2.6.6　毒性試験の概要文の目次

2.6.6.1　まとめ..... 2
2.6.6.2　単回投与毒性試験..... 5
2.6.6.3　反復投与毒性試験..... 5
2.6.6.4　遺伝毒性試験..... 5
2.6.6.5　がん原性試験..... 5
2.6.6.6　生殖発生毒性試験..... 6
2.6.6.6.1　幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験..... 7
2.6.6.7　局所刺激性試験..... 9
2.6.6.8　その他の毒性試験..... 9
2.6.6.8.1　抗原性試験..... 9
2.6.6.8.2　免疫毒性試験..... 9
2.6.6.8.3　代謝物に関する試験..... 9
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..... 10
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..... 13
2.6.6.8.4　依存性試験..... 16
2.6.6.8.5　光毒性試験..... 16
2.6.6.8.6　不純物に関する試験..... 16
2.6.6.9　考察及び結論..... 17
2.6.6.10　図表..... 22
引用文献一覧..... 23

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。

フィネレノン及びヒト血漿中主代謝物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」の承認時（2022 年 3 月）申請資料（以下、CTD-CKD 2.6.6 及び 2.6.7）で、最大推奨臨床用量（MRHD）20mg/日について評価済みである。今回提出した CTD では、慢性心不全治療のための MRHD 40mg/日に対する評価を行った。フィネレノンの 40mg の 1 日 1 回投与は、第Ⅲ相臨床試験〔左室駆出率 40%以上の心不全患者を対象とした FINEARTS-HF 試験（試験 20103）〕の結果を元に、左室駆出率が 40%以上で、推算糸球体ろ過量が 60mL/min/1.73m² を超える患者を対象としている。これは、正常又はごく軽度の腎機能障害を有し、駆出率が正常か又はごく軽度に低下した患者だけが 40mg/日で治療されることを意味している。曝露量比の計算に使用したヒト曝露推定値は、FINEARTS-HF 試験データの母集団薬物動態解析によって算出した（5.3.3.5.1 B002563）。この解析から得られた慢性心不全患者において用量調整した曝露量は、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の曝露量よりも高かった。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（CTD-CKD 2.6.4.4.1 参照）。

FINEARTS-HF 試験では代謝物を測定していなかったため、慢性心不全治療のための MRHD 40mg における代謝物のヒト曝露推定値は、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療の臨床試験 13782、13786、13785、13784、14508 及び第Ⅱa 相臨床試験 14563 のデータから線形外挿を用いて、20mg の曝露推定値の 2 倍とした。

毒性試験プログラムの概要を表 2.6.6.1- 1 に示す。今回、追加実施した毒性試験は、出生後 10 日から投与を開始した幼若ラット 13 週間反復投与毒性試験（投与終了後 4 週間休薬）のみである。この試験は、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実施した。他の試験に関する資料は 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療の承認申請時に提出済みである。

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）、[redacted] 社（英国）または [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。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 CTD-CKD PH-35743
Single dose	Rat, Wistar	Oral	50, 300, 2000	Yes	4.2.3.1.1 CTD-CKD PH-35743
Single dose (TK)	Mouse	Oral	15, 30, 60	No	4.2.3.1.2 CTD-CKD 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 CTD-CKD PH-41199
3-weeks	Mouse, CD-1	Oral	0, 15, 50, 150	No	4.2.3.2.2 CTD-CKD PH-37924
13-weeks (TK)	Mouse, CD-1	Oral via diet	0, 30, 100, 300 ppm	No	4.2.3.2.3 CTD-CKD 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 CTD-CKD PH-37687
2-weeks	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 100, 300, 1000 ppm	No	4.2.3.2.5 CTD-CKD PH-41209
4-weeks + 4-weeks rec. (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.2.6 CTD-CKD PH-36275 PH-36275A
13-weeks (TK)	Rat, Wistar	Oral via diet	0, 7.5, 25, 75	No	4.2.3.2.7 CTD-CKD PH-38146
13-week (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.2.8 CTD-CKD 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 CTD-CKD PH-37792
4-weeks + 2-weeks rec. (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 1.5, 5, 15	Yes	4.2.3.2.10 CTD-CKD PH-36393
13-weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.2.11 CTD-CKD PH-36687
39-weeks (TK)	Dog, Beagle	Oral	0, 0.5, 1.5, 5	Yes	4.2.3.2.12 CTD-CKD PH-37743
Genotoxicity					
Ames test	Salmonella strains	In vitro	up to 5000 µg/plate	Yes	4.2.3.3.1.1 CTD-CKD 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 CTD-CKD PH-35761
Micronucleus test	Mouse, NMRI	IP	0, 250, 500, 1000	Yes	4.2.3.3.2.1 CTD-CKD 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 CTD-CKD 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 CTD-CKD 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 CTD-CKD PH-37923
Pilot prenatal development	Rat, Wistar	Oral	0, 10, 30, 100	No	4.2.3.5.2.1 CTD-CKD PH-41186

Type of study	Species and strain	Admini-stration Method	Doses [mg/kg/day]	GLP	Module/ Report No.
Embyro-fetal development (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	4.2.3.5.2.2 CTD-CKD PH-37903
Pilot prenatal development	Rabbit, Himalayan	Oral	0, 1, 3, 10, 30	No	4.2.3.5.2.3 CTD-CKD PH-41187
Embryo-fetal development (TK)	Rabbit, Himalayan	Oral	0, 0.25, 0.75, 2.5	Yes	4.2.3.5.2.4 CTD-CKD PH-37904
Pilot pre- and postnatal development	Rat, Wistar	Oral	0, 3, 10, 30	No	4.2.3.5.3.1 CTD-CKD R-13038
Pre- and postnatal development (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.3.2 CTD-CKD R-13392
Juvenile Single dose (TK)	Rat, Wistar PND 14	Oral	5, 10, 20	No	4.2.3.5.4.1 CTD-CKD PH-41024
Juvenile toxicity (TK) 13-week + 4-week rec.	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.4.2 CTD-CKD PH-40997
Juvenile female fertility (TK)	Rat, Wistar	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.4.3 CTD-CKD PH-40974
Juvenile toxicity (TK) 13-week + 4 week rec.	Rat, Wistar PND 10	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	4.2.3.5.4.1 R-14405
Other toxicity studies					
3T3 NRU test	mouse fibroblasts	In vitro	≤ 500 µg/mL	Yes	4.2.3.7.7.1 CTD-CKD PH-35867
3T3 NRU test	mouse fibroblasts	In vitro	≤ 300 µg/mL	Yes	4.2.3.7.7.2 CTD-CKD PH-36900

TK = including toxicokinetics, rec. = recovery, IP = intraperitoneal, IV = intravenous,
NRU = Neutral Red Uptake, PND: postnatal day

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過度の薬理作用による適応性の変化であった（CTD-CKD 2.6.6及び2.6.7参照）。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がみられた。このような所見は、既存のミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬（MRA）においても報告され、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）から安全域は約 7 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。ホルモン不均衡によるげっ歯類のライディッヒ細胞腺腫は、ヒトへの外挿性がないと考えられる。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 の約 10 倍に相当し、顕著な母体毒性を誘発する投与量で、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。ラットで催奇形性がみられなかった用量（10mg/kg/日）の曝露量比は約 7 であった。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験における無毒性量に基づく安全域は、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検査及び生後 10 日から投与を開始した幼若動物毒性試験において、軽度な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、フィネレノンをより高い用量まで投与しても、機能観察総合評価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、脳が発達中であり、血液脳関門がまだ完全に形成されてい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 10 日又は 14 日に投与を開始した幼若毒性試験においては、フィネレノン投与による有害な影響がみられなかったことから、出生児の初期の発達への影響は、腎機能が未成熟な時期における、フィネレノンの影響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。

以上より、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及び慢性心不全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

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

2.6.6.5　がん原性試験

がん原性試験の成績は、CTD-CKD 2.4.4.4、2.6.6.5 及び 2.6.7.10 に記載されている。 がん原性試験は、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療の MRHD 20mg を支持するために実施し、この用量の AUC_u に対するがん原性試験における高用量の曝露量比は、約 19～28 であった。心不全の MRHD 40mg の AUC_u に対するがん原性試験の高用量の曝露量比は、約 8～11 であった。がん原性試験の高用量は、以下の通り最高用量の適切性に関する他の基準も満たしていた。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（CTD-CKD 2.6.6.2.1 参照）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、曝露可能な最大量と考え

られた。がん原性試験では、高用量群の雄で投与開始から 3 カ月間、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。高用量群の雄の 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。

雌マウスでは、高用量の 7.5mg/kg/日群において明らかな毒性はみられず、忍容性が確認された。投与開始から 3 カ月間、高用量群の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、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。雌マウスでは、雄マウスと同等の範囲の曝露がみられた。

がん原性試験における雄ラットの高用量 20mg/kg/日は、反復投与毒性試験の結果に基づき、最大耐量の範囲にあると考えられた。がん原性試験では、雄ラットの高用量群で、投与開始から 3 カ月間の体重増加量が軽度に減少（-10.9%）し、投与期間中の体重増加量が中等度に減少（-24%）した。試験終了時の高用量群の体重は対照群より約 19%減少した。雄ラットには、一般状態悪化の兆候や死亡の増加がみられず、毒性の程度は、がん原性試験における投与量選択に関する推奨事項と一致していた。

雌ラットの高用量 10mg/kg/日では、投与期間の体重増加量が対照群に比べ 12%、体重が約 7.5%低く、軽度な毒性兆候がみられたと判断した。投与開始から 3 カ月間の体重増加量は、対照群より 6%低かった。また、ラット 13 週間反復投与毒性試験の 30mg/kg/日群では、雌ラットに一般状態悪化の兆候がみられ、体重増加量が約 25%減少した。したがって、雌ラットの投与量 10mg/kg/日は、がん原性試験の最大耐量の範囲にあると考えられた。

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 40mg/日においても、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

生殖発生毒性試験の成績は、CTD-CKD 2.4.4.5、2.6.6.6 及び 2.6.7.11～14 に記載されている。また、慢性腎臓病の小児開発を支持するために実施した生後 14 日から投与を開始した幼若ラット毒性試験の成績は、CTD-CKD 2.4.4.5.4、2.6.6.6.4 及び 2.6.7.15 に記載されている。14 日齢のラットは、生後 6 カ月以降の慢性腎臓病の小児への投与を支持するために実施され、加えて最も若齢の患者が新生児である慢性心不全の臨床開発を支持するため、生後 10 日から投与を開始する 13 週間投与幼若動物毒性試験を追加実施した。フィネレノンを用いたラット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でみられた変化（自発運動の変化、CTD-CKD 4.2.3.5.3.2 R-13392 参照）考慮し、10 日齢から投与を開始した幼若動物毒性試験において神経機能検査を実施した。

2.6.6.6.1　幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験

参照項目 4.2.3.5.4.1　R-14405

幼若 Wistar ラット〔Crl:WI (Han)〕を用いて、生後 10 日に投与を開始する 13 週間強制経口投与毒性試験を実施した。初期体重は、雄が 16.0～28.4g、雌が 13.9～28.3g であり、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のサテライト動物を各用量ごとに割付けた〔1 日目測定用：12 例／性／群（対照群は 3 例/性）、20 日目測定用：12 例／性／群（対照群は 3 例/性）、13 週測定用：6 例／性／群〕。更に対照群及び高用量群には、雌雄各 20 例／群を 4 週間休薬による回復性確認用及び神経機能評価用に割付けた。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 10 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®/純水（10/40/50、v/v/v）で調製し、5mL/kg の投与容量で投与した。本試験の投与量は、幼若ラットを用いた13週間強制経口投与毒性試験（CTD-CKD M4.2.3.5.4.2、PH-40997 参照）に合わせた。成体ラットを用いた 13 週毒性試験（CTD-CKD M4.2.3.2.8、PH-36695 参照）において、30mg/kg/日群で顕著な一般毒性変化がみられたため、10mg/kg/日より高い用量は設定しなかった。

1 日 2 回、生死確認及び一般状態観察を行った。更に、投与前後の観察を投与前及び投与 1 時間後に実施した。生後 10 日から週 1 回、詳細観察を実施した。体重は、投与期間中は毎日、休薬期間は週 1 回測定した。摂餌量は、生後 28 日（離乳日）から、週 2 回測定した。飲水量は生後 28 日から、週 1 回測定した。回復・神経行動評価用動物の神経行動評価は、詳細な状態観察（飼育ケージ内、手の中、アリーナ内）を週 1 回、自発運動の評価及び驚愕性聴覚反応を投与期間の最後の 4 週間に 1 回と休薬期間の最後の週に 1 回実施した。また、5 日間の学習及び記憶検査を、投与期間の最後の 4 週間と休薬期間の最後の週に 1 回実施した。性成熟は、回復・神経行動評価用動物を用いて、膣開口（生後 28 日以降）及び陰茎亀頭包皮分離（生後 38 日以降）を評価した。投与 1 日目（生後 10 日）、20 日目（生後 29 日：生後 28 日の離乳翌日）及び投与 13 週目（生後 94 日）の投与1、4、7及び24時間後に、時間当たり3匹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。投与 13 週目（生後 101 日）及び休薬期間終了時（生後 129/130 日）に、臨床病理検査（血液学的検査、血液凝固検査、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、臓器重量測定を行い、組織を適切に固定して病理組織学的検査を実施した。更に、大腿骨の形態計測（長さ、骨頭径、骨幹径、重量）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、大腿骨及び胸骨に加えて、頭蓋冠及び上腕骨も検査した。

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 -1 に示す。

表 2.6.6.6 -1　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]
Body weight	Minimally lower body weight and body weight gain during dosing (-5 to -7% BW and -5 to -7% BWG) which was compensated during recovery period	M/F	10
Water consumption	Slightly decreased during recovery	M	10
Motor activity	Increase in the number of basic and fine movements at the end of dosing phase	M/F	≥3
	Increase in the number of basic and fine movements at the end of recovery	M/F	≥1
Urinalysis	Trend towards increased urine volume	M	≥1
Histopathology	Adrenals:		

	Minimal to moderate hypertrophy zona glomerulosa (incidence: M: 0-2-5-12, F: 0-8-12-12)	M/F	≥1
	Minimal to slight vacuolation of zona glomerulosa (only in recovery animals, M: 0-1-9-17, F: 0-5-17-20)	M/F	≥1

Mortality, clinical observations, food consumption, hematology, clinical chemistry, urinalysis, sexual maturation, detailed clinical observation learning and memory, necropsy, organ weights, and bone measurements were not affected.
Findings in adrenals were partially reversible during the post-treatment phase
M: male; F: female; BW: body weight; BWG: body weight gain

フィネレノンにより、雌雄とも高用量で対照群に比べてわずかに体重及び体重増加量が減少したが、休薬期間中に完全に回復した。また、休薬期間中に雄の飲水量の軽度な低下がみられた。これらの変化は、程度が小さく関連する臨床的な変化が認められないため、毒性ではないと判断した。更に、副腎でみられたフィネレノンの作用機序に関連した適応性の変化は、生後 14 日から投与を開始した幼若ラット毒性試験の所見と同様であった（CTD-CKD 2.6.6.6.4.1 参照）。

神経行動評価において、基本運動（basic movements）と微細運動（fine movements）の増加がみられた。投与終了時には、基本運動と微細運動が、3mg/kg 群では最初の 10 分間の試行中、10mg/kg 群では最初の 20 分間の試行中及び試行全体で、対照群に比べて統計学的に有意な用量依存性の増加を示した。休薬期間終了時には、基本運動と微細運動が、すべてのフィネレノン投与群では最初の 10 分間の試行中、10mg/kg 群では 21～30 分間の試行中、3mg/kg 以上の群では試行全体で、統計学的に有意な用量依存性の増加を示した。また、3mg/kg 群では、21～30 分及び 31～40 分間の試行中に微細運動の有意な増加がみられたが、31～40 分間の変化は用量に依存していなかった。これらの初期の基本運動と微細運動に関する軽度な増加は、運動環境への期待通りの順応（最初の試行中の運動数が最も多く、その後、徐々に減少し、テスト環境へ適応している）を示していた。また、セッション終了時の平均運動数は対照群と同等であった。したがって、これらの変化は有害ではないと考えられる。

以上より、フィネレノンは生後 10 日からラットに高用量 10mg/kg/日まで投与しても、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 10 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 20 日目（生後 29 日）及び 85 日目（生後 94 日）においては、雄と比べて雌の曝露量は明らかに高かった。雄の曝露量は、測定した用量範囲で用量相関的に増加した。雌では、投与 1 日目及び 20 日目には、測定した用量範囲で用量の増加に伴って直線的に増加したが、投与 85 日目においては、用量の増加に比べて曝露量の増加は少なかった。C_{max} 及び AUC は反復投与によって増加し、雌では AUC の変化係数が 3.5 から 10.2 に、雄では AUC の変化係数が 1.5 から 2.1 に増加した。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 -2 に示す。

表 2.6.6.6 -2 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験における定常状態のフィネレノン曝露量（生後 94 日）

		Male			Female		
Dose	[mg/kg/day]	**1**	**3**	**10**	**1**	**3**	**10**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	86700	208000	774000	512000	1310000	1760000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	86.7	69.3	77.4	512	435	176
C_{max}	[µg/L]	6660	19100	57600	24600	65100	98900
$C_{max,norm}$	[kg/L]	6.7	6.4	5.8	24.6	21.7	9.9
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	19.2	11.9	29.7	70.7	70.2	44.7
t_{max}	[h]	4	1	4	4	7	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; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.7 局所刺激性試験

CTD-CKD 2.4 及び 2.6.6 参照。

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

CTD-CKD 2.4 及び 2.6.6 参照。

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。ヒト血漿中の主な代謝物については、フィネレノンの毒性試験で適切に評価されている。

フィネレノンの代謝経路の概要は、CTD-CKD 2.6.4.5 に記載した。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、BAY 1040818 (M-1) 、BAY 1088089 (M-2) 及び BAY 1088090 (M-3) が産生される。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 (CTD-CKD 2.6.4.8.6.1 参照) 。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 (CTD-CKD 表 2.6.4.8-12 参照) 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) に対する曝露量比を算出した (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 のみについて曝露量比を算

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、これらの曝露量比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（CTD-CKD 2.6.4.8.6.2 参照）。

毒性試験における曝露量比の算出には、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。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（CTD-CKD 表 2.6.4.8-12 参照）。慢性心不全治療ための MRHD 40mg における代謝物曝露は、非常に保守的に、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療のための MRHD 20mg の曝露量に比例して増加すると推定した。

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。ヒトの曝露量に対する、M-1 の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.2～1.4 の範囲、AUC_u が 0.2～2.2 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～1.9 の範囲、AUC_u が 0.2～2.2 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 1.1～3.4 の範囲、AUC_u が 1.1～1.3 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 0.1～9.4 の範囲、AUC_u が 0.2～26.1 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.1～1.4 の範囲、AUC_u が 0.4～3.6 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 1.0～1.1、AUC_u が 2.1～2.9 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 0.04～0.9 の範囲、AUC_u が 0.1～1.0 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～1.2 の範囲、AUC_u が 0.2～1.4 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 0.2～0.5 の範囲、AUC_u が 0.3～0.5 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	0.7	4100	0.3	78.2	1.8	602.7	0.9
7.5	F	215	0.3	2680	0.2	31.6	0.7	394.0	0.6
13-week study in rats									
30.0	M	1685	2.3	17092	1.4	101.3	2.4	1027.2	1.5
30.0	F	876	1.2	8358	0.7	52.6	1.2	502.3	0.7
26-week study in rats									
15.0	M	1060	1.5	16400	1.4	63.7	1.5	985.6	1.4
5.0	F	109	0.1	2140	0.2	6.6	0.2	128.6	0.2
13-week study in dogs									
10.0	M/F	1179	1.6	13517	1.1	132.0	3.1	1513.9	2.2
39-week study in dogs									
5.0	M/F	890	1.2	11500	1.0	99.7	2.4	1288.0	1.9
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	1280	1.8	10200	0.9	188.2	4.4	1499.4	2.2
7.5	F	270	0.4	2910	0.2	39.7	0.9	427.8	0.6
Carcinogenicity study in rats									
20	M	1430	2.0	22800	1.9	85.9	2.0	1370.3	2.0
10	F	157	0.2	2580	0.2	9.4	0.2	155.1	0.2
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	865	1.2	13200	1.1	52.0	1.2	793.3	1.1
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	1940	2.7	40600	3.4	42.1	1.0	881.0	1.3
Human exposure									
40 mg/day		728		11880		42.37		691.42	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)

[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)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[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	0.3	494	0.1	52.3	0.9	286.5	0.3
7.5	F	37	0.1	301	0.1	21.4	0.4	174.6	0.2
13-week study in rats									
30.0	M	561	1.8	5726	1.0	254.7	4.6	2599.6	2.6
30.0	F	289	0.9	2700	0.5	131.2	2.4	1225.8	1.2
26-week study in rats									
15.0	M	341	1.1	4990	0.9	154.8	2.8	2265.5	2.3
5.0	F	57	0.2	742	0.1	26.0	0.5	336.9	0.3
13-week study in dogs									
10.0	M/F	2698	8.4	53858	9.4	1303.1	23.4	26013	26.1
39-week study in dogs									
5.0	M/F	2040	6.4	41600	7.3	985.3	17.7	20093	20.2
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	587	1.8	2820	0.5	340.5	6.1	1635.6	1.6
7.5	F	73	0.2	633	0.1	42.5	0.8	367.1	0.4
Carcinogenicity study in rats									
20	M	464	1.5	7800	1.4	210.7	3.8	3541.2	3.6
10	F	71	0.2	1200	0.2	32.3	0.6	544.8	0.6
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	426	1.3	6330	1.1	193.4	3.5	2873.8	2.9
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	247	0.8	5580	1.0	92.9	1.7	2098.1	2.1
Human exposure									
40 mg/day		320.0		5720		55.68		995.28	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)

[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	0.7	717	0.3	84.9	0.9	590.8	0.3
7.5	F	17	0.1	123	0.04	13.8	0.1	101.4	0.1
13-week study in rats									
30.0	M	151	1.1	1910	0.7	111.9	1.2	1415.3	0.8
30.0	F	135	1.0	1165	0.4	100.0	1.0	863.3	0.5
26-week study in rats									
15.0	M	121	0.9	1380	0.5	89.7	0.9	1022.6	0.5
5.0	F	25	0.2	215	0.1	18.6	0.2	159.3	0.1
13-week study in dogs									
10.0	M/F	155	1.1	2455	0.9	116.7	1.2	1848.6	1.0
39-week study in dogs									
5.0	M/F	77	0.6	1330	0.5	57.8	0.6	1001.5	0.5
Carcinogenicity									
Carcinogenicity study in mice									
30.0	M	511	3.6	3240	1.2	421.1	4.4	2669.8	1.4
7.5	F	37	0.3	440	0.2	30.8	0.3	362.6	0.2
Carcinogenicity study in rats									
20	M	192	1.4	3090	1.1	142.3	1.5	2289.7	1.2
10	F	74	0.5	944	0.3	55.1	0.6	699.5	0.4
Developmental toxicity									
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	85	0.6	1260	0.5	62.6	0.7	933.7	0.5
Embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits									
2.5	F	35	0.3	616	0.2	26.6	0.3	468.8	0.3
Human exposure									
40 mg/day		142.0		2768		96.28		1876.70	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)
[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 M-1a、M-2a 及び M-3a 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（CTD-CKD 2.6.4.8-12 参照）。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。がん性試験における M-1b の総 AUC は、ヒト推定曝露量の最大 0.4 倍であり、これはヒトの曝露を適切に保証するための 0.5 倍を下回っている。しかし、生物学的により関連性が高いと考えられる非結合型の曝露量が、ヒト推定曝露量の最大 1.2 倍であることから、がん原性試験における M-1b の曝露は十分と判断した。また、胚・胎児発生毒性試験における M-3a の総 AUC は、ヒト推定曝露量の 0.4 倍、非結合型の曝露は 0.5 倍であった。しかし、線形外挿による代謝物の推定曝露量は極めて保守的な値になること、特に M-3a は腎機能障害を持つ患者の主要代謝

物であるが、40mg を投与する患者の腎機能は、正常又は障害が軽度であることから、胚・胎児発生毒性試験における M-3a の曝露量比は許容可能と考えられる。

ヒトの曝露量に対する、M-1a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.2～1.7 の範囲、AUC_u が 0.2～1.7 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～2.2 の範囲、AUC_u が 0.2～2.3 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC は 1.1、AUC_u は 1.2 であった（表 2.6.6.8- 4）。ヒトの曝露量に対する、M-1b の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.2～0.6 の範囲、AUC_u が 0.5～1.9 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～0.4 の範囲、AUC_u が 0.6～1.2 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 1.0、AUC_u が 2.9 であった（表 2.6.6.8- 5）。ヒトの曝露量に対する、M-2a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.1～1.0 の範囲、AUC_u が 0.3～2.6 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.2～1.4 の範囲、AUC_u が 0.5～3.5 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 1.0、AUC_u が 2.7 であった（表 2.6.6.8- 6）。ヒトの曝露量に対する、M-3a の曝露量比は、反復投与毒性試験で総 AUC が 0.1～0.6 の範囲、AUC_u が 0.1～0.7 の範囲、がん原性試験で総 AUC が 0.3～1.0 の範囲、AUC_u が 0.3～1.1 の範囲、胚・胎児発生に関する試験で総 AUC が 0.4、AUC_u が 0.5 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)		$C_{max,\,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$	
[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	1621	2.7	16443	1.7	97.4	2.8	988.2	1.7
30.0	F	738	1.2	7046	0.7	44.4	1.3	423.5	0.7
26-week study in rats									
15.0	M	1020	1.7	15777	1.6	61.3	1.7	948.2	1.7
5.0	F	92	0.2	1804	0.2	5.5	0.2	108.4	0.2
Carcinogenicity study in rats									
20	M	1376	2.3	21934	2.2	82.7	2.3	1318.2	2.3
10	F	132	0.2	2175	0.2	8.0	0.2	130.7	0.2
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	729	1.2	11128	1.1	43.8	1.2	668.8	1.2
Human exposure									
40 mg OD		604.97		9872.28		35.21		574.57	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)
[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	0.5	649	0.3	7.1	1.5	72.1	0.9
30.0	F	137	1.1	1304	0.6	15.2	3.2	144.7	1.9
26-week study in rats									
15.0	M	40	0.3	623	0.3	4.5	0.9	69.2	0.9
5.0	F	17	0.1	334	0.2	1.9	0.4	37.1	0.5
Carcinogenicity study in rats									
20	M	54	0.4	866	0.4	6.0	1.3	96.2	1.2
10	F	24	0.2	402	0.2	2.7	0.6	44.7	0.6
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	135	1.1	2059	1.0	15.0	3.1	228.6	2.9
Human exposure									
40 mg OD		123.03		2007.72		4.77		77.90	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)
[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)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[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	1.7	5434	1.0	241.7	4.6	2467.0	2.6
30.0	F	254	0.8	2371	0.4	115.2	2.2	1076.3	1.1
26-week study in rats									
15.0	M	324	1.1	4736	0.9	146.9	2.8	2149.9	2.3
5.0	F	50	0.2	651	0.1	22.8	0.4	295.8	0.3
Carcinogenicity study in rats									
20	M	440	1.4	7402	1.4	199.9	3.8	3360.6	3.5
10	F	63	0.2	1054	0.2	28.4	0.5	478.3	0.5
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	374	1.2	5558	1.0	169.8	3.2	2523.2	2.7
Human exposure									
40 mg OD		303.96		5451.16		53.06		948.50	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)
[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)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[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	1.0	1711	0.6	100.3	1.1	1268.1	0.7
30.0	F	121	0.9	1042	0.4	89.4	0.9	771.8	0.4
26-week study in rats									
15.0	M	108	0.8	1236	0.5	80.3	0.9	916.2	0.5
5.0	F	22	0.2	192	0.1	16.6	0.2	142.4	0.1
Carcinogenicity study in rats									
20	M	172	1.2	2769	1.0	127.5	1.4	2051.6	1.1
10	F	66	0.5	844	0.3	49.2	0.5	625.4	0.3
Embryo-fetal developmental toxicity study in rats									
30.0	F	76	0.5	1126	0.4	56.0	0.6	834.7	0.5
Human exposure									
40 mg OD		139.16		2712.64		94.35		1839.17	

MoE: margins of exposure (when compared to human plasma levels based on linear extrapolation from population pharmacokinetics)
[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（CTD-CKD 2.6.4.4.2.1 参照）。

2.6.6.8.5 光毒性試験

CTD-CKD 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 参照。

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）。

2.6.6.9　考察及び結論

フィネレノンは、非ステロイド性選択的MRAであり、MRHD 20mgを1日1回経口投与する2型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療薬として承認された。慢性心不全治療薬としては、MRHD 40mgを1日1回経口投与する。患者に40mgを投与した時の曝露量は、FINEARTS-HF試験データの母集団薬物動態解析によって算出し（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（2.7.2.2.5.2.1）。非結合型曝露量の推定には、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療薬の承認申請時と同様に*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率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2型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療薬の開発・承認のために実施し、また、今回申請する慢性心不全に関し、最も若齢の患者が新生児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（表2.6.6.1- 1）。生後10日から投与を開始した幼若ラット毒性試験以外の毒性試験データは、すでにCTD-CKD M4で提出済みであり、CTD-CKD 2.6.6で評価・考察されているため、今回の申請における毒性試験データの評価・考察は追加及び変更部分に限定した。これには、MRHD 40mgに対する曝露量比とその非臨床安全性評価への影響、並びに追加の幼若ラット毒性試験の評価と考察が含まれる。

主要な反復投与毒性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 40mgにおけるヒトの曝露量を十分に上回った（表2.6.6.9- 1）。ラットの反復経口投与毒性試験における高用量での曝露量は、MRHD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。4週間及び13週間反復投与毒性試験の高用量30mg/kg/日群では、雌雄ともに明らかな一般状態の悪化の兆候（13週間反復投与試験の体重増加量は、対照群に対して雄が-22%、雌が-58%）がみられており、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。イヌの高用量の曝露量は、MRHDの曝露量と比較して、$C_{max,u}$が約15～39倍、AUC_uが約24～65倍であり、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。

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	43	202000	121	12	0.4	156	1.1
3	*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	*F*	*103000*	*272*	*1510000*	*907*	*79*	*2.5*	*1163*	*8.4*
4-week toxicity study in rats									
3	*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	*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	*M*	*80808*	*213*	*1375110*	*826*	*38*	*1.2*	*639*	*4.6*
30	M	115355	304	1821813	1095	54	1.7	847	6.1
3	*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	*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	*F*	*46500*	*123*	*992000*	*596*	*22*	*0.7*	*461*	*3.3*
5	F	101000	266	1990000	1196	47	1.5	925	6.7
4-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
1.5		1265	3	3868	2	69	2.2	212	1.5
5		*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		*15847*	*42*	*87738*	*53*	*870*	*27.6*	*4817*	*34.8*
39-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
0.5[b]		*560*	*1.5*	*2110*	*1.3*	*31*	*1.0*	*116*	*0.8*
1.5		2180	5.8	9910	6.0	120	3.8	544	3.9
5		8350	22.0	59600	35.8	458	14.5	*3272*	23.6
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure derived from population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (median values)
[b] NOAEL based on findings in males, females tolerated the high dose without adverse effects
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%; mouse: 0.077%; rat: 0.047%; 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（CTD-CKD 2.6.4.5 参照）、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（CTD-CKD 2.6.4.8.6 参照）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）。

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でみられた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（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。また、過度の薬理作用の影響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。全体として、これらの変化に対する曝露量比は、基礎疾患によって MR が過剰に活性化された患者よりも、健康な動物の方が適応性の変化を起こしやすいことを考慮すると、ヒトへの関連性が少ないことを示すのに十分と考えられた。

がん原性試験の曝露量と 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、がん原性評価に適した曝露量比の範囲であることが示唆された。ヒト代謝物の主成分は、がん原性試験において雄のラット及びマウスの高用量で、適切にカバーされ、一部の代謝物は雌動物でも適切にカバーされたことが示された（2.6.6.8.3）。

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	36	177000	106	10	0.3	136	1.0
3	M	34100	90	519000	312	26	0.8	400	2.9
10	*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	*F*	*87700*	*231*	*1380000*	*829*	*68*	*2.1*	*1063*	*7.7*
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	*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	*F*	*163000*	*430*	*3340000*	*2007*	*76*	*2.4*	*1553*	*11.2*
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure based on population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (median values)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%; mouse: 0.077%; rat: 0.047%
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

がん原性試験の最高用量は、体重増加量への一時的又は持続的な影響がみられたため、適切と考えられた（2.6.6.5）。ただし、慢性心不全患者の治療では MRHD が 40mg に増加したため、曝露量比は 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療のための MRHD 20mg よりも狭まった。がん原性試験で認められた唯一の腫瘍性病変は、マウスがん原性試験の高用量での雄のライディッヒ細胞腺腫であった（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。ライディッヒ細胞腺腫に対する安全域（AUC_u）は、約 7 倍であった（表 2.6.6.9- 2）。げっ歯類はホルモンの攪乱に関連してこのような腫瘍を生ずることが知られており、この腫瘍発生機序はヒトへの外挿性がないと考えられている[1,2]。したがって、約 7 倍の安全域は、この所見にヒトへの関連性がないことを支持するのに十分と考えられる。

生殖発生毒性試験の曝露量と慢性心不全治療の MRHD 40mg の曝露量比を表 2.6.6.9- 3 に示す。ヒト血漿中代謝物の主成分は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、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	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	*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
Developmental study in rats									
3	*F*	*59200*	*156*	*1220000*	*733*	*28*	*0.9*	*567*	*4.1*
10	F	113000	298	2200000	1322	53	1.7	1023	7.4
30	F	153000	404	2990000	1797	71	2.3	1390	10.0
Developmental study in rabbits									
0.25	F	4730	12	60500	36	9	0.3	111	0.8
0.75	F	9370	25	145000	87	17	0.5	265	1.9
2.5	*F*	*28900*	*76*	*395000*	*237*	*53*	*1.7*	*723*	*5.2*
Pre- and postnatal study in rats									
1	*F*	*11700*	*31*	*214000*	*129*	*5*	*0.2*	*100*	*0.7*
3	F	29500	78	498000	299	14	0.4	232	1.7
10	F	85900	227	1510000	907	40	1.3	702	5.1
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure based on population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (median values)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%; rat: 0.047%; rabbit: 0.18%
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

フィネレノンは雄の生殖能には影響を及ぼさなかったが、雌の生殖能はわずかに低下した（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。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、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/日群の雌でみられた顕著な体重増加量の減少は、この種の試験の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。曝露量比が約 7 の 10mg/kg/日群でみられた影響は、卵巣重量の軽度な減少であり、生殖能への軽度な影響は曝露量比が 8.5 の 30mg/kg/日群だけで認められたことから、MRHD 40mg で女性の生殖能に重大な影響がみられる可能性は低いと考えられる。

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、AUC_u の曝露量比が約 7 の中用量 10mg/kg/日以上で胎児体重減少と骨化遅延がみられ、フィネレノンによる胚・胎児毒性が示唆された（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。曝露量比が約 10 の高用量 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、この奇形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でも、投与に関連した他の奇形は認められなかった。また、フィネレノンによる胚・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の最大耐量を超えていると考えられた。

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、MRHD に対する高用量の AUC_u の曝露比は 5 であった。

結論として、これまでの成績から、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験でみられた所見は、ヒトへのフィネレノン投与による胚・胎児発生、特に胎児致死性及び催奇形に関する懸念の増加を示唆するものではないと考えられた。

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）から、生後初期のラットの生存性や発達への影響がみられた（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。これらの影響がみられた理由は不明であるが、未成熟な腎臓を有する非常に幼若なラットの出生児では、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。ヒトの新生児と同等とみなされる出生 10 日後からラットの新生児にフィネレノンの投与を開始した毒性試験では、一般状態への影響がみられなかったことから、生存性や発達に対する影響のヒトとの関連性は限定的な可能性がある。ヒトは出生時に腎臓がより成熟していることから、ラットの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。同様の所見は、生後 10 日から投与を開始した幼若ラット毒性試験でもみられた。幼若ラット試験の変化は軽度であり、生理的なパターンに従っていたため、有害ではないと判断した。ただし、これらの変化は、休薬 4 週間後にもまだ認められた。フィネレノンが自発運動に与える影響は、発達中の脳への曝露によるものと考えられ、ラット 13 週間強制経口投与毒性試験の機能観察総合評価及び自発運動量評価では、フィネレノンを 30mg/kg/日まで、若齢（6 週齢）から 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。MR は脳内に広く発現し、MRA は不安様行動を調整し[3]、抗うつ薬様効果を発揮すること[4]が示されている（CTD-CKD 2.6.6.9 参照）。ラット胎児がストレスに曝露されると MR の発現低下を介して、成獣期の神経ネットワークの機能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[5]、本試験において、曝露終了後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試験でみられた所見は、非結合型のフィネレノンのヒトの曝露範囲で生じているため、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軽度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、何らかの軽度な影響が誘発される可能性が考えられる。

幼若動物毒性試験で、フィネレノンを生後 10 日又は 14 日から 13 週間 1 日 1 回反復投与しても、有害な影響はみられなかった。このことから、若齢ラット又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。

非臨床成績から、フィネレノンの毒性プロファイルは、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を支持するものであり、推算糸球体ろ過量が 60mL/min/1.73m^2 以上の心不全患者における投与量 40mg においても、重大な安全上の懸念はないと考えられる。

2.6.6.10　図表

図表は適切に記載した。

引用文献一覧

1) Steinbach TJ et al., Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition 2015:1189-1196 (4.3.5)

2) Cook JC et al., Crit Rev in Toxicol 1999:29:169-261 (4.3.6)

3) Smythe JW et al., Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513 (4.3.7)

4) Mostalac-Preciado CR et al., Behav Brain Res 2011:223:88-98 (4.3.8)

5) Tamura M et al., J Neurosci 2011:31:11505-11514 (4.3.9)

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						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.5 を参照。						
Repeat-Dose Toxicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.6 及び 7 を参照。						
Genotoxicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.8 及び 9 を参照。						
Carcinogenicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.10 を参照。						
Reproductive and Developmental Toxicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.11～14 を参照。						
Juvenile Toxicity						
CTD-CKD 2.6.7.15 を参照。						
Juvenile 13-week (TK)	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	R-14405	4.2.3.5.4.1

Type of Study/ Treatment Duration	Species/Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Other toxicity studies						
Others						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.16 を参照。						

TK = including toxicokinetics

Juvenine 13-week study (R-14405) was 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						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.2 を参照。						
Repeat-Dose Toxicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.2 を参照。						
Carcinogenicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.2 を参照。						
Reproductive and Developmental Toxicity						
新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.2 を参照。						
Juvenile Toxicity						
生後 10 日から投与を開始した試験を実施。その他の試験は、CTD-CKD 2.6.7.2 を参照。						
Juvenile 13 weeks	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1, 3 ,10 mg/kg	Yes	R-14405	4.2.3.5.4.1

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	36	217000	130	10	0.3	167	1.2	PH-37687	4.2.3.2.4*
0.75	mg/kg	F	12500	33	190000	114	10	0.3	146	1.1	R-13339	4.2.3.4.1.1*
1	mg/kg	M	16200	43	202000	121	12	0.4	156	1.1	PH-37687	4.2.3.2.4*
1	mg/kg	M	13500	36	177000	106	10	0.3	136	1.0	R-13339	4.2.3.4.1.1*
2.5	mg/kg	F	40200	106	632000	380	31	1.0	487	3.5	PH-37687	4.2.3.2.4*
2.5	mg/kg	F	34800	92	661000	397	27	0.8	509	3.7	R-13339	4.2.3.4.1.1*
3	mg/kg	M	43800	116	519000	312	34	1.1	400	2.9	PH-37687	4.2.3.2.4*
3	mg/kg	M	34100	90	519000	312	26	0.8	400	2.9	R-13339	4.2.3.4.1.1*
7.5	mg/kg	F	103000	272	1510000	907	79	2.5	1163	8.4	PH-37687	4.2.3.2.4*
7.5	mg/kg	F	87700	231	1380000	829	68	2.1	1063	7.7	R-13339	4.2.3.4.1.1*
10	mg/kg	M	99400	262	1070000	643	77	2.4	824	5.9	PH-37687	4.2.3.2.4*
10	mg/kg	M	97700	258	1190000	715	75	2.4	916	6.6	R-13339	4.2.3.4.1.1*
30	mg/kg	M	135000	356	1830000	1100	104	3.3	1409	10.2	R-13339	4.2.3.4.1.1*
Rat												
0.5	mg/kg	F	17000	45	349000	210	8	0.3	162	1.2	PH-37792	4.2.3.2.9*
1	mg/kg	F	29500	78	599000	360	14	0.4	279	2.0	R-13337	4.2.3.4.1.2*
1.5	mg/kg	M	7610	20	118000	71	4	0.1	55	0.4	PH-37792	4.2.3.2.9*
1.5	mg/kg	F	46500	123	992000	596	22	0.7	461	3.3	PH-37792	4.2.3.2.9*
2	mg/kg	M	17400	46	314000	189	8	0.3	146	1.1	R-13337	4.2.3.4.1.2*

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	$AUC(0-24)_u$ [μg·h/L]	MoE		
3	mg/kg	M	18975	50	315146	189	9	0.3	147	1.1	PH-36275	4.2.3.2.6*
3	mg/kg	F	59273	156	1190202	715	28	0.9	553	4.0	PH-36275	4.2.3.2.6*
3	mg/kg	M	25813	68	419184	252	12	0.4	195	1.4	PH-36695	4.2.3.2.8*
3	mg/kg	F	57285	151	1211627	728	27	0.8	563	4.1	PH-36695	4.2.3.2.8*
3	mg/kg	F	94700	250	1840000	1106	44	1.4	856	6.2	R-13337	4.2.3.4.1.2*
5	mg/kg	M	42500	112	704000	423	20	0.6	327	2.4	PH-37792	4.2.3.2.9*
5	mg/kg	F	101000	266	1990000	1196	47	1.6	925	6.6	PH-37792	4.2.3.2.9*
6	mg/kg	M	64700	171	1030000	619	30	1.0	479	3.5	R-13337	4.2.3.4.1.2*
10	mg/kg	M	57398	151	993599	597	27	0.8	462	3.3	PH-36275	4.2.3.2.6*
10	mg/kg	F	104374	275	2060230	1238	49	1.5	958	6.9	PH-36275	4.2.3.2.6*
10	mg/kg	M	80808	213	1375110	826	38	1.2	639	4.6	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	123245	325	2211234	1329	57	1.8	1028	7.4	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	163000	430	3340000	2007	76	2.4	1553	11.2	R-13337	4.2.3.4.1.2*
15	mg/kg	M	107000	282	1980000	1190	50	1.6	921	6.6	PH-37792	4.2.3.2.9*
20	mg/kg	M	143000	377	2490000	1496	66	2.1	1158	8.4	R-13337	4.2.3.4.1.2*
30	mg/kg	M	116639	308	1842506	1107	54	1.7	857	6.2	PH-36275	4.2.3.2.6*
30	mg/kg	F	135460	357	2524171	1517	63	2.0	1174	8.5	PH-36275	4.2.3.2.6*
30	mg/kg	M	115355	304	1821813	1095	54	1.7	847	6.1	PH-36695	4.2.3.2.8*
30	mg/kg	F	155810	411	2680696	1611	72	2.3	1247	9.0	PH-36695	4.2.3.2.8*
Rat (reproductive and developmental)												
1	mg/kg	F	11700	31	214000	129	5	0.2	100	0.7	R-13392	4.2.3.5.3.2*
3	mg/kg	F	29500	78	498000	299	14	0.4	232	1.7	R-13392	4.2.3.5.3.2*
3	mg/kg	F	59200	156	1220000	733	28	0.9	567	4.1	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
10	mg/kg	F	85900	227	1510000	907	40	1.3	702	5.1	R-13392	4.2.3.5.3.2*

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	113000	298	2200000	1322	53	1.7	1023	7.4	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
30	mg/kg	F	153000	404	2990000	1797	71	2.3	1390	10.0	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
Rat (juvenile start PND 14, juvenile fertility)												
1	mg/kg	M	8170	22	128000	77	4	0.1	60	0.4	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
1	mg/kg	F	22100	58	438000	263	10	0.3	204	1.5	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
1	mg/kg	F	28600	75	553000	332	13	0.4	257	1.9	PH-40974	4.2.3.5.4.3*
3	mg/kg	M	37100	98	558000	335	17	0.5	259	1.9	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
3	mg/kg	F	85200	225	1760000	1058	40	1.3	818	5.9	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
3	mg/kg	F	82300	217	1470000	883	38	1.2	684	4.9	PH-40974	4.2.3.5.4.3*
10	mg/kg	M	96200	254	1480000	889	45	1.4	688	5.0	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
10	mg/kg	F	167000	441	3300000	1983	78	2.5	1535	11.1	PH-40997	4.2.3.5.4.2*
10	mg/kg	F	144000	380	2700000	1623	67	2.1	1256	9.1	PH-40974	4.2.3.5.4.3*
Rat (juvenile, start PND 10)												
1	mg/kg	M	6660	18	86700	52	3	0.1	40	0.3	R-14405	4.2.3.5.4.1
1	mg/kg	F	24600	65	512000	308	11	0.4	238	1.7	R-14405	4.2.3.5.4.1
3	mg/kg	M	19100	50	208000	125	9	0.3	97	0.7	R-14405	4.2.3.5.4.1
3	mg/kg	F	65100	172	1310000	787	30	1.0	609	4.4	R-14405	4.2.3.5.4.1
10	mg/kg	M	57600	152	774000	465	27	0.8	360	2.6	R-14405	4.2.3.5.4.1
10	mg/kg	F	98900	261	1760000	1058	46	1.5	818	5.9	R-14405	4.2.3.5.4.1
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	560	1.5	2110	1.3	31	1.0	116	0.8	PH-37743	4.2.3.2.12*
1	mg/kg	M+F	1100	3	4562	3	60	1.9	250	1.8	PH-36687	4.2.3.2.11*
1.5	mg/kg	M+F	1265	3	3868	2	69	2.2	212	1.5	PH-36393	4.2.3.2.10*
1.5	mg/kg	M+F	2180	6	9910	6	120	3.8	544	3.9	PH-37743	4.2.3.2.12*

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		
3	mg/kg	M+F	3409	9	17591	11	187	5.9	966	7.0	PH-36687	4.2.3.2.11*
5	mg/kg	M+F	4637	12	19108	11	255	8.1	1049	7.6	PH-36393	4.2.3.2.10*
5	mg/kg	M+F	8350	22	59600	36	458	14.5	3272	23.6	PH-37743	4.2.3.2.12*
10	mg/kg	M+F	15847	42	87738	53	870	27.6	4817	34.8	PH-36687	4.2.3.2.11*
15	mg/kg	M+F	22144	58	164713	99	1216	38.5	9043	65.2	PH-36393	4.2.3.2.10*
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	4730	12	60500	36	9	0.3	111	0.8	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
0.75	mg/kg	F	9370	25	145000	87	17	0.5	265	1.9	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
2.5	mg/kg	F	28900	76	395000	237	53	1.7	723	5.2	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
Human exposure (Population kinetics[a])												
40	mg		379		1664		31.6		138.6			

MoE: margins of exposure (when compared to the human plasma levels) *: Number of Module 4 in CTD-CKD PND: postnatal day

[a]: Human exposure derived from population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (study 20103)

M+F: exposure data of males and females were pooled, since there were no sex-related differences

Fraction unbound: mouse 0.077%, rat 0.047%, 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	0.0	6.7	0.2	51.5	0.1	PH-37687	4.2.3.2.4*
0.75	mg/kg	F	33	0.0	359	0.0	4.8	0.1	52.8	0.1	R-13339	4.2.3.4.1.1*
1	mg/kg	M	97	0.1	596	0.1	14.3	0.3	87.6	0.1	PH-37687	4.2.3.2.4*
1	mg/kg	M	82	0.1	734	0.1	12.0	0.3	107.9	0.2	R-13339	4.2.3.4.1.1*
2.5	mg/kg	F	101	0.1	1130	0.1	14.8	0.4	166.1	0.2	PH-37687	4.2.3.2.4*
2.5	mg/kg	F	122	0.2	1200	0.1	17.9	0.4	176.4	0.3	R-13339	4.2.3.4.1.1*
3	mg/kg	M	230	0.3	1720	0.1	33.8	0.8	252.8	0.4	PH-37687	4.2.3.2.4*
3	mg/kg	M	184	0.3	2150	0.2	27.0	0.6	316.1	0.5	R-13339	4.2.3.4.1.1*
7.5	mg/kg	F	215	0.3	2680	0.2	31.6	0.7	394.0	0.6	PH-37687	4.2.3.2.4*
7.5	mg/kg	F	270	0.4	2910	0.2	39.7	0.9	427.8	0.6	R-13339	4.2.3.4.1.1*
10	mg/kg	M	532	0.7	4100	0.3	78.2	1.8	602.7	0.9	PH-37687	4.2.3.2.4*
10	mg/kg	M	548	0.8	5370	0.5	80.6	1.9	789.4	1.1	R-13339	4.2.3.4.1.1*
30	mg/kg	M	1280	1.8	10200	0.9	188.2	4.4	1499.4	2.2	R-13339	4.2.3.4.1.1*
Rat												
0.5	mg/kg	F	19	0.0	328	0.0	1.2	0.0	19.7	0.0	PH-37792	4.2.3.2.9*
1	mg/kg	F	19	0.0	310	0.0	1.1	0.0	18.6	0.0	R-13337	4.2.3.4.1.2*
1.5	mg/kg	M	30	0.0	484	0.0	1.8	0.0	29.1	0.0	PH-37792	4.2.3.2.9*
1.5	mg/kg	F	53	0.1	999	0.1	3.2	0.1	60.0	0.1	PH-37792	4.2.3.2.9*
2	mg/kg	M	83	0.1	1380	0.1	5.0	0.1	82.9	0.1	R-13337	4.2.3.4.1.2*
3	mg/kg	M	95	0.1	1318	0.1	5.7	0.1	79.2	0.1	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)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$			
			[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE	[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE		
3	mg/kg	F	65	0.1	1051	0.1	3.9	0.1	63.2	0.1	PH-36695	4.2.3.2.8*
3	mg/kg	F	78	0.1	1080	0.1	4.7	0.1	64.9	0.1	R-13337	4.2.3.4.1.2*
5	mg/kg	M	323	0.4	4350	0.4	19.4	0.5	261.4	0.4	PH-37792	4.2.3.2.9*
5	mg/kg	F	109	0.1	2140	0.2	6.6	0.2	128.6	0.2	PH-37792	4.2.3.2.9*
6	mg/kg	M	424	0.6	6380	0.5	25.5	0.6	383.4	0.6	R-13337	4.2.3.4.1.2*
10	mg/kg	M	541	0.7	7970	0.7	32.5	0.8	479.0	0.7	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	201	0.3	3234	0.3	12.1	0.3	194.4	0.3	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	157	0.2	2580	0.2	9.4	0.2	155.1	0.2	R-13337	4.2.3.4.1.2*
15	mg/kg	M	1060	1.5	16400	1.4	63.7	1.5	985.6	1.4	PH-37792	4.2.3.2.9*
20	mg/kg	M	1430	2.0	22800	1.9	85.9	2.0	1370.3	2.0	R-13337	4.2.3.4.1.2*
30	mg/kg	M	1685	2.3	17092	1.4	101.3	2.4	1027.2	1.5	PH-36695	4.2.3.2.8*
30	mg/kg	F	876	1.2	8358	0.7	52.6	1.2	502.3	0.7	PH-36695	4.2.3.2.8*
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	56	0.1	1010	0.1	3.4	0.1	60.7	0.1	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
10	mg/kg	F	226	0.3	4520	0.4	13.6	0.3	271.7	0.4	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
30	mg/kg	F	865	1.2	13200	1.1	52.0	1.2	793.3	1.1	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	61	0.1	516	0.0	6.8	0.2	57.8	0.1	PH-37743	4.2.3.2.12*
1	mg/kg	M+F	165	0.2	1504	0.1	18.5	0.4	168.4	0.2	PH-36687	4.2.3.2.11*
1.5	mg/kg	M+F	232	0.3	2150	0.2	26.0	0.6	240.8	0.3	PH-37743	4.2.3.2.12*
3	mg/kg	M+F	367	0.5	3468	0.3	41.1	1.0	388.4	0.6	PH-36687	4.2.3.2.11*
5	mg/kg	M+F	890	1.2	11500	1.0	99.7	2.4	1288.0	1.9	PH-37743	4.2.3.2.12*
10	mg/kg	M+F	1179	1.6	13517	1.1	132.0	3.1	1513.9	2.2	PH-36687	4.2.3.2.11*

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		
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	302	0.4	6660	0.6	6.6	0.2	144.5	0.2	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
0.75	mg/kg	F	696	1.0	15000	1.3	15.1	0.4	325.5	0.5	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
2.5	mg/kg	F	1940	2.7	40600	3.4	42.1	1.0	881.0	1.3	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
Human exposure (Population kinetics[a])												
40	mg		728		11880		42.37		691.42			

MoE: margins of exposure (when compared to the human plasma levels) *: Number of Module 4 in CTD-CKD

[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}		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	5.4	0.02	16	0.00	3.2	0.1	9.3	0.01	PH-37687	4.2.3.2.4*
0.75	mg/kg	F	9.5	0.03	61	0.01	5.5	0.1	35.1	0.04	R-13339	4.2.3.4.1.1*
1	mg/kg	M	7.5	0.02	21	0.00	4.3	0.1	12.4	0.01	PH-37687	4.2.3.2.4*
1	mg/kg	M	7.9	0.02	71	0.01	4.6	0.1	41.4	0.04	R-13339	4.2.3.4.1.1*
2.5	mg/kg	F	21.0	0.07	109	0.02	12.2	0.2	63.2	0.06	PH-37687	4.2.3.2.4*
2.5	mg/kg	F	26.4	0.08	230	0.04	15.3	0.3	133.4	0.13	R-13339	4.2.3.4.1.1*
3	mg/kg	M	19.9	0.06	140	0.02	11.5	0.2	81.2	0.08	PH-37687	4.2.3.2.4*
3	mg/kg	M	19.5	0.06	258	0.05	11.3	0.2	149.6	0.15	R-13339	4.2.3.4.1.1*
7.5	mg/kg	F	36.9	0.12	301	0.05	21.4	0.4	174.6	0.18	PH-37687	4.2.3.2.4*
7.5	mg/kg	F	73.3	0.23	633	0.11	42.5	0.8	367.1	0.37	R-13339	4.2.3.4.1.1*
10	mg/kg	M	90.2	0.28	494	0.09	52.3	0.9	286.5	0.29	PH-37687	4.2.3.2.4*
10	mg/kg	M	103.0	0.32	793	0.14	59.7	1.1	459.9	0.46	R-13339	4.2.3.4.1.1*
30	mg/kg	M	587.0	1.83	2820	0.49	340.5	6.1	1635.6	1.64	R-13339	4.2.3.4.1.1*
Rat												
0.5	mg/kg	F	8.6	0.03	89	0.02	3.9	0.1	40.6	0.04	PH-37792	4.2.3.2.9*
1	mg/kg	F	6.8	0.02	98	0.02	3.1	0.1	44.3	0.04	R-13337	4.2.3.4.1.2*
1.5	mg/kg	M	11.7	0.04	147	0.03	5.3	0.1	66.7	0.07	PH-37792	4.2.3.2.9*
1.5	mg/kg	F	21.8	0.07	264	0.05	9.9	0.2	119.9	0.12	PH-37792	4.2.3.2.9*
2	mg/kg	M	28.0	0.09	408	0.07	12.7	0.2	185.2	0.19	R-13337	4.2.3.4.1.2*
3	mg/kg	M	23.8	0.07	358	0.06	10.8	0.2	162.5	0.16	PH-36695	4.2.3.2.8*

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report	Location in
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$			
			[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE	[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE	No.	CTD
3	mg/kg	F	22.6	0.07	254	0.04	10.3	0.2	115.3	0.12	PH-36695	4.2.3.2.8*
3	mg/kg	F	25.9	0.08	431	0.08	11.8	0.2	195.7	0.20	R-13337	4.2.3.4.1.2*
5	mg/kg	M	113.0	0.35	1460	0.26	51.3	0.9	662.8	0.67	PH-37792	4.2.3.2.9*
5	mg/kg	F	57.3	0.18	742	0.13	26.0	0.5	336.9	0.34	PH-37792	4.2.3.2.9*
6	mg/kg	M	150.0	0.47	1810	0.32	68.1	1.2	821.7	0.83	R-13337	4.2.3.4.1.2*
10	mg/kg	M	137.0	0.43	2069	0.36	62.2	1.1	939.3	0.94	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	62.8	0.20	917	0.16	28.5	0.5	416.3	0.42	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	71.2	0.22	1200	0.21	32.3	0.6	544.8	0.55	R-13337	4.2.3.4.1.2*
15	mg/kg	M	341.0	1.07	4990	0.87	154.8	2.8	2265.5	2.28	PH-37792	4.2.3.2.9*
20	mg/kg	M	464.0	1.45	7800	1.36	210.7	3.8	3541.2	3.56	R-13337	4.2.3.4.1.2*
30	mg/kg	M	561.0	1.75	5726	1.00	254.7	4.6	2599.6	2.61	PH-36695	4.2.3.2.8*
30	mg/kg	F	289.0	0.90	2700	0.47	131.2	2.4	1225.8	1.23	PH-36695	4.2.3.2.8*
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	21.0	0.07	329	0.06	9.5	0.2	149.4	0.15	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
10	mg/kg	F	81.4	0.25	1520	0.27	37.0	0.7	690.1	0.69	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
30	mg/kg	F	426.0	1.33	6330	1.11	193.4	3.5	2873.8	2.89	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	168.0	0.53	2770	0.48	81.1	1.5	1337.9	1.34	PH-37743	4.2.3.2.12*
1	mg/kg	M+F	260.0	0.81	4461	0.78	125.6	2.3	2154.7	2.16	PH-36687	4.2.3.2.11*
1.5	mg/kg	M+F	578.0	1.81	9590	1.68	279.2	5.0	4632.0	4.65	PH-37743	4.2.3.2.12*
3	mg/kg	M+F	928.0	2.90	15703	2.75	448.2	8.1	7584.5	7.62	PH-36687	4.2.3.2.11*
5	mg/kg	M+F	2040.0	6.38	41600	7.27	985.3	17.7	20092.8	20.19	PH-37743	4.2.3.2.12*
10	mg/kg	M+F	2698.0	8.43	53858	9.42	1303.1	23.4	26013.4	26.14	PH-36687	4.2.3.2.11*

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		
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	42.8	0.13	984	0.17	16.1	0.3	370.0	0.37	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
0.75	mg/kg	F	96.6	0.30	2120	0.37	36.3	0.7	797.1	0.80	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
2.5	mg/kg	F	247.0	0.77	5580	0.98	92.9	1.7	2098.1	2.11	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
Human exposure (Population kinetics[a])												
40	mg		320.0		5720		55.68		995.28			

MoE: margins of exposure (when compared to the human plasma levels) *: Number of Module 4 in CTD-CKD

[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	0.02	6	0.00	1.8	0.0	5.1	0.00	PH-37687	4.2.3.2.4*
0.75	mg/kg	F	6.3	0.04	45	0.02	5.2	0.1	37.3	0.02	R-13339	4.2.3.4.1.1*
1	mg/kg	M	5.7	0.04	47	0.02	4.7	0.0	39.1	0.02	PH-37687	4.2.3.2.4*
1	mg/kg	M	7.5	0.05	89	0.03	6.2	0.1	73.6	0.04	R-13339	4.2.3.4.1.1*
2.5	mg/kg	F	11.3	0.08	26	0.01	9.3	0.1	21.8	0.01	PH-37687	4.2.3.2.4*
2.5	mg/kg	F	13.5	0.10	183	0.07	11.1	0.1	150.8	0.08	R-13339	4.2.3.4.1.1*
3	mg/kg	M	17.7	0.12	208	0.08	14.6	0.2	171.4	0.09	PH-37687	4.2.3.2.4*
3	mg/kg	M	33.7	0.24	368	0.13	27.8	0.3	303.2	0.16	R-13339	4.2.3.4.1.1*
7.5	mg/kg	F	16.7	0.12	123	0.04	13.8	0.1	101.4	0.05	PH-37687	4.2.3.2.4*
7.5	mg/kg	F	37.4	0.26	440	0.16	30.8	0.3	362.6	0.19	R-13339	4.2.3.4.1.1*
10	mg/kg	M	103.0	0.73	717	0.26	84.9	0.9	590.8	0.31	PH-37687	4.2.3.2.4*
10	mg/kg	M	85.0	0.60	1060	0.38	70.0	0.7	873.4	0.47	R-13339	4.2.3.4.1.1*
30	mg/kg	M	511.0	3.60	3240	1.17	421.1	4.4	2669.8	1.42	R-13339	4.2.3.4.1.1*
Rat												
0.5	mg/kg	F	2.8	0.02	9	0.00	2.1	0.0	7.0	0.00	PH-37792	4.2.3.2.9*
1	mg/kg	F	9.9	0.07	82	0.03	7.3	0.1	60.7	0.03	R-13337	4.2.3.4.1.2*
1.5	mg/kg	M	13.9	0.10	136	0.05	10.3	0.1	100.8	0.05	PH-37792	4.2.3.2.9*
1.5	mg/kg	F	7.0	0.05	47	0.02	5.2	0.1	34.8	0.02	PH-37792	4.2.3.2.9*
2	mg/kg	M	53.2	0.37	641	0.23	39.4	0.4	475.0	0.25	R-13337	4.2.3.4.1.2*
3	mg/kg	M	39.8	0.28	513	0.19	29.5	0.3	380.1	0.20	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)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$			
			[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE	[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE		
3	mg/kg	F	11.1	0.08	100	0.04	8.2	0.1	74.1	0.04	PH-36695	4.2.3.2.8*
3	mg/kg	F	26.8	0.19	232	0.08	19.9	0.2	171.9	0.09	R-13337	4.2.3.4.1.2*
5	mg/kg	M	63.5	0.45	577	0.21	47.1	0.5	427.6	0.23	PH-37792	4.2.3.2.9*
5	mg/kg	F	25.1	0.18	215	0.08	18.6	0.2	159.3	0.08	PH-37792	4.2.3.2.9*
6	mg/kg	M	89.2	0.63	1280	0.46	66.1	0.7	948.5	0.51	R-13337	4.2.3.4.1.2*
10	mg/kg	M	95.9	0.68	1164	0.42	71.1	0.7	862.5	0.46	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	20.5	0.14	260	0.09	15.2	0.2	192.7	0.10	PH-36695	4.2.3.2.8*
10	mg/kg	F	74.3	0.52	944	0.34	55.1	0.6	699.5	0.37	R-13337	4.2.3.4.1.2*
15	mg/kg	M	121.0	0.85	1380	0.50	89.7	0.9	1022.6	0.54	PH-37792	4.2.3.2.9*
20	mg/kg	M	192.0	1.35	3090	1.12	142.3	1.5	2289.7	1.22	R-13337	4.2.3.4.1.2*
30	mg/kg	M	151.0	1.06	1910	0.69	111.9	1.2	1415.3	0.75	PH-36695	4.2.3.2.8*
30	mg/kg	F	135.0	0.95	1165	0.42	100.0	1.0	863.3	0.46	PH-36695	4.2.3.2.8*
Rat (reproductive and developmental)												
3	mg/kg	F	9.9	0.07	117	0.04	7.3	0.1	86.7	0.05	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
10	mg/kg	F	22.1	0.16	317	0.11	16.4	0.2	234.9	0.13	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
30	mg/kg	F	84.5	0.60	1260	0.46	62.6	0.7	933.7	0.50	PH-37903	4.2.3.5.2.2*
Dog												
0.5	mg/kg	M+F	6.6	0.05	121	0.04	5.0	0.1	91.1	0.05	PH-37743	4.2.3.2.12*
1	mg/kg	M+F	9.8	0.07	182	0.07	7.4	0.1	137.0	0.07	PH-36687	4.2.3.2.11*
1.5	mg/kg	M+F	20.8	0.15	404	0.15	15.7	0.2	304.2	0.16	PH-37743	4.2.3.2.12*
3	mg/kg	M+F	44.1	0.31	653	0.24	33.2	0.3	491.7	0.26	PH-36687	4.2.3.2.11*
5	mg/kg	M+F	76.7	0.54	1330	0.48	57.8	0.6	1001.5	0.53	PH-37743	4.2.3.2.12*
10	mg/kg	M+F	155.0	1.09	2455	0.89	116.7	1.2	1848.6	0.99	PH-36687	4.2.3.2.11*

Daily dose	Unit	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report No.	Location in CTD
			C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$			
			[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE	[μg/L]	MoE	[μg·h/L]	MoE		
Rabbit												
0.25	mg/kg	F	3.7	0.03	73	0.03	2.8	0.0	55.3	0.03	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
0.75	mg/kg	F	8.5	0.06	153	0.06	6.5	0.1	116.4	0.06	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
2.5	mg/kg	F	35.0	0.25	616	0.2	26.6	0.3	468.8	0.25	PH-37904	4.2.3.5.2.4*
Human exposure (Population kinetics[a])												
40	mg		142.0		2768		96.28		1876.70			

MoE: margins of exposure (when compared to the human plasma levels) *: Number of Module 4 in CTD-CKD

[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]	[redacted]	Type of Study	Location in CTD (Report No.)
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]		
85310680	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	13 week juvenile study	4.2.3.5.4.1 (R-14405)

[redacted]

#: BAY number used in the Certificate of Analysis of the report (R-14405)

2.6.7.5　単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.5 参照。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.6 参照。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.7 参照。

2.6.7.8　*In Vitro*遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.8 参照。

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.9 参照。

2.6.7.10　がん原性試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.10 参照。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.11 参照。

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

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.12 参照。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.13 参照。

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

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.14 参照。

2.6.7.15 幼若動物試験

2.6.7.15.1 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験（投与開始：生後 14 日）

CTD-CKD 2.6.7.15.1 参照。

2.6.7.15.2 雌幼若ラット受胎能に関する試験

CTD-CKD 2.6.7.15.2 参照。

2.6.7.15.3 幼若ラット 13 週間強制経口投与毒性試験（投与開始：生後 10 日）

Report Title:	BAY 94-8862: 13 Week Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in the Rat with 4 Week Recovery period
Report No.:	R-14405
Location in CTD:	4.2.3.5.4.1
Test Article:	Finerenone

Species/Strain:	Rat/ Crl:WI (Han)	Study No.:	T105281-7
Initial age:	10 days	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	91 days	Day 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 14 days.

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-14405**

Daily Dose [mg/kg]		**D1**	**D2**	**D3**	**D1**	**D2**	**D3**
		1	**3**	**10**	**1**	**3**	**10**
Gender		**Female**	**Female**	**Female**	**Male**	**Male**	**Male**
Number of animals		30	30	30	30	30	30
Toxicokinetics (week 13)							
No. of Animals/Time Point		3	3	3	3	3	3
AUC(0-24)	[µg·h/L]	512000	1310000	1760000	86700	208000	774000
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	512	435	176	86.7	69.3	77.4
C_{max}	[µg/L]	24600	65100	98900	6660	19100	57600
$C_{max,norm}$	[kg/L]	24.6	21.7	9.89	6.66	6.37	5.76
t_{max}	[h]	4	7	7	4	1	4
C_{last}	[µg/L]	17400	45700	44200	1280	2270	17100
$C_{(tint)}/C_{max}$	[%]	70.7	70.2	44.7	19.2	11.9	29.7
R_{acc} $AUC_{(0\text{-}24),\ norm}$	% vs Day 10	1015.9	889.6	354.1	206.4	156.4	146.3
R_{acc} $C_{max,\ norm}$	% vs Day 10	831.1	927.4	435.7	119.8	304.8	187.6
R_{acc} $AUC_{(0\text{-}24),\ norm}$	% vs Day 29	559.6	457.4	181.6	194.0	170.7	189.2
R_{acc} $C_{max,\ norm}$	% vs Day 29	465.9	319.6	200.2	186.6	197.8	185.2
$R_{F/M}$ $AUC_{(0\text{-}24),\ norm}$	%	590.5	627.7	227.4			
$R_{F/M}$ $C_{max,\ norm}$	%	369.4	340.7	171.7			

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-14405**

Daily Dose [mg/kg]	Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
	0	1	3	10	0	1	3	10
Gender	Female	Female	Female	Female	Male	Male	Male	Male
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery and Neurobehaviour	20	20	20	20	20	20	20	20
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	1	1	-	1	-	1	-	1
Body Weights (g)								
Day 10	22.9	23.2	22.6	22.5	23.7	23.9	23.1	23.1
Day 22	56.2	58.4	56.8	54.3	58.3	61.1	58.2	56.2
Day 34	120.5	121.5	119.9	114.2*	136.5	140.8	136.5	131.6
Day 46	161.3	162.2	161.7	151.9**	213.1	216.8	212.4	203.1
Day 58	192.8	192.7	192.3	179.1***	284.9	286.0	283.5	271.4
Day 70	211.9	214.0	212.6	196.8***	330.5	331.8	329.9	314.7*
Day 82	225.2	228.8	227.5	209.2***	365.1	365.9	364.5	346.6*
Day 94	233.4	235.0	234.5	217.4***	383.7	386.3	382.2	366.3
Day 100	237.6	238.9	237.4	221.8**	395.4	397.2	391.7	376.4
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Water Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexual Maturation	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor activity								
Basic Movements								
1-10 Interval (min), LSmean	2117	2167	2511*	2796*	2108	2411	2681*	2855*
11-20 Interval (min), LSmean	1118	1206	1222	1553*	1176	1377	1391	1432

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-14405**

Daily Dose [mg/kg]	Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
	0	1	3	10	0	1	3	10
Gender	Female	Female	Female	Female	Male	Male	Male	Male
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery and Neurobehaviour	20	20	20	20	20	20	20	20
Overall, mean	1039	1002	1048	1251*	917	998	1082	1134*
Fine Movements								
1-10 Interval (min), LSmean	1283	1319	1582*	1669*	1521	1762*	1961*	2106*
11-20 Interval (min), LSmean	735	804	860	1030*	883	1051	1059	1090
Overall, LSmean	675	649	713	806	681	750	814	860*
Learning and Memory								
Latency to Platform (seconds)								
Day 2, LSmean	30.4	57.1*	62.9*	51.1*	37.6	48.1	54.9*	50.9
Path to Lengh (meters)								
Day 2, LSmean	6.984	12.575*	12.231*	10.743*	8.736	9.711	10.474	10.187
Acoustic Startle	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry Day 101								
Potassium (mmol/L)	4.0	4.2	4.4*	4.5**	5.0	4.6	4.9	4.9
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%[a])								
Kidney								
group mean unadjusted weights	1.614g	-3	-5	-8	2.481g	-3	-8	-13**
body weight ratio	0.7102%	-4	-5	-1	0.6639%	-7*	-8**	-10***
brain weight ratio	83.1964%	-1	-2	-6	118.9923%	-1	-6	-10*

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-14405**

Daily Dose [mg/kg]	Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
	0	1	3	10	0	1	3	10
Gender	Female	Female	Female	Female	Male	Male	Male	Male
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery and Neurobehaviour	20	20	20	20	20	20	20	20
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Adrenal (No. examined)	11	12	12	12	12	12	12	12
hypertrophy, zona glomerulosa								
Grade 1	0	8	2	0	0	2	5	5
Grade 2	0	0	8	2	0	0	0	5
Grade 3	0	0	2	10	0	0	0	2
Long Bone Measurements	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Observation								
Motor activity								
Basic Movements								
1-10 Interval (min), LSmean	1737	1967	2200*	2546*	1786	2058	2397*	2759*
21-30 Interval (min), LSmean	737	877	855	992	606	722	908*	897*
31-40 Interval (min), LSmean	713	726	642	759	358	683*	814*	562
Fine Movements								
1-10 Interval (min), LSmean	1105	1219	1383*	1531*	1305	1546*	1767*	1990*
21-30 Interval (min), LSmean	497	601	606	700	472	547	674	701*
31-40 Interval (min), LSmean	486	509	468	519	291	524*	629*	437
Clinical Chemistry Day 129/130								
Glucose (mmol/L)	9.5	9.8	9.9	10.6*	6.0	5.8	6.0	6.0

Juvenile Toxicity - 13-Week Juvenile Rat Study **Test Article: Finerenone** **Report No.: R-14405**

Daily Dose [mg/kg]	Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
	0	1	3	10	0	1	3	10
Gender	Female	Female	Female	Female	Male	Male	Male	Male
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery and Neurobehaviour	20	20	20	20	20	20	20	20
Organ Weights (%[a])								
Kidney								
group mean unadjusted weights	1.561g	1	0	-4	2.432g	2	-3	-8**
body weight ratio	0.6606%	1	-1	-2	0.5878%	3	-1	-3
brain weight ratio	81.3616%	1	0	-3	118.3788%	1	-5	-7*
Microscopic Observations								
Adrenal (No. examined)	20	20	20	20	20	19	20	19
vacuolation, zona glomerulosa								
Grade 1	0	4	10	3	0	1	7	4
Grade 2	0	1	7	17	0	0	2	13

-: No noteworthy findings GLP: good laboratory practice PND: postnatal day

R_{acc}: Ratio of accumulation for dose normalized $R_{F/M}$: Female/Male ratio for dose normalized LSmean: least square mean

*: Statistically significant at 5% level, * P<=0.05, ** P<=0.01, *** P<=0.001

Statistical methods: body wights, clinical chemistry and organ weights: Dunnet test; motor activity and learning and Memory: t-test

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)

-: Finding not present; Grade 1: Minimal; Grade 2: Slight; Grade 3: Moderate

2.6.7.16　その他の毒性試験

新たな試験は実施していない。CTD-CKD 2.6.7.16 参照。