(0\text{-}24)_u$ [µg·h/L]	MoE		
Mouse												
0.75	mg/kg	F	13500	84	217000	329	10	0.8	167	3	PH-37687	4.2.3.2.4
0.75	mg/kg	F	12500	78	190000	288	10	0.7	146	3	R-13339	4.2.3.4.1.1
1	mg/kg	M	16200	101	202000	306	12	0.9	156	3	PH-37687	4.2.3.2.4
1	mg/kg	M	13500	84	177000	268	10	0.8	136	2	R-13339	4.2.3.4.1.1
2.5	mg/kg	F	40200	250	632000	958	31	2.3	487	9	PH-37687	4.2.3.2.4
2.5	mg/kg	F	34800	216	661000	1002	27	2.0	509	9	R-13339	4.2.3.4.1.1
3	mg/kg	M	43800	272	519000	786	34	2.5	400	7	PH-37687	4.2.3.2.4
3	mg/kg	M	34100	212	519000	786	26	2.0	400	7	R-13339	4.2.3.4.1.1
7.5	mg/kg	F	103000	640	1510000	2288	79	5.9	1163	21	PH-37687	4.2.3.2.4
7.5	mg/kg	F	87700	545	1380000	2091	68	5.0	1063	19	R-13339	4.2.3.4.1.1
10	mg/kg	M	99400	617	1070000	1621	77	5.7	824	15	PH-37687	4.2.3.2.4
10	mg/kg	M	97700	607	1190000	1803	75	5.6	916	17	R-13339	4.2.3.4.1.1
30	mg/kg	M	135000	839	1830000	2773	104	7.8	1409	26	R-13339	4.2.3.4.1.1
Rat												
0.5	mg/kg	F	17000	106	349000	529	8	0.6	162	3	PH-37792	4.2.3.2.9
1	mg/kg	F	29500	183	599000	908	14	1.0	279	5	R-13337	4.2.3.4.1.2
1.5	mg/kg	M	7610	47	118000	179	4	0.3	55	1	PH-37792	4.2.3.2.9
1.5	mg/kg	F	46500	289	992000	1503	22	1.6	461	8	PH-37792	4.2.3.2.9
2	mg/kg	M	17400	108	314000	476	8	0.6	146	3	R-13337	4.2.3.4.1.2
3	mg/kg	M	18975	118	315146	477	9	0.7	147	3	PH-36275	4.2.3.2.6
3	mg/kg	F	59273	368	1190202	1803	28	2.1	553	10	PH-36275	4.2.3.2.6
3	mg/kg	M	25813	160	419184	635	12	0.9	195	4	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	57285	356	1211627	1836	27	2.0	563	10	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	94700	588	1840000	2788	44	3.3	856	16	R-13337	4.2.3.4.1.2
5	mg/kg	M	42500	264	704000	1067	20	1.5	327	6	PH-37792	4.2.3.2.9
5	mg/kg	F	101000	627	1990000	3015	47	3.5	925	17	PH-37792	4.2.3.2.9

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max} [μg/L]	MoE	AUC(0-24) [μg·h/L]	MoE	$C_{max,u}$ [μg/L]	MoE	$AUC(0\text{-}24)_u$ [μg·h/L]	MoE		
6	mg/kg	M	64700	402	1030000	1561	30	2.2	479	9	R-13337	4.2.3.4.1.2
10	mg/kg	M	57398	357	993599	1505	27	2.0	462	8	PH-36275	4.2.3.2.6
10	mg/kg	F	104374	648	2060230	3122	49	3.6	958	17	PH-36275	4.2.3.2.6
10	mg/kg	M	80808	502	1375110	2084	38	2.8	639	12	PH-36695	4.2.3.2.8
10	mg/kg	F	123245	765	2211234	3350	57	4.3	1028	19	PH-36695	4.2.3.2.8
10	mg/kg	F	163000	1012	3340000	5061	76	5.7	1553	28	R-13337	4.2.3.4.1.2
15	mg/kg	M	107000	665	1980000	3000	50	3.7	921	17	PH-37792	4.2.3.2.9
20	mg/kg	M	143000	888	2490000	3773	66	5.0	1158	21	R-13337	4.2.3.4.1.2
30	mg/kg	M	116639	724	1842506	2792	54	4.0	857	16	PH-36275	4.2.3.2.6
30	mg/kg	F	135460	841	2524171	3825	63	4.7	1174	21	PH-36275	4.2.3.2.6
30	mg/kg	M	115355	716	1821813	2760	54	4.0	847	15	PH-36695	4.2.3.2.8
30	mg/kg	F	155810	968	2680696	4062	72	5.4	1247	23	PH-36695	4.2.3.2.8
Rat (reproductive and developmental)												
1	mg/kg	F	11700	73	214000	324	5	0.4	100	2	R-13392	4.2.3.5.3.2
3	mg/kg	F	29500	183	498000	755	14	1.0	232	4	R-13392	4.2.3.5.3.2
3	mg/kg	F	59200	368	1220000	1848	28	2.1	567	10	PH-37903	4.2.3.5.2.2
10	mg/kg	F	85900	534	1510000	2288	40	3.0	702	13	R-13392	4.2.3.5.3.2
10	mg/kg	F	113000	702	2200000	3333	53	3.9	1023	19	PH-37903	4.2.3.5.2.2
30	mg/kg	F	153000	950	2990000	4530	71	5.3	1390	25	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Rat (juvenile, fertility)												
1	mg/kg	M	8170	51	128000	194	4	0.3	60	1	PH-40997	4.2.3.5.4.2
1	mg/kg	F	22100	137	438000	664	10	0.8	204	4	PH-40997	4.2.3.5.4.2
1	mg/kg	F	28600	178	553000	838	13	1.0	257	5	PH-40974	4.2.3.5.4.3
3	mg/kg	M	37100	230	558000	845	17	1.3	259	5	PH-40997	4.2.3.5.4.2
3	mg/kg	F	85200	529	1760000	2667	40	3.0	818	15	PH-40997	4.2.3.5.4.2
3	mg/kg	F	82300	511	1470000	2227	38	2.9	684	12	PH-40974	4.2.3.5.4.3
10	mg/kg	M	96200	598	1480000	2242	45	3.3	688	13	PH-40997	4.2.3.5.4.2
10	mg/kg	F	167000	1037	3300000	5000	78	5.8	1535	28	PH-40997	4.2.3.5.4.2
10	mg/kg	F	144000	894	2700000	4091	67	5.0	1256	23	PH-40974	4.2.3.5.4.3

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max} [µg/L]	MoE	AUC(0-24) [µg·h/L]	MoE	$C_{max,u}$ [µg/L]	MoE	$AUC(0\text{-}24)_u$ [µg·h/L]	MoE		
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	560	3	2110	3	31	2.3	116	2	PH-37743	4.2.3.2.12
1	mg/kg	M+F	1100	7	4562	7	60	4.5	250	5	PH-36687	4.2.3.2.11
1.5	mg/kg	M+F	1265	8	3868	6	69	5.2	212	4	PH-36393	4.2.3.2.10
1.5	mg/kg	M+F	2180	14	9910	15	120	8.9	544	10	PH-37743	4.2.3.2.12
3	mg/kg	M+F	3409	21	17591	27	187	14.0	966	18	PH-36687	4.2.3.2.11
5	mg/kg	M+F	4637	29	19108	29	255	19.0	1049	19	PH-36393	4.2.3.2.10
5	mg/kg	M+F	8350	52	59600	90	458	34.2	3272	60	PH-37743	4.2.3.2.12
10	mg/kg	M+F	15847	98	87738	133	870	64.9	4817	88	PH-36687	4.2.3.2.11
15	mg/kg	M+F	22144	138	164713	250	1216	90.6	9043	164	PH-36393	4.2.3.2.10
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	4730	29	60500	92	9	0.6	111	2	PH-37904	4.2.3.5.2.4
0.75	mg/kg	F	9370	58	145000	220	17	1.3	265	5	PH-37904	4.2.3.5.2.4
2.5	mg/kg	F	28900	180	395000	598	53	3.9	723	13	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Human exposure (Population kinetics[a])												
20	mg		161		660		13.41		54.98			

Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective MoE are displayed in this table
MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels)
[a] Human exposure derived from population kinetics based on studies 13782, 13786, 13785, 13784, 14508 and phase 2a 14563
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no sex-related differences
Fraction unbound: mouse 0.077%, rat 0.0465%, dog 5.49%, rabbit 0.183%, human 8.33%

BAY 1040818 (M-1), predominant human metabolite

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$			
			[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE		
Mouse												
0.75	mg/kg	F	46	0.1	350	0.1	6.7	0.3	51.5	0.1	PH-37687	4.2.3.2.4
0.75	mg/kg	F	33	0.1	359	0.1	4.8	0.2	52.8	0.2	R-13339	4.2.3.4.1.1
1	mg/kg	M	97	0.3	596	0.1	14.3	0.7	87.6	0.3	PH-37687	4.2.3.2.4
1	mg/kg	M	82	0.2	734	0.1	12.0	0.6	107.9	0.3	R-13339	4.2.3.4.1.1
2.5	mg/kg	F	101	0.3	1130	0.2	14.8	0.7	166.1	0.5	PH-37687	4.2.3.2.4
2.5	mg/kg	F	122	0.3	1200	0.2	17.9	0.8	176.4	0.5	R-13339	4.2.3.4.1.1
3	mg/kg	M	230	0.6	1720	0.3	33.8	1.6	252.8	0.7	PH-37687	4.2.3.2.4
3	mg/kg	M	184	0.5	2150	0.4	27.0	1.3	316.1	0.9	R-13339	4.2.3.4.1.1
7.5	mg/kg	F	215	0.6	2680	0.5	31.6	1.5	394.0	1.1	PH-37687	4.2.3.2.4
7.5	mg/kg	F	270	0.7	2910	0.5	39.7	1.9	427.8	1.2	R-13339	4.2.3.4.1.1
10	mg/kg	M	532	1.5	4100	0.7	78.2	3.7	602.7	1.7	PH-37687	4.2.3.2.4
10	mg/kg	M	548	1.5	5370	0.9	80.6	3.8	789.4	2.3	R-13339	4.2.3.4.1.1
30	mg/kg	M	1280	3.5	10200	1.7	188.2	8.9	1499.4	4.3	R-13339	4.2.3.4.1.1
Rat												
0.5	mg/kg	F	19	0.1	328	0.1	1.2	0.1	19.7	0.1	PH-37792	4.2.3.2.9
1	mg/kg	F	19	0.1	310	0.1	1.1	0.1	18.6	0.1	R-13337	4.2.3.4.1.2
1.5	mg/kg	M	30	0.1	484	0.1	1.8	0.1	29.1	0.1	PH-37792	4.2.3.2.9
1.5	mg/kg	F	53	0.1	999	0.2	3.2	0.1	60.0	0.2	PH-37792	4.2.3.2.9
2	mg/kg	M	83	0.2	1380	0.2	5.0	0.2	82.9	0.2	R-13337	4.2.3.4.1.2
3	mg/kg	M	95	0.3	1318	0.2	5.7	0.3	79.2	0.2	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	65	0.2	1051	0.2	3.9	0.2	63.2	0.2	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	78	0.2	1080	0.2	4.7	0.2	64.9	0.2	R-13337	4.2.3.4.1.2
5	mg/kg	M	323	0.9	4350	0.7	19.4	0.9	261.4	0.8	PH-37792	4.2.3.2.9
5	mg/kg	F	109	0.3	2140	0.4	6.6	0.3	128.6	0.4	PH-37792	4.2.3.2.9
6	mg/kg	M	424	1.2	6380	1.1	25.5	1.2	383.4	1.1	R-13337	4.2.3.4.1.2
10	mg/kg	M	541	1.5	7970	1.3	32.5	1.5	479.0	1.4	PH-36695	4.2.3.2.8
10	mg/kg	F	201	0.6	3234	0.5	12.1	0.6	194.4	0.6	PH-36695	4.2.3.2.8

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$			
			[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE		
10	mg/kg	F	157	0.4	2580	0.4	9.4	0.4	155.1	0.4	R-13337	4.2.3.4.1.2
15	mg/kg	M	1060	2.9	16400	2.8	63.7	3.0	985.6	2.9	PH-37792	4.2.3.2.9
20	mg/kg	M	1430	3.9	22800	3.8	85.9	4.1	1370.3	4.0	R-13337	4.2.3.4.1.2
30	mg/kg	M	1685	4.6	17092	2.9	101.3	4.8	1027.2	3.0	PH-36695	4.2.3.2.8
30	mg/kg	F	876	2.4	8358	1.4	52.6	2.5	502.3	1.5	PH-36695	4.2.3.2.8
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	56	0.2	1010	0.2	3.4	0.2	60.7	0.2	PH-37903	4.2.3.5.2.2
10	mg/kg	F	226	0.6	4520	0.8	13.6	0.6	271.7	0.8	PH-37903	4.2.3.5.2.2
30	mg/kg	F	865	2.4	13200	2.2	52.0	2.5	793.3	2.3	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	61	0.2	516	0.1	6.8	0.3	57.8	0.2	PH-37743	4.2.3.2.12
1	mg/kg	M+F	165	0.5	1504	0.3	18.5	0.9	168.4	0.5	PH-36687	4.2.3.2.11
1.5	mg/kg	M+F	232	0.6	2150	0.4	26.0	1.2	240.8	0.7	PH-37743	4.2.3.2.12
3	mg/kg	M+F	367	1.0	3468	0.6	41.1	1.9	388.4	1.1	PH-36687	4.2.3.2.11
5	mg/kg	M+F	890	2.4	11500	1.9	99.7	4.7	1288.0	3.7	PH-37743	4.2.3.2.12
10	mg/kg	M+F	1179	3.2	13517	2.3	132.0	6.2	1513.9	4.4	PH-36687	4.2.3.2.11
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	302	0.8	6660	1.1	6.6	0.3	144.5	0.4	PH-37904	4.2.3.5.2.4
0.75	mg/kg	F	696	1.9	15000	2.5	15.1	0.7	325.5	0.9	PH-37904	4.2.3.5.2.4
2.5	mg/kg	F	1940	5.3	40600	6.8	42.1	2.0	881.0	2.5	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Human exposure (Population kinetics[a])												
20	mg		364		5940		21.18		345.71			

Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective MoE are displayed in this table
MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels)
[a] Human exposure derived from population kinetics based on studies 13782, 13786, 13785, 13784, 14508 and phase 2a 14563
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no sex-related differences
Fraction unbound: mouse 14.7%, rat 6.01%, dog 11.2%, rabbit 2.17%, human 5.82%

BAY 1088089 (M-2), predominant human metabolite

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max} [µg/L]	MoE	AUC(0-24) [µg·h/L]	MoE	$C_{max,u}$ [µg/L]	MoE	$AUC(0\text{-}24)_u$ [µg·h/L]	MoE		
Mouse												
0.75	mg/kg	F	5.4	0.03	16	0.01	3.2	0.1	9.3	0.02	PH-37687	4.2.3.2.4
0.75	mg/kg	F	9.5	0.06	61	0.02	5.5	0.2	35.1	0.07	R-13339	4.2.3.4.1.1
1	mg/kg	M	7.5	0.05	21	0.01	4.3	0.2	12.4	0.02	PH-37687	4.2.3.2.4
1	mg/kg	M	7.9	0.05	71	0.02	4.6	0.2	41.4	0.08	R-13339	4.2.3.4.1.1
2.5	mg/kg	F	21.0	0.13	109	0.04	12.2	0.4	63.2	0.13	PH-37687	4.2.3.2.4
2.5	mg/kg	F	26.4	0.17	230	0.08	15.3	0.6	133.4	0.27	R-13339	4.2.3.4.1.1
3	mg/kg	M	19.9	0.12	140	0.05	11.5	0.4	81.2	0.16	PH-37687	4.2.3.2.4
3	mg/kg	M	19.5	0.12	258	0.09	11.3	0.4	149.6	0.30	R-13339	4.2.3.4.1.1
7.5	mg/kg	F	36.9	0.23	301	0.11	21.4	0.8	174.6	0.35	PH-37687	4.2.3.2.4
7.5	mg/kg	F	73.3	0.46	633	0.22	42.5	1.5	367.1	0.74	R-13339	4.2.3.4.1.1
10	mg/kg	M	90.2	0.56	494	0.17	52.3	1.9	286.5	0.58	PH-37687	4.2.3.2.4
10	mg/kg	M	103.0	0.64	793	0.28	59.7	2.1	459.9	0.92	R-13339	4.2.3.4.1.1
30	mg/kg	M	587.0	3.67	2820	0.99	340.5	12.2	1635.6	3.29	R-13339	4.2.3.4.1.1
Rat												
0.5	mg/kg	F	8.6	0.05	89	0.03	3.9	0.1	40.6	0.08	PH-37792	4.2.3.2.9
1	mg/kg	F	6.8	0.04	98	0.03	3.1	0.1	44.3	0.09	R-13337	4.2.3.4.1.2
1.5	mg/kg	M	11.7	0.07	147	0.05	5.3	0.2	66.7	0.13	PH-37792	4.2.3.2.9
1.5	mg/kg	F	21.8	0.14	264	0.09	9.9	0.4	119.9	0.24	PH-37792	4.2.3.2.9
2	mg/kg	M	28.0	0.18	408	0.14	12.7	0.5	185.2	0.37	R-13337	4.2.3.4.1.2
3	mg/kg	M	23.8	0.15	358	0.13	10.8	0.4	162.5	0.33	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	22.6	0.14	254	0.09	10.3	0.4	115.3	0.23	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	25.9	0.16	431	0.15	11.8	0.4	195.7	0.39	R-13337	4.2.3.4.1.2
5	mg/kg	M	113.0	0.71	1460	0.51	51.3	1.8	662.8	1.33	PH-37792	4.2.3.2.9
5	mg/kg	F	57.3	0.36	742	0.26	26.0	0.9	336.9	0.68	PH-37792	4.2.3.2.9
6	mg/kg	M	150.0	0.94	1810	0.63	68.1	2.4	821.7	1.65	R-13337	4.2.3.4.1.2
10	mg/kg	M	137.0	0.86	2069	0.72	62.2	2.2	939.3	1.89	PH-36695	4.2.3.2.8
10	mg/kg	F	62.8	0.39	917	0.32	28.5	1.0	416.3	0.84	PH-36695	4.2.3.2.8

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$			
			[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE		
10	mg/kg	F	71.2	0.45	1200	0.42	32.3	1.2	544.8	1.09	R-13337	4.2.3.4.1.2
15	mg/kg	M	341.0	2.13	4990	1.74	154.8	5.6	2265.5	4.55	PH-37792	4.2.3.2.9
20	mg/kg	M	464.0	2.90	7800	2.73	210.7	7.6	3541.2	7.12	R-13337	4.2.3.4.1.2
30	mg/kg	M	561.0	3.51	5726	2.00	254.7	9.1	2599.6	5.22	PH-36695	4.2.3.2.8
30	mg/kg	F	289.0	1.81	2700	0.94	131.2	4.7	1225.8	2.46	PH-36695	4.2.3.2.8
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	21.0	0.13	329	0.12	9.5	0.3	149.4	0.30	PH-37903	4.2.3.5.2.2
10	mg/kg	F	81.4	0.51	1520	0.53	37.0	1.3	690.1	1.39	PH-37903	4.2.3.5.2.2
30	mg/kg	F	426.0	2.66	6330	2.21	193.4	6.9	2873.8	5.77	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	168.0	1.05	2770	0.97	81.1	2.9	1337.9	2.69	PH-37743	4.2.3.2.12
1	mg/kg	M+F	260.0	1.63	4461	1.56	125.6	4.5	2154.7	4.33	PH-36687	4.2.3.2.11
1.5	mg/kg	M+F	578.0	3.61	9590	3.35	279.2	10.0	4632.0	9.31	PH-37743	4.2.3.2.12
3	mg/kg	M+F	928.0	5.80	15703	5.49	448.2	16.1	7584.5	15.24	PH-36687	4.2.3.2.11
5	mg/kg	M+F	2040.0	12.75	41600	14.55	985.3	35.4	20092.8	40.38	PH-37743	4.2.3.2.12
10	mg/kg	M+F	2698.0	16.86	53858	18.83	1303.1	46.8	26013.4	52.27	PH-36687	4.2.3.2.11
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	42.8	0.27	984	0.34	16.1	0.6	370.0	0.74	PH-37904	4.2.3.5.2.4
0.75	mg/kg	F	96.6	0.60	2120	0.74	36.3	1.3	797.1	1.60	PH-37904	4.2.3.5.2.4
2.5	mg/kg	F	247.0	1.54	5580	1.95	92.9	3.3	2098.1	4.22	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Human exposure (Population kinetics[a])												
20	mg		160.0		2860		27.84		497.64			

Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective MoE are displayed in this table
MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels)
[a] Human exposure derived from population kinetics based on studies 13782, 13786, 13785, 13784, 14508 and phase 2a 14563
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no sex-related differences
Fraction unbound: mouse 58.0%, rat 45.4%, dog 48.3%, rabbit 37.6%, human 17.4%

BAY 1088090 (M-3), predominant human metabolite in subjects with renal impairment

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$			
			[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE		
Mouse												
0.75	mg/kg	F	2.2	0.03	6	0.004	1.8	0.04	5.1	0.01	PH-37687	4.2.3.2.4
0.75	mg/kg	F	6.3	0.09	45	0.03	5.2	0.11	37.3	0.04	R-13339	4.2.3.4.1.1
1	mg/kg	M	5.7	0.08	47	0.03	4.7	0.10	39.1	0.04	PH-37687	4.2.3.2.4
1	mg/kg	M	7.5	0.11	89	0.06	6.2	0.13	73.6	0.08	R-13339	4.2.3.4.1.1
2.5	mg/kg	F	11.3	0.16	26	0.02	9.3	0.19	21.8	0.02	PH-37687	4.2.3.2.4
2.5	mg/kg	F	13.5	0.19	183	0.13	11.1	0.23	150.8	0.16	R-13339	4.2.3.4.1.1
3	mg/kg	M	17.7	0.25	208	0.15	14.6	0.30	171.4	0.18	PH-37687	4.2.3.2.4
3	mg/kg	M	33.7	0.47	368	0.27	27.8	0.58	303.2	0.32	R-13339	4.2.3.4.1.1
7.5	mg/kg	F	16.7	0.24	123	0.09	13.8	0.29	101.4	0.11	PH-37687	4.2.3.2.4
7.5	mg/kg	F	37.4	0.53	440	0.32	30.8	0.64	362.6	0.39	R-13339	4.2.3.4.1.1
10	mg/kg	M	103.0	1.45	717	0.52	84.9	1.76	590.8	0.63	PH-37687	4.2.3.2.4
10	mg/kg	M	85.0	1.20	1060	0.77	70.0	1.45	873.4	0.93	R-13339	4.2.3.4.1.1
30	mg/kg	M	511.0	7.20	3240	2.34	421.1	8.75	2669.8	2.85	R-13339	4.2.3.4.1.1
Rat												
0.5	mg/kg	F	2.8	0.04	9	0.01	2.1	0.04	7.0	0.01	PH-37792	4.2.3.2.9
1	mg/kg	F	9.9	0.14	82	0.06	7.3	0.15	60.7	0.06	R-13337	4.2.3.4.1.2
1.5	mg/kg	M	13.9	0.20	136	0.10	10.3	0.21	100.8	0.11	PH-37792	4.2.3.2.9
1.5	mg/kg	F	7.0	0.10	47	0.03	5.2	0.11	34.8	0.04	PH-37792	4.2.3.2.9
2	mg/kg	M	53.2	0.75	641	0.46	39.4	0.82	475.0	0.51	R-13337	4.2.3.4.1.2
3	mg/kg	M	39.8	0.56	513	0.37	29.5	0.61	380.1	0.41	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	11.1	0.16	100	0.07	8.2	0.17	74.1	0.08	PH-36695	4.2.3.2.8
3	mg/kg	F	26.8	0.38	232	0.17	19.9	0.41	171.9	0.18	R-13337	4.2.3.4.1.2
5	mg/kg	M	63.5	0.89	577	0.42	47.1	0.98	427.6	0.46	PH-37792	4.2.3.2.9
5	mg/kg	F	25.1	0.35	215	0.16	18.6	0.39	159.3	0.17	PH-37792	4.2.3.2.9
6	mg/kg	M	89.2	1.26	1280	0.92	66.1	1.37	948.5	1.01	R-13337	4.2.3.4.1.2
10	mg/kg	M	95.9	1.35	1164	0.84	71.1	1.48	862.5	0.92	PH-36695	4.2.3.2.8
10	mg/kg	F	20.5	0.29	260	0.19	15.2	0.32	192.7	0.21	PH-36695	4.2.3.2.8

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$			
			[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE		
10	mg/kg	F	74.3	1.05	944	0.68	55.1	1.14	699.5	0.75	R-13337	4.2.3.4.1.2
15	mg/kg	M	121.0	1.70	1380	1.00	89.7	1.86	1022.6	1.09	PH-37792	4.2.3.2.9
20	mg/kg	M	192.0	2.70	3090	2.23	142.3	2.96	2289.7	2.44	R-13337	4.2.3.4.1.2
30	mg/kg	M	151.0	2.13	1910	1.38	111.9	2.32	1415.3	1.51	PH-36695	4.2.3.2.8
30	mg/kg	F	135.0	1.90	1165	0.84	100.0	2.08	863.3	0.92	PH-36695	4.2.3.2.8
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	9.9	0.14	117	0.08	7.3	0.15	86.7	0.09	PH-37903	4.2.3.5.2.2
10	mg/kg	F	22.1	0.31	317	0.23	16.4	0.34	234.9	0.25	PH-37903	4.2.3.5.2.2
30	mg/kg	F	84.5	1.19	1260	0.91	62.6	1.30	933.7	0.99	PH-37903	4.2.3.5.2.2
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	6.6	0.09	121	0.09	5.0	0.10	91.1	0.10	PH-37743	4.2.3.2.12
1	mg/kg	M+F	9.8	0.14	182	0.13	7.4	0.15	137.0	0.15	PH-36687	4.2.3.2.11
1.5	mg/kg	M+F	20.8	0.29	404	0.29	15.7	0.33	304.2	0.32	PH-37743	4.2.3.2.12
3	mg/kg	M+F	44.1	0.62	653	0.47	33.2	0.69	491.7	0.52	PH-36687	4.2.3.2.11
5	mg/kg	M+F	76.7	1.08	1330	0.96	57.8	1.20	1001.5	1.07	PH-37743	4.2.3.2.12
10	mg/kg	M+F	155.0	2.18	2455	1.77	116.7	2.42	1848.6	1.97	PH-36687	4.2.3.2.11
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	3.7	0.05	73	0.05	2.8	0.06	55.3	0.06	PH-37904	4.2.3.5.2.4
0.75	mg/kg	F	8.5	0.12	153	0.11	6.5	0.13	116.4	0.12	PH-37904	4.2.3.5.2.4
2.5	mg/kg	F	35.0	0.49	616	0.45	26.6	0.55	468.8	0.50	PH-37904	4.2.3.5.2.4
Human exposure (Population kinetics[a])												
20	mg		71.0		1384		48.14		938.35			

Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective MoE are displayed in this table
MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels)
[a] Human exposure derived from population kinetics based on studies 13782, 13786, 13785, 13784, 14508 and phase 2a 14563
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no sex-related differences
Fraction unbound: mouse 82.4 %, rat 74.1%, dog 75.3%, rabbit 76.1%, human 67.8%

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

Test Article: Finerenone

Drug Substance –Characteristics of Batches used in Toxicological Studies

Batch No. Proposed Specification	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	[redacted] % [%]	Type of Study	Location in CTD (Report No)
BXR41XK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Single dose	4.2.3.1.1 (PH-35743)
									4-week rat	4.2.3.2.6 (PH-36275)
BXR442E	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3T3/NRU	4.2.3.7.7.1 (PH-35867)
BXR43UK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Ames	4.2.3.3.1.1 (A44902)
									Cytogenetics in vitro	4.2.3.3.1.2 (PH-35761)
									Micronucleus	4.2.3.3.2.1 (PH-35767)
BXR42XB	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4-week dog	4.2.3.2.10 (PH-36393)
BXR4P6N	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	13-week rat	4.2.3.2.8 (PH-36695)
									13-week dog	4.2.3.2.11 (PH-36687)

Batch No. Proposed Specification	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	Type of Study	Location in CTD (Report No)
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]		
									Fertility and early embryonic development	4.2.3.5.1.1 (PH-37923)
BXR52B7 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	39-week dog	4.2.3.2.12 (PH-37743)
									13-week mouse	4.2.3.2.4 (PH-37687)
									13-week juvenile rat	4.2.3.5.4.2 (PH-40997)
									Fertility juvenile rat	4.2.3.5.4.3 (PH-40974)
									Pre- and postnatal development	4.2.3.5.3.2 (R-13392)
BXR4WU1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26-week rat	4.2.3.2.9 (PH-37792)
									Embryo-fetal development in rats	4.2.3.5.2.2 (PH-37903)
									Embryo-fetal development in rabbits	4.2.3.5.2.4 (PH-37904)
									3T3/NRU	4.2.3.7.7.2 (PH-36900)

Batch No. Proposed Specification	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	Type of Study	Location in CTD (Report No)
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]		
84110270	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	104-week rat	4.2.3.4.1.2 (R-13337)
									104-week mouse	4.2.3.4.1.1 (R-13339)

[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Finerenone GLP Compliance: Yes

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [mg/kg]	Sex and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose [mg/kg]	Approximate Lethal Dose [mg/kg]	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number/ Study Number
Mouse/ NMRI	Oral (PEG 400)	2000	Female/6	2000	> 2000	No abnormalities detected	4.2.3.1.1 (PH-35743/ T9079788)
Mouse/ NMRI	Intravenous (PEG 400)	200 30	Female/6 Female/3	30	200	- 30 mg/kg: decreased motility tremor, labored breathing, piloerection, narrowed palpebral fissure and blue colored tail - 200 mg/kg: 2/3 animals died during the observation period clonical cramps, tachypnea, abdominal position, piloerection, decreased motility, narrowed palpebral fissure and blue colored tail	4.2.3.1.1 (PH-35743/ T0079789)

Test Article: Finerenone GLP Compliance: Yes

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [mg/kg]	Sex and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose [mg/kg]	Approximate Lethal Dose [mg/kg]	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number/ Study Number
Rat/ Wistar	Oral (PEG 400)	2000 300 50	Female/3 Female/3 Female/6	50	300	- 50 mg/kg: No abnormalities detected - 300 mg/kg: 2/3 animals died during the observation period lateral position, labored breathing, decreased motility - 2000 mg/kg: 3/3 animals died during the observation period cyanosis, decreased motility, abdominal position, labored breathing, piloerection, uncoordinated gait	4.2.3.1.1 (PH-35743/ T8079787)

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No			
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Sex (No. per Group)**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number/ Study Number**
Mouse	Oral (gavage) / 0.5% Tylose	15, 30, 60	Male (18)	- No overt signs of toxicity were observed in any of the animals following oral dosing	4.2.3.1.2 (R-12098/ T102238-6)

Dose	[mg/kg/day]	**15**	**30**	**60**
AUC(0-t_{last})	[µg·h/L]	1140000	1600000	1790000
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	[kg·h/L]	75.9	53.5	29.9
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µg/L]	90700	118000	120000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	6.05	3.93	2.00
t_{max}	[h]	0.500	1.00	0.500
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	19.1	22.1	26.9
$t_{(int)}$	[h]	24.0	24.0	24.0

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
Mice, CD-1 (ICR)BR	Oral via diet	2 weeks 0, 100, 400, 1600 ppm	Female (5) Male (5) Female (15) Male (15) for toxicokinetics	#	- ≥100 ppm Males: Testes weight increased - ≥100 ppm Females: Uterus weight decreased - ≥100 ppm Males and Females: Adrenal glands: hypertrophy zona glomerulosa - ≥400 ppm Males: Body weight: slight reduced - ≥400 ppm Females: Spleen: reduced size - ≥400 ppm Males and Females: Clinical chemistry: Na-PLAS slightly decreased, K-PLAS and CA-PLAS increased Spleen: Discoloration Liver: condensed liver cells - 1600 ppm Males: Hematology: ERY, HB and HCT increased Relative brain weights were increased - 1600 ppm Females: Body weight slight reduced Water consumption: slight increased Uterus: reduced size, atrophy of myo/endometrium Adrenal glands: vacuolation zona glomerulosa Ovary: Atrophic interstitial glands Kidney: Increased basophilic tubules Stomach: mucosal degeneration/inflammation (one female)	4.2.3.2.1 (PH-41199)

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
					- 1600 ppm Males and Females: Food intake increased Hematology: RETI decreased Kidney: Prominent juxtaglomerular apparatus Spleen: weight decreased, reduction of hematopoiesis in the red pulp and lymphoid depletion	

= a no-observed-adverse-effect-level could not be established, because limited organs (stomach, liver, kidneys, female genital organs, adrenals and spleen) were examined microscopically.

Day 12			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg]	**32.6**	**135**	**583**	**50.5**	**231**	**927**
	[ppm]	**100**	**400**	**1600**	**100**	**400**	**1600**
AUC(0-16)	[µg·h/L]	479000	1290000	1850000	764000	1680000	2320000
$AUC(0\text{-}16)_{norm}$	[kg·h/L]	14.7	9.52	3.18	15.1	7.28	2.50
C_{max}	[µg/L]	36400	95700	122000	56600	125000	148000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.12	0.709	0.209	1.12	0.539	0.160
t_{max}	[h]	0	16.0	0	0	4.00	12.0
t_{last}	[h]	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	98.1	100.0	95.2	87.7	91.3	95.1

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
Mice, CD-1 (ICR)BR	Oral gavage (0.5% aqueous Tylose)	3 weeks 0, 15, 50, 150 mg/kg	Female (15) Male (15)	#	- ≥15 mg/kg Males: Water intake slight increased - ≥150 mg/kg Males: Clinical chemistry: increase in alkaline phosphatase activity (ALP) Kidney: slightly more prominent (hypertrophic) juxtaglomerular apparatus in the kidneys - ≥150 mg/kg Females: Water intake slight increased Clinical chemistry: slight increase in calcium Liver: cobble-stone pattern of hepatocytes which no longer showed cell-to-cell adhesion (2/5 females) - 150 mg/kg Males and Females: Histopathology: Liver: condensed hepatocytic cytoplasm indicating reduced hepatocytic glycogen content Adrenal Glands: slight hypertrophy of the zona glomerulosa (2 males and all 5 females)	4.2.3.2.2 (PH-37924)

= a no-observed-adverse-effect-level could not be established, beause limited organs at only high dose (kidney, female genital tract and adrenals) were examined microscopically.

Day 11			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg]	**15**	**50**	**150**	**15**	**50**	**150**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1190000	1430000	1530000	1890000	2310000	2420000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	79.5	28.6	10.2	126	46.3	16.1
C_{max}	[µg/L]	117000	131000	135000	143000	159000	153000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	7.78	2.61	0.901	9.56	3.18	1.02
t_{max}	[h]	1.00	0.500	1.00	0.500	0.500	0.500
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	13.1	14.0	6.5	32.1	32.1	28.8

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
Mice, CD-1 (ICR)BR	Oral via diet	13 weeks 0, 30, 100, 300 ppm	Female (10) Male (10) Female (15) Male (15) for toxicokinetics	#	- ≥30 ppm: Females: Organ weights: decreased weights of adrenal glands, heart and uterus - ≥100 ppm Females: Organ weights: decreased weights of spleen, kidney and thymus - ≥100 ppm Males and Females: Clinical chemistry: increased concentration of urea - ≥300 ppm Males: Organ weights: decreased weights of adrenal glands and kidneys	4.2.3.2.3 (PH-38037)

= In the absence of complete histopathological investigation, no final conclusion about the NOAEL was drawn.

Day 72			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg]	**3.76**	**12.98**	**37.32**	**4.74**	**17.5**	**55.94**
	[ppm]	**30**	**100**	**300**	**30**	**100**	**300**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	589000	1460000	2360000	909000	1990000	3100000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	157	113	63.1	192	114	55.3
C_{max}	[µg/L]	27400	70700	109000	43500	103000	140000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	7.28	5.45	2.91	9.18	5.87	2.50
t_{max}	[h]	19.0	19.0	15.0	19.0	19.0	15.0
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
Rat, Wistar	Oral via diet	2 weeks 0, 100, 300, 1000 ppm	Female (5) Male (5) Female (6) Male (6) for toxicokinetics	#	- ≥100 ppm Males and Females: Water intake: increased Clinical Chemistry: Plasma UREA concentration decreased, electrolytes (slight to moderate alteration: K↑, Cl↓, Ca↑) Adrenal glands: hypertrophy zona glomerulosa - ≥100 ppm Males: - - ≥100 ppm Females: Body weight: reduced Hematology: THRO reduced, LEUCO, LYM and NEUTRO were increased Clinical Chemistry: Na decreased Adrenal glands: vacuolation zona glomerulosa Ovary: pale interstitial glands Kidneys: increase of basophilic tubules/tubular degeneration, mineralization of the corticomedullary border - ≥300 ppm Males and Females: Hematology: ERY, HB HCT increased, RETI decreased, increase in MCHC and decrease in MCV Clinical Chemistry: ALT increased Organ weights: Spleen and Thymus reduced Liver: periportally condensed liver cells Spleen: discoloration, lymphoid depletion	4.2.3.2.5 (PH-41209)

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
					- ≥300 ppm Females: Clinical Chemistry: AST and creatinine increased Organ weights: Uterus reduced Uterus diminished in size, atrophy of myo-/endometrium and cervical epithelium Stomach: erosion/ulceration and inflammation/edema of the glandular stomach Ovary: increase of atretic follicles and foamy corpora lutea Kidneys: necrosis/degeneration of the P3 segment Spleen: reduction of hematopoiesis in the red pulp - ≥300 ppm Males: Body weight reduced Hematology: decrease in MCH Organ weights: Testes increased Adrenal glands: vacuolation zona glomerulosa - 1000 ppm Males and Females: Skinny animals - 1000 ppm Females: Food intake: decreased Clinical Chemistry. GLDH decreased Thymus was reduced (4/5) Thymus diminished in size, lymphocytolysis	

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
					- 1000 ppm Males: Hematology: THRO reduced, LEUCO and NEUTRO were increased Clinical Chemistry: AST and creatinine increased, Na decreased Adrenals were reduced and discolorated Spleen: enlarged, reduction of hematopoiesis in the red pulp Liver: cobble-stone pattern Kidneys: increase of basophilic tubules/tubular degeneration, necrosis/degeneration of the P3 segment Stomach: erosion/ulceration and inflammation/edema of the glandular stomach (one male) and focal mucosal proliferation (one male)	

= From the stand point of pathology and based on the limited organ spectrum investigated, due to kidney (females), ovarian, and adreno-cortical changes a no-observed-adverse-effect-level could not be established

Day 12		**Male**			**Female**		
Dose	[mg/kg]	**14**	**51.8**	**204**	**16.7**	**48.9**	**158**
	[ppm]	**100**	**300**	**1000**	**100**	**300**	**1000**
AUC(0-16)	[µg·h/L]	463000	1290000	2420000	1440000	2140000	2510000
$AUC(0\text{-}16)_{norm}$	[kg·h/L]	33.1	24.8	11.8	86.0	43.8	15.9
C_{max}	[µg/L]	37400	98400	164000	128000	142000	167000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	2.67	1.90	0.805	7.68	2.91	1.06
t_{last}	[h]	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	76.0	85.4	93.3	74.4	93.6	97.7

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
Rat, Wistar	Oral via diet	13 weeks 0, 7.5, 25, 75 mg/kg§	Female (10) Male (10) Female (6) Male (6) for toxicokinetics treatment group/Female (3) and Male (3) for control group	7.5 mg/kg	- ≥7.5 mg/kg Female: Clinical Chemistry: K increased - ≥7.5 mg/kg Male:- - ≥7.5 mg/kg Males and Female: Clinical Chemistry: Ca increased Pathology: adrenal glands: Enlargement and discoloration, hypertrophy zona glomerulosa - ≥25 mg/kg Female: One female died unscheduled (day 87 related to the blood collection procedure on this day) - Clinical chemistry: transient increase in urea, Na decreased Organ weights: uterus decrease in absolute weight Pathology: adrenal glands: vacuolation zona glomerulosa (one rat) ovary: enlarged and uniform corpora lutea uterus: atrophy of myo-/endometrium (one rat) - ≥25 mg/kg Males: Hematology: red blood cell parameters were transiently increased Clinical chemistry: K increased Urinalysis: slight alterations in urine parameters Organ weights: increase of relative testes weights Pathology: liver: cobble stone pattern kidneys: increase of basophilic tubules	4.2.3.2.7 (PH-38146)

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
					- ≥25 mg/kg Males and Females: Body weight: decrease Water intake: increased Clinical chemistry: decrease in creatinine Organ weights: significant increase of adrenal weights Pathology: Liver: periportally condensed liver cells - 75 mg/kg Female#: Clinical observations: decreased motility, emaciation, flaccidity of whole animal and hypothermia Hematology: red blood cell count was transiently increased after about 4-week treatment Urinalysis: slight alterations in urine parameters Pathology: uterus reduced in size (for females which were killed before schedule) - 75 mg/kg Male: One male died unscheduled (found dead day 35) Clinical chemistry: transient increase in urea, decrease in Na and Cl Organ weights: decreased weights of thymus, prostate and seminal vesicles/ coagulation glands Pathology: prostate and seminal vesicles: reduced size adrenal glands: vacuolation zona glomerulosa liver: minimal to slight hepatocellular hypertrophy/ cytoplasmic change, prominent bile ducts, decreased fat deposits male accessory sex glands: atrophy (few males) mesentery: atrophy adipose tissue	

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number)**
					- 75 mg/kg Male and Female#: Clinical observations: piloerection Food intake: slightly decreased Clinical chemistry: decrease in cholesterol and/or triglycerides	

§ = ppm concentrations in the diet were adapted to these doses per kg body weight
# = High dose females were killed on study day 61, as 75 mg/kg resulted in a marked body weight gain reduction when compared to controls.

Day 67		**Male**			**Female**		
Dose[a]	[mg/kg]	**7.21**	**21.67**	**70.15**	**5.42**	**18.46**	**46.2**
$AUC_{(0-24)}$	[µg·h/L]	1280000	2510000	3160000	2420000	3600000	3070000
$AUC_{(0-24)norm}$	[kg·h/L]	177	116	45.1	447	195	66.4
C_{max}	[µg/L]	60600	113000	141000	112000	156000	138000
$C_{max,norm}$	[kg/L]	8.41	5.23	2.01	20.7	8.45	2.99
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
t_{max}	[h]	10.0	15.0	19.0	15.0	19.0	15.0
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	91.4	93.8	88.6	82.1	90.4	81.9

a: Doses given are the mean calculated doses for the sampling period

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

2.6.7.7.1 マウス 13 週間強制経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Systemic Toxicity Study in CD-1 Mice (13-Weeks Daily Administration by Gavage)
Report No.: PH-37687
Location in CTD: 4.2.3.2.4
Test Article: Finerenone

Species/Strain: CD-1 Mice [CRL:CD1(ICR)BR]
Initial age: 7 weeks
Duration of Dosing: 13 weeks
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (by gavage)
Vehicle/Formulation: 0.5% aqueous Tylose
Special features: -
NOAEL 3.0 mg/kg in males (testes findings) and 7.5 mg/kg in females

Study No.: T100370-1
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group		9	18	18	18	9	18	18	18
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 80)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		202000	519000	1070000		217000	632000	1510000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		202	173	107		289	253	202
C_{max}	[µg/L]		16200	43800	99400		13500	40200	103000
$C_{max,norm}$	[kg/L]		16.2	14.6	9.94		18.0	16.1	13.8
t_{max}	[h]		0.500	0.500	0.500		1.00	0.500	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		23.8	23.1	21.1		38.0	39.8	36.9
R_A-AUC	[%]		180.4	179.8	126.1		234.4	210.1	167.3

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		10	10	10	10	10	10	10	10
R_A-C_{max}	[%]		192.8	183.7	146.2		196.4	150.6	161.4
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 80)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		596	1720	4100		350	1130	2680
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.600	0.576	0.413		0.469	0.456	0.359
C_{max}	[µg/L]		96.5	230	532		45.6	101	215
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0970	0.0770	0.0534		0.0612	0.0406	0.0289
t_{max}	[h]		0.500	0.500	0.500		0.500	0.500	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		11.3	13.4	12.4		18.4	27.5	30.0
R_A-AUC	[%]		190.5	211.0	167.3		267.2	274.6	199.9
R_A-C_{max}	[%]		253.5	186.8	131.1		279.5	193.3	139.7
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 80)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		21.4[c]	140	494		16.1[c]	109	301
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.0207[c]	0.0450	0.0476		0.0208[c]	0.0420	0.0386
C_{max}	[µg/L]		7.48	19.9	90.2		5.44	21.0	36.9
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00721	0.00640	0.00870		0.00700	0.00809	0.00474
t_{max}	[h]		0.500	0.500	0.500		0.500	0.500	1.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		n.c.	9.9	5.8		n.c.	10.3	16.3
R_A-AUC	[%]		175.8	367.3	162.6		279.6	207.6	179.0
R_A-C_{max}	[%]		196.0	188.6	140.8		251.8	188.1	149.2
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 80)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		47.4	208	717		6.18[d]	26.4[c]	123
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.0441	0.0644	0.0668		0.00768[d]	0.00984[c]	0.0153
C_{max}	[µg/L]		5.67	17.7	103		2.23	11.3	16.7
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00528	0.00550	0.00959		0.00277	0.00422	0.00208
t_{max}	[h]		0.500	0.500	1.00		0.500	0.500	1.00

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		10	10	10	10	10	10	10	10
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		17.0	11.9	6.4		n.c.	n.c.	17.3
R_A-AUC	[%]		176.3	143.9	90.5		n.c.	211.2	152.3
R_A-C_{max}	[%]		96.6	126.8	92.5		n.c.	207.2	120.1

R_A-C_{max} = ratio of C_{max} from Day 80 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 80 to Day 1

Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%[a])		37.05	+4.0	+0.1	+2.6	28.73	+2.2	+1.0	-0.2
Food Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Water Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[a, b](%)									
Adrenals	absolute [mg]	5.4	-4	+35	+20	6.8	+41	+72**	+35
	relative [mg/kg BW]	0.0145	-5.5	+41	+21.4	0.0239	+38.1	+71.5**	+38.1
Testes	absolute [mg]	245.0	-2	+9	+17	-	-	-	-
	relative [mg/kg BW]	0.6649	-4.9	+9.7	+14.9*	-	-	-	-
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology									
Testes		10	10	10	10	-	-	-	-
Increased debris / desquamation germinal epithelium		1	2	2	6	-	-	-	-
Grade 1		1	2	2	6	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37687**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Epididymides	10	10	10	10	-	-	-	-
Spermatic debris	1	-	2	5	-	-	-	-
Grade 1	1	-	2	5	-	-	-	
Adrenal Glands	10	10	10	10	10	10	10	10
Hypertrophy zona glomerulosa	-	-	-	-	-	-	-	9
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4

- No noteworthy finding n.c. = not calculated BW = Body Weight
Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$
Statistical methods: body weight and organ weight: Dunnett test

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute or relative organ weights

c Calculated by the data from 0 to 7 hours after dosing (The plasma concentration at 24 hours after dosing was not calculated).

d Calculated by the data from 0 to 4 hours after dosing (The plasma concentration at 7 and 24 hours after dosing was not calculated).

2.6.7.7.2 ラット4週間強制経口投与毒性試験

Report Title:	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (4-Weeks Daily Administration by Gavage followed by a 4-Weeks Recovery Period)
Report No.:	PH-36275, PH-36275A
Location in CTD:	4.2.3.2.6
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Rat/Wistar Hsd Cpb:WU		Study No.:	T6078272
Initial age:	6 weeks (at start of dosing)	-	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	4 weeks (31 - 32 days)		Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	4 weeks (29 - 30 days)			
Method of Administration:	Oral (by gavage)			
Vehicle/Formulation:	Ethanol/ Kolliphor HS15® /tap water (1:4:5)			
Special features:	-			
NOAEL	3 mg/kg			

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Rec. Group		10			10	10			10
Toxicokinetics (Day 29)									
Number of animals		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		315146	993599	1842506		1190202	2060230	2524171
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		105	99.4	61.4		397	206	84.1
C_{max}	[µg/L]		18975	57398	116639		59276	104374	135460
$C_{max,norm}$	[kg/L]		6.33	5.74	3.89		19.8	10.4	4.52
$C_{(24)}/C_{max}$	[kg/L]		37.8	40.8	27.8		71.8	64.0	56.9
t_{max}	[h]		7.00	7.00	7.00		4.00	7.00	4.00
R_A-AUC	[%]		178	169	126		288	178	104
R_A-C_{max}	[%]		156	141	129		306	191	115

R_A-C_{max} = ratio of C_{max} from Day 29 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 29 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	1#	2#
# =Due to gavage errors or blood sampling procedures								
Body Weight (g) (%[a]) Day 28								
Main group	300.1	+5.5	+2.6	-3.0	217.4	-2.9	-7.4	-16.4**
Recovery group	327.8			-7.1**	209.7			-13.1**
Body Weight change (g) Day 1-28								
Main group	131.2	136.6	131.7	116.5	78.6	67.2	59.4**	42.0**
Recovery group	158.7			136.7**	68.5			42.3**
Food Consumption (g/kg/day) (%[a])								
Week 1	131.5	-3.7	-6.2*	+0.6	126.2	-7.5	-1.3	-5.3
Week 2	121.9	-1.5	-3.5	+14.0*	120.6	-0.2	+3.9	+25.7
Week 3	96.4	-2.3	-2.5	+11.0*	101.1	+1.5	+7.2	+23.7*
Week 4	84.0	-2.0	-1.9	+8.7	88.0	+0.3	+11.5	+29.2**
Water Consumption(g/kg/day) (%[a])								
Week 1	155.2	+4.8	+1.7	+12.0*	166.5	-4.2	-0.2	+21.1
Week 2	150.4	+2.0	+0.3	+24.1**	153.6	0	+26.0**	+71.5**
Week 3	128.3	+4.1	+6.1	+16.8**	140.7	-3.3	+21.9*	+65.7**
Week 4	107.9	+2.9	+3.2	+15.5**	141.1	0	+4.3	+58.8**

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]		0	3	10	30	0	3	10	30
	Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Clinical Observations									
Light colored feces		-	-	-	++	-	-	+	++
Soft feces		-	-	-	-	-	-	-	++
Increased urination		-	-	+	+	-	-	-	++
Piloerection		-	-	-	-	-	-	+	++
Hematology (Day 29/30/31)									
Lymphocytes	[10^9/L]	11.27	11.31	11.88	10.79	8.03	9.28	10.91*	11.21**
Basophils	[10^9/L]	0.12	0.09	0.11	0.10	0.06	0.08	0.10*	0.11*
Atypical cells	[10^9/L]	0.14	0.12	0.13	0.11	0.08	0.10	0.09	0.12
Reticulocytes	[‰]	22	21	21	21	18	17	25*	24
MCV	[fl]	59.5	59.6	59.8	59.8	57.1	57.3	57.6	53.1**
MCH	[pg]	18.9	18.8	19.0	19.0	18.6	18.6	18.9	17.8**
MCHC	[g/l ERY]	317	315	317	321	326	325	329	336**
Serum Chemistry (Day 29/30/31)									
ALT	[U/L]	79.4	77.7	76.7	89.4	61.9	71.1	92.2**	153.6**
ALP	[U/l]	244	248	241	219*	149	172	200**	258**
Urea	[mmol/L]	7.32	7.98	7.52	9.74**	6.77	8.59	11.02**	16.30**
Na	[mmol/L]	145	144	143**	143**	144	143*	141**	130**
K	[mmol/L]	7.0	6.6	6.8	6.8	6.3	6.8*	7.0*	7.4*
Ca	[mmol/L]	2.70	2.89**	2.87**	2.95**	2.73	2.79	2.86*	3.10**
Cl	[mmol/L]	93	94	94	93	99	98	97	90**
T3	[nmol/L]	1.78	1.79	1.66	1.75	1.55	1.69	1.77*	1.94**
TSH	[µg/L]	5.15	5.19	4.42	4.06	1.72	1.90	2.05	2.79
Urinalysis (Day 3)									
Urine volume	[mL]	7.8	18.1**	17.3**	19.2**	10.2	12.2	18.5*	25.7**
Urine density	[g/L]	1026	1011*	1010*	1010**	1019	1013	1008*	1005**
µGST/Crea	[µg/mmol]	3.29	4.78	7.10	5.73	5.10	8.09	10.95	14.98**

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Urinalysis (Day 24)									
Urine volume	[mL]	13.5	17.6	18.1	23.8	6.7	10.9	17.3*	16.9**
Urine density	[g/L]	1016	1018	1017	1011	1027	1018	1012*	1014*
pH		6.7	6.8	7.0	7.0	6.2	6.7**	7.0**	7.0**
µGST/Crea	[µg/mmol]	8.35	6.11	9.73	9.21	2.52	3.15	7.36*	5.97
Biochemical analysis of liver tissue (Day 31/32)									
ALD	[nmol/g/min]	249.7	212.1	170.8*	168.1*	22.3	21.7	30.8	31.8*
CAT	[nmol/g/min]	74	72	75	107**	210	229	197	144
GS-T	[nmol/g/min]	95	97	99	89	113	113	119	87*
GLU-T	[nmol/g/min]	995	753	652*	696*	557	470	483	525
Immunotoxicity									
$CD4^{total}$	% of positive cells	27.2	23.8	24.9	24.8	21.1	24.4	22.3	27.0↑
$CD45^{total}$	% of positive cells	62.4	63.1	60.0	62.9	54.8	61.4	58.2	69.1↑
$CD45^{high}$	% of positive cells	16.6	14.0	13.4	14.3	12.8	14.2	13.4	17.4↑
Organ Weights[a,b]									
Brain, relative [% of BW]		0.6113	-4.3	-1.1	-7.4	0.7963	+2.1	+6.7	+14.7**
Kidney, relative [% of BW]		0.7634	-6.7	-9.8	-0.4	0.7202	+1.1	+9.9*	+19.4**
Thymus, absolute [g]		0.4984	+12.7	+13.3	-2.1	0.4758	-2.6	-16.5*	-18.2*
Spleen, absolute [g]		0.5933	+4.1	+4.0	-6.1	0.5826	-6.9	-6.3	-19.7**
Gross Pathology									
Number examined		10	10	10	10	10	10	10	10
Intestine									
flaccid consistency		-	1	-	2	1	-	-	3
Adrenal gland									
dark red discoloration		-	-	-	-	-	-	1	3

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Condensed cytoplasm, periportal	-	-	-	-	-	-	1	5
Grade 1	-	-	-	-	-	-	1	4
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Condensed cytoplasm, diffuse	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Fat deposits	3	4	2	3	8	6	6	3
Grade 1	3	4	2	3	6	6	6	2
Grade 2	-	-	-	-	2	-	-	-
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Kidneys								
Necrosis/necrotic debris P3 segment	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Basophilic tubules	6	7	9	8	6	7	5	9
Grade 1	6	7	7	5	6	7	5	6
Grade 2	-	-	2	3	-	-	-	3
Mineralization cortico-medullary border	-	-	-	-	3	2	1	6
Grade 1	-	-	-	-	3	2	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	1	1
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	2
Ureters								
Inflammatory infiltrate	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Dilation	1	-	-	3	1	-	1	5
Grade 1	1	-	-	3	-	-	1	1
Grade 2	-	-	-	-	1	-	-	3
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Urinary bladder								
Hyperplasia transitional cell, diffuse/focal	-	-	-	1	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 3	-	-	-	1	-	-	-	-
Inflammatory infiltrate	-	-	-	1	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	1	-	-	-	-
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Ovary								
Foamy corpus luteum cells					-	-	-	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Uterus								
Endo-/myometrial atrophy					-	-	-	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Atrophy epithelium cervix					3	1	4	5
Grade 1	-	-	-	-	3	1	4	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Vagina								
Atrophy/mucification	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Adrenal gland								
Hypertrophy zona glomerulosa	-	8	10	10	-	9	10	10
Grade 1	-	8	-	-	-	5	-	-
Grade 2	-	-	10	-	-	4	4	1
Grade 3	-	-	-	10	-	-	6	3
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	6
Vacuolation zona glomerulosa	-	-	-	-	-	-	2	9
Grade 1	-	-	-	-	-	-	2	4
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Vacuolation zona fasciculata	1	-	2	-	-	-	-	-
Grade 1	-	-	2	-	-	-	-	-
Grade 3	1	-	-	-	-	-	-	-
Bone marrow								
Increased adipocytes, femur	1	-	-	3	-	-	1	4
Grade 1	1	-	-	3	-	-	1	4
Increased adipocytes, sternum	1	3	1	1	1	-	-	4
Grade 1	1	3	1	1	1	-	-	4
Postdose Evaluation[c]								
Histopathology (Number affected)								
Number examined	10			10	10			10
Adrenal gland								
Hypertrophy zona glomerulosa	-			1	-			9
Grade 1	-			1	-			8
Grade 2	-			-	-			1

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36275**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Vacuolation zona glomerulosa	-			2	-			9
Grade 1	-			2	-			7
Grade 2	-			-	-			2
Vacuolation zona fasciculata	3			1	-			7
Grade 1	2			-	-			7
Grade 3	1			1	-			-
Kidneys								
Mineralization cortico-medullary border	-			-	-			6
Grade 1	-			-	-			1
Grade 2	-			-	-			3
Grade 3	-			-	-			2

- No noteworthy finding BW = Body Weight
Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$
Statistical methods:
Food and water consumption, body weights, body weight gains, organ weights, MCV, MCH, MCHC, lymphocytes and Cl: Dunnett's test
ALT, ALP, GLDH, Chol, Na, K, Ca: Adjusted Welch test
Reticulocytes, atypical cells, T3, parameters of urinalysis: Kruskal-Wallis and adjusted U-test
a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)
b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute or relative organ weights
c Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible

2.6.7.7.3 ラット 13 週間強制経口投与毒性試験

Report Title: BAY 94-8862 Repeated Dose Toxicity Study in Wistar Rats with daily administration by gavage over a period of 13 weeks
1st Revised final Report PH-36695 of Report No. PH-36639 [redacted] 20[redacted]
Report No.: PH-36695
Location in CTD: 4.2.3.2.8
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Rat/ Wistar (Hsd Cpb:WU)
Initial age: 6 weeks
Duration of Dosing: 92 to 93 days
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (by gavage)
Vehicle/Formulation: Ethanol/ Kolliphor HS15®/Tap Water (1/4/5; v/v/v)
Special features: Administration volume 10 ml/kg
NOAEL: 10 mg/kg for male; 3 mg/kg for female

Study No.: T0081579
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] [redacted] 20[redacted]

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 90)									
No. of Animals/Time Point			3	3	3		3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		419184	1375110	1821813		1211627	2211234	2680696
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		140	138	60.7		404	221	89.4
C_{max}	[µg/L]		25813	80808	115355		57285	123245	155810
$C_{max,norm}$	[kg/L]		8.60	8.08	3.85		19.1	12.3	5.19
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		36.9	40.1	26.9		76.2	46.0	44.1
t_{max}	[h]		7.00	7.00	4.00		7.00	7.00	2.00
R_A-AUC	[%]		253	236	122		327	214	126
R_A-C_{max}	[%]		282	248	126		323	174	102

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]		0	3	10	30	0	3	10	30
	Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 90)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		1318	7970	17092		1051	3234	8358
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.442	0.801	0.574		0.353	0.325	0.280
C_{max}	[µg/L]		95.2	541	1685		65.0	201	876
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0319	0.0544	0.0565		0.0218	0.0202	0.0294
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		23.6	29.0	6.72		57.4	36.7	6.28
t_{max}	[h]		7.00	7.00	7.00		1.00	7.00	7.00
R_A-AUC	[%]		145	184	105		328	246	141
R_A-C_{max}	[%]		127	167	116		331	317	196
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 90)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		358	2069	5726		254	917	2700
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.115	0.199	0.184		0.0817	0.0882	0.0868
C_{max}	[µg/L]		23.8	137	561		22.6	62.8	289
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00765	0.0132	0.0180		0.00726	0.00604	0.00928
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		24.6	27.1	6.02		24.9	23.6	3.58
t_{max}	[h]		7.00	7.00	7.00		1.00	1.00	7.00
R_A-AUC	[%]		103	127	91.6		342	280	213
R_A-C_{max}	[%]		80.6	111	95.1		495	368	387
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 90)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		513	1164	1910		100	260	1165
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.159	0.109	0.0593		0.0311	0.0243	0.0362
C_{max}	[µg/L]		39.8	95.9	151		11.1	20.5	135
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0124	0.00896	0.00468		0.00345	0.00192	0.00418
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		19.5	16.4	14.2		12.1	18.1	9.47
t_{max}	[h]		4.00	1.00	2.00		0.500	2.00	1.00
R_A-AUC	[%]		85.8	72.0	51.3		157	89.0	195
R_A-C_{max}	[%]		77.5	69.7	53.7		248	73.4	400

R_A-C_{max} = ratio of C_{max} from Day 90 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 90 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g) (%[a]) Day 92		457	-1.5	-3.4	-14.2**	260	+1.9	-3.0	-24.5**
Body weight gain (%[a]) Day 1-92		282.6	-2.3	-4.1	-22.4	111.2	+4.8	-7.3	-58.3
Food Consumption (g/kg/d) (%) Day 1-92		24	+1	0	-1	17	+1	+5	+4
Water Consumption (g/kg/d) (%[a])		33	-4	-3	+4	23	+3	+24	+50
Clinical Observation									
Decreased motility		-	-	-	-	-	-	-	1
Sunken flanks		-	-	-	-	-	-	-	2
Paleness		-	-	-	-	-	-	-	2
Piloerection		-	-	-	-	-	-	-	1
Poor general condition		-	-	-	-	-	-	-	1
Motor and locomotor activity		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (week 4)									
Erythrocytes	[T/L]	7.923	7.975	8.116	8.312*	8.519	8.667	8.398	8.620
MCV	[fl]	62.11	61.93	60.44*	59.61**	57.89	58.96	58.43	55.46**
MCHC	[g/l Ery]	303.5	303.1	306.5	310.3**	309.6	301.5**	305.5	313.6
Hquick	[sec]	40.42	40.82	43.89	42.54	33.72	34.08	34.78	37.58*
Hematology (week 13)									
Hematocrit	[L/L]	0.486	0.492	0.485	0.483	0.479	0.470	0.462	0.442**
MCV	[fl]	53.06	53.11	53.23	52.97	54.65	54.30	54.71	50.38**
MCHC	[g/l Ery]	307.8	307.7	307.0	312.2	308.4	313.2	315.0*	332.5**
Thrombocytes	[G/L]	1000.9	1050.8	1115.1	1074.9	1054.0	1010.4	1026.0	901.0**

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Hquick	[sec]	39.81	44.05	39.83	40.84	32.15	31.14	34.12	38.38*
Leucocytes	[G/L]	11.388	11.905	10.046	11.489	6.729	6.386	7.352	10.684**
Lymphocytes	[G/L]	9.155	9.546	8.032	9.549	5.658	5.273	6.097	8.946**
Monocytes	[G/L]	0.256	0.267	0.244	0.293	0.135	0.126	0.163	0.234*
Basophils	[G/L]	0.058	0.066	0.052	0.063	0.036	0.032	0.056	0.105**
atypical leucocytes	[G/L]	0.149	0.122	0.104	0.151	0.053	0.054	0.063	0.128**
Serum Chemistry (week 4)									
AST	[U/L]	77.48	82.73	85.23	78.74	86.18	78.77	75.62	102.30
ALT	[U/L]	36.13	37.49	37.93	39.42	38.39	37.90	34.87	53.71*
Cholesterol	[mmol/L]	1.794	1.790	1.706	1.651	1.625	1.842	1.597	1.319
Creatinine	[µmol/L]	52.7	51.7	50.0**	46.9**	56.2	59.6	54.7	53.6
Na	[mmol/L]	147.5	147.0	146.7	145.7**	146.4	146.2	144.6*	133.8**
K	[mmol/L]	6.60	7.09	7.23	7.40	6.50	6.96	6.76	7.43
Ca	[mmol/L]	2.82	1.90	2.84	3.00**	2.69	2.87**	2.75	2.82*
Cl	[mmol/L]	97.1	97.0	96.9	95.7	100.9	100.1	100.9	92.4**
Serum Chemistry (week 13)									
ALP	[U/L]	84.2	83.8	81.7	89.6	62.9	54.8	62.0	80.6*
GGT	[U/L]	0.50	0.38	0.46	0.67	0.10	0.04	0.18	0.54*
Protein	[g/L]	68.20	69.03	69.71	66.62	66.50	67.99	64.83	60.52**
Albumin	[g/L]	35.59	34.85	35.84	34.55	37.19	37.56	36.32	34.17**
Cholesterol	[mmol/L]	1.997	1.897	1.990	1.865	1.604	1.930	1.660	1.266**
Creatinine	[µmol/L]	57.7	57.6	54.0**	48.4**	64.5	64.2	58.9**	51.7**
Na	[mmol/L]	145.8	145.7	144.2**	143.1**	145.6	144.5	142.5*	128.6**
Ca	[mmol/L]	2.70	2.75	2.86**	2.88**	2.68	2.77	2.76	2.76
K	[mmol/L]	6.77	6.81	7.10	7.52*	6.16	6.13	6.22	6.81
Cl	[mmol/L]	97.2	99.5	97.0	96.1	101.4	101.7	101.1	89.9**
Urinalysis (week 13)									
Volume (mL)		7.68	7.25	7.94	21.70**	7.08	6.81	9.87	11.71
Density (kg/L)		1.0401	1.0299	1.0475	1.0147**	1.0387	1.0358	1.0284	1.0216

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**10**	**30**	**0**	**3**	**10**	**30**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Protein (g/L)		2.777	2.319	3.103	1.820	0.267	0.408	0.732	0.125**
Creatinine (mmol/L)		14.019	11.045	14.697	4.418**	10.354	13.268	7.248	3.691**
Protein*Uvol (mg)		15.04	13.05	16.62	36.65*	1.46	1.74	4.57**	1.41
Creatinine*Uvol (µmol)		79.6	69.2	77.1	84.4	50.3	51.2	52.2	37.7*
Protein/Creatinine (mg/mmol)		189.4	195.8	214.0	430.2*	28.1	32.7	91.4	35.0
pH		6.15	6.25	6.30	6.75**	6.05	6.05	6.25	6.70*
Immuno-Toxicology									
Splenic cell count ($\times 10^6$)		354	268*	312	302	243	202	257	185*
Organ Weights (%)									
Liver	absolute [mg]	18251.7	17959.4	18304.5	17341.9	9559.4	10043.3	10233.6	8156.7**
	relative [% of BW]	3.9242	3.9425	4.0884	4.3430**	3.6498	3.8139	4.0304**	4.1338**
Adrenals	absolute [mg]	57.8	56.5	59.5	68.5*	65.2	64.9	67.7	52.9*
	relative [% of BW]	0.0125	0.0124	0.0133	0.0172**	0.0251	0.0247	0.0267	0.0268
Kidney	absolute [mg]	2837.5	2879.7	2857.2	2677.4	1698.0	1711.3	2024.6	1747.0
	relative [% of BW]	0.6131	0.6329	0.6380	0.6683	0.6488	0.6472	0.7984*	0.8914**
Spleen	absolute [mg]	760.4	757.4	721.3	689.6	551.7	518.2	547.7	365.3**
	relative [% of BW]	0.1640	0.1673	0.1610	0.1729	0.2115	0.1976	0.2155	0.1833*
Thymus	absolute [mg]	477.5	467.8	468.1	505.9	358.2	351.7	339.1	235.5**
	relative [% of BW]	0.1016	0.1022	0.1046	0.1272*	0.1364	0.1338	0.1335	0.1168
Uterus	absolute [mg]	-	-	-	-	1020.1	828.7	796.1	340.1**
	relative [% of BW]	-	-	-	-	0.3918	0.3141	0.3134	0.1705**
Gross Pathology									
Number examined		10	10	10	10	10	10	10	10
Skinny		-	-	-	-	-	-	-	2

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenals								
Hypertrophy zona glomerulosa	-	8	10	10	-	10	10	10
Grade 1	-	4	-	-	-	1	-	-
Grade 2	-	4	6	-	-	8	-	-
Grade 3	-	-	4	9	-	1	9	6
Grade 4	-	-	-	1	-	-	1	4
Vacuolation zona glomerulosa	-	-	-	-	-	-	1	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	1	5
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Liver								
Hypertrophy/ cytoplasmic change	-	-	1	6	-	-	-	-
Grade 1	-	-	1	4	-	-	-	-
Grade 2	-	-	-	2	-	-	-	-
Periportally condensed liver cells	-	-	-	-	-	-	2	10
Grade 1	-	-	-	-	-	-	2	-
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	5
Prominent bile ducts	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Decreased fat deposits	9	10	10	8	9	9	5	1
Grade 1	6	8	4	8	6	7	3	1
Grade 2	3	2	6	-	3	2	2	-
Kidney								
Basophilic tubules	10	8	8	10	3	1	8	10
Grade 1	10	8	7	5	3	1	7	2
Grade 2	-	-	1	5	-	-	1	5
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	3

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Mineralization (cortico-medullary border)	-	-	-	-	3	7	6	10
Grade 1	-	-	-	-	2	7	2	5
Grade 2	-	-	-	-	1	-	1	2
Grade 3	-	-	-	-	-	-	3	2
Tubulopathy of P3 segment	-	-	-	-	-	1	6	1
Grade 1	-	-	-	-	-	1	5	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	1	-
Focal hyperplasia (renal pelvis in transitional epithelium)	4	6	4	6	2	-	1	5
Grade 1	4	6	4	5	2	-	1	3
Grade 2	-	-	-	1	-	-	-	2
Pancreas								
Diffuse atrophy	-	-	-	-	-	-	-	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4
Urinary bladder								
Diffuse hyperplasia	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Focal hyperplasia	-	-	-	1	-	-	-	-
Grade 1	-	-	-	1	-	-	-	-
Pituitary gland								
Hypertrophic cells in pars distalis	5	1	3	5	-	-	-	6
Grade 1	5	1	3	5	-	-	-	6
Mammary glands								
Diffuse atrophy	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Uterus								

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Atrophic myometrial/endometrium	-	-	-	-	-	-	-	10
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 5	-	-	-	-	-	-	-	3
Atrophic cervical epithelium	-	-	-	-	2	2	2	8
Grade 1	-	-	-	-	2	2	1	-
Grade 2	-	-	-	-	-	-	1	1
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	2
Altered superficial epithelium	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	1
Altered cervical epithelium					-	-	-	6
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 5	-	-	-	-	-	-	-	2
Ovaries								
Increase of atretic follicles					3	1	4	8
Grade 1	-	-	-	-	3	1	4	7
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Increase of pale interstitial glands	-	-	-	-	-	1	1	8
Grade 1	-	-	-	-	-	1	1	2
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Increased vessels in corpora lutea	-	-	-	-	-	-	-	1
Enlarged and uniform corpora lutea	-	-	-	-	-	-	-	7
Foamy corpus luteum cells	-	-	-	-	-	-	1	7

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 2	-	-	-	-	-	-	1	1
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	1
Vagina								
Atrophy with mucification	-	-	-	-	1	3	3	9
Grade 1	-	-	-	-	1	3	3	-
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	2
Altered epithelium	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 5	-	-	-	-	-	-	-	1
Mandibular gland								
Diffuse atrophy	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	3
Exorbital lacrimal gland								
Diffuse atrophy	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4
Spleen								
Reduced hematopoiesis (red pulp)	-	1	2	1	5	7	6	-
Grade 1	-	1	2	1	5	6	4	-
Grade 2	-	-	-	-	-	1	1	-
Grade 3	-	-	-	-	-	-	1	-
Mesenteric Lymph Nodes								
Increased sinus histiocytosis/adipocytes	1	-	1	2	1	-	-	7

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36695**

Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30	0	3	10	30
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Grade 1	1	-	1	2	1	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4

- No noteworthy finding BW = Body Weight
Statistical analysis: * p < 0.05. ** p < 0.01
Statistical significance, if any, for:
Body weight and organ weight: Dunnett exact homogeneous test
Clinical pathology:
Blood: ERY, HCT, MCH, MCHC, MCV, CREA, PROT, ALB, Na, Cl: Dunnett exact homogeneous test
Blood: LEUCO, LYM, BASO, MONO, ATYP, GGT, Urine: VOL, Density, pH, PROT-q, CREA: Adjusted U-Test
Blood: ALT, AST, ALP, GLDH, LDH, Urine: PROT*UVOL, CREA*UVOL, PROT/CREA: Dunnett exact heterogeneous test
Blood: CHOL, K, Ca: Dunnet exact homogeneous test after logarithmic transformation
Immuno-toxicology: Mann Whitney or Wilcoxon significance test (Rank Sum Test or One Way ANOVA or Kruskal – Wallis ANOVA)
a At end of dosing period. For controls. Group means are shown. For treated groups. Percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

2.6.7.7.4 ラット 26 週間強制経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (6-Months Daily Administration by Gavage)
Report No.: PH-37792
Location in CTD: 4.2.3.2.9
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Rat/ Wistars (HsdRCCHan:Wist)
Initial age: 7 weeks
Duration of Dosing: 183-189 days
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (by gavage)
Vehicle/Formulation: Ethanol/ Kolliphor HS15® /Tap water (10/40/50)
Special features: -
NOAEL 5 mg/kg (males); 1.5 mg/kg (females)

Study No.: T9082784
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

Repeat-Dose Toxicity - 26-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37792**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 164)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		118000	704000	1980000		349000	992000	1990000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		78.5	141	132		699	661	398
C_{max}	[µg/L]		7610	42500	107000		17000	46500	101000
$C_{max,norm}$	[kg/L]		5.07	8.50	7.12		33.9	31.0	20.2
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		35.2	32.2	48.7		73.2	80.7	74.2
t_{max}	[h]		2.00	4.00	4.00		7.00	1.00	4.00
R_A-AUC	[%]		137.2	337.1	197.5		601.0	332.0	351.9
R_A-C_{max}	[%]		185.9	241.6	211.1		525.1	257.5	311.4

R_A-C_{max} = ratio of C_{max} from Day 164 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 164 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 26-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37792**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 164)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		484	4350	16400		328	999	2140
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.324	0.874	1.10		0.659	0.670	0.431
C_{max}	[µg/L]		30.1	323	1060		19.2	52.7	109
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0202	0.0650	0.0712		0.0386	0.0353	0.0219
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		37.6	20.2	34.8		49.1	64.4	83.4
t_{max}	[h]		2.00	7.00	7.00		1.00	1.00	0.500
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 164)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		147	1460	4990		89.4	264	742
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.0948	0.281	0.321		0.172	0.170	0.143
C_{max}	[µg/L]		11.7	113	341		8.61	21.8	57.3
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00749	0.0218	0.0219		0.0166	0.0140	0.0111
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		20.1	14.1	23.9		18.2	29.8	31.3
t_{max}	[h]		2.00	7.00	4.00		1.00	1.00	1.00
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 164)									
AUC(0-24)	[µg*h/L]		136	577	1380		9.39[a]	47	215
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.0842	0.108	0.0856		0.0175[a]	0.0292	0.0401
C_{max}	[µg/L]		13.9	63.5	121		2.83	6.96	25.1
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00866	0.0118	0.00753		0.00526	0.00432	0.00468
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		8.2	12.5	14.4		n.c.	15.2	14.8
t_{max}	[h]		1.00	2.00	1.00		2.00	0.500	4.00
Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	1
Body Weight (g) (%[b]) Day 183		473.1	-1.3	+1.0	-6.4	271.0	-0.8	-0.6	-4.2
Body Weight Gain (%[b]) Day 1-189		316.0	-14.2	-10.3	-22.3	124.3	-7.2	-5.2	-19.7
Food Consumption (%[b])		-	-	-	-	-	-	-	-
Water Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 26-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37792**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20
Clinical Observations									
Paleness		-	-	-	-	-	-	-	2
Piloerection		-	-	-	-	-	-	1	5
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 178/ Day 179)									
ERY	[T/L]	9.538	9.242	8.936*	8.957*	8.363	8.163	8.284	8.143
HB	[g/L]	160.7	157.3	153.4	158.0	154.3	150.6	149.7	147.4 **
MCH	[pg]	16.83	17.05	17.19	17.64**	18.46	18.46	18.12	18.12
MCHC	[g/l ERY]	293.5	195.1	295.5	299.3*	301.6	300.7	296.1*	294.1**
Serum Chemistry (Day 178/ Day 179)									
TRIGL	[mmol/L]	2.013	1.933	1.862	1.656	1.616	1.551	1.306	1.090*
UREA	[mmol/L]	7.009	7.145	6.961	6.795	6.285	7.533**	6.774	8.015**
Ca	[mmol/L]	2.806	2.892	2.895*	2.904*	2.834	2.937	2.768	2.938
K	[mmol/L]	6.19	6.29	6.52	6.28	5.54	6.18**	6.08*	6.04*
Na	[mmol/L]	146.7	145.8	145.4*	145.5*	145.6	144.6	146.2	145.7
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [b,c] (%)									
Adrenals	absolute [mg]	56.4	+3.0	+12.4*	+20.7**	75.7	+9.5	+7.8	+6.9
	relative [% of BW]	0.0119	+5.0	+11.8*	+27.7**	0.0277	+11.2	+8.7	+12.6*
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 26-Week Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37792**

Daily Dose [mg/kg]	0	1.5	5	15	0	0.5	1.5	5
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20
Histopathology								
Adrenals								
Number examined	20	16	20	20	20	20	20	20
Hypertrophy of zona glomerulosa	-	5	19	20	-	2	9	20
Grade 1	-	5	14	-	-	2	9	17
Grade 2	-	-	4	4	-	-	-	3
Grade 3	-	-	1	16	-	-	-	-
Lacrimal glands								
Number examined	20	20	20	20	20	-	-	20
Diffuse atrophy	-	-	-	2	-	-	-	-
Grade 2	-	-	-	1	-	-	-	-
Grade 3	-	-	-	1	-	-	-	-
Harderization	2	8	7	12	1	-	-	-
Grade 1	1	8	5	6	1	-	-	-
Grade 2	1	-	2	5	-	-	-	-
Grade 3	-	-	-	1	-	-	-	-
Mononuclear cell infiltrates	2	8	7	10	-	-	-	2
Grade 1	2	8	7	7	-	-	-	2
Grade 2	-	-	-	3	-	-	-	-

- No noteworthy finding BW = Body Weight
Statistical analysis: * p < 0.05, ** p < 0.01
Body Weight, Clinical Pathology, Blood: ERY, HB, MCH, TRIGL, UREA, Na and Organ weight Dunnett exact homogeneous Test
Clinical Pathology, Blood: K, Ca logarithmic transformation and Dunnett exact homogenous test

a Calculated by the data from 0 to 7 hours after dosing (The plasma concentration at 24 hours after dosing was not calculated.

b At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute or relative organ weights

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間強制経口投与毒性試験

Report Title:	BAY 94-8862; Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (4 Weeks Daily Administration by Gavage with 2 Weeks Recovery Period)
Report No.:	PH-36393
Location in CTD:	4.2.3.2.10
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Beagle dogs	Study No.:	T6079677
Initial age:	24-27 weeks	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	4 weeks	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	2 weeks		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	PEG 400		
Special features:	-		
NOAEL	5 mg/kg		

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36393**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**
	Sex	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
Toxicokinetics (Day 25)					
No. of Animals/Time Point		3/3	3/3	3/3	3/3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		3868	19108	164713
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		2.58	3.82	11.0
C_{max}	[µg/L]		1265	4637	22144
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.844	0.927	1.48
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		0.154	0.134	2.58
t_{max}	[h]		0.794	1.00	1.59
R_AAUC	[%]		117	183	167
R_AC_{max}	[%]		89.9	115	106

R_AC_{max} = ratio of C_{max} from Day 25 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 25 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36393**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**1.5**	**5**	**15**
Sex		**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group		3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Rec. Group		2			2	2			2
Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (kg) (%[a])		9.6	+2	-1	-3	9.1	-5	0	-11
Body Weight gain (kg) (%[a])		1.1	-9	-27	-55	1.1	-27	0	-82
Food Consumption, reduced		-	-	-	-	-	-	-	P
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Reflexes		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Temperature		-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure		-	-	-	-	-	-	-	-
Nutritional State		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Plasma Chemistry (week 2)									
AST	[U/l]	35.7	30.8	31.7	149.3	31.6	40.3	41.0	32.7
ALT	[U/l]	46.3	43.4	33.1	117.1	38.9	49.4	44.8	31.9
LDH	[U/l]	37	34	42	74	37	57	59	36
GLDH	[U/l]	8.6	4.1	5.4	10.2	5.0	10.7	5.8	5.7
Urea	[nmol/l]	5.03	4.59	4.79	5.06	3.96	4.78	5.50	7.81
T4	[nmol/l]	21	17	16	16	26	17	20	12
Serum Chemistry (week 2)									
Na	[mmol/l]	145	144	142	140	146	144	143	135
K	[mmol/l]	5.0	5.0	4.8	5.8	5.1	5.4	5.5	5.9

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36393**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**1.5**	**5**	**15**
Sex		**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group		3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Rec. Group		2			2	2			2
Plasma Chemistry (week 4)									
AST	[U/l]	43.9	30.7	30.0	32.1	32.4	36.1	34.9	23.4
ALT	[U/l]	49.0	41.7	31.0	22.6	33.6	45.5	47.7	23.6
GLDH	[U/l]	7.0	5.1	5.3	5.0	5.3	8.5	6.3	5.0
LDH	[U/l]	63	41	49	34	50	39	38	28
Urea	[nmol/l]	5.24	5.10	5.30	4.84	4.05	4.11	5.00	8.40 [e]
T4	[nmol/l]	19	17	18	13	26	17	24	13
Serum Chemistry (week 4)									
Na	[mmol/l]	145	144	142	139	145	145	144	137
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Homogenized Liver Tissue									
ECOD	[nmol/g*min]	16.8	22.7	21.6	35.1	26.4	20.6	28.4	40.7
EROD	[nmol/g*min]	0.83	1.16	1.13	1.45	1.30	0.91	1.31	1.64
Organ weights [b]									
Adrenals	absolute [g]	1.123	-2.9	+15.5	+6.0	1.170	+12.6	+7.1	+29.7
	relative [% of BW]	0.0115	-1.7	+17.4	+9.6	0.0129	+17.8	+4.7	+48.8
Pancreas	absolute [g]	23.3	+23.2	-15.5	+28.8	20.0	+6.5	+41.5	+38.5
	relative [% of BW]	0.24	+25	-16.7	+33.3	0.22	+9.1	+36.4	+63.6
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36393**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**1.5**	**5**	**15**
Sex		**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group		3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Rec. Group		2			2	2			2
Histopathology									
Number examined		3	3	3	3	3	3	3	3
Adrenals									
Eosinophilic change of glomerulosa cells									
very slight		-	-	2	1	-	-	1	-
slight		-	-	-	2	-	-	2	-
moderate		-	-	-	-	-	-	-	3
Postdose Evaluation[c]									
Number Evaluated		2			2	2			2
Food Consumption: reduced		-			-	-			P
Organ weights[b]									
Adrenals	absolute [g]	1.300			+7.3	1.245			+32.9
	relative [% of BW]	0.0123			+8.9	0.0135			+37.8
Pancreas	absolute [g]	30.0			+30	20.5			+36.6
	relative [% of BW]	0.28			+32.1	0.22			+45.5
Histopathology									
Adrenals									
Eosinophilic change of glomerulosa cells									
very slight		-			2	-			-
slight		-			-	-			2

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36393**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**1.5**	**5**	**15**	**0**	**1.5**	**5**	**15**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group	3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Rec. Group	2			2	2			2

- No noteworthy finding P: Present BW = Body Weight

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate % difference for the absolute or relative organ weights

c Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間強制経口投与毒性試験

Report Title:	BAY 94-8862; Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (13 Weeks Daily Administration by Gavage)
Report No.:	PH-36687
Location in CTD:	4.2.3.2.11
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Beagle dogs	Study No.:	T6081467
Initial age:	21-24 weeks	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	13 weeks	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	-		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	PEG 400		
Special features:	-		
NOAEL	10 mg/kg		

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**
	Sex	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 87)					
No. of Animals/Time Point		4/4	4/4	4/4	4/4
AUC(0-24)	[µg·h/L]		4562	17591	87738
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		4.56	5.86	8.77
C_{max}	[µg/L]		1100	3409	15847
$C_{max,norm}$	[kg/L]		1.10	1.14	1.58
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		0.305	0.476	0.969
t_{max}	[h]		0.841	1.09	1.00
R_AAUC	[%]		n.c.	194	170
R_AC_{max}	[%]		131	103	116

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**
	Sex	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 87)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		1504	3468	13517
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		1.51	1.16	1.36
C_{max}	[µg/L]		165	367	1179
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.165	0.123	0.119
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		1.91	3.14	6.59
t_{max}	[h]		3.03	3.55	4.85
R_AAUC	[%]		136	167	139
R_AC_{max}	[%]		96.4	105	85.3
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 87)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		4461	15703	53858
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		4.29	5.05	5.18
C_{max}	[µg/L]		260	928	2698
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.250	0.298	0.259
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		42.8	51.7	68.1
t_{max}	[h]		5.20	4.99	5.20
R_AAUC	[%]		152	179	175
R_AC_{max}	[%]		120	157	127
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 87)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		182	653	2455
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.17	0.203	0.229
C_{max}	[µg/L]		9.83	44.1	155
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.009	0.014	0.015
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		65.4	66.9	77.3
t_{max}	[h]		3.41	2.00	0.71
R_AAUC	[%]		136	151	159
R_AC_{max}	[%]		129	182	179

R_AC_{max} = ratio of C_{max} from Day 87 to Day 1, R_AAUC = ratio of AUC(0-24) from Day 87 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**1**	**3**	**10**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		4	4	4	4	4	4	4	4
Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (kg) (%[a])		9.4	+3	+5	-2	9.3	-2	-3	-8
Food Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Reflexes		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Temperature		-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-
Nutritional State		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry (Day 86)		-	-	-	-	-	-	-	-
Na	[mmol/L]	144.0	143.0	142.0	139.8	144.0	144.3	141.8	141.0
K	[mmol/L]	4.5	4.58	4.55	4.78	4.3	4.3	4.5	4.75
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Homogenized Liver Tissue									
ECOD	[nmol/g*min]	16.4	17.6	23.4	22.7	20.9	25.6	24.4	36.8
ALD		14.6	11.9	14.2	10.5	-	-	-	-
EH		1817	1460	1667	1318	-	-	-	-
GS-T		79	80	81	54	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-36687**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**1**	**3**	**10**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Organ weights[b]									
Adrenals	absolute [g]	1.347	-3.6	+1.7	+34	1.403	+7.5	+34.7	+43.5
	relative [%of BW]	0.0142	-7.0	-2.8	+38.7	0.0152	+9.2	+35.5	+57.9
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology									
Number examined		4	4	4	4	4	4	4	4
Adrenals									
Increased with of zona arcuata									
Grade 2		-	-	-	2	-	-	-	1
Grade 3		-	-	-	2	-	-	-	3

- No noteworthy finding BW = Body Weight

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute or relative organ weights

2.6.7.7.7 イヌ 39 週間強制経口投与毒性試験

Report Title: BAY 94-8862-Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (39-Weeks Daily Administration by Gavage)
Report No.: PH-37743
Location in CTD: 4.2.3.2.12
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Beagle dog
Initial age: 32-38 weeks
Duration of Dosing: 39 weeks
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: PEG 400; 2 mL/kg b.w.
Special features: -
NOAEL 0.5 mg/kg in males, 5 mg/kg in females

Study No.: T2083353
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

Repeat-Dose Toxicity - 39-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37743**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Week 39)					
No. of Animals/Time Point			4/4	4/4	4/4
AUC(0-24)	[µg·h/L]		2110[a]	9910	59500
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]		4.22[a]	6.61	11.9
C_{max}	[µg/L]		560	2180	8350
$C_{max,norm}$	[kg/L]		1.12	1.45	1.67
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		0.1[a]	0.2	1.9
t_{max}	[h]		0.771	0.841	1.09
R_AAUC	[%]		137	170	199
R_AC_{max}	[%]		108	105	123

R_AC_{max} = ratio of C_{max} from Week 39 to Day 1, R_AAUC = ratio of AUC(0-24) from Week 39 to Day 1

Repeat-Dose Toxicity - 39-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37743**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M+F**	**M+F**	**M+F**	**M+F**
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Week 39)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		516[b]	2150	11500
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		1.04[b]	1.44	2.30
C_{max}	[µg/L]		60.7	232	890
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.122	0.155	0.179
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		2.3[b]	2.1	15.7
t_{max}	[h]		2.83	3.87	4.77
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Week 39)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		2770	9590	41600
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		5.33	6.16	8.03
C_{max}	[µg/L]		168	578	2040
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.324	0.372	0.394
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		38.2	40.3	72.3
t_{max}	[h]		4.93	6.09	7.61
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Week 39)					
AUC(0-24)	[µg*h/L]		121	404	1330
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg*h/L]		0.224	0.251	0.248
C_{max}	[µg/L]		6.58	20.8	76.7
$C_{max,,norm}$	[kg/L]		0.012	0.013	0.014
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		59.8	74.8	91.9
t_{max}	[h]		4.93	6.49	10.8

Repeat-Dose Toxicity - 39-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37743**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**0.5**	**1.5**	**5**	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		4	4	4	4	4	4	4	4
Noteworthy Findings									
Died/Sacrificed Moribund		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (kg) (%[c])		12.2	+3	-9	+9	11.8	+15	+24	+3
Food Consumption: reduced		-	-	-	-	-	P	P	P
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Reflexes		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Temperature		-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry (Day 268)									
LDH	[U/l]	34.0	94.3	24.3	30.0	28.0	30.8	38.8	60.3
Bilirubin	[umol/l]	0.50	0.65	0.75	0.88	0.35	0.60	0.53	0.55
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)[d]									
Adrenal	absolute [g]	1.368	-16.7	+15.9	+33.0*	2.075	-4.4	-7.8	+9.2
	relative [% of BW]	0.0114	-18	+16	+30	0.0181	-12	-15	+8
Prostate	absolute [g]	10.85	-14.5	-34.1	-32.4	-	-	-	-
	relative [% of BW]	0.0886	-15	-33	-33	-	-	-	-
Gross Pathology									
Number examined		4	4	4	4	4	4	4	4
Prostate		4	4	4	4	-	-	-	-
Diminished in size		-	-	1	2				

Repeat-Dose Toxicity - 39-Week Toxicity Study in Dogs **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37743**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**	**0**	**0.5**	**1.5**	**5**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Histopathology								
Number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Adrenal glands								
Hyperplasia of zona arcuata/reduced width of zona fasciculate								
Grade 1	-	2	2	-	-	2	-	-
Grade 2	-	-	2	-	-	1	1	-
Grade 3	-	-	-	3	-	-	3	1
Grade 4	-	-	-	1	-	-	-	2
Grade 5	-	-	-	-	-	-	-	1

- No noteworthy finding P: Present BW = Body Weight

Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

a Calculated by the data from 0 to 17.6 hours after dosing

b Calculated by the data from 0 to 20.6 hours after dosing

c At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown

d Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute or relative organ weights

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	Evaluation of BAY 94-8862 in a bacterial reverse mutation study using Salmonella typhimurium (Ames-Test)
Report No.:	A44902
Location in CTD:	4.2.3.3.1.1
Test Article:	Finerenone

Test for Induction of:	Point mutations	Study No.:	TOXT5079649
Strains:	S. typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	GLP Compliance:	Yes
No. of Independent Assays:	≥ 2	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Cultures:	3		
No. of Cells Analyzed/Culture:	> 10^8		
Metabolizing System:	Aroclor 1254-induced male rat liver S9		
Vehicle for test compound:	DMSO		
Vehicle for Positive Controls:	Phosphate buffer, dimethyl sulfoxide (DMSO)		
Treatment:	Plate incorporation and pre-incubation		
Cytotoxic Effects:	None		
Genotoxic Effects	None		

Genotoxicity *in vitro* - Salmonella microsome assay **Test Article: Finerenone** **Report No.: A44902**

Without Activation	Test Article	Concentration [µg/plate]	Revertant Colony Counts (Mean Values) TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Plate Incorporation	DMSO	50 µL	18 ± 2	119 ± 6	17 ± 2	8 ± 1	230 ± 16
	Phosphate buffer	50 µL	17 ± 1	124 ± 3	17 ± 1	9 ± 1	231 ± 7
	BAY 94-8862	100	16 ± 1	110 ± 6	17 ± 3	8 ± 1	217 ± 22
	BAY 94-8862	250	17 ± 2	116 ± 2	17 ± 3	8 ± 2	226 ± 2
	BAY 94-8862	500	15 ± 1	109 ± 3	18 ± 1	7 ± 1	200 ± 7
	BAY 94-8862	1000	18 ± 1	123 ± 7	16 ± 2	9 ± 1	183 ± 27
	BAY 94-8862	2500	15 ± 1	128 ± 7	18 ± 1	8 ± 1	232 ± 32
	BAY 94-8862	5000	12 ± 3 PB	121 ± 16 P	15 ± 1 P	9 ± 2 P	141 ± 26 P
	Mitomycin C	0.2	-	-	-	-	480 ± 12
	4-NPDA	10	-	-	-	68 ± 5	-
	2-NF	10	739 ± 3	-	-	-	-
	Sodium azide	5	-	681 ± 32	500 ± 36	-	-
Pre-Incubation	DMSO	50 µL	17 ± 1	97 ± 4	16 ± 1	8 ± 2	202 ± 31
	Phosphate buffer	50 µL	17 ± 2	106 ± 5	18 ± 1	7 ± 1	267 ± 11
	BAY 94-8862	100	18 ± 1	89 ± 3	14 ± 1	7 ± 1	200 ± 27
	BAY 94-8862	250	15 ± 1	106 ± 4	13 ± 2	7 ± 0	184 ± 12
	BAY 94-8862	500	16 ± 0	86 ± 8	15 ± 1	5 ± 1	146 ± 14
	BAY 94-8862	1000	15 ± 1 P	90 ± 6 P	12 ± 1 P	6 ± 1 P	160 ± 19 P
	BAY 94-8862	2500	12 ± 1 P	86 ± 17 P	11 ± 1 P	4 ± 2 P	162 ± 11 P
	BAY 94-8862	5000	14 ± 2 P	105 ± 9 P	13 ± 3 P	3 ± 1 PB	171 ± 27 P
	Cumene	50	-	-	-	-	357 ± 24
	Mitomycin C	0.2	-	-	-	-	901 ± 37
	4-NPDA	10	-	-	-	63 ± 5	-
	2-NF	10	818 ± 41	-	-	-	-
	Sodium azide	5	-	661 ± 97	616 ± 18	-	-

B = Background lawn reduced P = Precipitates

Genotoxicity *in vitro* - Salmonella microsome assay **Test Article: Finereneone** **Report No.: A44902**

With Activation	Test Article	Concentration [µg/plate]	Revertant Colony Counts (Mean Values) TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
Plate Incorporation	DMSO	50 µL	38 ± 0	100 ± 6	15 ± 2	12 ± 1	248 ± 14
	Phosphate buffer	50 µL	39 ± 3	112 ± 5	14 ± 2	11 ± 2	281 ± 10
	BAY 94-8862	100	34 ± 1	107 ± 4	12 ± 1	13 ± 2	277 ± 13
	BAY 94-8862	250	38 ± 1	110 ± 2	15 ± 1	11 ± 3	251 ± 14
	BAY 94-8862	500	39 ± 2	109 ± 1	17 ± 2	11 ± 1	264 ± 11
	BAY 94-8862	1000	35 ± 3	103 ± 18	15 ± 1	9 ± 1	256 ± 23
	BAY 94-8862	2500	34 ± 5	103 ± 13	15 ± 3	7 ± 1	275 ± 3
	BAY 94-8862	5000	37 ± 4 P	118 ± 2 P	15 ± 1 P	7 ± 2 P	255 ± 13 P
	2-AA	2.5	460 ± 38	1094 ± 57	172 ± 20	98 ± 12	-
	2-AA	10	-	-	-	-	837 ± 100
	Benzo[a]pyrene	2.5	219 ± 6	648 ± 44	-	-	-
	CP	400	-	-	312 ± 11	-	-
Pre-Incubation	DMSO	50 µL	38 ± 3	104 ± 6	16 ± 1	17 ± 2	256 ± 43
	Phosphate buffer	50 µL	41 ± 1	113 ± 4	19 ± 2	17 ± 2	277 ± 2
	BAY 94-8862	100	39 ± 4	105 ± 11	15 ± 5	17 ± 2	264 ± 3
	BAY 94-8862	250	41 ± 3	97 ± 8	16 ± 1	17 ± 3	243 ± 19
	BAY 94-8862	500	39 ± 4	105 ± 2	16 ± 2	16 ± 4	218 ± 22
	BAY 94-8862	1000	35 ± 2	111 ± 11	15 ± 5	15 ± 1	230 ± 35
	BAY 94-8862	2500	37 ± 5 P	117 ± 7 P	17 ± 4 P	13 ± 2 P	266 ± 11 P
	BAY 94-8862	5000	37 ± 4 P	112 ± 5 P	13 ± 4 P	10 ± 2 PB	258 ± 73 P
	2-AA	2.5	200 ± 13	388 ± 11	80 ± 4	-	-
	2-AA	5	-	-	-	65 ± 11	-
	2-AA	10	-	-	-	-	518 ± 20
	Benzo[a]pyrene	2.5	160 ± 10	-	-	-	-
	CP	400	-	-	533 ± 23	-	-
	DMNA	5.0µL	-	1063 ± 56	-	-	-

B = Background lawn reduced P = Precipitates

2.6.7.8.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験

Report Title:	BAY 94-8862. *In Vitro* Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 Cells
Report No.	PH-35761
Location in CTD:	4.2.3.3.1.2
Test Article:	Finerenone

Test for Induction of:	Chromosome Aberrations	Study No.:	T4079314
Strains:	Chinese hamster V79 cells	GLP Compliance:	yes
No. of Independent Assays:	2	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Cultures:	2		
No. of Cells Analyzed/Culture:	100		
Metabolizing System:	S9, 40%, rat, Aroclor 1254		
Vehicle for test compound:	DMSO		
Vehicle for Positive Controls:	Hanks balanced salt solution		
Treatment:	4 hours and 18 hours		
Cytotoxic Effects:	4 hours treatment without S9 mix at 220µg/ml and above 4 hours treatment with S9 mix at 160µg/ml and above 18 hours treatment at 120µg/ml and above		
Rational for Selection of Concentrations:	Cytotoxicity >50%		
Genotoxic Effects:	none		

Genotoxicity *in vitro* - Cytogenetics *in vitro* assay **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-35761**

Test Article [µg/ml]	Concentration [µg/ml]	Metabolic Activation	Treatment Time/ Time of Harvest [h]	Metaphases with Aberrations excl. Gaps [%]
Solvent Control	DMSO	-	4/18	2.0
Finerenone	55	-	4/18	2.0
Finerenone	110	-	4/18	3.0
Finerenone	220	-	4/18	4.0
Mitomycin C	0.1	-	4/18	47.0**
Solvent Control	DMSO	-	4/30	3.5
Finerenone	220	-	4/30	2.0
Solvent Control	DMSO	+	4/18	0.5
Finerenone	80	+	4/18	3.5*1
Finerenone	160	+	4/18	3.5*1
Finerenone	350	+	4/18	4.0*1
Cyclophosphamide	2	+	4/18	55.5**
Solvent Control	DMSO	+	4/30	1.5
Finerenone	350	+	4/30	3.0
Solvent Control	DMSO	-	18/18	4.5
Finerenone	40	-	18/18	0.5
Finerenone	80	-	18/18	4.5
Finerenone	120	-	18/18	3.5
Mitomycin C	0.03	-	18/18	41.0**

One-sided chi² test * - $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 1: not considered relevant

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 マウスを用いる *in vivo* 小核試験

Report Title :	BAY 94-8862. Micronucleus Test on the Male Mouse
Report No:	PH-35767
Location in CTD:	4.2.3.3.2.1
Test Article:	Finerenone

Test for Induction of:	bone marrow micronuclei	Study No.:	T2079330
Treatment schedule:	2-times, 24 h interval	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain/Sex:	mice/NMRI/male	Date of Dosing:	[redacted] 20[redacted]
Age:	9 weeks		
Method of Administration:	intraperitoneal		
Sampling time:	24 hours after 2nd administration		
Cells Evaluated:	Polychromatic erythrocytes		
No of Cells Analyzed /Animal:	2000 polychromatic erythrocytes		
Vehicle/Formulation:	0.5% Cremophor		
Toxic/Cytotoxic Effects	symptoms of toxicity starting at 250 mg/kg/strongly altered ration of NCE/PCE		
Genotoxic Effects:	none		
Evidence of Exposure:	symptoms of toxicity starting at 250 mg/kg/strongly altered ration of NCE/PCE		

Genotoxicity *in vivo* - Micronucleus test **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-35767**

Test Article	Dose [mg/kg]	Number of Evaluated PCE	Mean NCE / 2000 PCE			Mean MN/NCE [%]			Mean MN/PCE [%]		
Vehicle	0	10000	2651	±	611	1.5	±	1.0	3.6	±	1.1
BAY 94-8862	250	10000	8048	±	3599	1.5	±	0.8	3.4	±	1.3
BAY 94-8862	500	10000	7423	±	2386	1.6	±	1.4	3.4	±	1.3
BAY 94-8862	1000	10000	11427*	±	5090	1.9	±	1.0	4.8	±	3.7
Cyclophosphamide	20	10000	3286	±	702	2.2	±	0.9	26.6*	±	11.1

*p< 0.05, **p< 0.01 in non-parametric Wilcoxon rank test

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 マウス 2 年間がん原性試験

Report Title: BAY 94-8862: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Mouse
Report No.: R-13339
Location in CTD: 4.2.3.4.1.1
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Mice/Crl:CD1(ICR) BR
Initial age: 7 to 8 weeks
Duration of Dosing: 729 - 742 days
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (by gavage)
Vehicle/Formulation: Aqueous 0.5% Tylose® and Sterile physiological saline (0.9% NaCl)
Special features: -
Basis for High Dose Selection: Dose levels of 30 mg/kg/day in male mice and 7.5 mg/kg/day in female mice were selected because these dose levels were expected to result in a 25-fold margin of exposure compared to the exposure at the maximum human recommended dosed (MRHD) in human subjects with normal renal function. These doses also sufficiently covered the exposure to the human major metabolites.

Study No.: T102254-4
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted] 20[redacted]

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**1**	**3**	**10**	**30**	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number of Animals Satellite Group	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
Summary on Exposure to finerenone (Day 365)											
No. of Animals/Time Point	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24) [µg·h/L]			177000	519000	1190000	1830000			190000	661000	1380000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [kg·h/L]			177	173	119	61.0			254	264	185
C_{max} [µg/L]			13500	34100	97700	135000			12500	34800	87700

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]		0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex		**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
$C_{max,norm}$	[kg/L]			13.5	11.4	9.77	4.49			16.7	13.9	11.7
t_{max}	[h]			0.500	1.00	1.00	0.500			2.00	2.00	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			28.8	36.2	24.0	27.1			46.5	58.2	46.1
R_A-AUC (0-24)	[%]			161.8	144.6	110.3	94.4			203.6	197.3	132.2
R_A-C_{max}	[%]			155.4	140.0	123.3	92.3			189.8	160.5	137.8
Summary on Exposure to BAY 1040818 (M-1) (Day 365)												
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]			734	2150	5370	10200			359	1200	2910
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]			0.738	0.719	0.540	0.343			0.481	0.481	0.390
C_{max}	[µg/L]			81.5	184	548	1280			32.5	122	270
$C_{max,norm}$	[kg/L]			0.0820	0.0617	0.0551	0.0428			0.0436	0.0490	0.0361
t_{max}	[h]			0.500	0.500	0.500	0.500			0.500	0.500	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			20.9	27.9	15.9	11.1			31.6	25.7	29.4
R_A-AUC(0-24)	[%]			175.9	159.7	130.0	113.8			189.5	187.2	124.3
R_A-C_{max}	[%]			163.6	89.9	129.8	112.1			156.2	215.1	162.1
Summary on Exposure to BAY 1088089 (M-2) (Day 365)												
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]			71.3	258	793	2820			60.5	230	633
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]			0.0688	0.0829	0.0765	0.0906			0.0778	0.0886	0.0814
C_{max}	[µg/L]			7.89	19.5	103	587			9.47	26.4	73.3
$C_{max,norm}$	[kg/L]			0.00760	0.00628	0.00998	0.0189			0.0122	0.0102	0.00942
t_{max}	[h]			0.500	2.00	0.500	0.500			0.500	0.500	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			21.7	29.2	10.2	2.7			16.8	23.2	15.3
R_A-AUC	[%]			128.8	129.4	115.0	103.0			349.2	191.8	144.8
R_A-C_{max}	[%]			90.2	55.8	116.3	89.4			195.1	185.2	163.7

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Summary on Exposure to BAY 1088090 (M-3) (Day 365)											
No. of Animals/Time Point	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
$AUC_{(}0\text{-}24)$ [µg·h/L]			89.3	368	1060	3240			45.3	183	440
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [kg·h/L]			0.0831	0.114	0.0985	0.101			0.0562	0.0681	0.0546
C_{max} [µg/L]			7.48	33.7	85.0	511			6.29	13.5	37.4
$C_{max,norm}$ [kg/L]			0.00696	0.0105	0.00792	0.0159			0.00781	0.00502	0.00464
t_{max} [h]			1.00	2.00	1.00	2.00			0.500	0.500	0.500
$C_{(24)}/C_{max}$ [%]			23.8	20.7	13.9	3.5			19.9	27.6	22.6
R_A-AUC [%]			103.5	118.4	89.3	97.0			346.4	223.0	184.8
R_A-C_{max} [%]			63.0	88.6	62.2	81.1			264.8	118.8	170.1
R_A-C_{max} = ratio of Cmax from Day 365 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 365 to Day 1											
Died/Sacrificed Moribund	22	19	18	19	21	20	36	31	29	34	34
Number of Animals at Terminal Sacrifice	38	41	42	41	39	40	24	29	31	26	26
Survival to Terminal Sacrifice (%)	63	68	70	68	65	67	40	48	52	43	43
Died/Sacrificed Moribund (Satellites)	2	2	1	1	0	0	4	1	5	0	1
Number of Animals at Terminal Sacrifice	40	40	41	41	42	42	38	41	37	42	41
Survival to Terminal Sacrifice (%)	95	95	98	98	100	100	90	98	88	100	98
Noteworthy Findings											
Body Weight Gain (g)											
Day 1- Day 92[a]	6.6	7.4	6.2	6.5	6.5	4.8***	4.8	4.4	4.8	5.1	4.2
Day 1- Day 729	11.2	10.7	10.4	11.1	10.3	9.3*	7.6	10.1*	9.8	10.8**	8.3
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]		0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex		M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mass Observations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 148)												
Mean platelet volume	[fL]	6.8	6.4	6.5	6.4*	6.5	6.1***	6.3	6.3	6.1	5.8*	5.7*
Platelet crit	[%]	1.03	0.98	0.90	0.95	0.91	0.81**	0.87	0.88	0.78	0.77	0.76
Platelet distribution width	[%]	56.9	54.5	56.9	56.2	55.9	54.2*	50.8	52.4	50.6	49.7	50.1
Serum Chemistry (Day 148)												
Chloride	[mmol/L]	108	107	108	109	110	110***	109	110	110	110	110
Glucose	[mmol/L]	10.6	11.6	11.3	11.3	11.1	12.8**	9.7	10.3	9.7	9.9	9.2
Sodium	[mmol/L][a]	150	150	150	152*	153**	151	149	148	149	148	148
Serum Chemistry (Day 364)												
Albumin: Globulin Ratio[a]		1.5	1.6	1.5	1.8*	1.6	1.7	1.8	2.0	2.0	1.8	2.0
Creatinine	[µmol/L][a]	10	10	8	7*	6**	5***	9	10	9	8	9
Globulin	[g/L]	22	21	21	19**	21	19*	19	19	18	20	18
Glucose	[mmol/L]	11.3	11.6	11.1	11.2	10.8	13.6**	11.2	11.1	12.2	11.0	11.1
Urea	[mmol/L][a]	7.2	6.9	6.2	6.0	7.1	6.0*	6.2	5.7	5.9	7.0	5.8
Organ Weights (%)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology												
Number examined		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Testis												
Pale area		-	-	-	2	-	6	NA	NA	NA	NA	NA
Large		-	-	-	2	1	1	NA	NA	NA	NA	NA

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**1**	**3**	**10**	**30**	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histopathology											
Number of Animals with Neoplastic Findings											
Noteworthy Findings:											
Testis											
Number examined	60	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
Leydig cell adenoma	2	1	1	3	0	9	NA	NA	NA	NA	NA
Other Findings:											
Abdominal cavity											
Number examined	-	1	-	-	1	-	2	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Adipose, brown, interscapular											
Number examined	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Adipose, white											
Number examined	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Adrenal											
Number examined	59	58	60	59	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign phaeochromocytoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
B-Cortical adenoma	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
B-Subcapsular cell adenoma, mixed type	2	6	4	2	2	1	-	-	1	-	-
B-Subcapsular cell adenoma, type A	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B-Subcapsular cell adenoma, type B	2	2	1	3	1	2	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	3	2	4	-	2	4	6	3	2	10	5

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Aorta											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58
F-Haemolymphoreticular tumor	2	1	5	1	2	3	7	4	4	11	5
I-Locally invasive tumor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Bone, Other											
Number examined	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
M-Osteosarcoma	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brain											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60
B-Hemangioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	2	1	2	3	1	-	1	2	3
I-Locally invasive tumor	-	1	2	-	-	-	1	1	1	1	-
M-Malignant meningioma	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1
M-Malignant oligodendroglioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Caecum											
Number examined	58	59	59	58	60	59	59	60	59	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	1	4	1	-	1	5	1	1	8	3
Colon											
Number examined	59	59	59	58	60	60	59	59	58	60	59
F-Haemolymphoreticular tumor	-	1	3	1	-	2	3	1	1	7	3
Connective tissue											
Number examined	1	-	1	1	1	-	2	2	1	9	2
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	-	-	-	-	2	1	1	4	1
M-Haemangiosarcoma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Liposarcoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
M-Sarcoma nos	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Duodenum											
Number examined	59	59	59	59	60	59	60	60	58	59	60
B-Leiomyoma	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	2	1	-	1	-	4	1	-	5	-
I-Locally invasive tumor	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Ear											
Number examined	2	2	5	2	-	2	1	2	-	2	2
B-Fibroma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
M-Sarcoma, histiocytic	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epididymis											
Number examined	60	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	4	-	2	4	NA	NA	NA	NA	NA
Esophagus											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	2	-	2	-	1	1	2	-	2	1	1
Eye											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	1	-	2	3	1	2	3	3	1
Femur and Marrow											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	3	1	3	4	2	2	4	1	4	8	7
M-Haemangiosarcoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
N-Metastatic tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
Gall Bladder											
Number examined	57	57	58	57	59	58	59	59	58	59	57
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	2	-	1	3	4	4	2	11	5

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
GALT/ Peyer's Patch											
Number examined	-	3	-	1	-	-	-	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Haemolymphoreticular System											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
M-Granulocytic leukaemia	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
M-Histiocytic sarcoma	-	1	-	-	-	-	2	1	2	-	3
M-Lymphocytic leukaemia	1	1	-	-	1	-	-	-	2	2	3
M-Malignant lymphoma nos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
M-Malignant lymphoma-lymphoblastic	1	-	2	-	-	1	-	-	1	1	-
M-Malignant lymphoma-lymphocytic	3	1	2	2	6	2	2	2	4	5	2
M-Malignant lymphoma-plasmacytic	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
M-Malignant lymphoma-pleomorphic	3	3	4	3	-	2	5	5	2	10	4
Harderian Gland											
Number examined	57	59	55	54	55	58	54	50	56	58	59
B-Adenoma	7	7	10	3	6	3	3	3	3	2	3
F-Haemolymphoreticular tumor	2	2	3	2	1	2	3	1	1	6	5
M-Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Heart											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	3	2	4	2	2	3	7	6	7	10	4
I-Locally invasive tumor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Ileum											
Number examined	59	59	59	58	60	60	60	59	58	59	58
F-Haemolymphoreticular tumor	2	-	2	-	1	-	2	1	1	4	2
M-Adenocarcinoma	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jejunum											
Number examined	59	58	59	59	60	60	59	60	58	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	2	3	-	-	-	1	2	-	5	1
Kidney											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Adenoma	1	1	1	1	-	2	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	3	3	6	4	4	4	7	5	7	12	10
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
M-Carcinoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
N-Metastatic tumor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lacrimal Gland											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	2	1	3	4	2	3	2	8	4
Larynx											
Number examined	59	60	60	60	58	59	60	59	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	3	2	2	2	2	2	1	6	1
Liver											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Haemangioma	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
B-Hepatocellular adenoma	6	6	6	9	8	3	1	2	2	-	1
F-Haemolymphoreticular tumor	4	4	6	1	2	4	5	5	5	13	9
M-Haemangiosarcoma	2	-	1	2	-	-	2	-	-	-	1
M-Hepatocellular carcinoma	-	2	1	2	4	1	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
N-Metastatic tumor	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Lung											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Bronchiolo-alveolar adenoma	10	6	11	14	8	9	2	5	5	8	2
F-Haemolymphoreticular tumor	5	3	6	3	3	4	6	6	7	14	9
M-Bronchiolo-alveolar carcinoma	6	5	2	4	7	5	2	3	2	1	4
N-Metastatic tumor	-	1	-	-	1	-	1	3	1	1	1
Lymph Node											
Number examined	1	-	2	-	1	1	1	2	1	4	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	2	-	1	1	1	2	1	4	-
Lymph Node, Axillary											
Number examined	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
Lymph Node, Bronchial											
Number examined	-	-	1	-	-	-	-	1	3	1	1
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	1	-	-	-	-	1	1	1	1
Lymph Node, Iliac											
Number examined	54	53	55	55	52	57	54	58	56	56	56
F-Haemolymphoreticular tumor	4	3	4	4	5	4	8	5	7	14	10
Lymph Node, Inguinal											
Number examined	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1
Lymph Node, Mandibular											
Number examined	59	60	60	59	59	60	60	60	59	59	59
F-Haemolymphoreticular tumor	2	1	3	3	4	2	4	1	7	12	6

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymph Node, Mesenteric											
Number examined	59	56	57	56	60	58	59	58	60	60	59
B-Haemangioma	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	4	4	8	1	3	1	8	3	7	13	9
Lymph Node, Renal											
Number examined	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Mammary Gland											
Number examined	7	9	17	18	17	15	56	59	55	58	55
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3	-
M-Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	-	3	3	1	4	1
Mandibular Salivary Gland											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	3	1	3	4	4	3	2	6	7
M-Sarcoma nos	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Mesentery											
Number examined	53	55	54	56	57	57	52	55	54	54	51
F-Haemolymphoreticular tumor	2	2	4	1	2	3	8	5	5	15	6
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
Muscle, Quadriceps											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	3	-	2	3	-	2	2	3	4
Nasal Cavity											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	1	1	-	2	1	1	1	3	3	1

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Nerve, Optic											
Number examined	57	58	57	57	60	58	59	60	60	58	59
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	1	1	2	-	-	2	-
I-Locally invasive tumor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nerve, Sciatic											
Number examined	59	59	60	60	60	59	60	59	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	3	-	2	3	3	3	1	6	6
N-Metastatic tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Oesophagus											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	2	0	2	0	1	1	2	0	2	1	1
Ovary											
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	NA	59	59	60	58	60
B-Benign luteoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	3	3	5	3
B-Benign mixed sex cord stromal tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	-	2	-	1
B-Benign sertoli cell tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	-	-	-	-
B-Benign thecoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
B-Cystadenoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	1	-	-
B-Haemangioma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	6	1	12	7
M-Cystadenocarcinoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	-	-	-	-
M-Leiomyosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	1	-	-
M-Tubulostromal carcinoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	1	-	-
Oviducts											
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60	59	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	5	-	9	6

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Pancreas											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
B-Islet cell adenoma	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumor	2	2	6	1	3	3	6	5	7	9	7
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
M-Acinar cell adenocarcinoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Parathyroid											
Number examined	52	53	51	55	56	58	51	53	55	53	54
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	2	-	-	-	1	1	1
Parotid Salivary Gland											
Number examined	60	60	60	60	60	60	59	60	60	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	3	2	3	3	3	3	2	4	5
Penis											
Number examined	1	2	-	1	-	1	NA	NA	NA	NA	NA
B-Squamous cell papilloma	-	-	-	1	-	-	NA	NA	NA	NA	NA
Pituitary											
Number examined	60	59	59	59	59	58	59	59	59	59	60
B-Adenoma	-	3	-	1	2	-	1	3	3	1	3
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-
I-Locally invasive tumor	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Carcinoma	1	2	2	-	1	-	1	2	2	1	-
Preputial/Clitoral Gland											
Number examined	60	60	59	60	60	59	57	60	60	59	59
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	3	1	3	2	3	2	4	8	2
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Prostate											
Number examined	60	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	4	2	2	4	NA	NA	NA	NA	NA
Rectum											
Number examined	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	1	2	1	2	1	3	4	2	10	4
Seminal Vesicle											
Number examined	60	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
B-Adenoma	-	-	-	1	-	-	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumor	2	1	5	-	2	4	NA	NA	NA	NA	NA
Skin/Subcutis											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign hair follicle tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
B-Benign mast cell tumor	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
B-Sebaceous cell adenoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
B-Squamous cell papilloma	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	4	1	4	4	3	5	2	13	2
M-Fibrosarcoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
M-Haemangiosarcoma	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
M-Liposarcoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
M-Mesenchymoma, malignant	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
M-Sarcoma NOS	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1
Spinal Cord, Cervical											
Number examined	60	60	60	59	60	60	59	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	1	1	1	-	-	1	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Spinal Cord, Lumbar											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	59	60	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Spinal Cord, Thoriac											
Number examined	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	1
Spleen											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Haemangioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumor	7	5	6	3	7	4	7	6	8	17	10
N-Metastatic tumor	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Sternum and Marrow											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	5	3	6	5	2	5	7	2	6	13	7
M-Haemangiosarcoma	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-Metastatic tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Stomach											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Adenoma	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
B-Squamous cell papilloma	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2
F-Haemolymphoreticular tumor	2	1	5	2	2	4	7	6	4	15	6
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
M-Squamous cell carcinoma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sublingual Salivary Gland											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	59	60
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	3	1	2	3	2	2	3	4	3

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Tail											
Number examined	9	17	18	17	19	11	13	18	21	21	16
B-Schwannoma, benign	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Osteosarcoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Testis											
Number examined	60	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumor	-	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA	NA
Thoracic Cavity											
Number examined	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Thymus											
Number examined	55	54	58	51	55	54	58	58	59	58	56
B-Benign thymoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
F-Haemolymphoreticular tumor	6	3	4	3	4	3	8	6	10	15	8
I-Locally invasive tumor	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
M-Malignant thymoma	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
N-Metastatic tumor	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Thyroid											
Number examined	60	59	59	60	60	59	59	60	60	60	60
B-Follicular cell adenoma	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1
F-Haemolymphoreticular tumor	2	-	2	1	2	3	1	2	2	5	4
Tongue											
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	-	-	1	-	1	2	2	2	1	1	1
Trachea											
Number examined	60	60	60	59	60	60	60	59	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumor	2	1	4	2	2	2	4	2	3	6	4

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Ureter											
Number examined	60	60	57	60	59	56	58	59	59	56	54
F-Haemolymphoreticular tumor	1	1	4	-	3	4	4	5	3	7	7
Urinary Bladder											
Number examined	60	60	60	60	60	60	59	59	59	60	59
B-Mesenchymal proliferative lesion	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumor	1	2	4	-	3	3	5	5	1	12	8
Uterus											
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60	60	60	60	60
B-Adenoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	2	-	-
B-Haemangioma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	3	-	-
B-Leiomyoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	2	1	2	4
B-Polyp, endometrial stromal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	9	9	3	4
B-Polyp, glandular	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	4	1	1	1
F-Haemolymphoreticular tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	4	4	13	9
I-Locally invasive tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	-	-	-	-
M-Haemangiosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	1	-	-
M-Leiomyosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	-	1	-
M-Osteosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
M-Sarcoma, endometrial stromal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	3	-	-
Vagina											
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60	60	59	60	58
F-Haemolymphoreticular tumor	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	1	-	7	4
M-Osteosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Zymbal Gland											
Number examined	54	57	54	53	55	55	54	57	58	54	57
F-Haemolymphoreticular tumor	1	-	2	3	2	3	2	4	1	2	2
I-Locally invasive tumor	-	1	2	-	1	-	-	1	1	-	-
Number of Animals with Non-neoplastic Findings											
Adrenal											
Number examined	59	58	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Hyperplasia, subscapular cell, type A											
Minimal	12	10	17	14	10	8	16	19	25	34	24
Slight	9	11	9	14	6	3	34	34	31	18	4
Moderate	2	1	1	3	-	-	7	6	3	1	-
Marked	1	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Hyperplasia, subscapular cell, mixed type											
Minimal	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Slight	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Moderate	2	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Marked	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microvesicular vacuolation, cortical, increased, focal											
Minimal	1	1	1	1	-	-	-	2	-	-	3
Slight	6	6	5	3	1	-	-	-	-	-	-
Moderate	1	10	5	-	-	1	-	-	-	-	-
Marked	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Mice **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13339**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10	30	0 Vehicle	0 Saline	0.75	2.5	7.5
Sex	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Harderian Gland											
Number examined	57	59	55	54	55	58	54	50	56	58	59
Porphyrin											
Minimal	29	29	31	32	40	46	16	19	17	17	13
Slight	21	25	20	18	14	11	22	25	24	32	27
Moderate	7	4	4	4	1	-	16	6	15	9	19

- No noteworthy finding B = benign F = haemolymphoreticular I = local infiltration M = malignant N = metastatic
GLP = Good Laboratory Practice NA = Not applicable
Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (vs vehicle control)
a Rank transformed data.

2.6.7.10.2 ラット 2 年間がん原性試験

Report Title: BAY 94-8862: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat
Report No.: R-13337
Location in CTD: 4.2.3.4.1.2
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Rat/RccHan:WIST
Initial age: 5 to 6 weeks
Duration of Dosing: 735-739 days
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (by gavage)
Vehicle/Formulation: Group 1 - Ethanol/ Kolliphor HS15®/Purified Water (10/40/50 v/v/v)
Group 2 - sterile physiological saline (0.9% NaCl)
Special features: -
Basis for High Dose Selection: The high dose levels of 20 mg/kg/day in males and 10 mg/kg/day in females represent the maximum-tolerated dose for carcinogenicity studies, as 30 mg/kg/day resulted in a reduced body weight gain of more than 10% in the 13-week study. These doses should result in multiples of exposure of about 10- to 20-fold the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) in human subjects. In addition, these dose levels should also allow sufficient coverage of the relevant metabolites.

Study No.: T102253-3
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number of Animals Satellite Group	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Summary on Exposure to finerenone (Day 361)										
No. of Animals/Time Point	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24) [µg·h/L]			314000	1030000	2490000			599000	1840000	3340000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [kg·h/L]			157	171	125			599	612	334
C_{max} [µg/L]			17400	64700	143000			29500	94700	163000

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]		0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex		M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
$C_{max,norm}$	[kg/L]			8.71	10.8	7.14			29.5	31.6	16.3
t_{max}	[h]			7.00	7.00	7.00			4.00	2.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			43.8	32.6	42.1			69.1	83.7	67.7
R_A-AUC(	[%]			234.5	398.7	217.1			460.5	386.4	242.1
R_A-C_{max}	[%]			188.8	275.1	171.1			453.6	402.5	224.4
Summary on Exposure to BAY 1040818 (M-1) (Day 361)											
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]			1380	6380	22800			310	1080	2580
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]			0.694	1.07	1.15			0.311	0.362	0.260
C_{max}	[µg/L]			82.8	424	1430			18.8	77.7	157
$C_{max,norm}$	[kg/L]			0.0416	0.0710	0.0720			0.0189	0.0260	0.0158
t_{max}	[h]			4.00	7.00	7.00			0.500	2.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			38.9	27.8	36.1			52.8	61.0	39.2
R_A-AUC	[%]			171.3	262.3	232.2			194.0	229.5	208.5
R_A-C_{max}	[%]			111.2	213.3	155.1			181.3	294.3	239.6
Summary on Exposure to BAY 1088089 (M-2) (Day 361)											
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]			408	1810	7800			97.5	431	1200
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]			0.197	0.291	0.376			0.0940	0.139	0.116
C_{max}	[µg/L]			28.0	150	464			6.79	25.9	71.2
$C_{max,norm}$	[kg/L]			0.0135	0.0240	0.0224			0.00655	0.00831	0.00686
t_{max}	[h]			1.00	4.00	7.00			0.500	1.00	4.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]			33.5	20.7	38.9			42.5	50.6	39.5
R_A-AUC	[%]			96.4	145.5	217.0			1915.1	475.8	376.1
R_A-C_{max}	[%]			88.3	139.4	190.1			419.7	453.7	436.5

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Summary on Exposure to BAY 1088090 (M-3) (Day 361)										
No. of Animals/Time Point	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24) [µg·h/L]			641	1280	3090			81.9	232	944
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [kg·h/L]			0.298	0.199	0.144			0.0762	0.0720	0.0879
C_{max} [µg/L]			53.2	89.2	192			9.91	26.8	74.3
$C_{max,norm}$ [kg/L]			0.0248	0.0139	0.00894			0.00923	0.00831	0.00692
t_{max} [h]			1.00	2.00	2.00			1.00	1.00	1.00
$C_{(24)}/C_{max}$ [%]			23.6	26.9	31.0			20.8	12.4	28.3
R_A-AUC [%]			224.8	175.2	153.8			2118.4	491.7	371.1
R_A-C_{max} [%]			186.1	157.3	125.1			1096.7	979.8	596.4
R_A-C_{max} = ratio of Cmax from Day 361 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 361 to Day 1										
Number of Animals Satellite Group	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Died/Sacrificed Moribund (Carcinogenicity)	21	19	15	27	20	19	16	14	14	16
Accidental Death (Carcinogenicity)	-	-	2	-	-	-	1	4	2	1
Number of Animals at Terminal Sacrifice	39	41	43	33	40	41	43	42	44	43
Survival to Terminal Sacrifice (%)[a]	65	68	72	55	67	68	72	70	73	72
Died/Sacrificed Moribund (Satellites)	1	1	0	1	4	1	0	0	1	2
Number of Animals at Terminal Sacrifice (Satellites)	14	14	15	14	11	14	15	15	14	13
Survival to terminal Sacrifice (%)	93	93	100	93	73	93	100	100	93	87

Carcinogenicity Study in Rats				Test Article:		Finerenone		Report No.:		R-13337
Daily Dose [mg/kg]	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**2**	**6**	**20**	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**1**	**3**	**10**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Noteworthy Findings										
Clinical Observations										
Appearance										
hunched	6	4	5	16	11	9	7	8	6	15
thin, minimal	3	5	3	4	17	-	-	-	-	-
thin, moderate	1	1	2	4	5	-	-	-	-	-
thin, severe	-	4	-	1	-	-	-	-	-	-
Mass Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)[b] Day 729	640.2g	2.9	-6.2	-6.1	-19.0	364.4g	8.9	3.9	-3.2	-7.5
Body Weight Change (%)[b]										
Day 1- Day 729	493.1g	3.9	-7.3*	-7.1	-24.4***	241.2g	12.1*	5.9	-4.3	-12.1*
Food Consumption (g/animal/day)										
Day 1- Day 729	18.5	20.1***	17.4**	18.1	17.0***	13.1	14.6***	12.9	12.3*	12.8
Water Consumption (g/animal/day)										
Day 358- Day 723	30.3	22.5***	28.7	30.8	27.2**	28.9	26.6	26.7	24.5**	23.4***
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry										
Sodium [mmol/L]										
Day 149	143	142	143	143	142	142	142	142	142	140**
Day 361	144	142	143	142	141**	142	141	141	141	140**
Chloride [mmol/L]										
Day 361	100	100	100	100	98*	99	99	99	99	99

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Potassium [mmol/L]										
Day 149	4.2	4.2	4.1	4.2	4.2	4.0	4.0	4.0	3.8	4.2
Day 361	4.9	5.0	4.6	5.0	4.6	3.9	4.0	4.2	4.0	4.7***
Urine Analysis										
Urine Volume [mL]										
Day 170	25.1	21.3	11.2**	12.4**	13.7*	18.2	18.0	20.8	18.7	17.8
Day 352	13.1	21.1*	9.9	11.6	14.1	14.8	15.8	13.6	10.6	13.2
Specific Gravity										
Day 170	1.014	1.013	1.035***	1.029***	1.025*	1.011	1.010	1.010	1.013	1.014
Day 352	1.029	1.014**	1.045	1.034	1.028	1.016	1.012	1.017	1.024	1.023
Palpable Masses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights										
Adrenal										
Absolute Organ Weight (%)[b]	0.095g	0.071g	-4	-12	-6	0.075g	0.078g	-7	-7	23**
Organ to Body Weight (%)[b]	0.0148%	0.0112%	10	-3	20	0.0214%	0.0206%	-10	-4	33***
Organ to Brain Weight (%)[b]	3.4140%	3.1180%	20	11	18	3.6594%	3.8777%	-5	-7	23**
Kidney										
Absolute Organ Weight (%)[b]	3.439g	3.085g	-15***	-10*	-17***	2.059g	2.031g	-6	-11**	-13***
Organ to Body Weight (%)[b]	0.5490%	0.4844%	-9*	-4	3	0.5915%	0.5381%	-10**	-8*	-6
Organ to Brain Weight (%)[b]	152.3969%	135.5559%	-14***	-9*	-16***	101.1140%	100.1133%	-5	-10**	-13***
Ovary										
Absolute Organ Weight (%)[b]	-	-	-	-	-	0.488g	0.150g	-42	-73	-70**
Organ to Body Weight (%)[b]	-	-	-	-	-	0.1291g	0.0398g	-38	-69	-64
Organ to Brain Weight (%)[b]	-	-	-	-	-	22.7827g	7.3482g	-38	-71	-69**

Carcinogenicity Study in Rats				Test Article:		Finerenone		Report No.:		R-13337
Daily Dose [mg/kg]	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**2**	**6**	**20**	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**1**	**3**	**10**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Macroscopic Observations										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Adrenal, pale	2	-	10	5	2	-	-	3	2	1
Histopathology										
Non Neoplastic Lesions										
Adrenal										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hypertrophy, diffuse – zona glomerulosa										
Slight	-	-	40	22	-	1	-	28	35	9
Moderate	-	-	6	29	14	-	-	1	16	27
Marked	-	-	-	9	25	-	1	1	-	20
Severe	-	-	-	-	21	-	-	-	-	2
Hypertrophy, focal – zona glomerulosa										
Minimal	37	31	13	1	1	34	40	22	10	5
Slight	-	1	-	3	1	2	1	1	1	3
Moderate	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Pigment, cortico-medullary										
Minimal	-	-	-	1	1	-	2	-	-	-
Slight	3	4	17	19	26	10	11	17	29	28
Moderate	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Marked	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Vacuolation, cortex - zona glomerulosa										
Minimal	-	-	5	1	19	1	-	9	2	1
Slight	-	-	3	2	1	1	-	5	1	-

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hyperplasia, medulla -focal										
Minimal	2	5	4	10	12	1	2	1	1	-
Slight	2	3	4	2	8	2	-	-	-	-
Moderate	2	-	1	1	4	-	-	1	-	-
Marked	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59
Pigment										
Minimal	22	25	24	31	35	25	23	19	8	16
Slight	3	2	11	10	11	24	18	21	38	25
Moderate	-	-	2	3	-	2	3	6	5	12
Marked	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Neoplastic Findings										
Adrenal										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign ganglioneuroma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
B-Benign phaeochromocytoma	2	3	1	3	3	-	1	-	-	-
B-Cortical adenoma	2	1	-	-	1	2	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	1	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
M-Cortical carcinoma	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
M-Malignant phaeochromocytoma	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Aorta										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Brain										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign tumour, granular cell	1	2	2	2	1	-	-	2	1	2
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
M-Malignant astrocytoma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Malignant glioma, mixed	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
M-Malignant granular cell tumour	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
M-Malignant meningioma	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Caecum										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	59	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	-	1	-	-	1	-	-	-
Colon										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Connective tissue										
Number examined	-	1	2	2	2	1	5	1	1	2
B-Fibroma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Malignant schwannoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Cranial cavity										
Number examined	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Duodenum										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Adenoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Ear										
Number examined	1	-	-	-	1	-	-	2	-	-
B-Haemangioma	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Ear, inner										
Number examined	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
M-Squamous cell carcinoma	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Epididymis										
Number examined	60	60	59	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	NA	NA	NA	NA	NA
Eye										
Number examined	60	59	59	60	60	60	60	59	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Femur and Marrow										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	2	1	-	1	-	-	-
Foot										
Number examined	3	5	-	1	2	-	2	3	-	1
B-Haemangioma	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
B-Squamous cell papilloma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haemolymphoreticular system										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
M-Lymphocytic leukemia	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
M-Malignant lymphoma-lymphoblastic	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
M-Malignant lymphoma-lymphocytic	2	-	1	1	-	-	-	-	-	-
M-Malignant lymphoma-pleomorphic	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Harderian gland										

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number examined	60	59	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Adenoma	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
Heart										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Ileum										
Number examined	59	60	60	60	60	59	60	57	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	1	2	1	-	1	-	-	-
Jejunum										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	58	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Adenocarcinoma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Kidney										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	2	1	-	1	-	-	-
M-Nephroblastoma	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Lacrimal gland										
Number examined	59	59	58	59	56	60	60	59	59	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-
Larynx										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
B-Hepatocellular adenoma	2	2	-	-	-	1	-	1	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	2	2	1	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lung										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Bronchiolo-alveolar adenoma	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	2	2	1	-	1	-	-	-
N-Metastatic tumour	-	1	-	-	-	1	1	-	-	1
Lymph node, Iliac										
Number examined	4	4	4	7	5	1	1	2	-	2
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	1	2	1	-	1	-	-	-
Lymph node, Mandibular										
Number examined	60	59	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	2	1	-	1	-	-	-
N-Metastatic tumour	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymph node, Mediastinal										
Number examined	5	10	8	2	-	-	2	4	-	1
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	-	1	-	-	1	-	-	-
Lymph node, Mesenteric										
Number examined	60	59	60	60	60	60	60	59	60	60
B-Haemangioma	1	-	1	1	-	1	-	-	1	-
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	2	2	1	-	1	-	-	-
Lymph node, Renal										
Number examined	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Mammary Gland										
Number examined	25	25	28	31	28	58	59	59	59	57
B-Adenoma	1	-	-	-	-	3	3	1	-	2
B-Fibroadenoma	-	-	-	-	-	4	14	7	3	7
F-Haemolymphoreticular tumour	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
M-Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	1	-	1	2	1
Mandibular Salivary Gland										

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mesentery										
Number examined	60	60	60	60	60	59	60	59	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	2	1	1	1	1	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-
Muscle, Quadriceps, right										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Nasal Cavity										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	2	1	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
M-Carcinoma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nerve Optic										
Number examined	60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-
Nerve Sciatic										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
Oral Cavity										
Number examined	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
B-Ameloblastoma	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Ovary										
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	60	60	60	60	60
B-Benign granulosa cell tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	2	1
B-Benign mixed sex cord stromal tumour	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	-	3	1

Carcinogenicity Study in Rats				Test Article:		Finerenone		Report No.:		R-13337
Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign thecoma	NA	NA	NA	NA	NA	1	-	-	1	-
B-Tubulostromal adenoma	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	1	-	-
M-Haemangiosarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	1
M-Malignant mixed sex cord stromal tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
Oviduct										
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	60	58	60	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
Pancreas										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59
B-Acinar cell adenoma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
B-Islet cell adenoma	2	5	3	2	5	2	1	-	1	1
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
M-Islet cell carcinoma	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Parathyroid										
Number examined	60	57	56	57	57	57	57	57	56	58
B-Adenoma	-	1	-	1	2	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
Parotid Salivary Gland										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	2	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Carcinogenicity Study in Rats				Test Article:	Finerenone			Report No.:	R-13337	
Daily Dose [mg/kg]	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**2**	**6**	**20**	**0 Vehicle**	**0 Saline**	**1**	**3**	**10**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Pituitary										
Number examined	60	60	60	60	59	60	60	60	60	60
B-Adenoma, pars distalis	25	27	18	27	18	29	40	34	25	27
B-Adenoma, pars intermedia	2	2	1	-	-	-	1	1	-	1
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
M-Carcinoma, pars distalis	-	2	-	-	-	3	1	-	-	-
M-Carcinoma, pars intermedia	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Preputial/Clitoral Gland										
Number examined	60	59	60	58	60	60	60	58	60	60
B-Benign tumour, granular cell	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
B-Squamous cell papilloma	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-
M-Sarcoma - NOS	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-
M-Squamous cell carcinoma	1	4	1	-	2	1	-	-	-	-
Prostate										
Number examined	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	NA	NA	NA	NA	NA
Rectum										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-
Seminal Vesicle										
Number examined	60	60	60	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	1	-	NA	NA	NA	NA	NA
Skin/Subcutis										
Number examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
B-Benign basal cell tumour	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
B-Benign hair follicle tumour	2	2	4	1	-	-	-	-	-	-
B-Fibroma	1	2	3	1	2	-	-	-	-	1

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-Keratoacanthoma	6	3	2	1	1	-	-	-	-	1
B-Lipoma	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
B-Squamous cell papilloma	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	2	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
M-Fibrosarcoma	-	2	1	1	-	-	-	-	-	-
M-Histiocytic sarcoma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Liposarcoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
M-Malignant schwannoma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Sarcoma-NOS	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Squamous cell carcinoma	-	-	1	1	1	-	1	-	-	-
Spinal Cord, lumbar										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Spleen										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	2	2	1	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Sternum + Marrow										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	2	2	1	-	1	-	-	-
Stomach										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Sublingual Salivary Gland										
Number examined	60	60	60	60	59	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-
Testis										

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number examined	60	60	59	60	60	NA	NA	NA	NA	NA
B-Leydig cell adenoma	3	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA	NA
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	-	-	NA	NA	NA	NA	NA
Thoracic Cavity										
Number examined	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus										
Number examined	59	58	58	60	59	59	58	60	60	59
B-Benign thymoma	2	2	-	1	2	4	2	4	1	2
F-Haemolymphoreticular tumour	1	1	1	2	1	-	1	-	-	-
M-Carcinoma, NOS	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
M-Fibrosarcoma, pleomorphic	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
M-Malignant thymoma	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-
Thyroid										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
B-C-cell adenoma	9	6	7	6	12	2	4	2	7	8
B-Follicular cell adenoma	1	1	3	-	6	8	2	6	2	1
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
M-C-cell carcinoma	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-
M-Follicular cell carcinoma	-	-	1	-	1	-	-	1	1	-
Tongue										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Trachea										
Number examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Ureter										
Number examined	59	60	60	59	59	60	59	60	59	57
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-

Carcinogenicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13337**

Daily Dose [mg/kg]	0 Vehicle	0 Saline	2	6	20	0 Vehicle	0 Saline	1	3	10
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Urinary Bladder										
Number examined	60	60	60	60	60	59	58	60	60	58
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-
Uterus										
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	60	60	60	60	60
B-Polyp, endometrial stromal	NA	NA	NA	NA	NA	5	5	7	8	5
B-Polyp, glandular	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	1
F-Haemolymphoreticular tumour	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
M-Adenocarcinoma	NA	NA	NA	NA	NA	2	-	2	3	-
M-Malignant schwannoma	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	3	-	2
M-Stromal sarcoma	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	1	-	-
M-Tumour, mixed Mullerian, malignant	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
Vagina										
Number examined	NA	NA	NA	NA	NA	60	59	60	60	60
M-Squamous cell carcinoma	NA	NA	NA	NA	NA	-	1	-	-	-
Zymbal Gland										
Number examined	52	59	58	59	58	58	60	58	60	59
F-Haemolymphoreticular tumour	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
I-Locally invasive tumour	-	-	-	2	1	1	-	-	-	-

- No noteworthy finding B = benign F = haemolymphoreticular I = local infiltration M = malignant N = metastatic
GLP = Good Laboratory Practice NA = Not applicable
Statistical analysis: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (vs vehicle control)
a Adjusted for accidental deaths
b For controls, group means are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Species Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number /Study Number)**
Rat HsdCpb:WU	Oral (gavage) Ethanol/ Kolliphor HS15®/demineralized water (10:40:50)	Once daily from day 6 to day 17 p.c. 0, 10, 30 and 100 mg/kg/day	Female (7)	-	- ≥30 mg/kg: Decreased body weight and decreased food intake Weight of placentas were slightly decreased Weight of fetuses were slightly decreased - 100 mg/kg: Gross necropsy: 2 females with a uterus tightly filled with fluid and very thin walls (these females had viable fetuses) One female showed a spleen reduced in size Weight of placentas were markedly decreased Weight of fetuses were severely decreased Increased incidences of fetuses with malformations (mainly skeletal malformations) and deviations (mainly umbilical cord shortened, slight edema and several skeletal deviations)	4.2.3.5.2.1 (PH-41186/ T2076757)
Rabbit Himalayan	Oral (gavage) 0.5% aqueous Tylose MH 300 P2 (methylhydroxyethyl cellulose)	Once daily from day 6 to day 20 p.c. 0, 1, 3, 10, and 30 mg/kg/day	Female (3)		- ≥3 mg/kg: Mean body weight loss, decreased food intake, reduced amount of feces, decreased water consumption One female aborted on day 28 p.c., intrauterine development revealed a decreased gestation rate	4.2.3.5.2.3 (PH-41187/ T8081973)

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Species Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number /Study Number)**
					- ≥10 mg/kg: One female was sacrificed in moribund condition on day 25 p.c. (show signs of severe maternal toxicity) At 10 mg/kg: weights of placentas and fetuses were marginally decreased - ≥30 mg/kg: One female died on day 25 p.c. (show signs of severe maternal toxicity) Two females aborted on day 23 p.c. and 25 p.c., intrauterine development revealed a decreased gestation rate No living fetuses	

p.c. = post coitus

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No				
Species Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing, Doses**	**Sex (No. per Group)**	**NOAEL**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number/ Study Number)**
Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage) Ethanol/ Kolliphor HS15®/Water (10/40/50 v/v/v)	Once daily from GD 6 to LD 4 0, 3, 10, 30 mg/kg/day	Female (8)		- 3 mg/kg: Parturition and Litter Data: There were two stillborn pups from one litter. - ≥3 mg/kg: Offspring Observations: Mean pup body weights were lower. - 10 mg/kg: Parturition and Litter Data: There were two stillborn pups from two litters. - ≥10 mg/kg: Body Weight: Lower body weight gains or mean body weight loss Food Consumption: Reduced from GD 7 to 21, but unaffected during lactation. - 30 mg/kg: Animal Fate: Two unscheduled sacrifices due to a total litter loss (GD 26, LD1). Parturition and Litter Data: An increase in mean post-implantation loss. There were three stillborn pups from two litters. Offspring Observations: There was a higher incidence of missing/presumed cannibalized pups and pups with blue coloration. Macroscopic findings revealed a high incidence of unfed pups.	4.2.3.5.3.1 (R-13038/ T103802-4)

GD = Gestation Day LD = Lactation Day

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

Report Title:	Study on Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration
Report No.:	PH-37923
Location in CTD:	4.2.3.5.1.1
Test Article:	Finerenone

Design Similar to ICH 4.1.1	Yes	Study No.:	T1076747
Duration of Dosing:	Males: 4 weeks prior to mating, during the following mating and remating period, up to the day before necropsy Females: 2 weeks prior to mating, during the mating and remating period, up to day 7 p.c.	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain:	Rat/ Wistar (Hsd Cpb:WU)	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Initial Age:	11-12 weeks		
Day of Mating:	Day 0 p.c.		
Day of C-Section:	Between days 14-16 p.c.		
Method of Administration:	Oral (by gavage)		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS15®/demineralized water (1:4:5 v/v/v)		
Special Features:	-		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	Systemic tolerability: < 3 mg/kg bw/day Fertility and early embryonic development: 3 mg/kg bw/day		

Fertility and Early Embryonic Development	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37923	
Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30
Males				
No. Evaluated	24	24	24	24
Noteworthy Findings				
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-
Clinical Observations				
Salivation after administration	24	24	24	24
Increased water consumption	-	-	-	P
Increased Urination	-	-	-	P
Body Weight gain (g)				
Day 1-8	25.9	23.2	16.7**	6.0**
Day 8-15	25.6	19.1**	21.0	16.8**
Day 15-22	16.4	11.9**	11.7**	8.7**
Day 22-29	17.8	16.1	16.3	9.8**
Final Body Weight (g)	448.2	430.8	422.4**	401.9**
Food Consumption	-	-	-	-
Mean No. Days Prior to Mating	2.0	2.1	2.9	2.2
No. of males that Inseminated	24	23	24	24
No. of Fertile Males (Producing Implantation Sites)	20	19	19	19
Females				
No. Evaluated	24	24	24	24
Died or Sacrificed Moribund	-	1#	-	-
Clinical Observations				
Salivation after administration	22	18	17	19
Increased water consumption	-	-	-	P
Increased Urination	-	-	-	P

Fertility and Early Embryonic Development	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37923	
Daily Dose [mg/kg]	0	3	10	30
Females				
No. Evaluated	24	24	24	24
Body Weight gain (g)				
Day 1-8	4.1	-0.3*	-3.0**	-8.5**
Day 8-15	1.5	5.9**	7.5**	8.7**
0-7 p.c.	27.0	24.0	23.1	11.6**
7-14 p.c.	27.1	30.5	33.3*	40.6**
Food Consumption	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean Organ Weights (g)				
Ovaries	0.124	0.120	0.101**	0.105*
Mean Organ Weights to Body Weights Ratios (%)				
Ovaries	0.0411	0.0397	0.0325**	0.0363
No. of estrus cycle	3.3	3.4	3.3	2.9
No. of females with implantations	20	19	19	19
Mean No. of corpora lutea	14.1	14.8	13.6	11.7**
Mean No. of implantation sites	12.9	14.0	12.8	10.4**
Postimplantation loss	0.9	0.8	0.5	1.6
No. of viable embryos	12.1	13.2	12.3	8.7**

- No noteworthy findings P = Present p.c. = post coitus GLP = Good Laboratory Practice
= found dead on day 2 of the premating period most likely caused by misapplication of the test item
Statistical test 1 * - $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

Report Title:	Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats after Administration by Gavage
Report No.:	PH-37903
Location in CTD:	4.2.3.5.2.2
Test Article:	Finerenone

Design similar to ICH 4.1.3	Yes	Study No.:	T6082411
Species/Strain:	Rat/Wistar (Hsd Cpb:WU)	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	11-17 weeks	Date of First Dose	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: (G)	Day 6-17		
Day of Mating: (G)	Day 0		
Day of First Dose: (G)	Day 6		
Day of C-Section: (G)	Day 21		
Method of Administration:	Oral (by gavage)		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS15®/demineralized water (1:4:5 v/v/v)		
Special Features:			

(G = Gestation day) day 0 is the day of positive sperm detection in vaginal swab

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	Maternal toxicity:	3 mg/kg bw/day
	Developmental toxicity:	3 mg/kg bw/day

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37903**

Dams	**Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**3**	**10**	**30**
Number of dams		22	22	22	22
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 17)					
Number of animals Time point		5	5	5	5
AUC(0-24)	[µg·h/L]		1220000	2200000	2990000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		407	220	99.7
C_{max}	[µg/L]		59200	113000	153000
$C_{max,norm}$	[kg/L]		19.7	11.3	5.09
t_{max}	[h]		3.39	3.79	4.24
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		73.6	64.6	63.2
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 17)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		1010	4520	13200
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.339	0.455	0.443
C_{max}	[µg/L]		55.8	226	865
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0187	0.0227	0.0290
t_{max}	[h]		3.39	7.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		59.7	72.2	32.0
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 17)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		329	1520	6330
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.106	0.147	0.203
C_{max}	[µg/L]		21.0	81.4	426
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00674	0.00785	0.0137
t_{max}	[h]		2.30	7.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		41.2	59.1	28.5
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 17)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		117	317	1260
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.0364	0.0295	0.0391
C_{max}	[µg/L]		9.85	22.1	84.5
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.00306	0.00206	0.00262
t_{max}	[h]		2.57	1.95	2.87
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		19.1	31.4	30.1

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-37903**

Dams **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**3**	**10**	**30**
Number of dams	22	22	22	22
No. Pregnant (with implantation sites)	18	21	22	20
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations				
Increased Urination	-	-	-	7
Increased Water consumption	-	-	4	14
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain, Gestation Period (%)[a]	134.0 g	140.2 (4.6)	121.7 (-9.2)	95.4** (-28.8)
Body Weight Gain, Treatment Period (%)[a]	59.1 g	59.0 (-0.2)	44.5** (-24.7)	27.3** (-53.8)
Food Consumption, Treatment Period (%)[a]				
Day 6-9 p.c.	20.1 g/animal/day	19.0 (-5.5)	17.5** (-12.9)	17.8** (-11.4)
Day 9-12 p.c.	21.9 g/animal/day	22.1 (0.9)	21.5 (1.8)	23.5 (7.3)
Day 12-15 p.c.	22.4 g/animal/day	23.0 (2.7)	24.7 (10.3)	26.6* (18.8)
Day 15-18 p.c.	25.4 g/animal/day	26.1 (2.8)	25.8 (6.6)	25.7 (1.2)
Mean No. Corpora Lutea	13.9	15.1	14.8	14.3
Mean No. Implantations	12.9	14.0	13.2	12.9
Mean No. Preimplantation Loss	1.1	1.1	1.6	1.4

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37903	
Litters **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**3**	**10**	**30**
Number of dams	22	22	22	22
Number of litters	18	21	22	20
Placental weight (g)	0.64	0.60	0.57**	0.50**
No. Live Fetuses	214	281	282	240
Mean No Live Fetuses	11.9	13.4	12.8	12.0
Mean No. Early Resorptions in Females with Implantation Sites	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Early Resorptions in Females with Live Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Late Resorptions in Females with Implantation Sites	1.0	0.6	0.4	0.9
Mean No. Late Resorptions in Females with Live Fetuses	1.0	0.6	0.4	0.9
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean No. Postimplantation Loss in Females with Implantation Sites	1.0	0.6	0.4	0.9
Mean No. Postimplantation Loss in Females with Live Fetuses	1.0	0.6	0.4	0.9
Mean Fetal Body Weight (g)	5.09	4.99	4.76*	4.34**
Fetal Sex Ratios (% Males)	54.2	52.3	55.0	50.4
Fetal Malformations (Fetuses Evaluated (Litters Evaluated))	214 (18)	281 (21)	282 (22)	240 (20)
Gross External Malformation				
Generalized edema				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visceral Malformations (Fetuses Evaluated (Litters Evaluated))	105 (18)	133 (21)	134 (22)	116 (19)
Double aortic arch, innominate artery missing, atrial and ventricular septal defect of the heart, situs inversus of heart and descending aorta and vena azygos, generalized edema, only two parts of lung (right and left), spleen reduced in size				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
Eye ball reduced in size				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37903	
Litters **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**3**	**10**	**30**
Number of dams	22	22	22	22
Number of litters	18	21	22	20
Thyroid gland missing				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.5)	0 (0.0)
Ventricular septal defect of the heart				
No. Fetuses (%)	1 (1.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)	1 (5.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skeletal Malformations (Fetuses Evaluated (Litters Evaluated))	109 (18)	148 (21)	148 (22)	124 (20)
1st sacral vertebral arch has the shape of lumbar vertebral arch, left; pelvis shift to caudal, left				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.6)
No. Litters (%)	0.0	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.0)
4th thoracic vertebral body only one ossification center located left of the midline				
No. Fetuses (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Head of 1st rib missing, left; 1st sacral vertebral arch has the shape of a lumbar vertebral arch, left				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Head of 1st rib missing, right; 1st sacral vertebral arch has the shape of a lumbar vertebral arch, left				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Thoracic vertebral arch(es) missing,10th, 13th, left				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37903	
Litters **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**3**	**10**	**30**
Number of dams	22	22	22	22
Number of litters	18	21	22	20
One supernumerary lumbar vertebra(e)				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.6)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (10.0)
Total Affected Fetuses (Litters)	2 (1)	6 (4)	3 (3)	7 (5)
Gross External Variations (Fetuses Evaluated (Litters Evaluated))	214 (18)	281 (21)	282 (22)	240 (20)
Slight edema				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.5)	3 (15.0)
Umbilical cord shortened				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 **(5.4)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Skeletal Variations (Fetuses Evaluated (Litters Evaluated))	109 (18)	148 (21)	148 (22)	124 (20)
Slightly enlarged fontanelle				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	17** (13.7)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	8* (40.0)
Retarded ossification (calcaneus bilateral, cervical/caudal vertebral bodies, phalanges digit/toe, sterneberae and/or supraoccipital bone etc.]	-	-	↑	↑

- No noteworthy findings G = Gestation day GLP = good laboratory practice ↑ increase
Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$
a For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

Report Title:	Prenatal Developmental Toxicity Study in Rabbits after Administration by Gavage
Report No.:	PH-37904
Location in CTD:	4.2.3.5.2.4
Test Article:	Finerenone

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T5082410
Species/Strain:	Rabbit/Himalayan (CHBB:HM)	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	118-163 days (females)	Date of First Dose	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: (G)	Day 6-20		
Day of Mating: (G)	Day 0		
Day of First Dose: (G)	Day 6		
Day of C-Section: (G)	Day 29 (main groups) Day 21 (satellite groups)		
Method of Administration:	Oral (by gavage)		
Vehicle/Formulation:	0.5 % aqueous Tylose MH 300 P2 (methylhydroxyethylcellulose)		
Special Features:			

(G = Gestation day) day 0 is the day of positive sperm detection in vaginal swab

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	Maternal toxicity:	0.75 mg/kg bw/day
	Intrauterine development:	2.5 mg/kg bw/day

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	Test Article: Finerenone	Report No.: PH-37904

Dams	Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	0.25	0.75	2.5
Number of dams		20	20	20	20
Summary on Exposure of finerenone at steady state (Day 20)					
Number of animals Time point		3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		60500	145000	395000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		242	194	158
C_{max}	[µg/L]		4730	9370	28900
$C_{max,norm}$	[kg/L]		18.9	12.5	11.6
t_{max}	[h]		1.00	1.00	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		31.6	40.3	32.5
Summary on Exposure of BAY 1040818 (M-1) at steady state (Day 20)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		6660	15000	40600
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		26.8	20.1	16.3
C_{max}	[µg/L]		302	696	1940
$C_{max,norm}$	[kg/L]		1.21	0.933	0.780
t_{max}	[h]		4.00	4.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		85.0	80.9	73.2
Summary on Exposure of BAY 1088089 (M-2) at steady state (Day 20)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		984	2120	5580
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		3.79	2.72	2.15
C_{max}	[µg/L]		42.8	96.6	247
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.165	0.124	0.0953
t_{max}	[h]		7.00	24.0	4.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		94.5	90.8	91.9
Summary on Exposure of BAY 1088090 (M-3) at steady state (Day 20)					
AUC(0-24)	[µg·h/L]		72.7	153	616
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		0.271	0.190	0.229
C_{max}	[µg/L]		3.72	8.48	35.0
$C_{max,norm}$	[kg/L]		0.0139	0.0105	0.0130
t_{max}	[h]		1.00	2.00	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		72.1	61.5	58.2

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	Test Article: Finerenone		Report No.: PH-37904	
Dams **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**0.25**	**0.75**	**2.5**
Number of dams	20	20	20	20
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	1#
# = relation to treatment questionable				
No. Pregnant (with implantation sites)	19	19	19	17
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	1	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain, Gestation Period (%)[a]	362.3 g	359.1 (-0.9)	413.7 (14.2)	413.2 (14.0)
Body Weight Gain, Treatment Period (%)[a]	141.9 g	121.8 (-14.2)	136.3 (-3.9)	118.4 (-16.6)
Food Consumption, Treatment Period (%)[a]				
Day 6-9 p.c.	109.1 g/animal/day	110.1 (0.9)	106.3 (-2.6)	91.3** (-16.3)
Day 9-12 p.c.	110.9 g/animal/day	105.1 (-5.2)	104.3 (-6.0)	95.8* (-13.6)
Day 12-15 p.c.	93.4 g/animal/day	96.1 (2.9)	99.7 (6.7)	88.8 (-4.9)
Day 15-18 p.c.	107.0 g/animal/day	101.6 (-5.0)	111.2 (3.9-0.2)	101.0 (-5.6)
Day 18-20 p.c.	111.4 g/animal/day	110.8 (-0.5)	110.6 (-0.7)	107.9 (-3.1)
Mean No. Corpora Lutea	8.5	7.7	8.7	9.0
Mean No. Implantations	7.9	7.4	8.7	8.4
Mean No. Preimplantation Loss	0.6	0.3	0.0	0.6

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	Test Article:	Finerenone	Report No.:	PH-37904
Litters **Daily Dose [mg/kg]**	**0 (Control)**	**0.25**	**0.75**	**2.5**
Number of litters	**19**	**19**	**19**	**17**
No. Live Fetuses	144	124	161	130
Mean No Live Fetuses	7.6	6.9	8.5	7.6
Mean No. Early Resorptions in Females with Implantation Sites	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Early Resorptions in Females with Live Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Late Resorptions in Females with Implantation Sites	0.4	0.5	0.2	0.8
Mean No. Late Resorptions in Females with Live Fetuses	0.4	0.5	0.2	0.8
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean No. Postimplantation Loss in Females with Implantation Sites	0.4	0.5	0.2	0.8
Mean No. Postimplantation Loss in Females with Live Fetuses	0.4	0.5	0.2	0.8
Mean Fetal Body Weight (g)	38.23	38.93	37.98	39.06
Fetal Sex Ratios (% Males)	51.4	55.6	48.4	48.5
Fetal Malformations (Fetuses (Litters))	144 (19)	124 (18)	161 (19)	130 (17)
Gross External Malformations				
Malposition of forelimb(s)				
Ventral flexure at the region of the wrist				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (3.1)	5 (3.8)
No. Litters (%)	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (26.3)	4 (23.5)
Visceral Malformations				
Eye ball and eye hole reduced in size				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
No. Litters (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
Cardiac ventricular septal defect of the heart				
No. Fetuses (%)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
No. Litters (%)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)
Skeletal Malformations				
4^{th} rib right bifurcated and fused with 5^{th} rib right (in the cartilaginous part of the ribs)				
No. Fetuses (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fusion of ribs (in the cartilaginous part of the ribs)				
No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	Test Article:	Finerenone	Report No.:	PH-37904

Litters	Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	0.25	0.75	2.5
Number of litters		**19**	**19**	**19**	**17**
No. Litters (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
Fusion of ribs					
No. Fetuses (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
No. Litters (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
One missing presacral vertebrae					
No. Fetuses (%)		1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
No. Litters (%)		1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
Fusion of Caudal vertebral body(ies)					
No. Fetuses (%)		1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters (%)		1 (5.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total Affected Fetuses (Litters)		4 (4)	3 (3)	10 (9)	5 (4)

- No noteworthy findings G = Gestation day GLP = good laboratory practice
Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$
a For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

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

Report Title:	BAY 94-8862: Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in the Rat
Report No.:	R-13392
Location in CTD:	4.2.3.5.3.2
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Rat/Crl:WI(Han)	Study No.:	T103803-5
Initial age:	9 to 10 weeks old	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	GD 6 through LD 21	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Day of Mating:	GD 0		
Design Similar to ICH 4.1.3?	Yes		
Duration of Postdose:	-		
Method of Administration:	Oral (by Gavage)		
Vehicle/Formulation:	Suspension in Ethanol/Kolliphor HS15®/Water (10/40/50 v/v/v)0		
Special features:	None		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)	F_0 Females: 3 mg/kg//day		
	F_1 Males: 1 mg/kg/day		
	F_1 Females: 1 mg/kg/day		
Litters Culled/Not Culled:	Culled to 8 pups/litter on PND 4 (first batches) and PND 7 (remaining batches) (4 pups/sex/litter where possible)		

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13392**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**1**	**3**	**10**
F_0Females:				
No. F_0 females	22	22	22	22
No. Pregnants	18	22	21	22
Toxicokinetics				
Systemic Exposure Summary in F_0 generation females (dams) on LD 21				
Number of animals Time point	3	3	3	3
AUC(0-24) [µg·h/L]		214000	498000	1510000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [kg·h/L]		214	166	151
C_{max} [µg/L]		11700	29500	85900
$C_{max,norm}$ [kg/L]		11.7	9.84	8.59
t_{max} [h]		7.00	4.00	4.00
$C_{(24)}/C_{max}$ [%]		53.8	47.8	48.7
RA-AUC [%]		167.7	120.3	119.1
RA-C_{max} [%]		185.9	145.1	145.5
R_A-C_{max} = ratio of C_{max} from Day 36 to Day 1, R_A-AUC = ratio of AUC(0-24) from Day 36 to Day 1				
F_0Females:				
No. Pregnant	18	22	21	22
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-
No. Aborted or with No Viable Fetuses	0	0	0	0
Clinical and Postdose Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain (%)[a]				
GD 6-20.	101.23 g	-14.2 +H	-15.1 +H	-30.2 #H
LD 1-21	27.96 g	5.5	-0.1	42.8 +r
Food Consumption (%)[a]				
GD 6-20.	20.6 g/animal/day	-2.9	-8.2	-14.1
LD 1-21	50.5 g/animal/day	-10.1	-8.0	-9.9
Mean Duration of Gestation (days)	23.0	23.0	22.9	22.7

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13392**

Daily Dose [mg/kg]	0	1	3	10
Abnormal Parturition	Number of still births was higher for litters maternally exposed to 10 mg/kg/day, compared with controls. Pup mortality between PND 0 and 4 was higher for litters maternally exposed to 3 or 10 mg/kg/day, with incidence increasing with dose level.			
F_1 Litters (Preweaning):				
Toxicokinetics, Postnatal Day 7				
Mean plasma concentrations of finerenone (µg/L)		2030	7190	18500
F_1 Litters (Preweaning):				
No. Litters Evaluated	18	22	21	22
Mean No. of Implantation Sites	11.72	10.09	10.57	10.45
Mean No. Pups Born	11.06	9.00	9.43	9.95
Mean No. Pups Alive Day 1	11.06	8.91	9.38	9.64
Mean No. Pups Alive Day 4 (Before Cull)	11.06	8.91	9.29	9.64
Mean No. Pups Alive Day 4 (After Cull)	9.39	8.09	8.29	8.73
Mean No. Pups Alive Day 7 (Before Cull)	9.33	8.09	8.29	8.73
Mean No. Pups Alive Day 7 (After Cull)	8.00	7.09 +r	7.48 *r	7.68
Mean No. Pups Alive Day 21	8.00	7.09 +r	7.43 *r	7.68
No. of Total Litter Death	-	-	-	-
Pup Body Weights (g)[a]				
Male				
Day 1 (mean adjusted for litter size)	7.56 g	-5.6	-7.0*H	-17.5 #H
Day 21	53.10 g	-1.6	-0.6	-11.1 #H
Female				
Day 1 (mean adjusted for litter size)	7.23 g	-5.9	-7.3 *H	-18.8 #H
Day 21	51.48 g	-2.7	-0.6	-11.5 #H
Mean % Male Pups Day 1	52	57	52	50
Pup Clinical Observations	Four pups from two litters exposed to 10 mg/kg/day, four pups from four litters exposed to 3 mg/kg/day, and one pups from one litters exposed to 1 mg/kg/day were found dead or missing / presumed cannibalized. One death was evident in the control litters.			
Landmark Development Data	Pinna unfolding was significantly delayed for pups maternally exposed to 10 mg/kg/day compared with control ($P < 0.01$); the mean day was PND 3.1, compared with 2.4 for controls.			

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13392**

Daily Dose [mg/kg]	0	1	3	10
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-
F_1 Males(Postweaning):				
No. Evaluated Postweaning	20	20	20	20
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-
F_1 Males(Postweaning):				
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	A higher incidence of pale kidneys (n = 5) was observed for males maternally exposed with 10 mg/kg/day, compared with controls. Similar findings were also observed for three males maternally exposed to 3 or 1 mg/kg/day. Slight mottled kidneys were also observed for one male in each of the test item-exposed groups; which were not evident in the control group.			
Body Weight Gain (%)[a]				
Maturation Day 22 to 64	247.2 g	-2.0	-3.4	-5.1
Pairing Day 7 to 14	20.3 g	-2.0	+1.5	-5.9
Post-Pairing Day 8 to 13	11.7 g	-12.8	+6.8	-6.0
Maturation Day 22 to Post-Pairing Day 13	336.8 g	-3.6	-3.5	-5.2
Mean Age of Balanopreputial Separation (days)	53	52	54	53
Locomotor Activity				
Total Activity				
0-5 minutes	259	268	325**	305*
0-30 minutes	1256	1341	1352	1384
Total Mobile Counts				
0-5 minutes	71	67	113***	100*
15-20 minutes	13	26	29	44***
20-25 minutes	17	23	24	39*
0-30 minutes	186	212	287**	295***
Total Rearing				
0-5 minutes	15	16	34***	25*
5-10 minutes	9	13	19***	15
10-15 minutes	7	7	14**	8
15-20 minutes	3	7	9	12**

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13392**

Daily Dose [mg/kg]	0	1	3	10
20-25 minutes	4	6	8	11**
0-30 minutes	40	53	88***	77**
F_1 Males (Postweaning):				
Learning and Memory	-	-	-	-
Acoustic Startle	-	-	-	-
Mean No. Days Prior to Mating	2.2	2.1	2.8	1.9
No. of Males that Mated	20	20	20	19
No. of Fertile Males	17	20	20	19
F_1 Females (Postweaning):				
No. Evaluated Postweaning	20	20	20	20
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	1#
#= One female previously exposed to 10 mg/kg/day was removed from the study on PND 64 due the presence of a mass on the neck from PND 54. In isolation, this death was considered to have arisen incidentally and was not attributable to maternal exposure of the test item.				
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain (%)[a]				
Maturation Day 22 to 64	144.51 g	-2.2	-3.6	-6.6
Gestation Day 0 to 13	47.18 g	+2.1	-6.2	-8.6
Maturation Day 22 to Gestation Day 13	200.22 g	-0.3	-3.3	-6.1
Mean Age of Vaginal opening (days)	32	32	33	33
Locomotor Activity				
Total Activity				
0-5 minutes	255	226	313***	302**
0-30 minutes	988	984	1150	1166
Total Mobile Counts				
0-5 minutes	84	69	123***	109*
5-10 minutes	39	54	56	63*
20-25 minutes	14	18	26	33*
0-30 minutes	203	216	290*	281*

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-13392**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**1**	**3**	**10**
F_1 Females (Postweaning):				
Total Rearing				
0-5 minutes	20	11**	36***	30**
5-10 minutes	10	14	15	17*
0-30 minutes	47	47	80***	78***
Learning and Memory	-	-	-	-
Acoustic Startle	-	-	-	-
Mean No. Days Prior to Mating	2.2	2.1	2.8	1.9
No. of Females with Confirmation of Mating	20	20	20	19
No. of Pregnant Females	17	20	20	19
F_2 Litters				
Mean No. Corpora Lutea	14	14	13	12 +r
Mean No. Implantation Sites	13	12	11+r	11#r
Mean % Pre-implantation Loss	6.0	8.0	12.1	6.7
Mean No. Early Resorptions	1	2	1	0*r
Mean No. Late Resorptions	-	-	-	-
Mean % Post-implantation Loss	8.2	12.3	5.2	1.8
Mean No. Live Embryos	12	11	11	11

- No noteworthy finding GD = Gestation Day LD = Lactation Day GLP = good laboratory practice
Statistical analysis: * p ≤ 0.05 (Dunnett's test), ** p ≤ 0.01 (Dunnett's test), *** p ≤ 0.001 (Dunnett's test)
+H = Dunnett exact homogeneous test significant: 0.01 level #H = Dunnett exact homogeneous test significant: 0.001 level
*H = Dunnett exact homogeneous test significant: 0.05 level
+r = Wilcoxon rank sum test significant at 0.01 level *r = Wilcoxon rank sum test significant at 0.05 level
#r = Wilcoxon rank sum test significant at 0.001 level
a For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.15 幼若動物試験

Test Article: Finerenone		GLP Compliance: No		
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Sex (No. per Group)**	**Noteworthy findings**	**Location in CTD (Report Number/ Study Number)**
Rat/(Crl:WI (Han)	Oral (gavage) / Aqueous Tylose® (0.5%)	5, 10, 20	Male (12) Female (12)	- Potentially compound-related effects could not be detected.	4.2.3.5.4.1 (PH-41024/ T103182-5)

Day 1		Male			Female		
Dose	[mg/kg]	**5**	**10**	**20**	**5**	**10**	**20**
No. of Animals/Time Point		**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	368000	684000	1350000	340000	681000	1430000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	73.6	68.4	67.4	68.0	68.1	71.4
C_{max}	[µg/L]	19600	37200	66900	17800	36800	71800
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.92	3.72	3.35	3.56	3.68	3.59
t_{max}	[h]	7.00	4.00	4.00	4.00	4.00	7.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	56.7	63.2	74.0	66.3	62.5	65.7

2.6.7.15.1 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験

Report Title:	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Juvenile Wistar Rats (13-Weeks Daily Administration by Gavage Followed by a 4-Weeks Recovery Period)
Report No.:	PH-40997
Location in CTD:	4.2.3.5.4.2
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Rat/ Crl:WI (Han)	Study No.:	T103533-5
Initial age:	14 days	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	90-92 days	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	28-29 days		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	Tylose MH 300® (0.5 % aqueous solution) or Kolliphor HS15®/ ethanol/water for injection (40/10/50; v/v/v)#		
Special features:	-		
NOAEL	10 mg /kg/day		

= Since ethanol/Kolliphor HS15® /water for injection cannot be used as vehicle in newborn rats (until PND 28), aqueous Tylose MH 300® (0.5%) was used as vehicle for the first 15 days.

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-40997**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**1**	**3**	**10**
	Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group		12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Satellite Group		18	18	18	18	18	18	18	18
Toxicokinetics (Day 84)									
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		128000	558000	1480000		438000	1760000	3300000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		128	186	148		438	588	330
C_{max}	[µg/L]		8170	37100	96200		22100	85200	167000
$C_{max,norm}$	[kg/L]		8.17	12.4	9.62		22.1	28.4	16.7
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		27.1	42.5	27.9		69.3	76.6	71.8
t_{max}	[h]		1.00	4.00	7.00		4.00	4.00	4.00

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-40997**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**1**	**3**	**10**	**0**	**1**	**3**	**10**
Sex	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main group	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Post Treatment group	12			12	12			12
Number of Animals Satellite Group	18	18	18	18	18	18	18	18
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	1	1	-	-	-	-	-
Body Weight (%[a])								
Main Group, Day 90	349.13 g	+4.9	-7.3*	+9.1**	227.23 g	-1.5	-1.6	-4.6
Post Treatment Group Day 85	395.55 g			-7.1	224.68 g			-1.3
Food Consumption (%[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Water Consumption (units)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Developmental Milestones	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis								
Volume [mL]								
Day 24/25 Treatment Phase	5.38	8.53**	6.81*	7.68*	6.51	10.43	6.51	8.28
Day 85/86 Treatment Phase	9.23	8.72	9.24	10.32	7.07	7.69	12.10	11.98
Organ Weights[a, b] (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-40997**

Daily Dose [mg/kg]	0	1	3	10	0	1	3	10
Sex	M	M	M	M	F	F	F	F
Histopathology								
Number examined	12	12	12	12	12	12	12	12
Adrenal Glands								
Hypertrophy zona fasciculata								
Grade 1	-	-	-	3	-	-	-	-
Grade 2	-	-	-	1	-	-	-	-
Hypertrophy zona glomerulosa								
Grade 1	-	10	-	-	-	4	-	-
Grade 2	-	2	10	-	-	4	7	-
Grade 3	-	-	-	12	-	-	5	2
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	10
Postdose Evaluation[c]								
Number Evaluated	12			12	12			12
Histopathology								
Number examined	12			12	12			12
Adrenal Glands								
Vacuolation of zona glomerulosa								
Grade 1	-			1	-			3
Grade 2	-			10	-			9

- No noteworthy findings PND: post natal day GLP: good laboratory practice

Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

b Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicate percent difference for the absolute organ weights

c Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible

2.6.7.15.2 雌幼若ラット受胎能に関する試験

Report Title: Study on Fertility in Juvenile Female Wistar Rats (13-Weeks Daily Administration by Gavage)

Report No.: PH-40974
Location in CTD: 4.2.3.5.4.3
Test Article: Finerenone

Species/Strain: Rat/ Crl:WI (Han)
Initial age: 14 days
Duration of Dosing: 94 days
Duration of Postdose: -
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: Tylose MH 300® (0.5 % aqueous solution) or Kolliphor HS15®/ ethanol/water for injection (40/10/50; v/v/v)#
Special features: -
NOAEL 10 mg /kg/day

Study No.: T103893-4
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

= Since ethanol/Kolliphor HS15® /water for injection cannot be used as vehicle in newborn rats (until PND 28), aqueous Tylose MH 300® (0.5%) was used as vehicle for the first 14 days.

Juvenile Toxicity - 13-Weeks Juvenile Fertility Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-40974**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**1**	**3**	**10**
Sex		**F**	**F**	**F**	**F**
Number of females		20	20	20	20
Toxicokinetics (Day 82)					
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]		553000	1470000	2700000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]		553	491	270
C_{max}	[µg/L]		28600	82300	144000
$C_{max,norm}$	[kg/L]		28.6	27.4	14.4
t_{max}	[h]		4.00	1.00	4.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]		67.5	58.4	56.0

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Fertility Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: PH-40974**

Daily Dose [mg/kg] **Sex**	**0** **F**	**1** **F**	**3** **F**	**10** **F**
Number of Females	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	-
Body Weight (%[a])				
Main Group, Day 92	230.7 g	-0.1	+1.9	-1.4
Clinical Observations	-	-	-	-
Food Consumption (%[a])	-	-	-	-
Water Consumption (units)	-	-	-	-
General Reproduction Data				
Inseminated females	19	20	19	19
Females with implantations	13	12	14	16
Females without implantations	6	8	5	3
In % of those inseminated	68.4	60.0	73.7	84.2
Mean values per female with implantation sites				
Corpora lutea	12.2	13.9	12.4	11.8
Pre-implantation loss	1.0	1.5	0.7	1.2
Implantations (excluding animals without implantations)	11.2	12.4	11.6	10.6
Gestation Rate	-	-	-	-

- No noteworthy findings PND: post natal day GLP: good laboratory practice

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

2.6.7.16 その他の毒性試験

Test Article: Finerenone

Other Toxicity Studies

Study Type	Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Sex (No. per Group)	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
3T3-NRU phototoxicity test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	Up to 500 µg/mL	N/A	Identified as a phototoxic compound with a PIF of 7. The positive control showed a PIF of 27	4.2.3.7.7.1 (PH-35867)
3T3-NRU phototoxicity test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	Up to 300 µg/mL	N/A	No evidence for phototoxicity with a PIF of 2. The positive control compound showed a PIF of 29.	4.2.3.7.7.2 (PH-36900)

PIF = Photo-Irritation-Factor N/A = not applicable