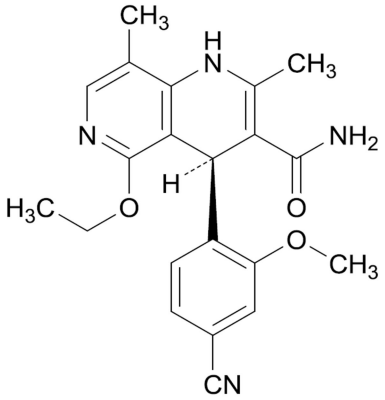
2.6.1 緒言

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に対する治療薬として 2022 年 3 月に承認され、慢性心不全に対する治療薬としても開発されてきた。

フィネレノンの理化学的性状に関する情報、申請効能・効果及び申請用法・用量を以下に記載する。

構造式	
医薬品一般的名称（JAN）	フィネレノン
国際一般名（INN）	finerenone
治験成分記号	BAY 94-8862
化学名	(4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide
分子式	$C_{21}H_{22}N_4O_3$
分子量	378.43g/mol
キラリティ／立体化学	あり
申請効能・効果	<2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病> ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。 <u><慢性心不全></u> <u>ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</u>
申請用法・用量	<2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病> 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。

〈慢性心不全〉
通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m^{2}以上：20mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に40mgへ増量する。
eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

今回の申請効能・効果及び用法・用量を下線で示す。

フィネレノンは2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する治療薬として承認されており、多くの非臨床試験成績は当該申請で提出・評価済みである。本申請では慢性心不全治療薬としての開発及び承認申請を支持する一連の非臨床試験成績として、当該申請にかかわる薬効薬理試験、最大臨床用量が 40mg に増加したことに伴う薬物相互作用の検討及び評価、用量増加に伴うヒトと非臨床試験の動物の曝露量比の変更及び評価、並びに心不全を有する新生児の臨床試験を支持するための追加の幼若動物試験の成績を2.6.2以降に示す。

以下に「非臨床に関する概括評価」（2.4）並びに「非臨床概要文及び概要表」（2.6）で使用される略語一覧を記載する。

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
^{14}C	Carbon 14 labeled	^{14}C 標識
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration vs. time curve (from time 0 to infinity)	時間 0 から無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUCR	AUC ratio	AUC 比
AUC_u	Area under curve of unbound fraction	非結合型薬物の AUC
AZT	3'-azido-3'-deoxythymidine	3'-アジド-3'-デオキシチミジン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	Maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	Maximum concentration of unbound fraction	非結合型薬物の C_{max}
cMI	Chronic myocardial infarction	慢性心筋梗塞
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DOCA	Desoxycorticosterone acetate	デスオキシコルチコステロン酢酸エステル
dp/dt_{min}	Cardiac relaxation	心弛緩
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Fa	Fraction absorbed	吸収率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fg	Intestinal availability	消化管アベイラビリティ
FL	fluorescence detector	蛍光検出器
fm	Fraction metabolized	消失に対する代謝寄与率

略語	英語名称	日本語名称
f_u	Fraction of free (unbound) drug	非結合型分率
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた慢性心不全
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
$I_{in,max,u}$	Maximum unbound plasma concentration at the inlet of the liver	肝臓入り口における最高血漿中非結合型濃度
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
k_{deg}	Apparent first-order degradation rate constant	みかけの一次分解速度定数
K_i	Inhibition constant	阻害定数
K_I	Inhibitor concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
k_{obs}	Observed (apparent first order) inactivation rate	（みかけの一次）不活性化速度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLC-PK1	Lilly laboratory cancer porcine kidney 1	-
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数
L-MDR1	Cell line expressing MDR1 transporter protein	MDR1 トランスポータータンパクを発現している細胞株

略語	英語名称	日本語名称
LV	Left ventricular	左室
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure	左室拡張末期圧
LVEDPVR	Left ventricular end-diastolic pressure-volume relationship	左室拡張末期圧容積関係
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MDCKII	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darby イヌ腎臓細胞
MDR1	Multidrug-resistance-protein 1	多剤耐性タンパク 1
MoE	Margin of exposure	曝露量比
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRHD	Maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
M-x	Metabolite x (x = 1 to n)	代謝物 x (x = 1～n)
n.a., N/A, NA	Not applicable	該当なし
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NOEL	No-observed-effect-level	無影響量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OD	once daily	1 日 1 回
OECD	Organization for economic co-operation and development	経済協力開発機構
PAH	p-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
Papp	Apparent permeability coefficient	みかけの透過係数

略語	英語名称	日本語名称
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine	2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ［4,5-b］ピリジン
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PXR	Pregnane X receptor	プレグナンＸ受容体
Qh	Hepatic blood flow	肝血流量
RIS	Relative induction scores	相対誘導スコア
SD, S.D.	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
Tau	Time constant	左室圧の下降脚の時定数
TCA	Taurocholic acid	タウロコール酸
TDI	Time dependent inhibition	時間依存性阻害作用
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
vs, vs.	versus (as opposed to)	対（とは対照的に）

2.6.2　薬理試験の概要文の目次

2.6.2.1　まとめ..... 2
2.6.2.2　効力を裏付ける試験..... 3
2.6.2.2.1　*In vitro* 試験 3
2.6.2.2.2　*In vivo* 試験 3
2.6.2.2.2.1　CKD ラットモデルにおける作用..... 3
2.6.2.2.2.2　ZSF-1 ラットにおける作用..... 4
2.6.2.3　副次的薬理試験..... 6
2.6.2.4　安全性薬理試験..... 6
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験..... 6
2.6.2.6　考察及び結論..... 6
2.6.2.7　図表..... 8
引用文献一覧 9

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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、「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」の承認時（2022 年 3 月）申請資料（以下、CTD-CKD）として提出・評価済みである。フィネレノンは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、心不全に対する保護作用を示した。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 CTD-CKD 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も報告された[1)]。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支持する薬理試験成績が文献として複数公表されていることから、本項では心機能に対するフィネレノンの薬理作用に関する公表論文の試験成績〔CKD ラットモデルにおける作用（2.6.2.2.2.1）、ZSF-1 ラットにおける作用（2.6.2.2.2.2）〕について要約を記載した。

また、CTD-CKD として既提出の安全性薬理試験におけるラット及びイヌの非結合型フィネレノンの血漿中濃度と第Ⅲ相試験 20103（FINEARTS-HF 試験）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（2.6.2.6）。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

CTD-CKD 2.6.2.2.1 参照。

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

CTD-CKD 2.6.2.2.2 参照。

CKD ラットモデル及び ZSF-1 ラットを用いた試験の要約を以下に記載する。

2.6.2.2.2.1 CKD ラットモデルにおける作用

参照項目：4.2.1.1.1 J Am Heart Assoc 2024:13:e032971

ケタミン/キシラジン麻酔下（100mg/kg）で、6 週齢の雄性ラット（Sprague Dawley ラット）を開腹し、左腎の 2/3 を摘出した。その 10 日後に右腎を摘出し、この日を試験開始日とした。なお、シャム群では同週齢の雄性ラット（Sprague Dawley ラット）に対して同様に開腹をしたが、左腎及び右腎の摘出はしなかった。

試験開始日にシャム群（8 例）、対照群（CKD ラット：9 例）及びフィネレノン群（CKD ラット：7 例）に群分けを行い、フィネレノン群にはフィネレノン 10mg/kg/日を試験開始後 30 日目から 60 日間混餌反復投与した。試験開始後 90 日目にイソフルラン吸入投与（麻酔導入時：3%、維持時：2%）による麻酔下で経胸壁心エコー法により左心室短軸像、左心室径及び左心室流出速度などを測定した。更に、試験最終日に Brietal 50mg/kg の腹腔内投与による麻酔下で磁気共鳴画像（MRI）検査により左心室の心筋灌流量を評価し、同麻酔条件下でラットの右頸動脈から micromanometer tipped カテーテルを挿入して動脈圧及び心拍数を測定後、左心室血行動態を評価した。試験の最後に心臓を摘出し、臓器重量を測定後、病理組織学的評価用と分子解析用に 2 分割した。1 分割片をパラホルムアルデヒドで固定してシリウスレッド染色を行い、線維化の病理組織学的評価を行った。1 切片あたり 10 枚の画像を取得後、全体の面積に対する線維化の面積割合を算出した。統計学的解析は、ANOVA[i)] を実施し、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

シャム群と比較して対照群において有意な増加が認められた左室拡張末期圧容積関係（LVEDPVR）及び左室拡張末期圧（LVEDP、いずれも $p<0.05$）は、フィネレノンの投与により、それぞれ有意な低下（$p<0.05$）及び低下傾向が認められた（表 2.6.2.2- 1）。更に、シャム群と比較して対照群において延長傾向が認められた左室圧の下降脚の時定数（Tau）は、フィネレノンの投与により有意な短縮（$p<0.05$）が認められた（表 2.6.2.2- 1）。

病理組織学的評価において、シャム群と比較して対照群において有意な増加が認められた左心室線維化面積割合は、フィネレノンの投与により有意に低下した（$p<0.05$、図 2.6.2.2- 1）。また、シャム群と比較して有意な減少が認められた左心室の心筋灌流量もフィネレノンの投与により有意に増加した（$p<0.05$、図 2.6.2.2- 1）。

---

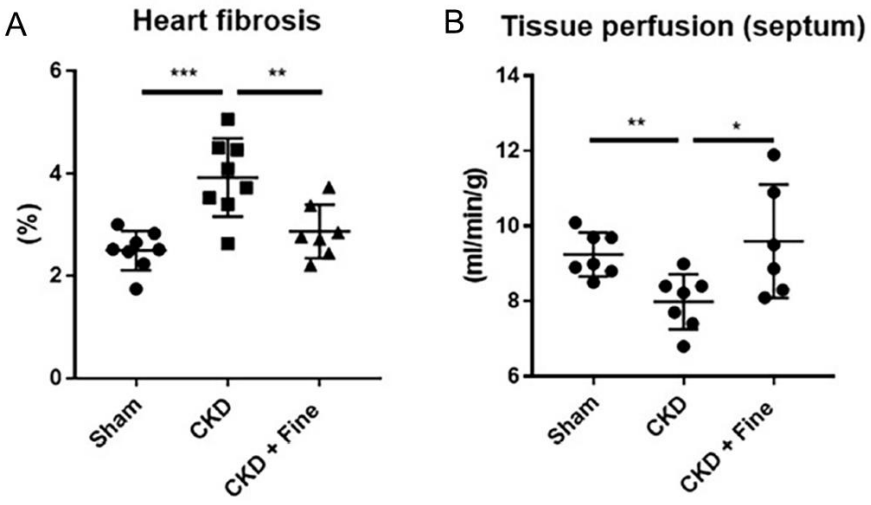
i) ANOVA を実施後、いずれの群間に有意差が認められたかを検討した手法は論文に記載されていないため不明である。

表 2.6.2.2- 1 シャム群、対照群及びフィネレノン群における左心室拡張機能の比較

	Sham	CKD	CKD+Finerenone
LVEDP (mmHg)	5.1±0.4	9.0±0.9*	7.1±0.4
Tau (msec)	9.6±0.3	11.1±0.5	9.2±0.6#
LVEDPVR (RVU/mmHg)	1.1±0.1	4.4±0.4*	1.9±0.2#

Data are presented as the mean ± standard error of the mean (SEM). Number of rats: n=8 (Sham), n=9 (CKD) and n=7(CKD+Finerenone). These parameters were compared using ANOVA. *p<0.05 vs Sham, #p<0.05 vs CKD.
Data source: J Am Heart Asso 2024:13:e032971/Table2 (4.2.1.1.1)

図 2.6.2.2- 1 フィネレノンの左心室線維化及び左心室の心筋灌流量に対する作用



Fibrosis and cardiac tissue perfusion in CKD rats are improved by finerenone after 12 weeks. Heart fibrosis (A) and tissue perfusion (B). ANOVA was used for statistical analysis. Numbers of rats: n=7–9. *p<0.05, **p<0.05, ***p<0.05. CKD indicates chronic kidney disease; Fine: finerenone.
Data source: J Am Heart Assoc 2024:13:e032971/Figure4H and Figure4I (4.2.1.1.1)

以上より、腎障害によって誘導された左心室線維化、左心室拡張機能障害及び左心室の心筋灌流量の低下はフィネレノンの投与によって改善することが示された。

2.6.2.2.2.2 ZSF-1 ラットにおける作用

参照項目：4.2.1.1.2 Int J Mol Sci 2023:24:2536

ZSF-1 ラットはメタボリックシンドロームに関連した心腎機能障害を発症し、HFpEF の病態を模倣する。本モデルを用いて心機能障害に対するフィネレノンの作用を検討した。

12 週齢の雄性 ZSF-1 ラット（ZSF1-*Lepr*^{fa}*Lepr*^{cp}/Crl）を対照群（7 例）及びフィネレノン群（8 例）に群分けして心機能障害への作用を評価する試験を実施した。フィネレノン群には 10mg/kg/日のフィネレノンを試験開始日から 12 週間混餌投与した。

試験開始後 11 週目にイソフルラン吸入投与（麻酔導入時：3%、維持時：2%）による麻酔下で経胸壁心エコー法により左心室短軸像、左心室径及び左心室流出速度などを測定するとともに、

Brietal 50mg/kg の腹腔内投与による麻酔下で MRI 検査を用いて左心室の心筋灌流量を評価した。試験開始後 12 週目に Brietal 50mg/kg の腹腔内投与による麻酔下でラットの右頸動脈から micromanometer tipped カテーテルを挿入して動脈圧及び心拍数を測定後、左心室血行動態を評価した。試験の最後に心臓を摘出し、臓器重量を測定後、病理組織学的評価用と分子解析用に 2 分割した。1 分割片をパラホルムアルデヒドで固定してシリウスレッド染色を行い、線維化の病理組織学的評価を行った。1 切片あたり 10 枚の画像を取得後、全体の面積に対する線維化の面積割合を算出した。統計学的解析はいずれも Student's t-test を用いて解析を実施して $p<0.05$ を有意差ありとした。

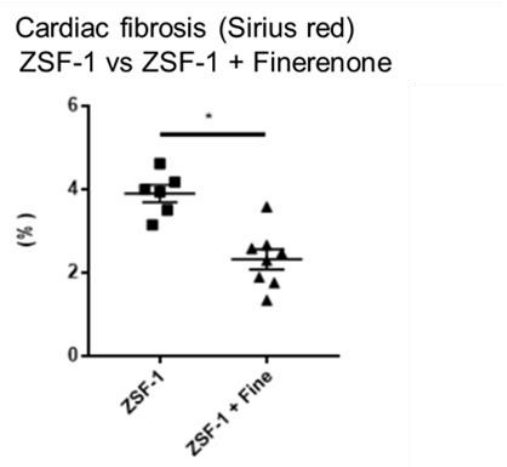
対照群と比較して、フィネレノン群では LVEDPVR が有意に低下し（$p<0.05$）、心弛緩（dp/dt_{min}）の増加傾向（対照群と比較して 7%）及び Tau の短縮傾向（対照群と比較して 11%）が認められた（表 2.6.2.2- 2）。更に、フィネレノン群では左心室の心筋灌流量が有意に増加し（$p<0.05$、表 2.6.2.2- 2）、病理組織学的評価における左心室線維化面積割合も有意に減少した（$p<0.05$、図 2.6.2.2- 2）。

表 2.6.2.2- 2　対照群及びフィネレノン群における左心室拡張機能の比較

	ZSF-1 rat	ZSF-1 rat + Finerenone
LVEDPVR (RVU/mmHg)	4.98±0.60	2.86±0.33*
Tau (msec)	13.83±0.4	12.38±0.47
LV tissue perfusion (mL/min 100g of LV tissue)	4.41±0.22	6.96±0.39*
dp/dt_{min} (mmHg/sec)	9307±442	9980±641

Data are presented as the mean ± standard error of the mean (SEM). Number of rats: n=7 (ZSF-1 rat) and n=8 (ZSF-1 rat + Finerenone). These parameters were compared using Student's t-test. *p<0.05 vs ZSF-1 rat.
Data source: Int J Mol Sci 2023:24:2536/Supplemental Table S1_Protocol2 (4.2.1.1.2)

図 2.6.2.2- 2　フィネレノンの左心室線維化に対する作用



Finerenone ameliorates cardiac fibrosis. * p< 0.05 vs ZSF-1. Student's t-test was used for statical analysis. Number of rats: n=7 (ZSF-1 rat) and n=8 (ZSF-1 rat + finerenone).
Data source: Int J Mol Sci 2023:24:2536/Figure4K (4.2.1.1.2)

以上より、ZSF-1 ラットの左心室線維化、左心室拡張機能障害及び左心室の心筋灌流量の低下はフィネレノンの投与によって改善することが示された。

2.6.2.3 副次的薬理試験

CTD-CKD 2.6.2.3 参照。

2.6.2.4 安全性薬理試験

CTD-CKD 2.6.2.4 参照。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

CTD-CKD 2.6.2.5 参照。

2.6.2.6 考察及び結論

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し[2)]、DOCA-salt ラットモデル、cMI ラットモデル及び Zucker fatty fa/fa ラットモデル（CTD-CKD 2.6.2.2 参照）及び CKD マウスモデル[1)]において左心室拡張機能障害に対する改善効果を示したと推察される。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）において左心室拡張機能障害の改善、心筋灌流量の増加及び線維化の抑制が認められたことから、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。

CTD-CKD として既提出の安全性薬理試験では、生命維持に重要な器官系〔中枢神経系（CNS）、心電図（ECG）を含む心血管系及び呼吸器系〕の機能に及ぼす影響を検討した（CTD-CKD 2.6.2.4 参照）。フィネレノンは、ラットの CNS 及び呼吸器系機能並びにイヌの血行動態パラメータ/ECG において生理的な影響を及ぼさず、無影響量（NOEL）はそれぞれ 30mg/kg 及び 10mg/kg であった。*In vitro* では心室再分極〔ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）K^+電流〕に生理的な影響を及ぼさなかった。

イヌの ECG において、3mg/kg 以上の用量で房室伝導の加速（PQ 間隔の軽度短縮）が認められ、最高血漿中濃度（C_{max}）は 4.0mg/L〔非結合型薬物の最高血漿中濃度（$C_{max,u}$）：220μg/L、非結合型分率（f_u）：5.5%〕であった。このときの曝露量は、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、心不全患者に最大臨床用量 40mg を投与したときのフィネレノンの推定 $C_{max,u}$ 31.5μg/L〔C_{max}：379μg/L（5.3.3.5.1 B002563 参照）、f_u：8.3%〕の 7 倍であった。一方、血行動態パラメータ（血圧及び心拍数）は C_{max} 13.9mg/L（$C_{max,u}$：763μg/L）まで影響が認められなかった。このときの $C_{max.u}$ は心不全患者に最大臨床用量 40mg を投与後の推定 $C_{max.u}$ の 24 倍に相当する。

ラットにおいては、30mg/kg の用量〔C_{max}：94.5mg/L（$C_{max,u}$：44μg/L、f_u：0.047%）〕まで CNS 機能に影響を及ぼさず、更に、100mg/kg の用量までペンチレンテトラゾール誘発痙攣閾値用量に影響を及ぼさなかった〔血漿中濃度は 60mg/kg 以上で頭打ち、60mg/kg で C_{max}：168mg/L（$C_{max,u}$：79μg/L）〕。これらの $C_{max,u}$ は、心不全患者に最大臨床用量 40mg を投与後の推定 $C_{max,u}$ の 1.4 倍及び 2.5 倍に相当する。

安全性薬理試験成績の観点から、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。

2.6.2.7　図表

図表は本文中に記載した。

引用文献一覧

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

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

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表

試験一覧表は、2.6.3.2 を参照。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article: **Finerenone**

Primary Pharmacodynamics – *in vivo* studies – Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Effects on diastolic dysfunction in preclinical nondiabetic chronic kidney disease in rat	Renal 5/6 nephrectomy-induced CKD model (6-week-old male Sprague Dawley rat)	Feeding	Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS 1138, INSERM, Sorbonne Université, Université Paris Cité, 75006 Paris, France. INSERM EnVI UMR 1096, Univ Rouen Normandie, 76183 Rouen, France.	J Am Heart Assoc 2024:13:e032971	4.2.1.1.1
Effects on diastolic dysfunction in metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction	ZSF-1 rat (12-week-old male ZSF1-*Lepr*^{fa}*Lepr*^{cp}/Crl rat)	Feeding	Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS 1138, INSERM, Sorbonne Université, Université Paris Cité, 75006 Paris, France. INSERM EnVI UMR 1096, Univ Rouen Normandie, 76183 Rouen, France.	Int J Mol Sci 2023:24:2536	4.2.1.1.2

Test Article: **Finerenone**

Primary Pharmacodynamics – listing of *in vivo* studies with finerenone and noteworthy findings

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dosing (mg/kg/day): Schedules	Noteworthy Findings	Location in CTD (Report No.)
Effects on diastolic dysfunction in preclinical nondiabetic chronic kidney disease in rat	Renal 5/6 nephrectomy-induced CKD model (6-week-old male Sprague Dawley rat)	Feeding	10mg/kg/day 60 days	・CKD rats treated with finerenone showed significant improvement of LVEDPVR and Tau and a trend toward improvement of LVEDP. ・In CKD rats treated with finerenone, histopathological evaluations showed a significant decrease in cardiac fibrosis, and a significant increase in cardiac perfusion was observed by MRI.	4.2.1.1.1 (J Am Heart Assoc 2024:13:e032971)
Effects on diastolic dysfunction in metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction	ZSF-1 rat (12-week-old male ZSF1-*Lepr*^{fa}*Lepr*^{cp}/Crl rat)	Feeding	10mg/kg/day 12 weeks	・ZSF-1 rats treated with finerenone showed significant improvement of LVEDPVR and a significant increase in cardiac perfusion as determined by MRI. ・In ZSF-1 rats treated with finerenone, histopathological evaluations showed a significant decrease in cardiac fibrosis.	4.2.1.1.2 (Int J Mol Sci 2023:24:2536)

以降の項番号は、記載なしのため省略。