2.4　非臨床試験の概括評価の目次

2.4.1　非臨床試験計画概略 2
2.4.2　薬理試験 3
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 3
2.4.2.2　副次的薬理試験 3
2.4.2.3　安全性薬理試験 3
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 3
2.4.3　薬物動態試験 3
2.4.3.1　分析法 3
2.4.3.2　吸収 4
2.4.3.3　分布 4
2.4.3.4　代謝 4
2.4.3.5　排泄 4
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 4
2.4.4　毒性試験 5
2.4.4.1　単回投与毒性試験 5
2.4.4.2　反復投与毒性試験 5
2.4.4.3　遺伝毒性試験 5
2.4.4.4　がん原性試験 5
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 6
2.4.4.5.1　幼若動物における試験 6
2.4.4.6　局所刺激性試験 7
2.4.4.7　その他の毒性試験 7
2.4.4.7.1　抗原性試験 7
2.4.4.7.2　免疫毒性試験 7
2.4.4.7.3　代謝物に関する試験 7
2.4.4.7.4　依存性試験 7
2.4.4.7.5　光毒性試験 7
2.4.4.7.6　不純物に関する試験 8
2.4.4.8　全身曝露量 8
2.4.5　総括及び結論 10
2.4.6　参考文献一覧 11

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

フィネレノン（JAN：フィネレノン、INN：finerenone、治験成分記号：BAY 94-8862）は、新規の非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬である。フィネレノンは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を適応症として承認されており、この適応症における承認最大用量は 20mg/日である。今回申請する慢性心不全を適応症とする場合、左室駆出率が 40%以上で推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m²以上の患者への最大臨床用量は、40mg/日、eGFR が 60mL/min/1.73m2 未満の患者への最大臨床用量は 20mg/日である。

フィネレノンの非臨床試験成績は、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」承認時（2022 年 3 月）申請資料（以下、CTD-CKD）2.6.1～2.6.7 に記載されている。今回の申請で提出する CTD では、慢性心不全を適応症とし、最大推奨臨床用量（MRHD）が 40mg のフィネレノンの非臨床試験に関する追加情報を提供する。フィネレノンの 40mg は、左室駆出率（LVEF）が 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 20103（FINEARTS-HF 試験）で検討した。40mg は、正常又は軽度の腎機能障害を有する eGFR が 60mL/min/1.73m²以上の患者にのみ投与される。

フィネレノン及びヒト血漿中主代謝物の薬理学的特性、薬物動態特性及び毒性学的特性は既に明らかとなっており、試験成績は既に提出済みである（CTD-CKD 2.6.2～2.6.7 参照）。

効力を裏付ける試験において、CTD-CKD ではフィネレノンの心不全に対する有効性は推察されたが、本申請では心不全に対するフィネレノンの有効性を支持する公表論文の薬理試験成績を記載した。更に、非臨床薬物動態試験において、最高臨床用量が 20mg から 40mg に増加することを考慮した *in vitro* 試験を追加実施し、その試験成績に基づき薬物動態学的薬物相互作用の可能性を再評価した。また、心不全患者に 40mg を投与したときの非結合型フィネレノンの推定曝露量と既存の安全性薬理試験及び毒性試験の曝露量との比を計算し、安全域を再評価した。毒性試験では新生児の心不全患者の臨床試験を支持するため、生後 10 日に投与を開始した幼若ラット毒性試験を実施した。

すべての重要な非臨床安全性試験は、現行の試験ガイドライン（主に ICH 及び OECD）に従い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。試験はすべて Bayer 社（ドイツ）の試験施設、[redacted]社（英国）及び [redacted]社（英国）（本申請で追加したラット幼若動物毒性試験）の試験施設で実施した。試験施設はいずれも OECD 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。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験を含む）の資料は CTD-CKD として提出・評価済みである（CTD-CKD 2.4.2.1 参照）。

フィネレノンは心臓においてミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化を介した炎症及び線維化などのシグナル経路を標的として作用する[1)]。高血圧誘発臓器障害のデスオキシコルチコステロン酢酸エステル（DOCA）-salt ラットモデル及び慢性心筋梗塞（cMI）ラットモデルにおいて、収縮期及び拡張期の血行動態を改善し、心肥大及び線維化を抑制するとともに、心不全の進展に対して保護作用を示した。更に、2 型糖尿病の Zucker fatty fa/fa ラットを用いた 90 日間の長期試験においても、拡張期の血行動態を改善し、心肥大及び線維化を抑制することが確認された（CTD-CKD 2.6.2.2 参照）。これらの結果に加えて、慢性腎臓病（CKD）マウスモデルにおいて、フィネレノンによって左心室拡張機能障害が改善することが報告された[2)]。これらのことから、左心室拡張機能障害に対するフィネレノンの改善効果が推察される。

更に、心臓への作用に対するフィネレノンの有効性を報告した新たな公表論文の試験成績、すなわち、CKD ラットモデル（2.6.2.2.2.1）及び ZSF-1 ラット（2.6.2.2.2.2）においても左心室拡張機能障害の改善、心筋灌流の増加及び線維化の抑制が認められた。

したがって、フィネレノンは左心室拡張機能障害、左心室の線維化及び左心室の心筋灌流に対して効果を示すことが期待される。

2.4.2.2 副次的薬理試験

CTD-CKD 2.4.2.2 参照。

2.4.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験において、生命維持に重要な器官系〔中枢神経系（CNS）、心電図を含む心血管系及び呼吸器系〕の機能に及ぼす影響は、*in vitro* 試験及び各種動物（ラット及びイヌ）にフィネレノンを単回投与した *in vivo* 試験で検討した（CTD-CKD 2.4.2.3 参照）。

初回承認申請時に既提出の安全性薬理試験における各種動物の非結合型フィネレノンの血漿中濃度と試験 20103 のデータを基に母集団薬物動態解析を用いて算出された、心不全患者に 40mg を投与したときの非結合型フィネレノンの推定曝露量との曝露量比も評価した。その結果、フィネレノンは臨床において有害な影響を起こす可能性は低いと考えられる（2.6.2.6）。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD-CKD 2.4.2.4 参照。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

CTD-CKD 2.4.3.1 参照。

2.4.3.2 吸収

CTD-CKD 2.4.3.2 参照。

2.4.3.3 分布

CTD-CKD 2.4.3.3 参照。

2.4.3.4 代謝

CTD-CKD 2.4.3.4 参照。

2.4.3.5 排泄

CTD-CKD 2.4.5.5 参照。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

フィネレノンが薬物動態学的薬物相互作用の被薬物相互作用薬となる可能性、並びにフィネレノン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与後に、フィネレノン及びヒト血漿中の主代謝物が薬物動態学的薬物相互作用の相互作用薬となる可能性については、CTD-CKD 2.4.3.9 を参照。

本申請に際して、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回反復経口投与後に、フィネレノン及びヒト血漿中の主代謝物がトランスポーターの阻害作用を介して薬物相互作用を引き起こす可能性を検討するため、一部のトランスポーターに対する追加の阻害試験を実施した。すなわち、M-2a 及び M-3a の多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K に対する阻害試験、M-1a、M-2a 及び M-3a の有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 に対する阻害試験、並びにフィネレノン、M-2a 及び M-3a の OCT 1 に対する阻害試験を実施した。これらの試験では、上記トランスポーターの典型基質を用いて既提出の試験よりもフィネレノン又は主代謝物を高濃度で添加した。その結果、*in vitro*試験に基づくと、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回投与した場合、検討した薬物トランスポーターの基質薬物に対する薬物相互作用を引き起こす可能性は示唆されなかった（2.6.4.9）。

また、既提出の試験成績において、フィネレノンの P-糖タンパク（P-gp）に対する阻害作用（IC_{50}＝47μM）が P-gp をトランスフェクトした細胞で認められたが、臨床的に問題となる相互作用の可能性は示されなかった。一方、P-gp に対する阻害作用は *in vitro* 試験系により阻害剤の影響にばらつきが報告されていることから、新たに Caco-2 細胞を使用し、P-gp に対するフィネレノンの阻害作用を検討したところ、より強い阻害作用が認められ、IC_{50}は 7.74μM であった。新たに得られた IC_{50} を用いると、薬物相互作用ガイドラインにおける消化管中薬物濃度と IC_{50} との比（I_{gut}/IC_{50}）はフィネレノン 20 及び 40mg の 1 日 1 回投与時にそれぞれ 27.3 及び 54.6 であり、カットオフ値である 10 を超えていた。しかしながら、臨床薬物相互作用試験において、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与は P-gp 基質薬であるジゴキシンの曝露に対して影響を及ぼさなかった（AUCR＝1.02、CTD-CKD 2.7.2.2.3.2.5）。更に、フィネレノン及びジゴキシンの生理学的薬物速度論モデルを組み合わせたモデルでは、臨床薬物相互作用試験で得られたジゴキシンに対するフィネレノン 20mg の影響を再現することが可能であったが、このモデルをフィネレノン 40mg に外挿した場合にもジゴキシンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は示されなかった（2.7.2.2.5.3.1）。フィネレノン 20mg とジゴキシンの臨床薬物相互作用試験成績、フィネレノン 40mg の *in silico* 評価のいずれも、フィネレノンが臨床において P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことを示すものであった。

追加した試験成績を含めた *in vitro* 試験成績は、フィネレノン 40mg 投与後にフィネレノン及び主代謝物によって臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性を示さなかった（2.6.4.9）。

2.4.4 毒性試験

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は、CTD-CKD 2.4 に要約し、2.6.6 で詳細に説明した。CTD-CKD に記載したすべての重要な試験及び今回、追加実施した出生後 10 日から投与を開始した幼若ラット 13 週間投与毒性試験は、GLP 下で実施した。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対するフィネレノンの MRHD は 20mg であるが、慢性心不全患者に対する MRHD は 40mg であり、MRHD の変更による影響及び出生後 10 日から投与を開始した幼若ラット 13 週間投与毒性試験の評価を以下に要約した。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

ラット 4 及び 13 週間投与試験では、主に高用量で一般状態への影響及び体重増加量の低下がみられ、雌の変化が顕著であり、高用量は最大耐量に近いと考えられた（CTD-CKD 2.6.6.3.1.2 参照）。さらに、中～高用量で用量の増加よりも曝露の増加が少なく、高用量の曝露はプラトーに近いと考えられた（表 2.4.4- 2）。イヌの曝露量比は、フィネレノンの潜在的な毒性プロファイルを調べるのに十分と考えられた（表 2.4.4- 3）。したがって、反復投与毒性試験は、慢性心不全患者に対する MRHD 40mg を支持するのに十分であったと判断した。

反復投与によるフィネレノンの毒性プロファイルは、副腎の適応性変化、水・電解質バランス並びに腎臓及び尿路への過度の薬理学的作用を主な特徴としていた。過度に活性化された MR 受容体を持つ患者でこれらの変化が生ずるとは考えられず、毒性プロファイルの全体的な評価に変更はない。また、雌雄の生殖器系における変化は、過度の薬理作用による一部のホルモンの不均衡を反映するものと推察される。臨床病理学的変化及び形態学的変化はおおむね軽度であり、患者におけるフィネレノンの安全な使用を妨げるものではないと考えられた。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

2.4.4.4 がん原性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

CTD-CKD 2.6.6.5 に記載されているとおり、がん原性試験は、MRHD 40mg の支持には十分と考えられる。マウス 2 年間がん原性試験において、30mg/kg/日群の雄マウスで 2 年間の投与期間終了時屠殺例のみに精巣のライディッヒ細胞腺腫の頻度増加がみられた。30mg/kg/日群の雄マウスの曝露量（AUC_u）は、MRHD の曝露量の約 10 倍であった（表 2.4.4- 1）。10mg/kg/日群にライディッヒ細胞腺腫は認められなかったことから、この所見の無毒性量は 10mg/kg/日であり、AUC_u の安全域は、MRHD の曝露量の約 7 倍であった。げっ歯類はホルモン不均衡に関連してこのような腫瘍を発現しやすく、また、この機序のヒトへの関連性はないと考えられる（CTD-CKD 2.6.6.9

参照）。以上より、フィネレノンの MRHD 40mg において、発がんリスクは認められないと判断した。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

フィネレノンの生殖毒性試験及び生後 14 日から投与を開始した幼若動物毒性試験成績は、CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 に記載した。また、最も若齢の患者が新生児である慢性心不全の小児臨床開発を支持するために、生後 10 日から投与を開始した幼若動物毒性試験を追加実施した。生殖発生毒性試験では、認容可能な上限か、それを上回る母毒性が高用量でみられており、MRHD 40mg の安全性評価に十分と考えられた。また、追加実施した幼若動物毒性試験では、生後 14 日から投与を開始した幼若動物毒性試験において良好な忍容性がみられた用量を、高用量として設定した。

フィネレノンが生殖能及び初期胚発生、胚胎・胎児発生、並びに出生前後の発生に与える影響の総合評価に変更はないが、慢性心不全患者の MRHD である 40mg における曝露量比及び安全域は狭まった（表 2.6.6.9-3）。

非臨床データでは、フィネレノンは雄の生殖能に影響しないと考えられる。ラットのデータから、フィネレノンが雌の生殖能に影響を与える可能性はあるが、MRHD 40mg における AUC_u の曝露量比が約 7 の 10mg/kg/日群で認められた変化は卵巣重量の軽度な減少であり、ヒトで影響がみられる可能性は低いと考えられる。また、雌における AUC_u の安全域は、約 4 倍であった。

ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験（CTD-CKD 2.6.6.2 参照）では、胚・胎児死亡は増加しなかった。ラットでは、MRHD 40mg における AUC_u の曝露量比が約 10 の高用量 30mg/kg/日で催奇形性が認められた。中用量で奇形はみられなかったが、この用量では体重増加量の低下を伴う明らかな母性毒性が認められ、胎児体重の低下、並びに母毒性に関連し可逆的であることが知られている骨化の遅延[3)]がみられた。中用量における AUC_u の曝露量比は約 7 であり、全体としてヒトでリスクを生ずる可能性は低いと判断した。AUC_u の安全域は、ラットが約 4 倍、ウサギが約 5 倍であった。

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/日から出生児の死亡率増加と発達への影響がみられた。また、神経行動評価では、F1 世代で MRHD 40mg における AUC_u の曝露量比が約 2 である中用量の 3mg/kg/日から自発運動量の軽度な増加が認められた。出生前後の発生に関する NOAEL は、ヒト投与量の範囲の曝露がみられた低用量 1mg/kg/日であった（表 2.6.6.9-3）。フィネレノン及び／又はその代謝物はラットの乳汁中に移行するため、フィネレノンが出生後早期の発達に何らかの有害な影響を及ぼす可能性があることが示唆される。出生後 10 日又は 14 日から投与を開始した幼若動物毒性試験では、高用量 10mg/kg/日まで有害な影響はみられなかったが、出生後 10 日から投与を開始した幼若動物毒性試験では、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 F1 世代で中用量 3mg/kg/日から認められた自発運動量の軽度な増加と一致する所見が認められた（2.6.6.6.1）。ただし、成体ラットにフィネレノンを投与してもこのような所見は認められなかった（CTD-CKD 4.2.3.2.8 PH-36695 参照）。したがって、全体的な神経行動の変化の程度は軽度であるが、フィネレノンによる自発運動量への影響は、発達中の脳への曝露と関連している可能性が高く、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。

2.4.4.5.1 幼若動物における試験

出生後 14 日から投与を開始した幼若ラット 13 週間投与試験及び雌幼若ラット受胎能試験（CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照）に加え、出生後 10 日から投与を開始した幼若ラット 13

週間投与毒性試験を、慢性心不全の小児の臨床開発を支持するために追加実施した。試験デザインは、欧州医薬品庁（EMA）の小児用医薬品委員会〔Pediatric Committee（PDCO）〕と合意した。追加試験では、過去に実施した幼若ラット毒性試験と同じ用量を設定した。また、神経行動評価も行った。高用量10mg/kg/日まで、毒性はなく、忍容性は良好であった。投与終了後も軽度の神経行動変化が持続したが、軽度な変化であり順化の生理学的なパターンが維持されていたことから、有害ではないと判断した（2.6.6.6.1及び2.6.7.15.3）。

2.4.4.6 局所刺激性試験

CTD-CKD 2.4及び2.6.6参照。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 抗原性試験

抗原性試験は実施しなかった。

2.4.4.7.2 免疫毒性試験

CTD-CKD 2.4及び2.6.6参照。

2.4.4.7.3 代謝物に関する試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6及び2.6.7参照。

CTD-CKD 2.4に記載したとおり、ヒト血漿中の主成分である代謝物M-1、M-2及びM-3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。マウス、ラット、イヌ及びウサギについては、測定された代謝物曝露量を、ヒトの母集団薬物動態解析による MRHD での曝露量と比較した（2.6.6.8.3.1）。

毒性試験で測定された曝露量成績に基づき、十分な代謝物M-1、M-2及び M-3への曝露量が確認された（2.6.6.8.3.1）。実際の曝露データ及び曝露量比は、表2.6.6.8-1、表2.6.6.8-2及び表2.6.6.8-3に記載した。

ラットについては、ヒト血漿中主代謝物であるアトロプ異性体の M-1a、M-1b、M-2a及びM-3aへの曝露量を、反復投与後のアトロプ異性体比に基づいて算出し（CTD-CKD 表 2.6.4.8- 12 参照）、ヒト反復投与時のアトロプ異性体比に基づいて算出したヒト曝露量と比較した。曝露量の詳細及び算出された安全域を 2.6.6.8.3.2 に示す。ヒトの主代謝物は、表 2.6.6.8-4、表2.6.6.8-5、表2.6.6.8-6及び表2.6.6.8-7に記載した毒性試験で適切にカバーされていた。

2.4.4.7.4 依存性試験

CTD-CKD 2.4及び2.6.6参照。

2.4.4.7.5 光毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6及び2.6.7参照。

2.4.4.7.6 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（CTD-CKD 2.3.S.4.1 参照）。

2.4.4.8 全身曝露量

フィネレノンの血漿中濃度を測定し、薬物動態プロファイルを評価する目的で、主要な毒性試験においてトキシコキネティクス評価を実施した（CTD-CKD 2.6.6 及び 2.6.7 参照）。

トキシコキネティクス評価の結果、MRHD での曝露量よりも、マウス、ラット及びイヌの総 AUC 及び C_{max} は、かなり高く、非結合型分率にて補正した非結合型 AUC（AUC_u）及び C_{max}（$C_{max,u}$）についても同様であった。

MRHD 40mg のヒト曝露量は、母集団薬物動態解析で算出された（5.3.3.5.1 B002563）。総 AUC の中央値は 1664μg·h/L、その AUC_u は 138.6μg·h/L、総 C_{max} の中央値は 379μg/L、その $C_{max,u}$ は 31.6μg/L であった。非臨床毒性リスク評価及び安全域は、これらの値から算出した。

マウスを用いた主要な 13 週間反復投与毒性試験において、雌雄のフィネレノン曝露量を同程度にする目的で、雄には 1～10mg/kg/日、雌には 0.5～7.5mg/kg/日を 1 日 1 回強制経口投与した。この試験の高用量における曝露量は、MRHD 40mg の曝露量と比較して、$C_{max,u}$ は雄が約 2 倍、雌が約 3 倍、AUC_u は雄が約 6 倍、雌が約 8 倍であった。がん原性試験の曝露量比は、$C_{max,u}$ は雌雄とも約 2 倍、AUC_u は雄が約 10 倍、雌が約 8 倍であった（表 2.4.4- 1）。

表 2.4.4- 1 主要なマウス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	43	202000	121	12	0.4	156	1.1
3 (NOAEL)	M	43800	116	519000	312	34	1.1	400	2.9
10	M	99400	262	1070000	643	77	2.4	824	5.9
0.75	F	13500	36	217000	130	10	0.3	167	1.2
2.5	F	40200	106	632000	380	31	1.0	487	3.5
7.5 (NOAEL)	F	103000	272	1510000	907	79	2.5	1163	8.4
104-week carcinogenicity study in mice									
1	M	13500	36	177000	106	10	0.3	136	1.0
3	M	34100	90	519000	312	26	0.8	400	2.9
10 (NOAEL)	M	97700	258	1190000	715	75	2.4	916	6.6
30	M	135000	356	1830000	1100	104	3.3	1409	10.2
0.75	F	12500	33	190000	114	10	0.3	146	1.1
2.5	F	34800	92	661000	397	27	0.8	509	3.7
7.5 (NOAEL)	F	87700	231	1380000	829	68	2.1	1063	7.7
Human exposure[a]									
40 mg/day		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure derived from population pharmacokinetics of Phase 3 HF (popPK analysis study 20103, Module 5.3.3.5.1, B002563)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, mouse: 0.077%
MoE: multiples of exposure (when compared to estimated human plasma levels);
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

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た（CTD-CKD 2.6.6 及び 2.6.7 参照）。トキシコキネティクス評価の結果、曝露量は用量に伴って増加したが、その程度は用量比に比べて少なかった（雄：15mg/kg/日以上の用量、雌：全用量）。ラットでは、雄に比べて雌の曝露量が高かった。このため、長期投与試験において、雌雄で曝露量が類似するように、雌ラットの用量を低く設定した。ラットの 4 週間及び 13 週間強制経口投与毒性試験の高用量における曝露量は、MRHD 40mg の曝露量と比較して、$C_{max,u}$が約 2 倍、AUC_uが約 6～9 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であった。がん原性試験の曝露量比は、$C_{max,u}$が約 2 倍、AUC_uが約 8～11 倍であった（表 2.4.4- 2）。

表 2.4.4- 2 主要なラット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

		Total exposure				Unbound exposure			
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 toxicity study in rats									
3 (NOAEL)	M	18975	50	315146	189	9	0.3	147	1.1
10	M	57398	151	993599	597	27	0.8	462	3.3
30	M	116639	308	1842506	1107	54	1.7	857	6.2
3 (NOAEL)	F	59273	156	1190202	715	28	0.9	553	4.0
10	F	104374	275	2060230	1238	49	1.5	958	6.9
30	F	135460	357	2524171	1517	63	2.0	1174	8.5
13-week toxicity study in rats									
3	M	25813	68	419184	252	12	0.4	195	1.4
10 (NOAEL)	M	80808	213	1375110	826	38	1.2	639	4.6
30	M	115355	304	1821813	1095	54	1.7	847	6.1
3 (NOAEL)	F	57285	151	1211627	728	27	0.8	563	4.1
10	F	123245	325	2211234	1329	57	1.8	1028	7.4
30	F	155810	411	2680696	1611	72	2.3	1247	9.0
26-week toxicity study in rats									
1.5	M	7610	20	118000	71	4	0.1	55	0.4
5 (NOAEL)	M	42500	112	704000	423	20	0.6	327	2.4
15	M	107000	282	1980000	1190	50	1.6	921	6.6
0.5	F	17000	45	349000	210	8	0.3	162	1.2
1.5 (NOAEL)	F	46500	123	992000	596	22	0.7	461	3.3
5	F	101000	266	1990000	1196	47	1.5	925	6.7
104-week carcinogenicity study in rats									
2	M	17400	46	314000	189	8	0.3	146	1.1
6	M	64700	171	1030000	619	30	1.0	479	3.5
20 (NOAEL)	M	143000	377	2490000	1496	66	2.1	1158	8.4
1	F	29500	78	599000	360	14	0.4	279	2.0
3	F	94700	250	1840000	1106	44	1.4	856	6.2
10 (NOAEL)	F	163000	430	3340000	2007	76	2.4	1553	11.2
Human exposure[a]									
40 mg/day		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure derived from population pharmacokinetics of Phase 3 HF (popPK analysis study 20103, Module 5.3.3.5.1, B002563)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, rat: 0.047%
MoE: multiples of exposure (when compared to estimated human plasma levels);
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

イヌを用いた、4、13及び39週間強制経口投与毒性試験を実施した（CTD-CKD 2.6.6及び2.6.7参照）。トキシコキネティクス評価の結果、曝露量は投与したすべての用量（0.5～15mg/kg/日）で用量比を上回って増加した。高用量での曝露量は、MRHD 40mgの曝露量と比較して、$C_{max,u}$が約15～39倍、AUC_uが約24～65倍であった（表2.4.4- 3）。

表2.4.4- 3 主要なイヌ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

	Total exposure				Unbound exposure			
Daily dose	**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 toxicity study in dogs (males and females pooled)								
1.5	1265	3	3868	2	69	2.2	212	1.5
5 (NOAEL)	4637	12	19108	11	255	8.1	1049	7.6
15	22144	58	164713	99	1216	38.5	9043	65.2
13-week toxicity study in dogs (males and females pooled)								
1	1100	3	4562	3	60	1.9	250	1.8
3	3409	9	17591	11	187	5.9	966	7.0
10 (NOAEL)	15847	42	87738	53	870	27.6	4817	34.8
39-week toxicity study in dogs (males and females pooled)								
0.5 (M: NOAEL)[b]	560	1.5	2110	1.3	31	1.0	116	0.8
1.5	2180	6	9910	6	120	3.8	544	3.9
5 (F: NOAEL)	8350	22	59600	36	458	14.5	3272	23.6
Human exposure[a]								
40 mg/day	379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure derived from population pharmacokinetics of Phase 3 HF (popPK analysis study 20103, Module 5.3.3.5.1, B002563)
[b] NOAEL based on findings in males, females tolerated the high dose without adverse effects
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, dog: 5.49%,
MoE: multiples of exposure (when compared to estimated human plasma levels);
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

2.4.5 総括及び結論

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病を適応症としたフィネレノンの承認申請時における非臨床薬理、薬物動態及び毒性の結論に変更はない。また、慢性心不全を適応症とした場合のMRHD 40mgのフィネレノンに対する曝露量比は2型糖尿病を合併する慢性腎臓病のMRHD 20mgの曝露量比に比べて低下したが、毒性データに基づく安全性評価を大きく変えるものではなかった。

総じて、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及び慢性心不全の治療における安全な使用を支持すると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1) Kolkhof P et al., Int J Mol Sci 2022:23:9243 (4.3.2)

2) Bonnard B et al., J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133 (4.3.1)

3) Carney EW et al., Birth Defects Research (Part B) 2007:80:473-496 (4.3.4)