2.6.4 薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1 まとめ ... 3
2.6.4.2 分析法 ... 6
2.6.4.2.1 被験物質及び投与製剤 ... 6
2.6.4.2.2 [14C]BAY 2927088 の合成 ... 6
2.6.4.2.3 放射能の測定 ... 6
2.6.4.2.4 血漿中未変化体及び BAY 3306572 (M1) 濃度の分析法 ... 6
2.6.4.2.5 代謝物プロファイルの検討 ... 10
2.6.4.2.6 薬物動態データの取扱い ... 10
2.6.4.3 吸収 ... 10
2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態 ... 10
2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態 ... 14
2.6.4.4 分布 ... 14
2.6.4.4.1 血漿タンパク結合と血球移行 ... 14
2.6.4.4.1.1 BAY 2927088 ... 14
2.6.4.4.1.2 BAY 3306572 (M1) ... 16
2.6.4.4.2 臓器・組織分布 ... 18
2.6.4.4.2.1 ラット ... 18
2.6.4.4.2.2 妊娠ラット (胎盤通過) ... 21
2.6.4.5 代謝 ... 23
2.6.4.5.1 *In vitro* における代謝 ... 24
2.6.4.5.1.1 動物種間の比較 ... 24
2.6.4.5.2 *In vivo* における代謝 ... 25
2.6.4.5.2.1 ラット ... 25
2.6.4.5.2.2 ヒト ... 28
2.6.4.5.3 乳汁中分泌 ... 30
2.6.4.6 排泄 ... 31
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ... 31
2.6.4.7.1 BAY 2927088 の消失に寄与する薬物代謝酵素 ... 31
2.6.4.7.1.1 CYP 分子種の同定 ... 31
2.6.4.7.1.2 UGT 分子種の同定 ... 31
2.6.4.7.2 BAY 2927088 の膜透過性、並びに BAY 2927088 の分布・排泄に関わるトランスポーター ... 32
2.6.4.7.2.1 細胞膜透過性 ... 32
2.6.4.7.2.2 排出トランスポーターに対する基質特性 ... 32
2.6.4.7.2.3 取込みトランスポーターに対する基質特性 ... 33

2.6.4.7.3　薬物代謝酵素の阻害 34
2.6.4.7.3.1　BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 分子種に対する阻害作用 34
2.6.4.7.3.2　UGT 分子種に対する阻害作用 35
2.6.4.7.4　薬物トランスポーターに対する阻害作用 35
2.6.4.7.4.1　BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の排出トランスポーターに対する阻害作用 35
2.6.4.7.4.2　BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の取込みトランスポーターに対する阻害作用 37
2.6.4.7.5　CYP 分子種に対する誘導作用 39
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 40
2.6.4.9　考察及び結論 40
2.6.4.10　図表 43
引用文献一覧 43

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

BAY 2927088 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態を、マウス（静脈内投与のみ）、ラット及びイヌにおいて検討した。反復投与後の薬物動態は、雌雄 Wistar ラット、カニクイザル及びビーグル犬を用いた反復投与毒性試験の一環として実施した曝露量測定〔トキシコキネティクス：（TK）〕に基づいて限定的に評価した。TK の試験成績は 2.6.6.3 に記載する。[^{14}C]で放射性標識した BAY 2927088（以下、[^{14}C]BAY 2927088）をラットに投与し、定量的全身オートラジオグラフィによる臓器・組織分布、代謝及び排泄を検討した。また、*in vitro* において、膜透過性、血漿タンパク結合及び血球移行〔血液中濃度／血漿中濃度比（C_b/C_p）〕を検討した。*In vitro* における代謝を、ヒトを含む種々動物で検討し、非臨床動物種とヒトの種間比較を行った。加えて、主要な薬物トランスポーターに対する基質特性及び阻害作用、並びに主要な代謝酵素に対する阻害及び誘導作用を *in vitro* にて検討した。実施した非臨床薬物動態試験の一覧を 2.6.5.1 に示す。

臨床試験（試験 21607）において、BAY 2927088 を 40mg の用量で単回及び反復経口投与したときの血漿試料を用い、代謝物の探索的な測定を実施した。その結果、主代謝物として BAY 3306572（M1：脱水素代謝物）が同定された。M1 の合成標品を使用して、タンパク結合、酵素誘導及び阻害作用、並びに薬物トランスポーターに対する阻害作用を *in vitro* にて検討した。更に、ラット及びサルの 13 週間反復投与毒性試験における M1 の曝露量を評価した。

BAY 2927088 を単回静脈内投与後、血液クリアランスは雄 CD-1 マウスで高く、雄 Wistar ラット及び雌ビーグル犬では中程度であった。分布容積は、検討したすべての動物種で大きかった。BAY 2927088 の血漿中濃度は二相性の消失パターンを示し、マウス、ラット及びイヌの初期相におけるみかけの消失半減期は短く、マウス及びラットの終末相における消失半減期は長かった。イヌに BAY 2927088 を単回静脈内投与後、血漿中濃度は投与 24 時間後には定量下限未満まで減少した。

雄ラットに BAY 2927088 を 1 及び 10mg/kg の用量で単回経口投与したとき、曝露量は用量比を上回って増加した。

反復投与毒性試験において、BAY 2927088 及び一部の試験では M1 の TK 評価を実施した。TK の試験成績の詳細は毒性試験の概要文に記載する（2.6.6.3）。

単回経口投与後のバイオアベイラビリティは、ラットでは低～中程度（1～10mg/kg）、イヌでは中程度（1mg/kg）であった。ラットに単回経口投与後、BAY 2927088 は速やかに吸収され、t_{max} は短く、終末相における消失半減期は長かった。イヌに単回経口投与後の t_{max} 及びみかけの消失半減期は短く、血漿中濃度は投与 24 時間後には定量下限未満まで減少した。

BAY 2927088 の血漿タンパク結合率は、Balb/c マウス及びカニクイザルでは低かったが、ヒトを含むそのほかの動物種では中程度〔ヒトにおける非結合型分率（f_u）：4.71%〕であった。検討した濃度範囲で、ヒト以外の動物種の血漿タンパク結合率に濃度依存性はみられなかったが、ヒトでは最高濃度 9490μg/L における f_u は 7.64%であり、それより低濃度の場合と比較して 1.6 倍高値を示した。しかしながら、これは臨床用量 20mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ の 874μg/L（5.3.3.5.1 B003829）を大きく上回る濃度であった。BAY 2927088 は、ヒト血漿中において主にヒト血清アルブミン（HSA）、高密度リポ蛋白（HDL）及びα$_1$-酸性糖タンパク（AGP）との結合が認められた。BAY 2927088 の C_b/C_p は、ヒトでは 1 未満、すなわち血漿に多く分布したが、マウス、ラット及びイヌではほぼ 1、すなわち血漿と血球に均等に分布した。

BAY 3306572（M1）の血漿タンパク結合率は、ヒトを含むすべての動物種において中程度であり、臨床用量での血漿中 M1 濃度における f_u は 1.85%であった。ヒト血漿タンパクの中では AGP 及び HSA に対する結合率が最も高かった。

ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィにおいて、[^{14}C]BAY 2927088 及び／又は放射性標識代謝物は、投与後速やかに、血液中から広範な臓器・組織に分布した。単回経口投与後のほとんどの臓器・組織中放射能の最高濃度は、血液中放射能の最高濃度よりも高かった。これは放射能の AUC についても同様であった。しかしながら、脳については放射能の移行性が極めて低く、精巣については移行性が中程度であった。有色ラットでは、メラニン含有組織である眼球壁及び皮膚有色部に対する放射能の特異的親和性が認められた。

雌雄 Wistar ラット及び雄 Long Evans 有色ラットの臓器・組織において、全体的には放射能の残留を示す所見は認められなかったが、メラニン含有組織、特に眼球壁に放射能の残留が認められた。

妊娠ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与後、放射能は母動物の血液中から胎盤及び羊膜を含む広範な臓器・組織に分布した。一方、胎児の臓器・組織中濃度はいずれの時点でも定量下限未満であり、胎児の臓器・組織への曝露はほとんど、又はまったく認められなかった。

無処置ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を 3mg/kg の用量で単回経口投与後、血漿中放射能の主構成成分は未変化体の BAY 2927088 であり、そのほかに M1 及び複数の微量代謝物が認められた。ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回静脈内及び経口投与したとき、BAY 2927088 は主に代謝により消失することが示された。酸化的代謝は、ラットにおける BAY 2927088 の消失の約 31%に寄与しており、グルクロン酸抱合の寄与は小さく約 7%であった。無処置ラットに単回経口投与後、BAY 2927088 の相当量（約 40%）は吸収されなかったと考えられる。

[^{14}C]BAY 2927088 を授乳中のラットに単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められた。放射能の乳汁中濃度と血漿中濃度の比（乳汁／血漿）の平均値は、12.6～26.1（投与 1～6 時間後）であった。乳汁中には投与 32 時間後までに投与量の 1.3%に相当する放射能が認められた。

ヒトに[^{14}C]BAY 2927088 を 40mg の用量で単回経口投与後、血漿中放射能の主構成成分は未変化体の BAY 2927088 であった（総放射能 AUC の 59.3%）。続いて、M1（同 38.5%）、M3（同 2.4%）の順に多く、M2 及び M4 はラジオクロマトグラフィーでわずかに認められたのみであった。この血漿中代謝物組成は、非小細胞肺癌患者（NSCLC）に BAY 2927088（液剤又は錠剤）を 40mg の用量で単回又は 1 日 1 回反復経口投与後（試験 21607）の血漿試料中の代謝物を液体クロマトグラフィー／高分解能質量分析計（HPLC-HRMS）にて探索的に測定した結果と矛盾しなかった。

放射能の 83.6%は糞便中に排泄され、そのうち割合として最も多かったのは酸化代謝物の M1（16.5%）であり、ほかに複数の酸化代謝物（それぞれ 4%未満）が認められた。未変化体の BAY 2927088 として糞便中に排泄されたのは投与量の 14.0%であり、尿中排泄率のデータも合わせると、40mg を液剤として経口投与後、BAY 2927088 の吸収率は 85%以上の高値であった。尿中には投与した放射能の 10.4%が排泄され、M3 が最も多く含まれる構成成分（1.72%）で、未変化体の BAY 2927088 は無視できる程度のごく少量（1.34%）が排泄されたに過ぎなかった。そのほかに複数の微量代謝物が投与量のそれぞれ 0.7%以下の割合で尿中に排泄された。

ヒトの排泄物中には、未変化体の BAY 2927088 として合計で投与量の約 15%（糞便中に約 14.0%、尿中には約 1.3%）が回収され、主にチトクローム P450（CYP）3A4（48%以上）が触媒して産生される酸化代謝物が約 51%～77%回収された。グルクロン酸抱合の寄与は極めて小さかった（約 2%）。

ヒト肝細胞を使用した *in vitro* 試験において、BAY 2927088 の最も重要な代謝経路は酸化代謝による M1 の産生であり、そのほかに、いくつかの酸化代謝経路及び酸化代謝に続く二次的な代謝経路も認められた。BAY 2927088 の代謝経路は、動物種間で質的に同等であり、カニクイザル及びミニブタが最もヒトに類似する動物種であった。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト肝細胞における BAY 2927088 の酸化代謝は、主に CYP3A4（$f_{m,CYP3A4}$＝0.76±0.17）により触媒され、CYP1A1 及びグルクロン酸抱合の寄与ははるかに小さかった。

In vitro の評価により、BAY 2927088 は膜透過性の高い化合物に分類された。Caco-2 細胞における膜透過性は高かったが、排出輸送が認められ、この排出輸送は BAY 2927088 濃度の増加とともに飽和が認められた。P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）に対する特異的阻害剤を用いた検討により、これらのトランスポーターが BAY 2927088 の能動的排出輸送に寄与することが示された。更に、P-gp 及び BCRP に対する BAY 2927088 の基質特性を、ヒト P-gp 又は BCRP の過剰発現細胞及び対照細胞を使用して検討した。その結果、BAY 2927088 は P-gp 及び BCRP の基質であることが確認された。一方、BAY 2927088 の有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 を介する能動的取込み輸送は認められなかった。

BAY 2927088 は、検討したすべての CYP 分子種に対して阻害作用を示し、阻害作用は CYP1A1、2C8、3A4、2A6、2C9、1A2、2B6、2D6、2C19 及び 2E1 の順に強かった。また、CYP3A4 に対してわずかな時間依存的阻害作用が認められた。M1 は、検討したヒト CYP 分子種に対して阻害作用を示し、阻害作用は CYP1A1、2C8、3A4、2C9、2D6、2C19 及び 1A2 の順に強かった。M1 には時間依存的阻害作用は認められなかった。

BAY 2927088 は、排出トランスポーターの P-gp、BCRP、多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K に対して臨床的に問題となる阻害作用を示す可能性が示唆され、50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ 3.06、1.01、0.463 及び 0.305 μM であった。加えて、M1 は、全身の BCRP、MATE1 及び MATE2K に対する臨床的に問題となる阻害作用を示す可能性が示唆され、IC_{50} 値はそれぞれ 0.123、0.120 及び 0.321 μM であった。

BAY 2927088 及び M1 は *in vitro* 試験成績に基づくと、取込みトランスポーターに対して臨床的に問題となる阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

3 例のドナー由来のヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、BAY 2927088 はすべてのドナーの肝細胞において、濃度依存的に CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導作用を示し、mRNA 発現レベルに基づく最大誘導作用はそれぞれ 40 及び 21 倍であった。また、共調節される CYP2B6 及び CYP2C19 の誘導作用も認められた。同様に、M1 はすべてのドナーの肝細胞において濃度依存的に CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導作用を示し、mRNA レベルに基づく最大誘導作用はそれぞれ 27 倍及び 4.1 倍であった。また、共調節される CYP2B6 及び CYP2C19 の誘導作用も認められた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　被験物質及び投与製剤

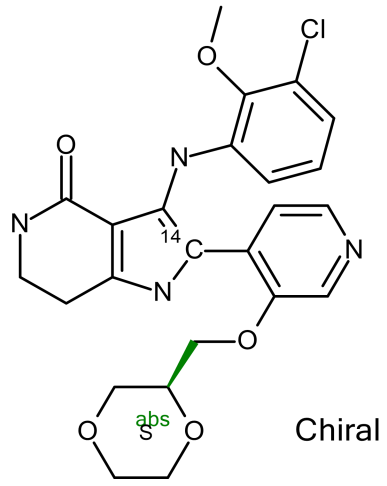
用量及び濃度は、特に記載のない限りいずれも薬理学的活性成分である BAY 2927088 として示す。

2.6.4.2.2　[^{14}C]BAY 2927088 の合成

参照項目：　4.2.2.1.2　PH-41859

BAY 2927088 のテトラヒドロピロロピリジン部分に ^{14}C 標識を導入した。[^{14}C]BAY 2927088 合成の全収率は 16%、得られた標識体の比放射能は 2.49MBq/mg であった。

図 2.6.4.2- 1　[^{14}C]BAY 2927088 の構造



2.6.4.2.3　放射能の測定

血液、血漿及びタンパク結合試験から得た液性試料中の放射能濃度は、適切な前処理を施した後、液体シンチレーション計数法（LSC）により測定した。この方法では未変化体及び放射性代謝物を分別測定することはできない。

2.6.4.2.4　血漿中未変化体及び BAY 3306572（M1）濃度の分析法

参照項目：　4.2.2.1.5　R-14222
4.2.2.1.6　R-13693
4.2.2.1.7　B002811
4.2.2.1.8　B002843
4.2.2.1.9　R-13772
4.2.2.1.10　R-13540
4.2.2.1.11　R-13759
4.2.2.1.13　B002777

BAY 2927088 濃度を単独測定、又は BAY 2927088 及び M1 濃度を同時測定するために、血漿試料に内標準物質を加え、有機溶媒（メタノール／アセトニトリル）で除タンパクした後に高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により分離・検出した。

分析法バリデーション及び実試料の分析は、ICH M10 ガイドライン[1、2]を含む生体試料中薬物濃度の分析法バリデーションに関連するガイドライン[3、4]及び標準操作手順書に従って行った。重要な非臨床安全性試験から得た生体試料の分析には、フルバリデーションを実施した分析法を用い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して分析した。

一方、非臨床薬物動態試験から得られた試料の測定にはパーシャルバリデーションを実施した分析法を用いた。

非臨床試験から得られたすべての動物の血漿中濃度分析法において、QC 試料の測定精度は、定量下限（LLOQ）で 20%以下、LLOQ 以外の濃度では 15%以下であり、測定真度は、LLOQ で 80%～120%、LLOQ 以外の濃度では 85%～115%であった（表 2.6.4.2- 1）。

表 2.6.4.2- 1　BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の動物血漿中及び脳ホモジネート（ラット）中濃度の分析法バリデーション

Species / Strain	Method ID	Analyte	Working Range [µg/L]	Precision [c] [%]	Accuracy [c] [%]
Mouse /CD1 [a]	MW2308V01	BAY 2927088	0.1 - 100	≤12.5	97.0 - 112
Rat / Wistar [a]	MW2401V01	BAY 2927088	0.1 - 100	≤10.0	101 - 113
Rat / n.a. [b]	N-A-BIO-22-046	BAY 2927088	0.1 - 100	≤4.5	99.2 - 101.8
Rat / Wistar	N-A-BIO-20-230	BAY 2927088	0.5 - 1500	≤9.0	97.1 - 102.5
Rat / n.a.	N-A-BIO-23-036	BAY 2927088	0.5 - 1500	≤5.6	100.0 - 107.6
Rat / n.a.	N-A-BIO-23-036	BAY 3306572	0.5 - 1500	≤9.4	95.3 - 102.0
Rabbit / n.a.	N-A-BIO-22-263	BAY 2927088	0.5 - 1500	≤7.2	97.6 - 109.0
Rabbit / n.a.	N-A-BIO-22-263	BAY 3306572	0.5 - 1500	≤6.0	99.0 - 102.4
Dog / Beagle	N-A-BIO-20-275	BAY 2927088	0.2 - 200	≤5.8	102.2 - 106.1
Monkey / Cynomolgus [a]	N-A-BIO-20-171	BAY 2927088	0.5 - 500	≤6.4	100.9 - 102.8
Monkey / Cynomolgus	N-A-BIO-20-249	BAY 2927088	0.5 - 1500	≤8.6	93.8 - 103.2
Monkey / Cynomolgus	N-A-BIO-22-304	BAY 2927088	0.5 - 1500	≤11.1	100.8 - 104.7
Monkey / Cynomolgus	N-A-BIO-22-304	BAY 3306572	0.5 - 1500	≤8.4	101.9 - 108.4

a = qualified method
b = method for rat brain homogenate; working range of 0.1 – 100 µg/L, corresponding to 0.500 – 500 µg/kg rat brain tissue
c = including LLOQ
n.a.: not available

非臨床試験に使用した生体試料中薬物濃度分析法の一覧を表 2.6.4.2- 2 に示す。

ラット、ウサギ、イヌ及びサルの非臨床安全性試験における BAY 2927088 及び M1 の全身曝露を裏付けるための血漿中濃度分析法は、[redacted]（ドイツ）で開発し、バリデーションを実施した。非臨床薬物動態試験における BAY 2927088 濃度の分析には、適切な定量範囲の分析法を使用した。BAY 2927088 及び M1 の非臨床試験における分析法変更点を表 2.6.4.2- 3 にまとめる。

表 2.6.4.2- 2 非臨床試験における BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）濃度分析法の一覧

Method ID	Assay Type (Matrix)	Method Title	Species / Strain	Location Method Report ID	Validation Report ID (CRO ID)	Effective Date	Method used in Studies
MW2308V01	LC-MS/MS (Plasma)	Determination of BAY 2927088 in Mouse (CD-1) Plasma (K_3 EDTA) by LC-MS/MS (qualified)	Mouse / CD-1	n.a.	n.a.	[redacted]	I 6484-2 4.2.2.2.1 PH-41995
MW2401V01	LC-MS/MS (Plasma)	Determination of BAY 2927088 in Rat (Wistar) Plasma (K_3- EDTA) by LC-MS/MS (qualified)	Rat / Wistar	n.a.	n.a.	[redacted]	I 6483-1 4.2.2.2.2 PH-41999
N-A-BIO-[redacted]-046	LC-MS/MS (Brain homogenate)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in rat brain homogenate (qualified)	Rat / n.a.	4.2.2.1.5 R-14222	N-A-BIO-[redacted]-046	[redacted]	T105529-2 4.2.1.3.5 PH-42756
N-A-BIO-[redacted]-230	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Wistar rat K_2-EDTA plasma	Rat / Wistar	4.2.2.1.6 R-13693	N-A-BIO-[redacted]-230	[redacted]	T104936-3 4.2.3.2.3 PH-42111, T105529-2 4.2.1.3.5 PH-42756
N-A-BIO-[redacted]-036	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in rat K-EDTA plasma	Rat / n.a.	4.2.2.1.7 B002811	N-A-BIO-[redacted]-036	[redacted]	T105411-2 4.2.3.5.2.1 B003097, T105912-8 4.2.3.2.4 B002293, T106047-8 4.2.3.5.2.2 B003632
N-A-BIO-[redacted]-263	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in rabbit K-EDTA plasma	Rabbit / n.a.	4.2.2.1.8 B002843	N-A-BIO-[redacted]-263	[redacted]	T105657-4 4.2.3.5.2.3 B003161
N-A-BIO-[redacted]-275	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Beagle dog K_2-EDTA plasma	Dog / Beagle	4.2.2.1.9 R-13772	N-A-BIO-[redacted]-275	[redacted]	KINE 210040-EXT 4.2.2.2.3 R-13842, T104913-8 4.2.1.3.4 R-14051
N-A-BIO-[redacted]-171	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Cynomolgus K_2-EDTA plasma (qualified)	Monkey / Cynomolgus	4.2.2.1.10 R-13540	N-A-BIO-[redacted]-171	[redacted]	T105035-4 4.2.3.2.7 R-13920, T104863-2 4.2.3.2.6 R-13694
N-A-BIO-[redacted]-249	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Cynomolgus monkey K_2-EDTA plasma	Monkey / Cynomolgus	4.2.2.1.11 R-13759	N-A-BIO-[redacted]-249	[redacted]	T104982-4 4.2.3.2.8 R-13937
N-A-BIO-[redacted]-304	LC-MS/MS (Plasma)	LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in Cynomolgus monkey K-EDTA plasma	Monkey / Cynomolgus	4.2.2.1.13 B002777	N-A-BIO-[redacted]-304	[redacted]	T105960-1 4.2.3.2.9 B002504

n.a.: not applicable

表 2.6.4.2- 3 非臨床試験における BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の分析法変更点の概要

Method ID	Assay Type (Matrix / Species)	Version	Validation Type	Changes to previous Version or Method	Reason for New Method
MW2308V01	LC-MS/MS (Plasma / Mouse)	01	Qualification	n.a.	n.a.
MW2401V01	LC-MS/MS (Plasma / Rat)	01	Qualification	n.a.	New species
N-A-BIO-[redacted]-046	LC-MS/MS (Brain homogenate / Rat)		Qualification	n.a.	New matrix
N-A-BIO-[redacted]-230	LC-MS/MS (Plasma / Rat)		Full	First validation	Full validation for BAY 2927088
N-A-BIO-[redacted]-036	LC-MS/MS (Plasma / Rat)		Full	First validation	Full validation for BAY 2927088 and M1
N-A-BIO-[redacted]-263	LC-MS/MS (Plasma / Rabbit)	E01	Full	First validation	New species, Full validation for BAY 2927088 and M1
N-A-BIO-[redacted]-263	LC-MS/MS (Plasma / Rabbit)	E02	Partial	Chromatography changed	Lack of selectivity in E01
N-A-BIO-[redacted]-275	LC-MS/MS (Plasma / Dog)		Full	First validation	n.a.
N-A-BIO-[redacted]-171	LC-MS/MS (Plasma / Cynomolgus)		Qualification	n.a.	New species
N-A-BIO-[redacted]-249	LC-MS/MS (Plasma/ Cynomolgus)		Full	First validation	n.a.
N-A-BIO-[redacted]-304	LC-MS/MS (Plasma / Cynomolgus)	E01	Full	First validation	Full validation for BAY 2927088 and M1
N-A-BIO-[redacted]-304	LC-MS/MS (Plasma / Cynomolgus)	E02	Partial	Chromatography changed	Lack of selectivity in E01

n.a.: not applicable

BAY 2927088 及びヒト血漿中主代謝物 BAY 3306572（M1）は、動物の血漿中及びそのほかのマトリックス中（標準原液、標準溶液など）において、室温放置及び凍結保存中、すなわち試料採取から保存、分析に供するまでの取扱いに関する種々条件下で安定であった。BAY 2927088 及び M1 の血漿中における安定性を検討した結果をそれぞれ表 2.6.4.2- 4 及び表 2.6.4.2- 5 に示す。

表 2.6.4.2- 4 BAY 2927088 の動物血漿中における安定性

Stability type	Species	Temperature	Period	Stable
Long term	CD-1 Mouse,	< -15°C	> 1 year	Yes
	Wistar Rat,		> 7 months	
	Rabbit,		> 5 months	
	Beagle dog,		> 6 months	
	Cynomolgus monkey		> 6 months	
Long term	Wistar rat	< -75°C	> 7 months	Yes
Short term	CD-1 Mouse, Wistar rat, Rabbit, Beagle dog, Cynomolgus monkey	Room temperature	> 24 h	Yes

表 2.6.4.2- 5 BAY 3306572（M1）の動物血漿中における安定性

Stability type	Species	Temperature	Period	Stable
Long term	Wistar rat,	< -15°C	> 39 days	Yes
	Rabbit,		> 5 months	
	Cynomolgus monkey		> 6 months	
Long term	Wistar rat	< -75°C	> 6 months	Yes
Short term	Wistar rat, Rabbit, Cynomolgus monkey	Room temperature	> 24 h	Yes

2.6.4.2.5 代謝物プロファイルの検討

代謝プロファイルの検討は、HPLC-MS/MS により行った。放射能の検出は HPLC-LSC により行い、構造解析は HPLC-HRMS-MS^2 により行った。代謝物構造の推定は同位体分子イオン精密質量とそれらの高エネルギー衝突解離フラグメントに基づいて行った。推定代謝物の保持時間及びフラグメントパターンを、標準物質、及び非臨床試験から得られた代謝物と比較した。代謝物 M1、M2、M5、M6、M7、M8 及び M14 の構造は合成標品との比較により同定した。

2.6.4.2.6 薬物動態データの取扱い

In vivo 試験では、BAY 2927088 を被験物質として動物に投与した。*In vitro* 試験では BAY 2927088 に加えて BAY 3306572（M1）を被験物質として使用した。BAY 2927088 の分子量は 484.94 であり、重量濃度の 484.94μg/L はモル濃度の 1μM に相当する。BAY 3306572（M1）の分子量は 482.92 であり、重量濃度の 482.92μg/L はモル濃度の 1μM に相当する。

薬物動態データの評価は、ノンコンパートメント（モーメント）解析により実施した。本法で得られた薬物動態パラメータは、非臨床動物種における薬物動態評価及びヒトにおける薬物動態との比較に適切なものである。

薬物動態パラメータ及び濃度は幾何平均値及び標準偏差（1s 範囲: $\bar{X}_g/s_g$; $\bar{X}_g \cdot s_g$）として示す。一方、血漿タンパク結合データ、排泄率及び回収率は算術平均値及び標準偏差として示す。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態

参照項目： 4.2.2.2.1 PH-41995
4.2.2.2.2 PH-41999
4.2.2.2.3 R-13842

BAY 2927088 を各種動物に単回経口投与又は静脈内投与後の血漿中濃度推移に基づき薬物動態パラメータを算出した。マウス、ラット及びイヌにおける薬物動態試験の概要をそれぞれ表 2.6.4.3- 1、表 2.6.4.3- 2 及び表 2.6.4.3- 3 に示す。BAY 2927088 単回静脈内投与後及び経口投与後の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 4 及び表 2.6.4.3- 5 に示す。また、単回静脈内投与後及び経口投与後の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.6.4.3- 1 及び図 2.6.4.3- 2 に示す。

表 2.6.4.3- 1 マウス単回投与薬物動態試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study	
Bayer reference	4.2.2.2.1 PH-41995	
Test system	Mice, males (3 samples /time point, microsampling), strain: CD-1	
Dosage	BAY 2927088[a]:	1 mg/kg iv
Vehicle/s / Vol. of Administration	iv administration :	2% DMSO, 98% Plasma (v/v) 5 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	LC-MS/MS, plasma samples	

a = batch number: SYFO14226-1-1

表 2.6.4.3- 2 ラット単回投与薬物動態試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study	
Bayer reference	4.2.2.2.2 PH-41999	
Test system	Rats, 4 males/dose group, strain: Wistar	
Dosage	BAY 2927088[a]	1 mg/kg iv and 1, 10 mg/kg po
Vehicle/s / Vol. of Administration	iv administration :	2% DMSO, 98% Plasma (v/v) 5 mL/kg, bolus injection
	po administration:	10% ethanol, 40% Solutol HS15, 50% aqua demin. (v/v/v) 5 mL/kg, gastric gavage
Assay, matrix	LC-MS/MS, plasma samples	

a = batch number: SYFO14226-1-1

表 2.6.4.3- 3 イヌ単回投与薬物動態試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study	
Bayer reference	4.2.2.2.3 R-13842	
Test system	Dogs, 3 females/dose group, strain: Beagle	
Dosage	BAY 2927088[a]:	1 mg/kg iv and 1 mg/kg po
Vehicle/s / Vol. of Administration	iv administration :	10% Ethanol, 40% PEG400, 50% water for injection (v/v/v) 1 mL/kg, infusion (T = 0.167 h)
	po administration:	10% Ethanol, 40% PEG400, 50% water for injection (v/v/v) 1 mL/kg, gastric gavage
Assay, matrix	LC-MS/MS, plasma samples	

a = batch number: SYFO14226-1-1

表 2.6.4.3- 4 BAY 2927088 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

Species		**Mouse**	**Rat**	**Dog**
Sex		**Male**	**Male**	**Female**
Dose	**[mg/kg]**	**1**	**1**	**1**
AUC	[µg·h/L]	165	587	1070
AUC_{norm}	[kg·h/L]	0.165	0.587	1.07
AUC(0-24)	[µg·h/L]	165	569	n.c.
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.165	0.569	n.c.
C_{max}	[µg/L]	834	1060	1320
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.834	1.06	1.320
t_{max}	[h]	0.0333	0.0333	0.167
CL	[L/(h·kg)]	6.06	1.70	0.935
V_{ss}	[L/kg]	3.30	4.87	1.13
$t_{1/2}$[a]	[h]	3.85[a]	15.9[a]	n.a.
Interval[b]	[h]	2.00-8.00	8.00-48.0	n.a.
$t_{1/2\ app}$	[h]	0.384	1.32	0.911[a]
Interval[c]	[h]	0.5-2.00	2.00-8.00	0.250-8.00

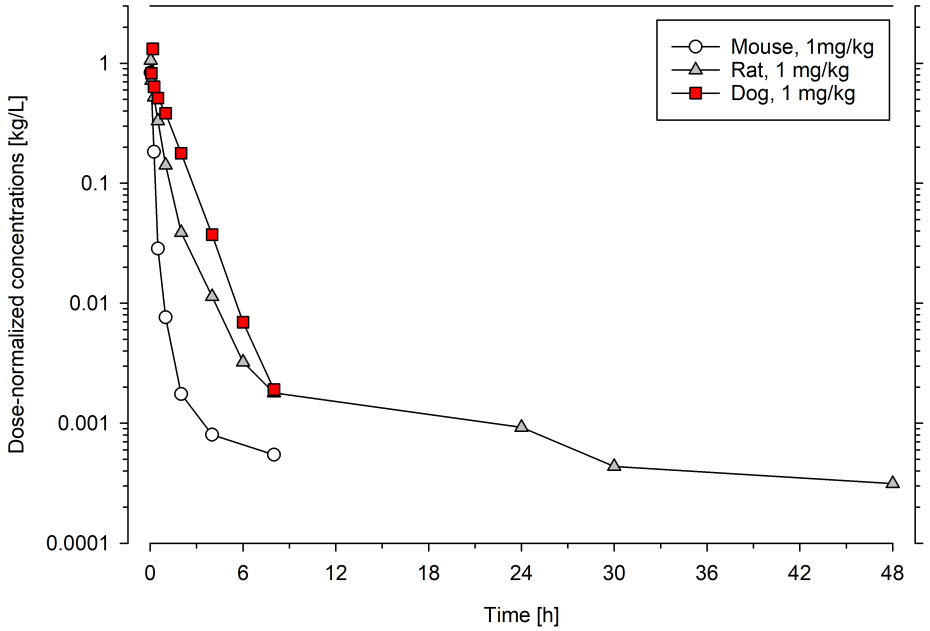
n.a.: not applicable
n.c.: not calculated
a = used for AUC calculation
b = used for regression to determine half-life
c = used for regression to determine apparent half-life
Source: 4.2.2.2.1 PH-41995, 4.2.2.2.2 PH-41999, 4.2.2.2.3 R-13842

表 2.6.4.3- 5 BAY 2927088 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

Species		**Rat**	**Rat**	**Dog**
Sex		**Male**	**Male**	**Female**
Dose	**[mg/kg]**	**1**	**10**	**1**
AUC	[µg·h/L]	71.3	1950	376
AUC_{norm}	[kg·h/L]	0.0713	0.195	0.376
AUC(0-24)	[µg·h/L]	69.3	1880	n.c.
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	0.0693	0.188	n.c.
C_{max}	[µg/L]	16.0	475	170
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0160	0.0475	0.170
t_{max}	[h]	0.750	0.875	0.500
$t_{1/2}$[a]	[h]	5.28[a]	10.7[a]	n.a.
Interval[b]	[h]	6.00 - 24.0 / 30.0	24.0-72.0	n.a.
$t_{1/2\ app}$	[h]	1.96	2.14	0.983[a]
Interval[c]	[h]	2.00-8.00	2.00-8.00	1.00 / 2.00 - 8.00
F[d]	[%]	12.1	33.2	35.1

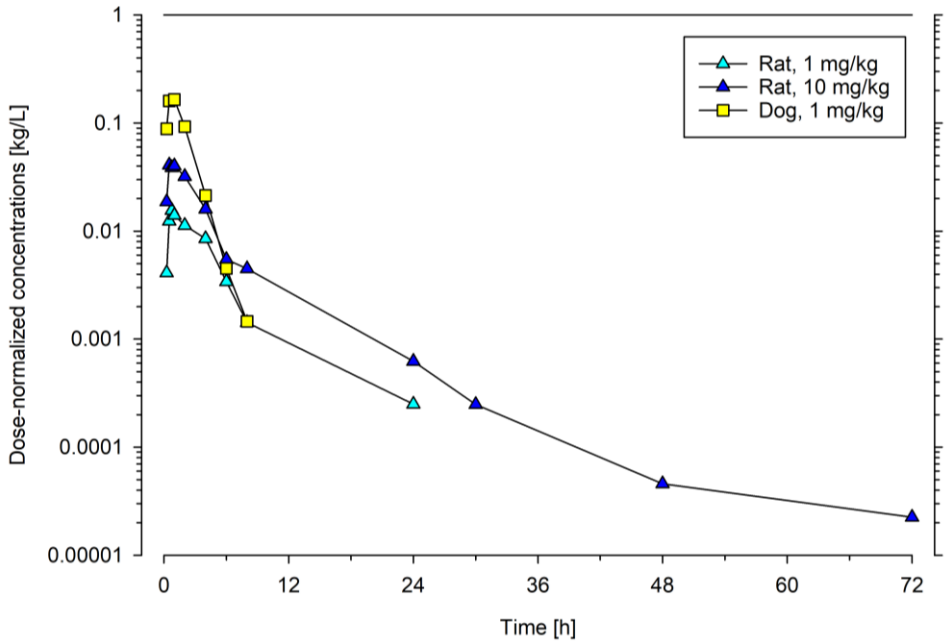
n.a.: not applicable
n.c.: not calculated
a = used for AUC calculation
b = used for regression to determine half-life
c = used for regression to determine apparent half-life
d = related to the AUC_{norm} 1 mg/kg iv of rats or dogs
Source: 4.2.2.2.2 PH-41999, 4.2.2.2.3 R-13842

図 2.6.4.3- 1　BAY 2927088 単回静脈内投与時の血漿中濃度（用量標準化濃度）



Source: 4.2.2.2.1 PH-41995, 4.2.2.2.2 PH-41999, 4.2.2.2.3 R-13842

図 2.6.4.3- 2　BAY 2927088 単回経口投与時の血漿中濃度（用量標準化濃度）



Source: 4.2.2.2.2 PH-41999, 4.2.2.2.3 R-13842

BAY 2927088 を 1mg/kg の用量で単回静脈内急速投与後の血漿クリアランスは、マウスで 6.1L/(h･kg)、ラットで 1.7L/(h･kg)、イヌで 0.94L/(h･kg)であった。C_b/C_p（マウス: 0.936、ラット: 1.05、イヌ: 0.906）を考慮すると、血液クリアランスはマウスで 6.5L/(h･kg)、ラットでは 1.6L/(h･kg)、そしてイヌでは 1.0L/(h･kg)であり、それぞれの動物の肝血流量に基づき

肝抽出率を算出すると、マウスでは100%以上、ラットでは約39%、イヌでは48%となり、中程度～高かった。

分布容積（V_{ss}）は検討したすべての動物種で大きく、マウスで 3.3L/kg、ラットで 4.9L/kg、イヌで 1.13L/kg であった。イヌで測定値が得られた最終採血時点は、投与後 8 時間であったことから、イヌの V_{ss}（1.13L/kg）は過小評価されている可能性がある。

BAY 2927088 を静脈内投与後、血漿中濃度は二相性の消失パターンを示した。マウス及びラットでは、終末相における消失半減期が長く、ラットでは投与後 8～48 時間の範囲で 15.9 時間、マウスでは投与後2～8時間の範囲で3.9時間であった。みかけの消失半減期はマウスでは短く、投与後0.5～2時間の範囲で0.384時間、ラットでは中程度で、投与後2～8時間の範囲で1.32時間、イヌでは短く、投与後0.25～8時間の範囲で0.9時間であった。

雄性ラットに BAY 2927088 を 1 又は 10mg/kg の用量で単回経口投与後の AUC 及び C_{max} は、1～10mg/kg の間で用量比を上回って増加した（AUC_{norm} は 1mg/kg 投与時に 0.0713kg･h/L、10mg/kg 投与時は 0.195kg･h/L）。経口投与後のバイオアベイラビリティは低～中程度であり、ラットでは1及び10mg/kg投与後にそれぞれ約12%及び33%、イヌでは35%であった。

ラットに経口投与後、血漿中濃度の t_{max} は約0.75時間であり、終末相における消失半減期は長く、1mg/kg の用量では投与後 6～24 又は 30 時間の範囲で 5.3 時間、及び 10mg/kg の用量では投与後 24～72 時間の範囲で 11 時間であった。イヌに経口投与後、血漿中濃度は約 0.5 時間に t_{max} に到達した。イヌでは、測定値が得られた最終採血時点が投与後 8 時間であったため、第二相が観察されなかった。みかけの消失半減期は投与後 1 又は 2～8 時間の範囲で 0.983 時間と短く、経口投与後のラットのみかけの消失半減期と同程度であった。

2.6.4.3.2　反復投与後の薬物動態

BAY 2927088 を反復投与後の独立した薬物動態試験は実施していない。非臨床毒性試験の一環として実施した TK に基づき、反復投与後の薬物動態を評価した（2.6.6.3 及び 2.6.7.3）。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　血漿タンパク結合と血球移行

2.6.4.4.1.1 BAY 2927088

参照項目： 4.2.2.3.1　PH-41905

BAY 2927088 のタンパク結合及び血球移行について *in vitro* 試験で検討した。試験の概要を表 2.6.4.4- 1 に、タンパク結合に関する試験成績を表 2.6.4.4- 2 に、血球移行に関する試験成績を表 2.6.4.4- 3 にそれぞれ示す。

表 2.6.4.4- 1 BAY 2927088 のタンパク結合及び血球移行試験の概要

Study type	*In vitro* assays, distribution between plasma and erythrocytes
Bayer reference	4.2.2.3.1 PH-41905
Test item	[^{14}C]BAY 2927088[a]

a = batch no.: SXD 4259-1X-01 A; specific activity: 2.49 MBq/mg;
batch no.: SXD 4259-1X-08 A; specific activity: 2.49 MBq/mg (rabbit)

表 2.6.4.4- 2 BAY 2927088 のタンパク結合

Species / Matrix	Concentration [µg-eq/L]	f_u[a] [%]
Human (m)	103 to 1054	4.71
Human (m)	9490	7.64
CD-1 mouse (m)	107 to 10138	9.74
Balb/c mouse (f)	117 to17460	10.5
NMRI mouse (f)	96.0 to 9432	8.46
Wistar rat (m)	107 to 14936	9.14
Wistar rat (f)	112 to 15075	9.97
NZW Rabbit (mix)	55.1 to 5047	9.01
Cynomolgus monkey (f)	98.4 to 12227	11.0
Beagle dog (f)	106 to 10108	9.38
Williams Medium with 10% FCS	102 to 9697	61.5
AGP (0.7 g/L)	945	26.1
HSA (40 g/L)	978	20.7
alpha-globulin (12 g/L)	997	39.4
gamma-globulin (10 g/L)	969	86.8
LDL (3 g/L)	856	38.5
HDL (3 g/L)	992	22.5
Human liver microsomes (0.05 mg/mL)	4209 to 12117	94.3
Human liver microsomes (0.1 mg/mL)	4695 to 12201	92.8
Human liver microsomes (0.5 mg/mL)	4683 to 12290	73.7

a = fraction of free (unbound) drug
Source: 4.2.2.3.1 PH-41905

BAY 2927088 の血漿タンパク結合率は、Balb/c マウス及びカニクイザルでは低かったが、これらの二種を除くと、ヒトを含むすべての動物種の血漿タンパク結合率は中程度であった。f_u の範囲は、4.71%（ヒト）～11.0%（カニクイザル）であった。ヒト以外の動物種では、検討した濃度範囲において血漿タンパク結合に濃度依存性は認められなかった。一方、ヒト血漿ではタンパク結合のわずかな濃度依存性が認められ、103～1054 µg/L の濃度範囲では f_u の平均値は 4.71%であったが、9490 µg/L の最高濃度では f_u が 7.64%に増加した。

リン酸緩衝液に溶解したヒト血漿タンパクに対する BAY 2927088 の結合を検討した。その結果、BAY 2927088 は、HSA、HDL 及び AGP に対して高い結合率を示し、f_u はそれぞれ 20.7%、22.5%及び 26.1%であった。一方、α-グロブリン、低密度リポ蛋白（LDL）及びγ-グロブリンに対する結合の程度は前述のタンパクと比べると低かった。

表 2.6.4.4- 3　BAY 2927088 の血球移行（血液中濃度／血漿中濃度比）

Species	$Concentration_{blood}$ [µg-eq/L]	C_b/C_p
Human (m)	124 to 1215	0.637
Human (m)	8745 to 9784	0.837
CD-1 mouse (m)	115 to 8610	0.936
Wistar rat (m)	112 to 8290	1.05
Wistar rat (f)	129 to 8800	1.09
Beagle dog (f)	70.9 to 9027	0.906

Source: 4.2.2.3.1 PH-41905

ヒトにおける C_b/C_p は 1 未満であり、濃度 124～1215 µg/L の範囲では 0.637 であったが、8745～9784 µg/L では 0.837 であった。Wistar ラットにおける C_b/C_p は 1.05（雄）及び 1.09（雌）、CD-1 マウスでは 0.936 並びにイヌでは 0.906 であり、血球と血漿にほぼ均等に分布した。

2.6.4.4.1.2　BAY 3306572（M1）

参照項目：　4.2.2.3.2　　B002466

M1 のタンパク結合及び血球移行について *in vitro* 試験で検討した。試験の概要を表 2.6.4.4-4 に、タンパク結合に関する試験成績を表 2.6.4.4- 5 に、血球移行に関する試験成績を表 2.6.4.4- 6 にそれぞれ示す。

表 2.6.4.4- 4　BAY 3306572（M1）のタンパク結合及び血球移行試験の概要

Study type	*In vitro* assays, distribution between plasma and erythrocytes
Bayer reference	4.2.2.3.2 B002466
Test item	BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088)[a]

a = batch no.: LUSC 642-47-3

表 2.6.4.4- 5 BAY 3306572（M1）のタンパク結合

Species / Matrix	Concentration [µg/L]	f_u[a] [%]
Human (m)	100 - 1000	1.85
Human (m)	10000	3.13
NMRI mouse (f)	100 - 10000	3.99
Wistar rat (m)	100 - 10000	8.18
Wistar rat (f)	100 - 10000	4.57
NZW rabbit (f)	100 - 10000	4.39
Cynomolgus monkey (m)	100 - 10000	4.78
Cynomolgus monkey (f)	100 - 10000	4.96
Beagle dog (f)	100 - 10000	4.88
Williams Medium with 10% FCS	100 - 10000	44.9
InVitroGRO HI Medium	100 - 10000	52.7
AGP (0.7 g/L)	1000	6.31
HSA (40 g/L)	1000	8.37
alpha-globulin (12 g/L)	1000	19.6
gamma-globulin (10 g/L)	1000	76.6
LDL (3 g/L)	1000	61.8
HDL (3 g/L)	1000	35.2
Human liver microsomes (0.05 mg/mL)	100 - 10000	98.5
Human liver microsomes (0.1 mg/mL)	100 - 10000	92.0
Human liver microsomes (0.5 mg/mL)	100 - 10000	63.7
Human liver microsomes (1.0 mg/mL)	100 - 10000	43.7

a = fraction of free (unbound) drug
Source: 4.2.2.3.2 B002466

M1 のタンパク結合率は、ヒトを含むすべての動物の血漿中において中程度であり、f_uの範囲は 1.85%（ヒト）～8.18%（雄 Wistar ラット）であった。ヒト以外の動物種では、検討した濃度範囲において血漿タンパク結合に濃度依存性は認められなかった。一方、ヒト血漿中ではタンパク結合のわずかな濃度依存性が認められ、100～1000µg/L の濃度範囲では f_uの平均値は 1.85%であったが、10000µg/L の最高濃度では f_uが 3.13%に増加した。

リン酸緩衝液に溶解したヒト血漿タンパクに対する M1 の結合を検討した。その結果、M1 は AGP 及び HSA に対して高い結合率を示し、f_uはそれぞれ 6.31%及び 8.37%であった。一方、α-グロブリン、HDL、LDL 及びγ-グロブリンに対する結合の程度は前述のタンパクと比べると低かった。ヒト肝ミクロソーム（HLMs）への結合率は低く、HLMs のタンパク濃度に依存した。

表 2.6.4.4- 6 BAY 3306572（M1）の血球移行（血液中濃度／血漿中濃度比）

Species	$Concentration_{blood}$ [µg/L]	C_b/C_p
Human (m)	100 - 1000	0.726
Human (m)	10000	0.910
Mouse NMRI (f)	100 -10000	1.14

Source: 4.2.2.3.2 B002466

ヒトにおける C_b/C_p には濃度依存性が認められ、10000µg/L では血球と血漿間の均等な分布を示した。マウスでは C_b/C_p に濃度依存性は認められなかった。

2.6.4.4.2 臓器・組織分布

2.6.4.4.2.1 ラット

参照項目： 4.2.2.3.3 R-14142

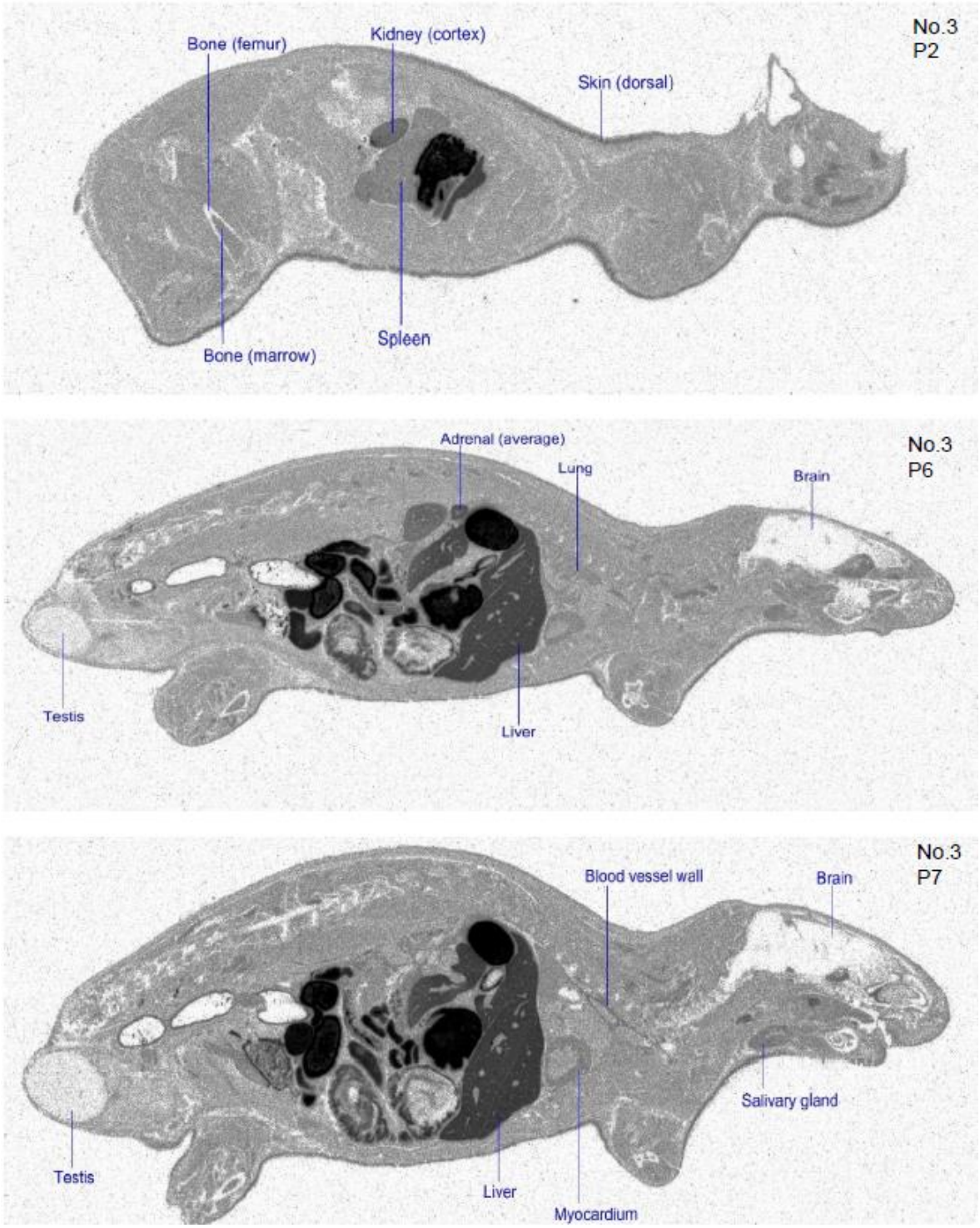
[^{14}C]BAY 2927088 を雌雄 Wistar（アルビノ）ラット及び雄 Long Evans（有色）ラットに単回経口投与又は雄 Wistar ラットに単回静脈内投与して、放射能の臓器・組織分布を全身オートラジオグラフィにて検討した。試験の概要を表 2.6.4.4- 7 に示す。投与 1 時間後の典型的な全身オートラジオグラムを図 2.6.4.4- 1 に示す。臓器・組織中放射能濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.4- 8 に示す。

表 2.6.4.4- 7 ラットにおける臓器・組織分布試験の概要

Study type	Quantitative and qualitative, whole body-autoradiography		
Bayer reference	4.2.2.3.3 R-14142		
Study design	Rats, 1 animal/time point		
Admin. route	Dosage [^{14}C]BAY 2927088[a]	Species / sex	Sacrifice time
po	2 mg/kg	Wistar rat, male	1, 2, 4, 8, 24, 72, 168 h
po	2 mg/kg	Long Evans rat, male	8, 24, 72, 168, 336, 672 h
po	2 mg/kg	Wistar rat, female	1, 24 h
iv	2 mg/kg	Wistar rat, male	5 min, 1 h
Vehicle/s / Vol. and route of Administration	po administration:	10% EtOH, 40% PEG400, 50% water for injection (v/v/v) 2.33 mL/kg, gastric gavage	
	iv administration:	10% EtOH, 40% PEG400, 50% water for injection (v/v/v) 2.33 mL/kg, bolus injection	
Assay	Radioluminography		

a = batch no.: SXD 4259-1X-03 A; specific activity: 2.17 MBq/mg

図 2.6.4.4- 1　雄性アルビノラットに[14C]BAY 2927088 を 2mg/kg の用量で単回経口投与後 1 時間における放射能の臓器・組織分布



Source: 4.2.2.3.3 R-14142

臓器・組織分布には、投与経路及び雌雄による実質的な差異はみられなかった。[14C]BAY 2927088 を静脈内投与後の放射能は、脳、骨、白色脂肪、精巣、眼球及び乳腺では血液よりもか

なり低かったが、これらを除く大部分の末梢の臓器・組織には血液中から放射能が急速かつ広範に分布した。

雄アルビノラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与後、ほとんどすべての臓器・組織中放射能は投与 1 時間後に最高濃度に到達した。ほとんどの臓器・組織における放射能の最高濃度は、血液の最高濃度（190μg-eq/L）よりも高かったが、脳、骨、眼球、精巣では血液よりも低く、最高血液中濃度の 2%（脳）から 68%（毛様体）の範囲であった（表 2.6.4.4- 8）。

血液中放射能の AUC(0-t_{last})は 562μg-eq･h/L（QWBA）であった。最も高い AUC(0-t_{last})は大腸壁（35800μg-eq･h/L）、肝臓（18000μg-eq･h/L）及び甲状腺（17100μg-eq･h/L）に認められ、これらの臓器・組織の AUC(0-t_{last})は血液の約 30～64 倍高値であった。加えて、大部分の臓器・組織における AUC(0-t_{last})も血液より高く、608μg-eq･h/L（肺）から 5750μg-eq･h/L（腎髄質外層）の範囲であった。一方、脈絡膜（207μg-eq･h/L）、虹彩（170μg-eq･h/L）、毛様体（149μg-eq･h/L）、精巣（112μg-eq･h/L）、大腿骨（18.8μg-eq･h/L）及び脳（1.87μg-eq･h/L）の AUC(0-t_{last})は血液よりも明らかに低かった。放射能の脳への移行性は極めて低く、精巣への移行性は中程度であった。マイクロサンプリング法で得た血漿の AUC(0-t_{last})は、血液の AUC の 1.23 倍であった。これは血球への放射能の均一な分布を示すものであった（表 2.6.4.4- 8、2.6.5.5 Table 5-2）。

放射能の終末相における消失半減期は 0.546 時間（脈絡膜）から 74.8 時間（腎臓各部の平均値）の範囲であったが、算出に使用した経口投与後の時間間隔（最長 168 時間まで）に依存した。血液中放射能濃度の終末相における消失半減期は 4.55 時間であった（2.6.5.5　Table 5-2）。

有色ラットでは、メラニン含有組織である眼球壁及び皮膚有色部に対する放射能の特異的親和性が認められた。脈絡膜の消失半減期は 325 時間と長く、投与 672 時間後においても、脈絡膜、毛様体及び虹彩では高い放射能濃度（240～272μg-eq/L）が検出された。一方、皮膚の濃い有色部では投与 168 時間後において放射能は既に検出されなかった（2.6.5.5　Table 5-3）。

投与 24 時間後において、消化管を除く体内の残存放射能は、雄アルビノラットでは投与量の 0.22%、雄有色ラットでも 1.3%に過ぎず、放射能は体内からほぼ完全に消失した。残存放射能は主に肝臓と皮膚に局在していた。投与 7 日後において、アルビノラット及び有色ラットともに、体内の残存放射能は投与量の約 0.03%というごくわずかなものに過ぎなかった。残存放射能は、依然として主に肝臓に局在した。投与 28 日後の有色ラットにおいて、残存放射能の最高濃度は眼球壁（約 250μg-eq/L）で認められ、相対的に低濃度の放射能は甲状腺（11.1μg-eq/L）、副腎髄質、骨髄、腎皮質及び乳腺（甲状腺以降の臓器・組織では 2.24～6.09μg-eq/L の範囲）にみられた（2.6.5.5　Table 5-1～Table 5-3）。

全体として、メラニン含有組織である有色ラットの眼球壁を除いて、雌雄アルビノラット及び雄有色ラットの臓器・組織に放射能の残留は認められなかった。

表 2.6.4.4- 8 雄アルビノラットに[^{14}C]BAY 2927088 を 2mg/kg の用量で単回経口投与したときの臓器・組織中放射能の薬物動態パラメータ

Organ/Tissue	t_{max} [h]	Ceq_{max} [µg-eq/L]	AUC(0-t_{last}) [µg-eq·h/L]	$t_{1/2\ alpha}$ [h]	Range [h]	$t_{1/2\ beta}$ [h]	Range [h]
Blood LSC	1	169	413	1.65	2-8	1.65	2-8
Plasma LSC	1	174	509	1.72	2-8	3.63	2-24
Adrenal average	1	1760	4100	1.64	2-8	3.69	2-24
Blood ventricular (QWBA)	**1**	**190**	**562**	**1.53**	**2-8**	**4.55**	**2-24**
Bone (femur)	1	18.6	18.8	n.a.		n.a.	
Brain (without blood/choroid plexus)	1	3.73	1.87	n.a.		n.a.	
Colon wall	8	2420	35800	7.03	8-24	7.03	8-24
Eye ciliary body	1	129	149	0.815	2-4	2.17	2-8
Kidney (average)	1	812	3440	1.80	2-8	74.8	24-168
Liver[a]	1	3030	18000	3.04	2-8	53.0	24-168
Lung[b]	1	295	608	1.58	2-8	1.58	2-8
Skin (dorsal)	1	290	1030	n.d.		n.d.	
Testis	1	25.6	112	1.83	2-8	1.83	2-8

a = (without large blood vessels and bile ducts)
b = (without larger blood vessels)
n.a.: not applicable
n.d.: not determined
For all other organs and tissues see 2.6.5.5 Table 5-2
Source: 4.2.2.3.3 R-14142

2.6.4.4.2.2 妊娠ラット（胎盤通過）

参照項目： 4.2.2.3.4 B003616

[^{14}C]BAY 2927088 を妊娠ラット（妊娠 19 日目）に単回経口投与して、胎児を含む臓器・組織中の放射能の分布をオートラジオグラフィにて検討した。試験の概要を表 2.6.4.4- 9 に示す。臓器・組織中放射能濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.4- 10 に示す。

表 2.6.4.4- 9 妊娠ラットにおける臓器・組織分布試験の概要

Study type	Quantitative and qualitative, whole body-autoradiography		
Bayer reference	4.2.2.3.4 B003616		
Study design	Rats 19th day of gestation, 1 animal / time point		
Administration route	Dosage [^{14}C]BAY 2927088[a]	Species, sex	Sacrifice time
po	1 mg/kg	Wistar rat, pregnant	2, 4, 6, 24, 48 h
Vehicles	po administration: 10% ethanol, 40% PEG400, 50% Milli-Q water (v/v/v) 5 mL/kg, gavage		
Assay	Radioluminography		

a = batch no.: SXD 4259-1-02 A; specific activity: 4.46 MBq/mg

妊娠ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与後、放射能は、母動物の血液中から、胎盤及び羊膜を含むほとんどの臓器・組織に広く分布し、放射能は大部分の母動物の臓器・組織では、投与後 2 時間に最高濃度に到達した。最も高い放射能濃度を示した母動物の臓器・組織は、副腎、肝臓及び乳腺であり、一方、血液（心臓内）、卵巣、白色脂肪及び眼球壁では低い放射能濃度を示した。骨、脳及び眼球（硝子体）の放射能濃度はすべての時点で定量下限未満であった。胎児の臓器・組織中濃度はいずれの時点でも定量下限未満であり、胎児の臓器・組織への曝露はほとんど、あるいはまったく認められなかった（2.6.5.7 Table 7-1）。

投与 2 時間後には、胎盤及び羊膜を含む母動物のほとんどの臓器・組織中の放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度よりも高かった。母動物の皮膚、腎臓、肝臓及び胎児に隣接する羊膜には投与 48 時間後においても放射能が認められた。母動物のほとんどの臓器・組織からの残存放射能の終末相における消失は、やや速やかであった。雌アルビノラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与したとき、血液中放射能濃度（LSC 及び定量的全身オートラジオグラフィによる測定）及び血漿中放射能濃度（LSC による測定）は、投与 2 時間後に C_{max} に到達した。最も高い AUC(0-t_{last})（＞2.000μg-eq･h/g）を示した臓器・組織は、肝臓、皮膚、腎臓（髄質外層及び腎臓の平均値）及び乳腺であった。最も低い AUC(0-t_{last})（＜0.200μg-eq･h/g）を示した臓器・組織は、骨格筋、卵巣、血液（心臓内）、白色脂肪及び眼球壁であった（2.6.5.7 Table 7-1、Table 7-2）。

母動物の短時間の定性的評価において、大動脈壁、胆汁、脈絡叢、眼窩外涙腺、食道、耳下腺、松果体及び陰核腺にも比較的高濃度の放射能が認められた。

単回経口投与 2 時間の時点では、投与した放射能の 7.764%が母動物の循環血中に存在すると考えられ、これは経時的に減少し、投与 48 時間後には 1.105%に減少した。

表 2.6.4.4- 10　妊娠ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を 1mg/kg の用量で単回経口投与したときの臓器・組織中放射能濃度の薬物動態パラメータ

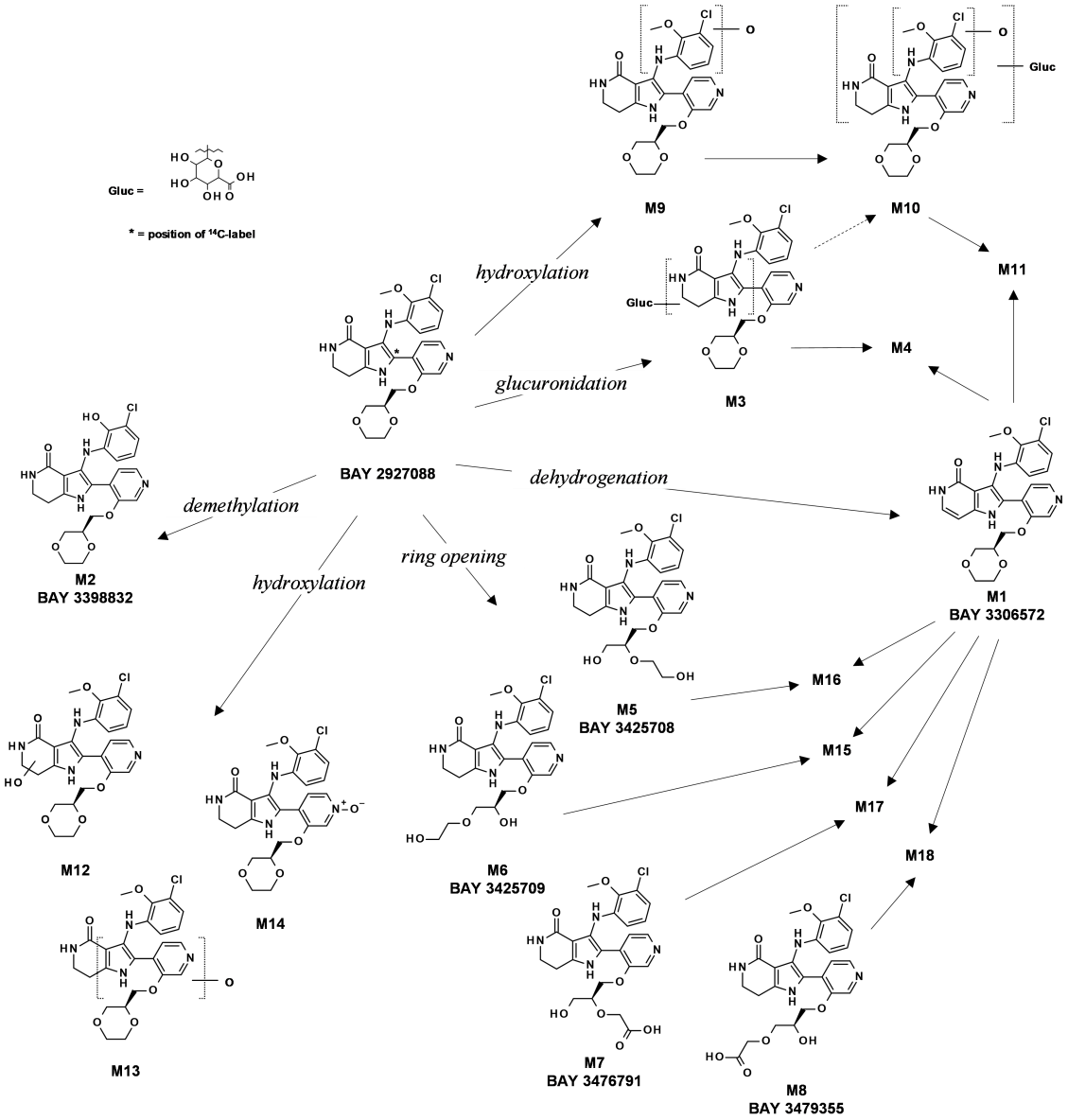
Organ/tissues	Ceq_{max} [µg-eq/g]	t_{max} [h]	AUC(0-24) [µg-eq·h/g]	$t_{1/2}$ [h]	Regression range [h]
Amnion	0.215	4	3.026	11.73	6-48
Amniotic fluid	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blood (cardiac)	0.038	2	0.310	n.d.	n.d.
Bone (femur)	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Brain (total)	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Heart (myocardium)	0.115	2	0.704	n.d.	n.d.
Eye (vitreous humor)	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kidney (average)	0.233	2	2.081	12.3	4-48
Liver	0.495	2	4.472	7.8	4-48
Mammary glands region	0.277	2	2.969	4.2	4-24
Ovaries	0.037	2	0.294	n.d.	n.d.
Placentae	0.044	2	0.396	n.d.	n.d.
Skeletal muscle	0.054	2	0.340	n.d.	n.d.
Skin	0.137	4	2.090	34.2	6-48
Uterus	0.068	2	0.438	n.d.	n.d.
Fetus (average)	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Adrenal	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Blood	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Brain	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Kidney	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Liver	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Muscle	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Skin	BQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.: not determined
BQL: Below Quantifiable Limits
Source: 4.2.2.3.4 B003616

2.6.4.5　　代謝

*In vitro*及び*in vivo*試験に基づく推定代謝経路を図2.6.4.5- 1に示す。

図2.6.4.5- 1　*In vitro*及び*in vivo*試験から推定したBAY 2927088の代謝経路



Source: 4.2.2.4.1 PH-42600

2.6.4.5.1 *In vitro* における代謝

2.6.4.5.1.1 動物種間の比較

参照項目： 4.2.2.4.1 PH-42600

ヒト及び動物の肝細胞を使用して[^{14}C]BAY 2927088（1μM）の代謝プロファイルを *in vitro* で検討した。分析にはLSCを接続したHPLC-HRMS-MS^{2}を用いた。BAY 2927088の代謝物同定試験の概要を表2.6.4.5- 1に、試験成績を表2.6.4.5- 2に示す。

表2.6.4.5- 1 種間比較試験の概要

Study type	*In vitro* assay, biotransformation
Bayer reference	4.2.2.4.1 PH-42600
Test material	Hepatocytes of man, CD-1 mouse, Wistar rat, New Zealand White rabbit, Beagle dog, Cynomolgus monkey, and Goettingen minipig
Test item	[^{14}C]BAY 2927088[a], 1 µM

a = batch no.: SXD 4259-1X-03 B; specific activity: 2.49 MBq/mg

表2.6.4.5- 2 各種動物の肝細胞における[^{14}C]BAY 2927088の代謝物（2時間のインキュベーション）

Species[a] (Sex) Assignment[b]	**Buffer %**	**HH (m/f) %**	**MH (m) %**	**MH (f) %**	**RH (m) %**	**RH (f) %**	**RbH (f) %**	**DH (m/f) %**	**CMH (f) %**	**MPH (f) %**
BAY 2927088	95.9	59.8	1.35	1.59	BQL	33.2	BQL	38.4	10.1	4.04
M1	2.10	18.8	12.5	17.2	11.1	14.1	BQL	19.8	22.5	21.8
M2	-	BQL	-	-	-	BQL	BQL	15.8	BQL	16.9
M3	-	BQL	37.8	35.3	9.20	9.69	BQL	-	BQL	-
M4	-	BQL	20.5	19.2	3.86	1.86	-	-	BQL	-
M5	-	2.57	-	-	-	BQL	0.67	BQL	8.85	BQL
M6	-	6.06	BQL	-	BQL	BQL	4.87	BQL	6.44	2.14
M7	-	6.69	BQL	BQL	6.03	5.89	58.1	BQL	19.8	BQL
M8	-	2.34	6.98	6.36	3.30	BQL	14.7	4.35	4.13	5.96
M10	-	BQL	4.30	3.44	26.0	27.0	7.01	3.43	2.00	7.88
M11	-	-	BQL	2.19	14.2	4.35	-	1.83	-	1.83
M12	-	BQL	BQL	BQL	1.54	0.98	BQL	5.32	3.22	1.14
M13	-	BQL	-	-	-	-	BQL	BQL	BQL	BQL
M14	-	1.49	BQL	BQL	1.80	BQL	-	-	1.47	1.82
M15	-	BQL	BQL	BQL	-	-	1.53	-	7.66	BQL
M16	-	BQL	3.68	6.32	BQL	-	BQL	-	BQL	12.4
M17	-	2.27	1.15	3.11	4.84	BQL	3.56	BQL	8.15	5.61
M18	-	BQL	BQL	BQL	BQL	-	BQL	BQL	5.72	BQL
Sum other	-	-	-	-	3.68	-	5.56	8.81	-	5.67
Sum unknown	2.04	-	11.8	5.21	14.4	2.87	4.00	2.29	-	12.9

a = HH, MH, RH, RbH, DH, CMH, MPH =
human, mouse, rat, rabbit, dog, cynomolgus monkey, minipig hepatocytes
BQL: below radioactivity quantitation limit, detected by MS only
Source: 4.2.2.4.1 PH-42600

BAY 2927088を、ヒト及び動物の肝細胞と2時間インキュベーションすると、ヒト肝細胞で約40%、イヌ及び雌ラットの肝細胞で62%及び67%、ほかの動物種では90%以上が代謝された。ヒト肝細胞では、脱水素代謝物M1が最も主要な代謝物（18.8%）であり、次にジオキサン開環代謝物M5～M8（それぞれ約2%～7%）及びM17（2.3%）、N-オキシド代謝物M14（1.5%）の産

生が多く認められた。ヒト肝細胞では M11 は検出されなかったが、動物の肝細胞で産生されたそのほかの代謝物はすべて微量に認められた。脱水素代謝物 M1 は、ウサギでは微量に産生されたに過ぎなかったが、そのほかのすべての動物種（11%～23%）では主要な代謝物であった。更に、ウサギを除く動物種において、M1 由来の代謝物が数種類認められ（M4、M11、M15～M18）、M1 を産生する代謝経路は代謝物産生の 31%～52%を占めた。ウサギは例外であり、M1 を産生する代謝経路は代謝物産生の 5%に過ぎなかった。M2 に至る脱メチル化は、イヌ及びミニブタの肝細胞では主要な代謝経路であったが（約 16%）、ヒト、雌ラット、ウサギ及びカニクイザルの肝細胞では微量な代謝経路であった。未変化体及び M1 のそれぞれのグルクロン酸抱合による M3 及び M4 の産生は、マウス及びラットにおいては主要な代謝経路であり、代謝物産生量のそれぞれ 55%～59%及び 13%～17%を占めた。未変化体及び M1 のそれぞれのジオキサン部分の開環による M5～M8 及び M15～M18 の産生は、すべての動物種で観察され、マウス、ラット及びイヌにおける代謝物産生量の 7%～16%、ミニブタでは 27%、ヒトでは 50%、カニクイザルでは 68%及びウサギでは 83%を占めた。未変化体及び M1 のそれぞれの水酸化、及び引き続くグルクロン酸抱合により、代謝物 M10 及び M11 が産生され、ラット肝細胞では代謝物産生量の 40%～47%に相当したが、ほかの動物種では 10%以下であった（2.6.5.10　Table 10-1 及び Table 10-2）。

In vitro 試験成績に基づくと、ヒトにおける主要な代謝経路は、BAY 2927088 の脱水素による M1 産生と、M5～M8 を生じるジオキサン部分の酸化的開環、並びに両経路の代謝を受けた代謝物 M15～M18 の産生であった。種差が認められ、カニクイザル及びミニブタが最もヒトと代謝プロファイルが類似する動物種であった。

2.6.4.5.2　*In vivo* における代謝

本項では *in vivo* における代謝及び排泄試験成績についてまとめて記載する。

2.6.4.5.2.1　ラット

参照項目：　4.2.2.4.2　　PH-42767

雄性ラットにおける BAY 2927088 の代謝試験の概要を表 2.6.4.5- 3 に、血漿中代謝物組成を表 2.6.4.5- 4 に示す。また、無処置ラット及び胆管カニューレを施した（BDC）ラットにおける排泄試験の概要を表 2.6.4.5- 5 に、試験成績を表 2.6.4.5- 6 に示す。

表 2.6.4.5- 3　ラットにおける血漿中代謝物プロファイルの検討試験の概要

Study type	*In vivo*	
Bayer reference	4.2.2.4.2 PH-42767	
Test system	Rat:	3 male / time point, strain: Wistar
Dosage	[^{14}C]BAY 2927088[a]:	3 mg/kg
Vehicle	po administration:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% aqua demin. (v/v/v), 0.60 mg/mL, 5 mL/kg, gastric gavage
Time points / samples	0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96 h / plasma	

a = batch no.: SXD 4259-1X-04 B; specific activity: 2.49 MBq/mg

表 2.6.4.5- 4　雄性ラットの血漿中代謝物組成［総放射能 AUC%］（経口投与後のプール血漿）

Compound	**BAY 2927088**	**M1**	**M5**	**M12**	**M13**
%AUC	74.5	14.6	1.0	2.2	2.4

ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与したとき、血漿中放射能の主構成成分は未変化体であり、総放射能 AUC の約 75%を占めた。血漿中の主要な代謝物が総放射能 AUC に占める割合は、M1 が 14.6%、M5 が 1.0%、M12 が 2.2%及び M13 が 2.4%であった。

表 2.6.4.5- 5　ラット排泄試験の概要

Study type	*In vivo*	
Bayer reference	4.2.2.4.2 PH-42767	
Test system	Rat:	3 male / po, strain: Wistar
	BDC rat:	5 male / iv, strain: Wistar
Dosage	[^{14}C]BAY 2927088:	1 mg/kg (iv)[a], 3 mg/kg (po)[b]
Vehicle	iv administration:	2% DMSO, 98% plasma (v/v) 0.20 mg/mL, 5 mL/kg, bolus injection
	po administration:	10% ethanol, 40% Solutol HS 15, 50% aqua demin. (v/v/v), 0.60 mg/mL, 5 mL/kg, gastric gavage
Time points / samples	0 – 120 h intact rats / 0 – 24 h BDC rats, urine, bile, feces, GIT	

a = batch no.: SXD 4259-1X-02 B; specific activity: 2.49 MBq/mg
b = batch no.: SXD 4259-1X-02 A; specific activity: 2.49 MBq/mg
GIT: gastrointestinal tract

表 2.6.4.5- 6 雄ラットに[14C]BAY 2927088 を投与したときの尿、糞、胆汁及び消化管中の主要代謝物［投与量%］

Species	**Intact Rat**	**BDC Rat**
Route	**po**	**iv**
Dose [mg/kg]	**3**	**1**
Sampling interval [h]	**0-120**	**0-24**
	% of dose	
Urine	**1.40**	**4.12**
BAY 2927088	0.108	0.273
Other (M1, M3/13, M5, M6, M12, M14)	0.526	1.834
Feces	**93.0**	**14.7**
BAY 2927088	51.0	8.54
M1	12.5	3.09
M5/M16	7.70	0.138
M6	3.12	0.718
Other (M9/M12, M13, M15)	6.77	1.04
Bile	**n.a.**	**73.9**
BAY 2927088		1.08
M1		2.41
M3/M8		6.56
M4/M18		3.74
M7		3.84
M10		18.4
M11		4.69
Other (M12, M14, M17)		3.69
GIT	**n.a.**	**4.34**
BAY 2927088		1.08
Other (M1, M5/M16, M6, M13)		1.87
Residues	**0.0574[a]**	**0.563[c]**
Recovery[b]	**94.4**	**98.8**

n.a.: not applicable
GIT: gastrointestinal tract
a = total body including GIT
b = recovery calculated including cage wash
c = total body excluding GIT
Source: 4.2.2.4.2 PH-42767

無処置ラットに[14C]BAY 2927088 を単回経口投与した後、投与した放射能のほとんどは胆汁／糞を介して排泄された。投与 120 時間後までに、糞中には投与した放射能の 93.0%が排泄され（未変化体：51.0%、M1:12.5%、M5／M16：7.7%及びそのほかの代謝物:各代謝物はそれぞれ 3.2%未満）、尿中への排泄は 1.40%に過ぎなかった（未変化体：0.108%及びそのほかの代謝物：各代謝物はそれぞれ 0.13%未満）。経口投与 24 時間後には投与した放射能の 91.1%が糞中に、1.3%が尿中に回収された。

BDC ラットに[14C]BAY 2927088 を単回静脈内投与した後、放射能の 73.9%が胆汁中に排泄され（未変化体：1.08%、M3／M8：6.56%、M10：18.4%及びそのほかの代謝物：各代謝物はそれぞれ 4.7%未満）、尿中には投与量の 4.12%が排泄されたに過ぎなかった（未変化体：0.273%、M3／M13：0.934%、そのほかの代謝物：各代謝物はそれぞれ 0.4%未満）。また、糞中及び消化管には総放射能の 14.7%（未変化体：8.54%、M1：3.09%及びほかのすべての代謝物：それぞれ

0.8%未満）及び 4.34%がそれぞれ認められ、消化管中への分泌が多いことが示された。放射能は速やかに体外に排泄されたため、投与 24 時間後の屍体に残存する放射能は投与量の 0.563%に過ぎなかった。放射能はほぼ完全に回収され、回収率は無処置ラットで投与 5 日後に 94.4%、投与 24 時間後の BDC ラットでは 98.8%であった。

[^{14}C]BAY 2927088 をラットに単回静脈内及び経口投与したときの排泄試験成績から、BAY 2927088 の主要な消失経路は代謝によることが示唆される（静脈内投与後、尿中及び胆汁中に排泄された未変化体、並びに糞中及び消化管中へ直接分泌された未変化体の合計が 11%に過ぎない）。酸化的代謝は、ラットにおける BAY 2927088 の消失の約 31%に寄与した一方、グルクロン酸抱合の寄与は小さく、約 7%の消失に寄与したのみであった。[^{14}C]BAY 2927088 を無処置ラットに経口投与したとき、相当量は吸収されなかった（約 40%）と考えられる。

2.6.4.5.2.2　ヒト

2.6.4.5.2.2.1　　排泄試験

参照項目： 4.2.2.4.4　B003788

[^{14}C] BAY 2927088 を健康男性被験者に 40mg の用量で単回経口投与して、代謝及び排泄について検討した。試験の概要を表 2.6.4.5- 7 に示す。

表 2.6.4.5- 7　ヒトにおける排泄試験の概要

Study type	*In vivo*		
Bayer reference	4.2.2.4.4 B003788 (Study #22249)		
Test system	Human	:	8 healthy male participants
Dosage	[^{14}C]BAY 2927088[a]	:	40 mg oral solution[b]
Vehicle/Excipients	po administration	:	PEG-based diluent, 5 mg/mL, 463 kBq/mL
Time points / samples	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 h / plasma 0-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144 h / urine 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168, 168-192 h / feces		

a = batch no.: SXD 4259-1X-12, BXRA1DH; specific activity: 0.088322 MBq/mg
b = containing 3.7 MBq [^{14}C]BAY 2927088 in a total volume of 8 mL

投与 96 時間後までのプール血漿において、HPLC-LSC を使用して血漿中代謝物組成を検討した。ヒト血漿中の放射能は、未変化体の BAY 2927088 と代謝物 M1、M2、M3 及び M4 により占められた。BAY 2927088 は最も割合の多い構成成分であり、総放射能 AUC の 59.3%を占めた。ついで、M1（38.5%）、M3（2.4%）の順に割合が多く、M2 及び M4 はごく微量な構成成分であった。また、M5、M6、M8、M10 及び M12～M16 は唯一 HPLC-HRMS により痕跡が確認できる程度であった。この試験における代謝物組成は探索的な代謝物測定の結果（4.2.2.4.3　B003788）と矛盾しなかった。

[^{14}C]BAY 2927088 投与 336 時間後までに、尿及び糞便中には合計で投与量の 94.1%が排泄され、投与した放射能はほぼ完全に回収された。糞便中には投与量の 83.6%、尿中には 10.4%が排泄された。HPLC-LSC により尿及び糞便中の代謝物組成を検討した結果、脱水素により産生される M1 が尿及び糞便中の主たる構成成分であり、合計で排泄物中放射能の約 17%を占めた（糞便中に 16.5%、尿中に 0.6%）。未変化体の BAY 2927088 として合計で約 15%が排泄物中に回収され（糞便中には約 14.0%、尿中に約 1.3%）、酸化代謝物として最大で 51%～77%が回収された。代謝には CYP3A4 が主に寄与しており（48%以上）、グルクロン酸抱合の寄与は極めて小さかった（約 2%）。

2.6.4.5.2.2.2 探索的な代謝物測定

参照項目： 4.2.2.4.3 B002765

臨床試験において BAY 2927088 の血漿中代謝物を探索的に測定した。試験の概要を表 2.6.4.5-8 に示す。

表 2.6.4.5- 8 ヒト血漿中代謝物の探索的評価の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.4.3 B002765
Test system	Human plasma: pool
Dosage	40 mg single dose of BAY 2927088 (given as 2x20 mg tablets) 40 mg single and multiple doses of BAY 2927088, LSF, OD over 15 days
Vehicle/Excipients	LSF : PEG-based diluent (containing polysorbate 20, levomenthol and butylhydroxyanisole), 5 mg/mL
Time points / samples	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 ,8, 12, 24 h / human plasma

臨床試験（試験 21607）において、BAY 2927088 を上皮成長因子受容体（EGFR）及び／又はヒト上皮成長因子受容体（HER）2 変異を有する NSCLC 患者に 40mg の用量で錠剤として単回経口投与（24 時間までの検討）及び 40mg の用量で液剤として 1 日 1 回反復経口投与したときのヒト血漿中代謝物の曝露量を探索的に HPLC-HRMS 法により測定した。試験成績をそれぞれ表 2.6.4.5- 9 及び表 2.6.4.5- 10 に示す。

表 2.6.4.5- 9 BAY 2927088 を錠剤として 3 例の患者に 40mg の用量で単回経口投与したときのプール血漿中（0～24 時間）における BAY 2927088 及び代謝物の血漿中濃度[nmol/L]及び薬物動態パラメータ（試験 21607）

Analyte		**BAY 2927088**	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**M13**	**M14**	**Sum[a] of [drug+O]**
AUC	[nmol·h/L]	21100	13400	126	2330	2930	20.8	14.1	1960	128	1010
%AUC	**[%]**	**49.0**	**31.1**	**0.3**	**5.4**	**6.8**	**0.05**	**0.03**	**4.6**	**0.3**	**2.3**
t_{last}	[h]	24	24	24	24	24	8	6	24	12	24
AUC(t_{last}-inf)	[%]	3.5	26	48.3	32.7	69.7	43.9	31.7	72.8	18	6.3
AUC(0-24)	[nmol·h/L]	20400	9880	64.9	1570	888	n.c.	n.c.	532	n.c.	949
%AUC(0-24)	**[%]**	**59.5**	**28.8**	**0.2**	**4.6**	**2.6**	**n.c.**	**n.c.**	**1.6**	**n.c.**	**2.8**
C_{max}	[nmol/L]	2930	613	4.51	91.5	49.8	2.16	2.67	27.4	18	112
t_{max}	[h]	2	6	3	8	12	2	2	3	2	2
$t_{1/2}$	[h]	4.92	(11.3)	(22.1)	(13.0)	(35.9)	(5.92)	(3.03)	(50.6)	4.42	5.89

() = rough estimation due to high extrapolated portion of AUC (>20%).
a = sum of hydroxylated metabolites with m/z 501
Source: 4.2.2.4.3 B002765

表 2.6.4.5- 10 BAY 2927088 を液剤として 3 例の患者に 40mg の用量で単回及び反復経口投与したときの 1 及び 14 日目におけるプール血漿（0～24 時間）における BAY 2927088 及び代謝物の血漿中濃度[nmol/L]及び薬物動態パラメータ（試験 21607）

Analyte		BAY 2927088	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M13	M14	Sum[a] of [drug+O]
					C1D1						
AUC	[nmol·h/L]	13700	12000	1520	2320	3630	17.2	9.95	2630	93.8	679
%AUC	**[%]**	**37.4**	**32.8**	**4.2**	**6.3**	**9.9**	**0.05**	**0.03**	**7.2**	**0.3**	**1.9**
t_{last}	[h]	24	24	24	24	24	6	3	24	12	24
AUC(t_{last}-inf)	[%]	7.1	37.1	96	31.6	75.8	61.7	67.6	78.8	31.6	16.6
AUC(0-24)	[nmol·h/L]	12700	7540	60.1	1590	877	n.c.	n.c.	558	n.c.	566
%AUC(0-24)	**[%]**	**53.2**	**31.6**	**0.3**	**6.7**	**3.7**	**n.c.**	**n.c.**	**2.3**	**n.c.**	**2.4**
C_{max}	[nmol/L]	1160	438	2.91	93.9	46.1	1.48	1.41	28.3	9.09	56
t_{max}	[h]	2	8	8	8	12	2	1	8	2	2
$t_{1/2}$	[h]	6.1	(14.8)	(369)	(12.7)	(49.0)	(7.5)	(4.4)	(62.1)	(6.9)	9.2
					C1D14						
AUC(0-24)	[nmol·h/L]	22100	19300	249	3010	2690	n.c.	n.c.	1610	168	1130
%AUC(0-24)	**[%]**	**44.0**	**38.4**	**0.5**	**6.0**	**5.4**	**n.c.**	**n.c.**	**3.2**	**0.3**	**2.2**
C_{max}	[nmol/L]	1930	999	12.1	158	123	2.13	2.29	73.2	14.6	96.2
t_{max}	[h]	1	8	8	8	12	2	2	8	2	1

() = rough estimation due to high extrapolated portion of AUC (>20%).
a = sum of hydroxylated metabolites with m/z 501
Source: 4.2.2.4.3 B002765

未変化体の BAY 2927088 は、単回投与後の定量可能なすべての薬物関連成分の総 AUC（BAY 2927088 及び代謝物）又は反復投与 1 日目の総 AUC 及び 14 日目の総 AUC(0-24)において、いずれの場合にも主要な構成成分であり、それぞれ 49.0%、37.4%及び 44.0%を占めた。また、最も多く認められた代謝物は、脱水素代謝物 M1 であった（単回投与時の総 AUC、反復投与 1 日目の総 AUC 及び 14 日目の AUC(0-24)のそれぞれ 31.1%、32.8%及び 38.4%）。更に、すべての血漿試料中には、複数の代謝物（グルクロン酸抱合代謝物 M3 及び M4 並びに M2、M5、M6、M13、M14 及び種々酸化代謝物の合計）が微量に認められた。M7 は検出されたが定量下限未満であり、M8 は分析したすべての検体で検出されなかった。

2.6.4.5.3 乳汁中分泌

参照項目： 4.2.2.5.1 B003512

授乳中のラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与し、放射能の乳汁移行について検討した。乳汁移行試験の概要を表 2.6.4.5- 11 に示す。

表 2.6.4.5- 11 ラットにおける乳汁移行試験の概要

Study type	***In vivo***	
Bayer reference	4.2.2.5.1 B003512	
Test system	Rat: 3 female and lactating/time point, strain: Wistar	
Dosage	[^{14}C]BAY 2927088[a]:	1 mg/kg po
Vehicle/s / Vol. and route of Administration	po administration:	10% EtOH, 40% PEG400, 50% MilliQ water (v/v/v) 5 mL/kg, Gavage
Assay, matrix	LSC, plasma, milk samples	

a = batch number SXD 4259-1-02 A; specific activity: 4.46 MBq/mg

授乳動物の各採血時点の乳汁／血漿中濃度比の平均値は、投与 1～6 時間後に 12.6～26.1 であった。投与後 32 時間までに投与量の 1.3%に相当する放射能が乳汁中に分泌され、[^{14}C]BAY 2927088 由来の放射能は授乳中の雌ラットの乳汁中に移行することが明らかとなった。

2.6.4.6 排泄

排泄試験の試験成績は 2.6.4.5.2 に記載した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 BAY 2927088 の消失に寄与する薬物代謝酵素

2.6.4.7.1.1 CYP 分子種の同定

参照項目： 4.2.2.6.1 PH-42662

ヒト肝細胞、肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いて *in vitro* で BAY 2927088 の代謝に関わる CYP 分子種の同定を行った。CYP 分子種同定試験の概要を表 2.6.4.7- 1 に示す。

表 2.6.4.7- 1 BAY 2927088 の代謝に関与する CYP 分子種同定試験の概要

Study type	*In vitro* assay, CYP enzymes involved
Bayer reference	4.2.2.6.1 PH-42662
Test material	Human Hepatocytes, human liver microsomes and recombinant CYP isoforms: CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11, 4F2, 4F3A, 4F3B, 4F11, 4F12, and 19A1
Test item	[^{14}C] BAY 2927088[a], 1 µM BAY 2927088[b], 0.2 – 5 µM

a = batch no.: SXD 4259-1X-03-B
b = batch no.: GUIN 600-27-3, BXRA27T

組換えヒト CYP 分子種を用いた検討において、BAY 2927088 の代謝が認められた分子種は CYP1A1、3A4 及び 19A1 のみであった。BAY 2927088 の肝クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率を推定するために、3 例のドナー由来のヒト肝細胞、並びに CYP3A 特異的阻害剤アザムリン、CYP1A1 特異的阻害剤 7-OH-フラボン並びに非選択的 CYP 阻害剤アミノベンゾトリアゾールを用いて代謝試験を実施した。その結果、*in vitro* の肝クリアランスにおける CYP3A4 の寄与（$f_{m,CYP3A4}$）は 75.7±16.7%であり、残りは CYP1A1（18.3±12.6%）及びグルクロン酸抱合（5.96±4.1%）であった。ヒト肝ミクロソームにおける NADPH 依存性の酵素反応の速度論パラメータを算出した結果、BAY 2927088 の M1 産生における非結合型薬物のミカエリス定数（$K_{m,u}$）は 1.15µM であり、最大反応速度（V_{max}）は 157pmol/min/mg であった。BAY 2927088 の非結合型薬物の総固有クリアランス（152µL/min/mg）に基づくと、M1 経路の非結合型薬物の固有クリアランス（136µL/min/mg）はミクロソームにおける代謝の約 89%に相当した。

以上より、BAY 2927088 の肝クリアランスは主に CYP3A4 によって触媒され、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）に加えて個体間変動の大きな CYP1A1 の寄与も認められた。

2.6.4.7.1.2 UGT 分子種の同定

UGT 分子種の同定に関する試験は実施していない。

2.6.4.7.2 BAY 2927088 の膜透過性、並びに BAY 2927088 の分布・排泄に関わるトランスポーター

BAY 2927088 の膜透過性、並びに取込み及び排出トランスポーターに対する基質特性を、ICH M12 ガイドライン[5、6] に従って実施した。

2.6.4.7.2.1 細胞膜透過性

参照項目： 4.2.2.6.2 B002815

Caco-2 細胞の単層培養膜を使用した膜透過性の検討試験の概要を表 2.6.4.7- 2 に示す。

表 2.6.4.7- 2 膜透過性試験の概要

Study type	*In vitro* assay, permeability
Bayer reference	4.2.2.6.2 B002815
Test system	Caco-2 cells
Reference inhibitors	PSC833 (P-gp), Ko143 (BCRP)
Test item	BAY 2927088[a]; 0.2 – 10 µM

a = batch no.: BRSS1063-2-2

Caco-2 細胞の単層培養膜を用いて、BAY 2927088 の *in vitro* における膜透過性を検討した。BAY 2927088 の Caco-2 細胞の頂端膜（A）から基底膜（B）方向へのみかけの透過係数（$P_{app,A-B}$）は 0.2～10μM までの濃度範囲において濃度依存的に増加し、173nm/s（0.2μM）～378nm/s（10μM）の範囲であった。基底膜から頂端側方向のみかけの透過係数（$P_{app,B-A}$）は、1112nm/s（0.2μM）～389nm/s（10μM）の範囲であり、排出比は 6.43（0.2μM）～1.03（10μM）であった。検討した濃度範囲で排出輸送の飽和が認められた（2.6.5.15 Table 15-3）。

以上の試験成績及び基準物質の膜透過性と比較することにより、BAY 2927088 は膜透過性の高い化合物に分類された。

更に、BAY 2927088 を 2μM の濃度で添加したときの膜透過性を、P-gp 及び BCRP の特異的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した。P-gp 及び BCRP の阻害剤として、それぞれ PSC833（1μM）及びKo143（1μM）を使用した。阻害剤非存在下における$P_{app,A-B}$値及び排出比はそれぞれ 226nm/s 及び 3.20 であった。一方、P-gp 阻害剤の存在下では$P_{app,A-B}$値は 473nm/s に増加、排出比は 0.733 に減少した。BCRP 阻害剤の存在下では、$P_{app,A-B}$ 値が 287nm/s に増加、排出比は 2.17 に減少したが、その影響は顕著ではなかった。したがって、BAY 2927088 は P-gp の基質であることが確認され、BCRP の基質である可能性も示唆された（2.6.5.15 Table 15-3）。

2.6.4.7.2.2 排出トランスポーターに対する基質特性

参照項目： 4.2.2.6.3 PH-41974
4.2.2.6.4 PH-41973

ヒト P-gp 又は BCRP を過剰発現させた細胞及び対照細胞を用いて、BAY 2927088 の P-gp 及び BCRP に対する基質特性を検討した。また、検討には典型基質薬及び典型阻害薬を使用した。排出トランスポーターに対する基質特性検討試験の概要を表 2.6.4.7- 3 に示す。

表 2.6.4.7- 3 排出トランスポーターに対する基質特性検討試験の概要

Study type	*In vitro* assay, P-gp and BCRP substrate characteristics
Bayer reference	4.2.2.6.3 PH-41974 (P-gp)
	4.2.2.6.4 PH-41973 (BCRP)
Test system	P-gp-transfected cells (L-MDR1) and control cells: P-gp
	BCRP-transfected cells (MDCKII-BCRP) and control cells: BCRP
Probe substrates	Dipyridamole (2 µM) (P-gp); Topotecan (2 µM) (BCRP)
Reference inhibitors	Ivermectin (5 µM) (P-gp); Ko143 (1µM) (BCRP)
Test item	BAY 2927088[a]; 0.1 – 50 µM (P-gp)
	BAY 2927088[b]; 0.1 – 50 µM (BCRP)

a = batch no.: BXR9CJK
b = batch no.: BXRA27T

P-gp を過剰発現する L-MDR1 細胞において、BAY 2927088 は 0.1～50μM の濃度範囲で飽和性の排出輸送を受け、排出比は 36.4～0.884 の範囲で変動した。BAY 2927088 を 0.3μM の濃度で添加したとき、P-gp 過剰発現細胞における排出比は 22.9 であったが、これは P-gp の典型阻害剤イベルメクチンの存在下では 3.39 に低下した。対照細胞においても BAY 2927088 の排出比は 12.3～0.527 の範囲で観察され、BAY 2927088 輸送への内因性トランスポーターの寄与が示唆された。しかしながら、検討した最高濃度の 50μM を除き、正味の排出比（過剰発現細胞の排出比／対照細胞の排出比）が 2.0 を超えたことから、BAY 2927088 の P-gp を介する明らかな輸送が認められた（2.6.5.15 Table 15-5）。

BCRP を過剰発現する MDCKⅡ-BCRP 細胞において、BAY 2927088 は 0.1～50μM の濃度範囲で飽和性の排出輸送を受け、排出比は 19.4～0.547 の範囲で変動した。BAY 2927088 を 0.3μM の濃度で添加したとき、BCRP 過剰発現細胞における排出比は 19.4 であったが、これは BCRP の典型阻害剤 Ko143 の存在下では 0.999 に低下した。対照細胞においても BAY 2927088 の排出比は 2.26～0.619 の範囲で観察され、BAY 2927088 輸送への内因性トランスポーターの寄与が示唆された。しかしながら、0.1～50μM の検討した濃度範囲の正味の排出比は 9.26～0.884 の範囲であり、BAY 2927088 の BCRP を介する明らかな輸送が認められた（2.6.5.15 Table 15-4）。

以上の試験成績に基づき、BAY 2927088 は P-gp 及び BCRP の基質に分類された。

2.6.4.7.2.3 取込みトランスポーターに対する基質特性

参照項目： 4.2.2.6.5 B002465

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を過剰発現する細胞及び対照細胞を用いて、BAY 2927088 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質特性を検討した。また、検討には典型基質薬及び典型阻害薬を使用した。取込みトランスポーターに対する基質特性検討試験の概要を表 2.6.4.7- 4 に示す。

表 2.6.4.7- 4 取込みトランスポーターに対する基質特性検討試験の概要

Study type	*In vitro* assay, substrate characteristics for uptake transporters
Bayer reference	4.2.2.6.5 B002465
Test system	Control cells and transfected HEK cells: OATP1B1, OATP1B3
Probe substrate	Pravastatin (5 µM)
Reference inhibitor	Rifamycin (30 µM)
Test compound	BAY 2927088[a]; 0.05 – 20 µM (OATP1B1)
	BAY 2927088[b]; 0.05 – 20 µM (OATP1B3)

a = batch no.: BXR9CJK
b = batch no.: BXRA27T

BAY 2927088 は検討した 0.05～20μM の濃度範囲では、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する能動的取込みは認められなかった。正味の取込み比（発現細胞／対照細胞）は、OATP1B1 については 0.05～20μM の範囲で 1.05～1.24、OATP1B3 については 0.05～20μM の範囲で 0.819～1.56 であった（2.6.5.15 Table 15-6）。

以上より、BAY 2927088 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

2.6.4.7.3 薬物代謝酵素の阻害

2.6.4.7.3.1 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 分子種に対する阻害作用

参照項目： 4.2.2.6.6 PH-42077
4.2.2.6.7 B002749

BAY 2927088 及び M1 の CYP 分子種に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）又は組換え CYP 分子種〔CYP1A1 及び 2J2（M1 のみ）〕を用いて検討した。CYP 分子種の基質として特異的な基質薬を用いた。阻害試験の概要を表 2.6.4.7- 5 に、試験成績を表 2.6.4.7- 6 に示す。

表 2.6.4.7- 5 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 阻害試験の概要

Study type	*In vitro* assay, CYP inhibition
Bayer reference	4.2.2.6.6 PH-42077; 4.2.2.6.7 B002749
Test system	Human liver microsomes (pool), recombinant CYP1A1, 2J2
Test item	BAY 2927088[a]; 3.1 nM – 50 µM BAY 3306572[b]; 1.6 nM – 50 µM

a = batch no.: GUIN 600-2-8
b = batch no.: LUSC 642-47-3

表 2.6.4.7- 6 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 分子種に対する阻害作用

CYP isoform	Substrate	BAY 2927088 IC_{50} [µM]	BAY 3306572 (M1) IC_{50} [µM]
1A1	Granisetron	0.022	0.012
1A2	Phenacetin	9.5	20
2A6	Coumarin	1.1	> 50
2B6	Bupropion	15	> 50
2C8	Amodiaquine	0.42	1.2
2C9	Diclofenac	6.7	4.8
2C19	S-Mephenytoin	24	17
2D6	Dextromethorphan	18	12
2E1	Chlorzoxazone	40	> 50
2J2	Ebastine	n.a.	> 50
3A4	Midazolam	0.62	1.3
3A4	Testosterone	0.83	2.0

Source: 4.2.2.6.6 PH-42077; 4.2.2.6.7 B002749

BAY 2927088 は、検討したすべてのヒト CYP 分子種の酵素活性に対して阻害作用を示し、CYP1A1、2C8、3A4、2A6、2C9、1A2、2B6、2D6、2C19 及び 2E1 の順に阻害作用は強かった。

NADPH 存在下で BAY 2927088 をヒト肝ミクロソームとプレインキュベーション（30 分間）すると、NADPH 非存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベーションした場合と比較して、

CYP3A4 では阻害作用が強くなり、わずかな時間依存的阻害作用が認められた（2.6.5.12　Table 12-1）。

M1 は、ヒト CYP 分子種に対して阻害作用を示し、CYP1A1、2C8、3A4、2C9、2D6、2C19 及び 1A2 の順に阻害作用が強かった。CYP2A6、2B6、2E1 及び 2J2 に対する阻害作用は認められなかった。

NADPH 存在下で M1 をヒト肝ミクロソームとプレインキュベーション（30 分間）した場合の阻害作用は、NADPH 非存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベーションした場合の阻害作用と比べて差異はみられなかった（2.6.5.12　Table 12-2）。

2.6.4.7.3.2　UGT 分子種に対する阻害作用

UGT 分子種に対する阻害作用については検討していない。

2.6.4.7.4　　薬物トランスポーターに対する阻害作用

BAY　2927088 の排出及び取込みトランスポーターに対する阻害作用については、ICH　M12 ガイドライン[5、6]に従って検討した。

2.6.4.7.4.1　　BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の排出トランスポーターに対する阻害作用

参照項目：
4.2.2.6.4	PH-41973
4.2.2.6.3	PH-41974
4.2.2.6.8	B003613
4.2.2.6.9	B002818
4.2.2.6.10	B002824
4.2.2.6.11	B002788
4.2.2.6.12	B003497

BAY　2927088 及び M1 の P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）及び多剤耐性関連タンパク（MRP）2 に対する阻害作用を、トランスポーター発現細胞（P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K）及び膜小胞（P-gp、BCRP、BSEP、MRP2）を用いて検討した。これらのアッセイ系では、BAY 2927088 及び M1 が典型基質薬の輸送に及ぼす影響を評価した。排出トランスポーターに対する阻害試験の概要を表 2.6.4.7- 7 に、試験成績を表 2.6.4.7- 8 に示す。

表 2.6.4.7- 7 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の排出トランスポーターに対する阻害試験の概要

Study type	*In vitro* assay, inhibitory potential towards P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, MATE1 and MATE2K
Bayer reference	4.2.2.6.3 PH-41974 (P-gp, cell-based) 4.2.2.6.4 PH-41973 (BCRP) 4.2.2.6.8 B003613 (M1) (BCRP) 4.2.2.6.9 B002818, 4.2.2.6.10 B002824 (M1) (BSEP) 4.2.2.6.11 B002788 (P-gp, membrane vesicles) 4.2.2.6.12 B003497 (MATE1, MATE2K, MRP2)
Test system	Transfected LLC-PK1 cells and P-gp containing vesicles: P-gp ; transfected MDCKII cell and BCRP containing vesicles: BCRPs ; transfected HEK cells: MATE1 and MATE2K ; MRP2 containing vesicles: MRP2 BSEP containing vesicles: BSEP
Probe Substrates	Digoxin, Dipyridamole, [^{3}H]N-methyl-quinidine (P-gp) Topotecan, Fluvastatin, [^{3}H]rosuvastatin (BCRP) Metformin (MATE1, MATE2K) Estradiol 17β-glucuronide (MRP2) [^{3}H]Taurocholic acid (TCA) (BSEP)
Reference Inhibitors	Ivermectin, Valspodar (PSC 833) (P-gp) Ko143 (BCRP) Cimetidine (MATE1) Pyrimethamine (MATE2K) MK571 (MRP2) Cyclosporin (BSEP)
Test item	BAY 2927088[a]; 0.2 – 100 µM (P-gp, cell-based) BAY 2927088[a]; 0.2 – 200 µM (BCRP) BAY 2927088[a]; 0.1 – 100 µM (BSEP) BAY 2927088[b]; 0.05 – 50 µM (P-gp, membrane vesicles) BAY 3306572[c]; 0.2 – 200 µM (BSEP) BAY 3306572[c]; 0.05 – 50 µM (P-gp, membrane vesicles) BAY 3306572[d]; 0.02 – 20 µM (BCRP) BAY 2927088[b]; 0.01 – 30 µM (MATE1, MATE2K) BAY 3306572[e]; 0.005 – 10 µM (MATE1, MATE2K) BAY 2927088[b]; 45 µM (MRP2) BAY 3306572[e]; 20 µM (MRP2)

a = batch no.: SYFO14226-1-1
b = batch no.: BXRA27T
c = batch no.: S05-4163-02A
d = batch no.: S05-4163-03A
e = batch no.: LUSC 642-127-3

表 2.6.4.7- 8 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の排出トランスポーターに対する阻害作用

Test Item	Transporter	Probe Substrate	Test System	IC_{50} [μM]
BAY 2927088	P-gp	Digoxin	Cell-based	3.06
	P-gp	Dipyridamole	Cell-based	5.29
	P-gp	[^{3}H]N-methyl-quinidine	Vesicles	5.22
	BCRP	Topotecan	Cell-based	1.51
	BCRP	Fluvastatin	Cell-based	1.01
	BSEP	[^{3}H]Taurocholic acid	Vesicles	6.71
	MATE1	Metformin	Cell-based	0.463
	MATE2K	Metformin	Cell-based	0.305
	MRP2	Estradiol 17β-glucuronide	Vesicles	>45
BAY 3306572	P-gp	[^{3}H]N-methyl-quinidine	Vesicles	3.48
	BCRP	[^{3}H]Rosuvastatin	Vesicles	0.123
	BSEP	[^{3}H]Taurocholic acid	Vesicles	4.58
	MATE1	Metformin	Cell-based	0.120
	MATE2K	Metformin	Cell-based	0.321
	MRP2	Estradiol 17β-glucuronide	Vesicles	>20

Source: 4.2.2.6.4 PH-41973, 4.2.2.6.3 PH-41974, 4.2.2.6.9 B002818, 4.2.2.6.10 B002824, 4.2.2.6.11 B002788, 4.2.2.6.12 B003497, 4.2.2.6.8 B003613

BAY 2927088 は典型基質薬の P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP を介する輸送に対して阻害作用を示し、BAY 2927088 の P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP に対する IC_{50} 値は、それぞれ 3.06、1.01、0.463、0.305 及び 6.71 μM であった（複数の基質を用いた場合には低い IC_{50} 値を示す）。BAY 2927088 の MRP2 阻害作用は、用いたアッセイ系での最大溶解濃度まで認められなかった（IC_{50} 値＞45 μM）。

更に、M1 は、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP に対する阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.48、0.123、0.120、0.321 及び 4.58 μM であった。MRP2 に対する M1 の阻害作用は、用いたアッセイ系での最大溶解濃度まで認められなかった（IC_{50} 値＞20 μM）。

In vitro 試験成績に基づくと、BAY 2927088 及び M1 は、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP の阻害剤であることが明らかとなった。

2.6.4.7.4.2 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の取込みトランスポーターに対する阻害作用

参照項目： 4.2.2.6.5 B002465
4.2.2.6.12 B003497

BAY 2927088 及び M1 の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 に対する阻害作用を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した。これらのアッセイ系では、BAY 2927088 及び M1 の典型基質薬の輸送に及ぼす影響を評価した。取込みトランスポーターに対する阻害試験の概要を表 2.6.4.7- 9 に、試験成績を表 2.6.4.7- 10 に示す。

表 2.6.4.7- 9 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の取込みトランスポーターに対する阻害試験の概要

Study type	*In vitro* assays, inhibitory potential towards OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 transporters
Bayer reference	4.2.2.6.5 B002465 4.2.2.6.12 B003497
Test system	Transfected HEK cells: OATP1B1, OATP1B3 Transfected HEK cells: OAT1, OAT3 Transfected HEK cells: OCT1, OCT2
Probe Substrates	Pravastatin, Atorvastatin (OATP1B1, OATP1B3) PAH (OAT1) Furosemide (OAT3) MPP^+ (OCT1, OCT2)
Reference inhibitors	Rifamycin (OATP1B1, OATP1B3) Probenecid (OAT1, OAT3) Repaglinide (OCT1) Imipramine (OCT2)
Test item	BAY 2927088[a]; 0.01 – 50 µM BAY 3306572[b]; 0.005 – 10 µM

a = batch no.: SYFO14226-1-1, BXRA27T
b = batch no.: LUSC 642-127-3

表 2.6.4.7- 10 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の取込みトランスポーターに対する阻害作用

Transporter	**Probe Substrate**	**BAY 2927088 IC_{50} [µM]**	**BAY 3306572 IC_{50} [µM]**
OATP1B1	Pravastatin	2.96	n.a.
OATP1B3	Pravastatin	4.31	n.a.
OATP1B1	Atorvastatin	n.a.	1.44
OATP1B3	Atorvastatin	n.a.	1.14
OAT1	PAH	7.70	>10
OAT3	Furosemide	2.81	2.93
OCT1	MPP^+	12.4	>10
OCT2	MPP^+	>25	>10

n.a.; not available
Source: 4.2.2.6.5 B002465, 4.2.2.6.12 B003497

BAY 2927088 は典型基質薬の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 を介する取込みに対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 2.96、4.31、7.70、2.81 及び 12.4 µM であった。OCT2 に対する BAY 2927088 の阻害作用は、用いたアッセイ系での最大溶解濃度まで認められなかった（IC_{50} 値＞25 µM）。

また、M1 の OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する阻害作用が認められ、IC_{50} 値はそれぞれ 1.44、1.14 及び 2.93 µM であった。一方、M1 は OAT1、OCT1 及び OCT2 に対し、用いた各アッセイ系での最大溶解濃度まで阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値＞10 µM）。

In vitro 試験成績に基づき、BAY 2927088 及び M1 は、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の阻害剤であった。更に、BAY 2927088 は取込みトランスポーターOAT1 及び OCT1 の阻害剤であった。

2.6.4.7.5 CYP 分子種に対する誘導作用

参照項目： 4.2.2.6.13 B003179

BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 誘導作用を、3 例のドナー由来のヒト初代培養肝細胞を用いて評価した。CYP 誘導試験の概要を表 2.6.4.7- 11 に、試験成績を表 2.6.4.7- 12 及び表 2.6.4.7- 13 に示す。

表 2.6.4.7- 11 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）の CYP 誘導試験の概要

Study type	*In vitro* assay, induction of CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 and CYP2B6
Bayer reference	4.2.2.6.13 B003179
Test system	Cultured human hepatocytes
Test item	BAY 2927088[a]; 0.08 – 186 µM BAY 3306572[b]; 0.08 – 186 µM

a = batch no.: GUIN 600-2-8
b = batch no.: LUSC 642-47-3

表 2.6.4.7- 12 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）のヒト CYP 分子種に対する誘導作用（mRNA レベル）

CYP	BAY 2927088	BAY 3306572
1A2	Conc.-dependent induction up to 21-fold	Conc.-dependent induction up to 4.1-fold
3A4	Conc.-dependent induction up to 40-fold	Conc.-dependent induction up to 27-fold

4.2.2.6.13 B003179

表 2.6.4.7- 13 BAY 2927088 及び BAY 3306572（M1）のヒト CYP 分子種に対する誘導作用（酵素活性）

CYP	BAY 2927088	BAY 3306572
1A2	Conc.-dependent induction up to 9.1-fold	No induction
3A4	Conc.-dependent induction up to 3-fold	Conc.-dependent induction up to 3.1-fold

4.2.2.6.13 B003179

BAY 2927088 は CYP3A4 の mRNA レベルを、3 例すべてのドナーにおいて濃度依存的に誘導した。ドナー1、2 及び 3 における最大誘導作用はそれぞれ 14.1 倍（リファンピシンの誘導作用の 173%、以下同様に示す）、39.8 倍（115%）及び 28.4 倍（172%）であった。最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）値は 13.8、6.11 及び 9.97 µM であった。CYP3A4 の酵素活性に基づく評価では、誘導作用は示されないか、ごくわずかであり、最大誘導作用はドナー2 及び 3 に対して、それぞれ 3.0 倍（27%）及び 2.8 倍（45%）であった。加えて、共調節を受ける CYP2B6 及び 2C19 に対する誘導作用が mRNA レベル及び酵素活性に認められた（2.6.5.12 Table 12-6 及び Table 12-7）。

更に、BAY 2927088 は CYP1A2 の mRNA レベルを、3 例すべてのドナーにおいて濃度依存的に誘導した。ドナー1、2 及び 3 における最大誘導作用はそれぞれ 6.5 倍（オメプラゾールの誘導作用の 36%、以下同様に示す）、18.2 倍（53%）及び 21.0 倍（116%）であった。EC_{50} 値は 11.6、27.6 及び 37.2 µM であった。CYP1A2 の酵素活性に基づく評価では、ドナー1、2 及び 3 に対して、最大誘導作用でそれぞれ 3.6 倍（45%）、9.1 倍（41%）及び 8.7 倍（70%）であった。EC_{50} 値は 15.7、8.9 及び 20.5 µM であった。

M1 は、CYP3A4 の mRNA レベルを 3 例すべてのドナーにおいて濃度依存的に誘導した。ドナー1、2 及び 3 における最大誘導作用はそれぞれ 12.6 倍（リファンピシンの誘導能の 119%、以下同様に示す）、27.1 倍（80%）、20.2 倍（105%）であった。EC_{50} 値はそれぞれ 8.4、11 及び 7.0μM であった。CYP3A4 の酵素活性に基づく評価では、誘導能は示されないか、ごくわずかであり、ドナー2 及び 3 における最大誘導能は、それぞれ 3.1 倍（23%）及び 2.5 倍（44%）であった。加えて、共調節を受ける CYP2B6 及び 2C19 の mRNA レベル及び酵素活性の誘導が認められた（2.6.5.12　Table 12-14 及び Table 12-15）。

更に、M1 は、CYP1A2 の mRNA レベルを 3 例のドナーすべてにおいて濃度依存的に誘導した。ドナー1、2 及び 3 の最大誘導作用はそれぞれ 4.1 倍（オメプラゾールの誘導作用の 17%、以下同様に示す）、3.6 倍（15%）、3.3 倍（17%）であった。EC_{50} 値は 12、6.6 及び 7.2μM であった。CYP1A2 の mRNA レベルの誘導作用はわずかであり酵素活性に反映されなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

BAY 2927088 の *in vivo* における薬物動態を 3 種の動物（マウス、ラット及びイヌ）にて検討した。薬物動態パラメータの一部には種差が認められた。

血液クリアランス（CL_{blood}）はマウスで高く、ラット及びイヌでは中程度であり、いずれの動物種も分布容積は大きかった。マウスの CL_{blood} は肝血流量を上回ったことから、腎排泄などの肝外クリアランスの寄与を否定することはできない。血漿中濃度はすべての動物種において、初期消失相で急激に低下し、みかけの消失半減期はマウスで 0.384 時間、ラットで 1.32 時間、イヌで 0.911 時間であった。げっ歯類では終末消失相が認められ、終末相における消失半減期はマウスでは 3.85 時間、ラットでは 15.9 時間であった。

BAY 2927088 を 1mg/kg の用量で単回経口投与後のバイオアベイラビリティはイヌで中程度（35%）であり、ラットでは低かった（12%）。10mg/kg の用量でラットに単回経口投与したとき、曝露量は用量比を上回って増加したことから、バイオアベイラビリティは中程度（33%）となった。この結果は、飽和性の過程が、特に低用量において BAY 2927088 の経口投与時のバイオアベイラビリティを制限している可能性を示唆するものであった。

BAY 2927088 の血漿タンパク結合率はヒトを含むほとんどすべての動物種で中程度であった。例外的に Balb/c マウス及びカニクイザルでは結合率は低かった。f_u はヒト血漿では 4.71%（1054μg/L までの濃度）からカニクイザル血漿における 11.0%の範囲であった。血漿タンパク結合率は、検討した最高濃度〔9490μg/L、臨床用量 20mg（1 日 2 回）の $C_{max,ss}$ は 874μg/L（5.3.3.5.1 B003829 Table 8-9）〕で f_u が 1.6 倍の 7.64%に増加したヒトの場合を除き、濃度依存性は認められなかった。血球移行試験では、BAY 2927088 の C_b/C_p は 1 以下、すなわち、血漿タンパクとの結合率が高いか（ヒト）、又は 1、すなわち血液と血漿に均等に分布した（マウス、ラット及びイヌ）。M1 のタンパク結合率は、ヒトを含む検討したすべての動物種の血漿中で中程度であった。M1 の f_u は、臨床的に意味のある 1000μg/L までの濃度で、ヒト血漿中での 1.85%から雄 Wistar ラット血漿中での 8.18%の範囲であった〔臨床用量 20mg（1 日 2 回）の定常状態における M1 の血漿中 C_{max} は 314μg/L：5.3.3.5.1 B003829 Table 9-1）。M1 は、AGP 及び HSA に対して高い結合率を示し、f_u はそれぞれ 6.31%及び 8.37%であった。ヒト血液中では濃度依存的な C_b/C_p が認められ、10000μg/L では血漿と血球に均一に分布した。

[^{14}C]BAY 2927088 及び／又は放射性標識代謝物は、血液中から大部分の末梢臓器・組織に急速かつ広範に分布することが、ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィによって示された。単回経口投与後、ほとんどの臓器・組織中の最高放射能濃度は血液よりも高く、これは AUC についても同様であった。しかしながら、放射能の脳への移行性は極めて低く、精巣への移行性は中程度であった。有色ラットでは、メラニン含有組織の眼球壁及び皮膚有色部に対する放射能の特異的親和性が認められた。雌雄アルビノラット及び雄有色ラットの臓器・組織には、全体的に放射能の残留を示す所見は認められなかったが、メラニン含有組織、特に眼球壁では放射能の残留が認められた。

妊娠ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与したとき、放射能は、血液から胎盤・羊膜を含む母動物のほとんどの臓器・組織に広く分布した。胎児の臓器・組織中濃度はいずれの時点でも定量下限未満であり、胎児の臓器・組織への曝露はほとんど、あるいはまったくないことが示された。

無処置ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を 3mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中放射能の主構成成分は未変化体であり、総放射能 AUC の約 75%を占めた。その他いくつかの代謝物が血漿中に認められた（総放射能 AUC に対して、M1 が 14.6%、M5 が 1.0%、M12 が 2.2%、M13 が 2.4%）。

ラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回静脈内及び経口投与した試験では、BAY 2927088 の主要な消失経路は代謝（未変化体の尿及び胆汁中への排泄、並びに糞中及び消化管への直接分泌の和は 11%）に起因することが示唆された。酸化的代謝は、ラットにおける BAY 2927088 の消失の約 31%に寄与しており、グルクロン酸抱合は約 7%と寄与は小さかった。[^{14}C]BAY 2927088 を無処置ラットに経口投与したとき、相当量（約 40%）は吸収されなかったと考えられる。

授乳中のラットに[^{14}C]BAY 2927088 を単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められた。各時点の乳汁／血漿中濃度比は、投与 1～6 時間後に 12.6～26.1 であった。投与した放射能の 1.3%が投与 32 時間後までに乳汁中に分泌され、循環血中の[^{14}C]BAY 2927088 由来の放射能は雌ラットの乳汁中に移行することが示された。

NSCLC 患者に BAY 2927088 を 40mg（液剤又は錠剤）の用量で単回又は反復投与したとき、探索的な代謝物測定により、ヒト血漿中では未変化体が主要な構成成分であることが明らかになった（定量可能な薬物関連成分の総 AUC 又は AUC(0-24)の 37.4%～49.0%）。また、最も多く認められた代謝物は脱水素代謝物 M1 であった（総 AUC 又は AUC(0-24)の 31.1%～38.4%）。ICH M3(R2)ガイダンスによれば、定常状態での薬物関連総曝露量の 10%を超える代謝物は主代謝物と定義される。したがって、代謝物 M1 は BAY 2927088 のヒト血漿中主代謝物であると考えられる。そのほかのヒト血漿中代謝物は微量代謝物と考えられる。

ヒトに[^{14}C]BAY 2927088 を 40mg の用量で単回経口投与後、尿及び糞便中には投与後 336 時間までに投与量の 94.1%が排泄され、投与した放射能はほぼ完全に回収された。糞便中には投与量の 83.6%、尿中には 10.4%が排泄された。ヒト血漿中の放射能は、未変化体の BAY 2927088 と代謝物 M1、M2、M3 及び M4 により占められた。BAY 2927088 は最も割合の多い構成成分であり、平均で総放射能 AUC の 59.3%を占めた。ついで、M1（38.5%）、M3（2.4%）の順に割合が多く、M2 及び M4 はごく微量な構成成分であった。また、M5、M6、M8、M10 及び M12～M16 は HPLC-HRMS によってのみ痕跡が確認された。HPLC-LSC による尿及び糞便中の代謝物組成を検討した結果、脱水素により産生される M1 が尿及び糞便中の主たる構成成分であり、合計で排泄物中放射能の約 17%を占めた（糞便中に 16.5%、尿中に 0.6%）。未変化体の BAY 2927088 として合計で最大 15%が排泄物中に回収され（糞便中には約 14.0%、尿中に約 1.3%）、酸化代謝物として最大で 51%～77%が回収された。代謝には CYP3A4 が主に寄与しており（48%以上）、グルクロン酸抱合の寄与は極めて小さかった（約 2%）。

ヒト肝細胞を用いた検討において、BAY 2927088 の肝における消失は主に CYP3A4（$f_{m,CYP3A4}$：75.7±16.7%）により触媒され、個体間変動の大きい CYP1A1 及びグルクロン酸抱合の寄与は小さいことが明らかになった。臨床試験から得られた血漿試料の探索的な代謝物の測定によって示されたとおり、代謝物 M1 に至る BAY 2927088 の酸化は、ヒト肝細胞において最も重要な代謝経路であり、続いて、M12～M14 を産生するいくつかの酸化経路、引き続き代謝物 M5～M8 及び M15～M18 に至る二次的反応を伴う酸化が起こる。M2 に至る酸化並びに M3、M4 及び M10 に至るグルクロン酸抱合はそれほど顕著ではなかった。BAY 2927088 の代謝経路は、検討したすべての動物種で質的に同等であり、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。しかし、げっ歯類の肝細胞では、酸化経路よりもグルクロン酸抱合経路が優勢であり、ウサギの肝細胞では M1 の産生はごくわずかであり、M2 への酸化がイヌ及びミニブタの肝細胞では主要な代謝経路であった。カニクイザル及びミニブタが最もヒトと代謝プロファイルが類似する動物種であった。

Caco-2 細胞の単層培養膜を用いた *in vitro* での検討の結果、BAY 2927088 は膜透過性の高い化合物であることが明らかとなった。0.2～10μM の濃度範囲における排出比は 6.43～1.03 であり、極性輸送には飽和性が認められた。加えて、BAY 2927088 は P-gp 及び BCRP の基質であることが確認された。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィでは、[^{14}C]BAY 2927088 由来の放射能の脳内移行性が低かったが、これは両トランスポーターの基質であることから説明できる。膜透過性が高く、Caco-2 細胞における輸送の飽和がみられたことから、ヒトにおける BAY 2927088 の吸収過程に対する P-gp 及び BCRP の影響は限定的と考えられる。しかし、P-gp 及び／又は BCRP の阻害作用を有する併用薬による相互作用の可能性を完全に除外することはできない。BAY 2927088 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

BAY 2927088 は排出トランスポーターP-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP の阻害剤であることが示され、IC_{50} 値はそれぞれ 3.06、1.01、0.463、0.305 及び 6.71μM であった。臨床推奨用量の 20mg（1 日 2 回投与）、$C_{max,ss}$ の 1.802μM（874μg/L）及び $C_{max,ss,u}$ の 0.0849μM を考慮して ICH M12 ガイドラインで推奨される評価を行った結果、BAY 2927088 による消化管及び全身の P-gp 及び BCRP の阻害、並びに MATE1 及び MATE2K の阻害を介する薬物相互作用が引き起こされる可能性が示唆された（2.6.5.15　Table 15-8）。

M1 も P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP の阻害剤であることが明らかとなり、IC_{50} 値はそれぞれ 3.48、0.123、0.120、0.321 及び 4.58μM であった。BAY 2927088 を 20mg の臨床用量で反復投与後、M1 の血漿中濃度は $C_{max,ss}$ として 0.650μM（314μg/L）及び $C_{max,u,ss}$ の 0.012μM を考慮して ICH M12 ガイドラインで推奨される評価を行った結果、全身の P-gp 阻害の可能性は示唆されなかったが、全身の BCRP の阻害の可能性が示唆された。更に、MATE1 及び MATE2K に対する臨床的に問題となる阻害作用の可能性が示唆された（2.6.5.15　Table 15-10）。

BAY 2927088 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 の阻害剤であることが明らかとなり、IC_{50} 値はそれぞれ 2.96、4.31、7.70、2.81 及び 12.4μM であった。ICH M12 ガイドラインに基づく評価により、BAY 2927088 の取込みトランスポーターに対する阻害作用を介する、臨床的に問題となる薬物動態学的薬物相互作用の可能性は示唆されなかった（2.6.5.15　Table 15-8）。また、M1 による取込みトランスポーターの阻害作用の可能性も示唆されなかった（2.6.5.15 Table 15-10）。

臨床推奨用量である 20mg（1 日 2 回投与）、$C_{max,ss}$ の 1.802μM（874μg/L）、$C_{max,ss,u}$ の 0.0849μM 及び CYP 分子種に対する *in vitro* 阻害試験成績を考慮して ICH M12 ガイドラインで推奨される評価を行った結果、BAY 2927088 は相互作用を受けやすい CYP1A1 基質薬に対する強い阻害剤、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬に対する弱い～中程度の阻害剤及び相互作用を受けやすい CYP2C8 基質薬に対する弱い阻害剤と予測された。更に、BAY 2927088 は、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬（ミダゾラムなど）に対する中程度～強い誘導剤であり、一方、CYP1A2、2B6 及び 2C19 の基質薬に対する誘導剤ではないと予測された。CYP3A4 阻害及び誘導の両方を考慮すると、

BAY 2927088 は、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬に対する弱い阻害作用を示すことが予測された。

加えて、M1 は *in vitro* において、CYP 分子種に対する阻害剤及び誘導剤であることが明らかとなった。すなわち、BAY 2927088 を 20mg 反復投与したとき、M1 の $C_{max,ss,u}$ の 5.81 μg/L (0.012 μM) を考慮すると、M1 は CYP1A1 の中程度の阻害剤であり、CYP3A4 の弱い～中程度の誘導剤であると予測される。

2.6.4.10　図表

図表は本文中に適切に配置した。

引用文献一覧

1) EMA. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. 2023.

2) ICH. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION AND STUDY SAMPLE ANALYSIS M10. 2022.

3) FDA. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

4) EMA. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. 2012.

5) EMA. European Medicine Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). ICH M12 Guideline on drug interaction studies. 2024.

6) FDA. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). M12 Drug Interaction Studies ; Guidance for Industry. 2024.

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: BAY 2927088

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Species / strain	Route of administration / method	Administered compound	Report no.	Location
Analytical methods					
Synthesis	n.a.	n.a.	[$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 2927088	PH-41779	4.2.2.1.1
Synthesis	n.a.	n.a.	[^{14}C]BAY 2927088	PH-41859	4.2.2.1.2
Synthesis	n.a.	n.a.	[$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 3306572	PH-42563	4.2.2.1.3
Synthesis	n.a.	n.a.	[$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 2927088 [$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 3306572	B002406[e]	4.2.2.1.4
Analytical methods	Rat / n.a.	n.a.	BAY 2927088	R-14222[a]	4.2.2.1.5
Analytical methods	Rat / Wistar	n.a.	BAY 2927088	R-13693[a]	4.2.2.1.6
Analytical methods	Rat / n.a.	n.a.	BAY 2927088, BAY 3306572	B002811[a]	4.2.2.1.7
Analytical methods	Rabbit / n.a.	n.a.	BAY 2927088, BAY 3306572	B002843[a]	4.2.2.1.8
Analytical methods	Dog / Beagle	n.a.	BAY 2927088	R-13772[a]	4.2.2.1.9
Analytical methods	Monkey / Cynomolgus	n.a.	BAY 2927088	R-13540[a]	4.2.2.1.10
Analytical methods	Monkey / Cynomolgus	n.a.	BAY 2927088	R-13759[a]	4.2.2.1.11
Analytical methods	Monkey / Cynomolgus	n.a.	BAY 3306572	R-14077[a]	4.2.2.1.12
Analytical methods	Monkey / Cynomolgus	n.a.	BAY 2927088, BAY 3306572	B002777[a]	4.2.2.1.13
Analytical methods	Human / n.a.	n.a.	BAY 2927088, BAY 3306572	B002973[a]	5.3.1.4.3
Analytical methods	Human / n.a.	n.a.	BAY 2927088	R-14153[a]	5.3.1.4.1
Analytical methods	Human / n.a.	n.a.	BAY 2927088	B002623[b]	5.3.1.4.2
Absorption and Plasma Pharmacokinetics					
Single dose	Mouse / CD-1	iv / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41995	4.2.2.2.1
Single dose	Rat / Wistar	iv, po / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41999	4.2.2.2.2
Single dose	Dog / Beagle	iv, po / LC-MS/MS	BAY 2927088	R-13842[a]	4.2.2.2.3

Test article: BAY 2927088

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Distribution					
Plasma protein binding	Mouse / CD-1 Mouse / NMRI Mouse / Balb/c Rat / Wistar Dog / Beagle Rabbit / NZW Monkey / Cynomolgus Human / n.a.	*in vitro* / LSC	[^{14}C]BAY 2927088	PH-41905	4.2.2.3.1
Plasma protein binding	Mouse / NMRI Rat / Wistar Rabbit / NZW Dog / Beagle Monkey / Cynomolgus Human / n.a.	*In vitro* / UPLC-MS/MS	BAY 3306572	B002466[f]	4.2.2.3.2
QWBA	Rat / Wistar Rat / Long Evans	iv, po / radioluminography	[^{14}C]BAY 2927088	R-14142[f]	4.2.2.3.3
QWBA	Rat / Wistar pregnant	po / radioluminography	[^{14}C]BAY 2927088	B003616[g]	4.2.2.3.4
Metabolism & Excretion					
In vitro	Human / n.a Mouse / CD-1 Rat / Wistar Rabbit / NZW Dog / Beagle Monkey / Cynomolgus Minipig / Göttingen	*In vitro* / HPLC-LSC-HRMS-MS^2	[^{14}C]BAY 2927088	PH-42600	4.2.2.4.1
In vivo	Rat / Wistar	iv, po / LSC, HPLC-LSC, HPLC-HRMS	[^{14}C]BAY 2927088	PH-42767	4.2.2.4.2
In vivo	Human / n.a.	po / LC-HRMS	BAY 2927088	B002765	4.2.2.4.3
	Human / n.a.	po / LSC, HPLC-LSC, HPLC-HRMS	[^{14}C]BAY 2927088	B003788[h]	4.2.2.4.4
Excretion into milk	Rat / Wistar	po/LSC	[^{14}C]BAY 2927088	B003512[d]	4.2.2.5.1

Test article: BAY 2927088

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Drug-Drug Interactions					
CYP reaction phenotyping	Human / n.a.	*in vitro* / HPLC-HRMS	BAY 2927088	PH-42662	4.2.2.6.1
CYP substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / HPLC-LSC-HRMS/MS	[^{14}C]BAY 2927088	PH-42662	4.2.2.6.1
Permeability	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B002815	4.2.2.6.2
P-gp substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41974	4.2.2.6.3
BCRP substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41973	4.2.2.6.4
OATP substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B002465	4.2.2.6.5
CYP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-42077	4.2.2.6.6
	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B002749	4.2.2.6.7
P-gp inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41974	4.2.2.6.3
BCRP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	PH-41973	4.2.2.6.4
	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LSC	BAY 3306572	B003613	4.2.2.6.8
OATP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B002465	4.2.2.6.5
BSEP inhibition characteristics	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LSC	BAY 2927088	B002818	4.2.2.6.9
	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LSC	BAY 3306572	B002824	4.2.2.6.10
P-gp inhibition characteristics	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LSC	BAY 2927088	B002788	4.2.2.6.11
	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LSC	BAY 3306572	B002788	4.2.2.6.11
OATP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003497[c]	4.2.2.6.12
OAT inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B003497[c]	4.2.2.6.12
	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003497[c]	4.2.2.6.12
OCT inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B003497[c]	4.2.2.6.12
	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003497[c]	4.2.2.6.12
MATE inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B003497[c]	4.2.2.6.12
	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003497[c]	4.2.2.6.12
MRP2 inhibition characteristics	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B003497[c]	4.2.2.6.12
	Vesicles / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003497[c]	4.2.2.6.12
CYP induction	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 2927088	B003179	4.2.2.6.13
	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	BAY 3306572	B003179	4.2.2.6.13

Test article: BAY 2927088

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies

n.a.: not applicable
All studies were performed at the Department of DMPK, Bayer AG, Germany unless otherwise mentioned
a = [redacted], Germany
b = [redacted]. China
c = [redacted], USA
d = [redacted], USA
e = [redacted], Germany
f = [redacted], Germany
g = [redacted], USA
h = [redacted], The Netherlands, and [redacted], The Netherlands

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: BAY 2927088

Table 2-1: Isotope labeling synthesis of [$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 2927088

Location: 4.2.2.1.1
Report no.: PH-41779

Chemical structure / labeling position, see reaction scheme:

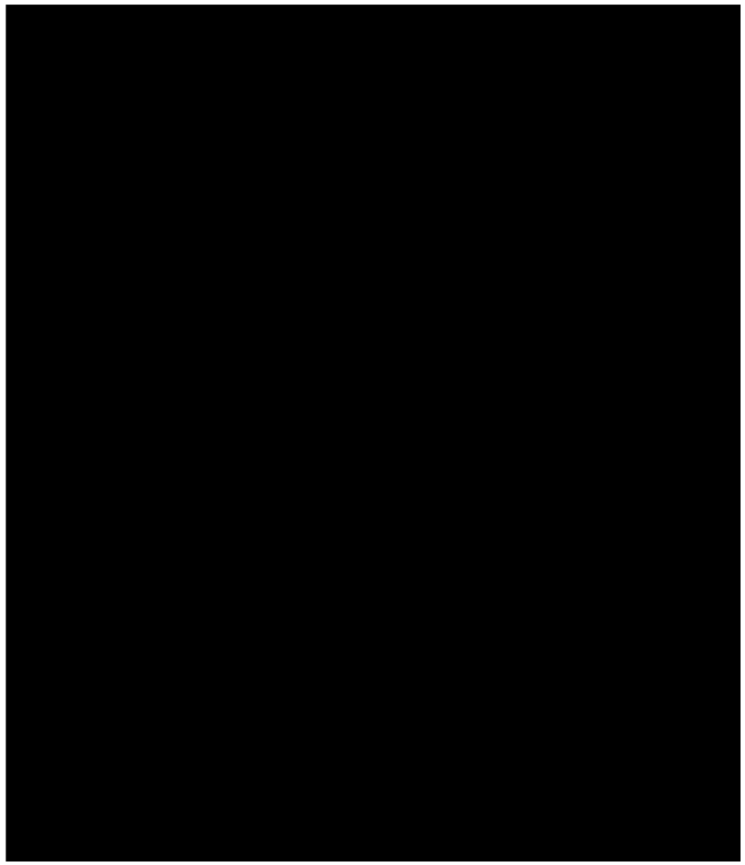


Test article: BAY 2927088

Table 2-2: Isotope labeling synthesis of [^{14}C]BAY 2927088

Location: 4.2.2.1.2
Report no.: PH-41859

Chemical structure / labeling position, see reaction scheme:



Test article: BAY 2927088

Table 2-3: Isotope labeling synthesis of [$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 3306572 (M1)

Location: 4.2.2.1.3
Report no.: PH-42563

Chemical structure / labeling position, see reaction scheme:



Test article: BAY 2927088

Table 2-4: Isotope labeling synthesis of [$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 2927088 and [$^{13}C_2$, $^{2}H_3$, ^{15}N]BAY 3306572 (M1)

Location: 4.2.2.1.4
Report no.: B002406

Chemical structure / labeling position, see reaction scheme:



Test article: BAY 2927088

Table 2–5: Analytical methods and validation reports

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Bioanalytical methods and validation for preclinical and toxicokinetic studies	N-A-BIO-[redacted]-046	BAY 2927088	Rat Brain homogenate	[redacted] Germany	4.2.2.1.5 R-14222	T105529-2
	N-A-BIO-[redacted]-230 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Rat Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.6 R-13693	T104936-3, T105529-2
	N-A-BIO-[redacted]-036 Protein precipitation and sample dilution with standard LC-MS/MS	BAY 2927088 BAY 3306572	Rat Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.7 B002811	T105411-2, T105912-8, T106047-8
	N-A-BIO-[redacted]-263 Protein precipitation and sample dilution with standard LC-MS/MS	BAY 2927088 BAY 3306572	Rabbit Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.8 B002843	T105657-4
	N-A-BIO-[redacted]-275 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Dog Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.9 R-13772	KINE 210040-EXT, T104913-8

Test article: BAY 2927088

Table 2–5: Analytical methods and validation reports

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Bioanalytical methods and validation for preclinical and toxicokinetic studies	N-A-BIO-[redacted]-171 Sample dilution with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Monkey Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.10 R-13540	T105035-4, T104863-2
	N-A-BIO-[redacted]-249 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Monkey Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.11 R-13759	T104982-4
	N-A-BIO-[redacted]-304 Protein precipitation and sample dilution with standard LC-MS/MS	BAY 2927088 BAY 3306572	Monkey Plasma	[redacted] Germany	4.2.2.1.13 B002777	T105960-1
	MW2308V01 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Mouse Plasma	Bayer AG, 42096 Wuppertal Germany		I 6484-2
	MW2401V01 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Rat Plasma	Bayer AG, 42096 Wuppertal Germany		I 6483-1
Bioanalytical methods and validation for clinical and studies	N-A-BIO-[redacted]-047 Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Human plasma	[redacted], Germany	5.3.1.4.1 R-14153	#21607

Test article: BAY 2927088

Table 2–5: Analytical methods and validation reports

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Bioanalytical methods and validation for clinical and studies	B3704MVHuPl Protein precipitation with standard LC-MS/MS	BAY 2927088	Human plasma	[redacted]. China	5.3.1.4.2 B002623	#21607
	N-A-BIO-[redacted]-167 Protein precipitation and sample dilution with standard LC-MS/MS	BAY 2927088 BAY 3306572	Human plasma	[redacted], Germany	5.3.1.4.3 B002973	#22249, #22251, #22252, #22253

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収

Test article: BAY 2927088

Table 3-1: Pharmacokinetics: absorption after a single dose, rodent

Location Report no.:		4.2.2.2.1 PH-41995
Species / strain:		Mouse / CD-1
Admin. Compound:		BAY 2927088
Analyte:		BAY 2927088
Route:		iv
Dose:	[mg/kg]	1
Gender / No. of animals:		male / 12 (3 per time point)
Feeding condition:		*ad libitum*
Formulation:		2% DMSO, 98% Plasma
Duration:	[h]	24
Assay:		LC-MS/MS
		Calculated from geometric means
Parameter	**Unit**	
AUC	[µg·h/L]	165
AUC_{norm}	[kg·h/L]	0.165
$AUC(0\text{-}t_{last})$	[µg·h/L]	162
t_{last}	[h]	8.00
C_{max}	[µg/L]	834
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.834
t_{max}	[h]	0.0333
$t_{1/2}$	[h]	3.85[a]
Interval	[h]	2.00-8.00
$t_{1/2\ app}$	[h]	0.384
Interval	[h]	0.500-2.00
CL	[L/(kg·h)]	6.06
V_{ss}	[L/kg]	3.30

a = used for calculation of AUC

Test article: BAY 2927088

Table 3-2: Pharmacokinetics: absorption / basic PK after a single dose, rodent

Location Report no.:		4.2.2.2.2 PH-41999		4.2.2.2.2 PH-41999		4.2.2.2.2 PH-41999	
Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. compound:		BAY 2927088		BAY 2927088		BAY 2927088	
Analyte:		BAY 2927088		BAY 2927088		BAY 2927088	
Route:		iv		po		po	
Dose:	[mg/kg]	1		1		10	
Gender / No. of animals:		male / 4		male / 4		male / 4	
Feeding condition:		fasted		fasted		fasted	
Formulation:		2% DMSO, 98% Plasma		10% Ethanol, 40% solutol HS15, 50% aqua demin.			
Duration:	[h]	48		48		72	
Assay:		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
		Geometric		Geometric		Geometric	
Parameter	**Unit**	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
AUC	[µg·h/L]	587	1.17	71.3	1.13	1950	1.33
AUC_{norm}	[kg·h/L]	0.587	1.17	0.0713	1.13	0.195	1.33
AUC(0- t_{last})	[µg·h/L]	580	1.17	69.7	1.13	1940	1.33
t_{last}	[h]	48.0		24.0 / 30.0		72.0	
C_{max}	[µg/L]	1060	1.18	16.0	1.11	475	1.72
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.06	1.18	0.0160	1.11	0.0475	1.72
t_{max}[c]	[h]	0.0333	0.0333 - 0.0333	0.750	0.500 - 2.00	0.875	0.500 - 2.00
$t_{1/2}$	[h]	15.9[b]	1.34	5.28[b]	1.06	10.7[b]	1.37
Interval	[h]	8.00 - 48.0		6.00 - 24.0 / 30.0		24.0 - 72.0	
$t_{1/2app}$	[h]	1.32	1.04	1.96	1.15	2.14	1.56
Interval	[h]	2.00 - 8.00		2.00 - 8.00		2.00 - 8.00	
CL	[L/(kg·h)]	1.70	1.17	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
V_{ss}	[L/kg]	4.87	1.37	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
F[a]	[%]	n.a.	n.a.	12.1	1.13	33.2	1.33

a = bioavailability, calculated with the iv AUC_{norm} value of 1 mg/kg BW
b = used for calculation of AUC
c = median and range
n.a.: not applicable

Test article: BAY 2927088

Table 3-3: Pharmacokinetics: absorption / basic PK after a single dose, non-rodent

Location Report no.:		4.2.2.2.3 R-13842		4.2.2.2.3 R-13842	
Species / strain:		Dog / Beagle		Dog / Beagle	
Admin. compound:		BAY 2927088		BAY 2927088	
Analyte:		BAY 2927088		BAY 2927088	
Route:		iv inf. (T = 0.167 h)		po	
Dose:	[mg/kg]	1		1	
Gender / No. of animals:		female / 3		female / 3	
Feeding condition:		fasted		fasted	
Formulation:		10% ethanol, 40% PEG400, 50% water for injection			
Duration:	[h]	72		72	
Assay:		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Parameter	**Unit**	Geometric Mean	S.D.	Geometric Mean	S.D.
AUC	[µg·h/L]	1070	1.16	376	1.04
AUC_{norm}	[kg·h/L]	1.07	1.16	0.376	1.04
$AUC(0- t_{last})$	[µg·h/L]	1070	1.16	374	1.03
t_{last}	[h]	8		8	
C_{max}	[µg/L]	1320	1.25	170	1.07
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.32	1.25	0.170	1.07
t_{max}[b]	[h]	0.167	n.a.	0.500	n.a.
$t_{1/2}$	[h]	0.911	1.10	0.983	1.11
Interval	[h]	0.250 - 8.00		1.00/2.00 - 8.00	
CL	[L/(kg·h)]	0.935	1.16	n.a.	n.a.
V_{ss}	[L/kg]	1.13	1.03	n.a.	n.a.
F[a]	[%]	n.a.	n.a.	35.1	n.a.

n.a.: not applicable
a = bioavailability, calculated with the iv AUC_{norm} value of 1 mg/kg BW
b = median and range

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収

反復投与後のトキシコキネティクスの一覧は2.6.7.3を参照。

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

Test article: BAY 2927088

Table 5-1: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, albino rats - concentrations

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Assay:	QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 7		
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted		
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)		

	Equivalent concentration Ceq [µg-eq/L]						
Organ / tissue	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal average	1760	713	341	58.0	8.62	<LOD	<LOD
Adrenal cortex	1950	815	388	66.6	8.97	3.13[a]	<LOD
Adrenal medulla	788	278	187	19.5	4.62[a]	<LOD	<LOD
Blood ventricular (QWBA)	190	96.2	47.5	6.60[a]	2.41[a]	7.26[b]	<LOD
Blood vessel wall (aorta)	845	536	129	39.1	<LOD	<LOD	<LOD
Bone (femur)	18.6	4.01[a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Bone marrow (femur)	328	130	79.5	11.2	<LOD	<LOD	<LOD
Brain	3.73[a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Colon wall	631	1070	1800	2420	499	<LOD	<LOD
Eye choroid	108	62.8	4.95[a]	5.83[b]	<LOD	<LOD	<LOD
Eye ciliary body	129	51.7	9.43	6.14[a]	<LOD	<LOD	<LOD
Eye iris	96.1	33.6	2.87[a]	<LOD	3.97[b]	<LOD	<LOD
Fat brown	343	131	56.7	10.4	<LOD	<LOD	<LOD
Fat white	140	70.4	24.1	9.67	2.99[a]	<LOD	<LOD
Harderian gland	633	339	180	19.5	3.30[a]	<LOD	<LOD
Hypophysis	451	202	76.3	24.6	8.93	<LOD	<LOD
Kidney (average)	812	471	202	46.3	15.0	5.82[a]	3.57[a]
Kidney (cortex)	887	426	184	37.8	6.20[a]	4.53[a]	<LOD
Kidney (inner medulla)	412	215	81.6	16.5	<LOD	<LOD	<LOD
Kidney (outer medulla)	1170	794	362	70.1	28.8	12.1	4.17[a]
Large Intestine wall	830	1490	346	429	155	<LOD	<LOD

Test article: BAY 2927088

Table 5-1: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, albino rats - concentrations

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Assay:	QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 7		
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted		
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)		

	Equivalent concentration Ceq [µg-eq/L]						
Organ / tissue	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**
Liver	3030	1870	1010	461	106	26.5	13.8
Lung	295	137	44.3	9.43	<LOD	<LOD	<LOD
Mammary glands	258	109	47.1	9.21	4.03[a]	3.55[a]	<LOD
Myocardium	411	178	70.2	11.7	<LOD	<LOD	<LOD
Pancreas	503	218	82.1	13.3	<LOD	<LOD	<LOD
Salivary gl. (submandibular gl.)	460	163	79.9	11.4	2.75[a]	<LOD	<LOD
Skeletal muscle (dorsal)	225	93.9	38.5	8.08	<LOD	<LOD	<LOD
Skin (dorsal)	290	101	172	64.4	<LOD	<LOD	<LOD
Small Intestine wall	713	607	461	258	3.73[a]	<LOD	<LOD
Spleen	430	218	81.7	15.8	<LOD	<LOD	<LOD
Testis	25.6	23.9	18.1	2.71[a]	<LOD	<LOD	<LOD
Thymus	271	133	57.7	7.70	<LOD	<LOD	<LOD
Thyroid gland	842	918	249	223	242	63.3	22.2
Vitreous humor	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Mean LOD	3.03	2.94	2.78	2.82	2.67	2.64	2.97
Mean LOQ	9.10	8.83	8.33	8.47	8.01	7.93	8.90

a = Between LOD and LOQ.
b = Between LOD and LOQ. On Sponsors request, the values were not used for $t_{1/2}$ calculation
<LOD = Below the lower limit of detection as given in the bottom line of the table

Test article: BAY 2927088

Table 5-2: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, albino rats – PK-parameters

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Assay: QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 7	
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted	
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)	

Organs / tissues	AUC(0-t_{last}) [µg-eq·h/L]	AUC [µg-eq·h/L]	$C_{eq,max}$ [µg-eq/L]	$C_{eq,max}$ ratio Organ / Blood	t_{max} [h]	$t_{1/2\ alpha}$ [h]	Regression range [h]	$t_{1/2\ beta}$ [h]	Regression range [h]
Adrenal average	4100	4140	1760	9.27	1	1.64	2 - 8	3.69	2 - 24
Adrenal cortex	4880	4940	1950	10.2	1	1.65	2 - 8	16.6	8 - 72
Adrenal medulla	1810	1830	788	4.14	1	1.50	2 - 8	3.89	2 - 24
Blood ventricular (QWBA)	562	601	190	1.00	1	1.53	2 - 8	4.55	2 - 24
Blood vessel wall (aorta)	1970	2060	845	4.44	1	1.66	2 - 8	1.66	2 - 8
Bone (femur)	18.8	n.a.	18.6	0.0979	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Bone marrow (femur)	724	752	328	1.73	1	1.65	2 - 8	1.65	2 - 8
Brain	1.87	n.a.	3.73	0.0196	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Colon wall	35800	40900	2420	12.7	8	7.03	8 - 24	7.03	8 - 24
Eye choroid	207	211	108	0.569	1	0.546	2 - 4	0.546	2 - 4
Eye ciliary body	149	152	129	0.676	1	0.815	2 - 4	2.17	2 - 8
Eye iris	170	239	96.1	0.505	1	0.563	2 - 4	0.563	2 - 4
Fat brown	679	703	343	1.80	1	1.64	2 - 8	1.64	2 - 8
Fat white	412	441	140	0.735	1	2.19	2 - 8	7.26	4 - 24
Harderian gland	1730	1740	633	3.33	1	1.42	2 - 8	3.49	2 - 24
Hypophysis	1220	1310	451	2.37	1	2.03	2 - 8	7.32	4 - 24
Kidney (average)	3440	3790	812	4.27	1	1.80	2 - 8	74.8	24 - 168
Kidney (cortex)	2550	2600	887	4.66	1	1.72	2 - 8	12.7	2 - 72
Kidney (inner medulla)	947	985	412	2.17	1	1.64	2 - 8	1.64	2 - 8
Kidney (outer medulla)	5750	6050	1170	6.13	1	1.71	2 - 8	52.9	24 - 168
Large Intestine wall	9630	13100	1490	7.82	2	0.950	2 - 4	14.9	4 - 24
Liver	18000	18900	3030	15.9	1	3.04	2 - 8	53.0	24 - 168
Lung	608	628	295	1.55	1	1.58	2 - 8	1.58	2 - 8

Test article: BAY 2927088

Table 5-2: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, albino rats – PK-parameters

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Assay: QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 7	
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted	
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)	

Organs / tissues	AUC(0-t_{last}) [µg-eq·h/L]	AUC [µg-eq·h/L]	$C_{eq,max}$ [µg-eq/L]	$C_{eq,max}$ ratio Organ / Blood	t_{max} [h]	$t_{1/2\ alpha}$ [h]	Regression range [h]	$t_{1/2\ beta}$ [h]	Regression range [h]
Mammary glands	824	1090	258	1.35	1	1.68	2 - 8	57.4	8 - 72
Myocardium	846	872	411	2.16	1	1.53	2 - 8	1.53	2 - 8
Pancreas	1020	1050	503	2.64	1	1.49	2 - 8	1.49	2 - 8
Salivary gl. (submandibular gl.)	988	1000	460	2.42	1	1.54	2 - 8	4.04	2 - 24
Skeletal muscle (dorsal)	465	448	225	1.18	1	1.71	2 - 8	1.71	2 - 8
Skin (dorsal)	1030	1790	290	1.52	1	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Small Intestine wall	4440	4450	713	3.75	1	2.92	2 - 24	2.80	4 - 24
Spleen	965	1000	430	2.26	1	1.60	2 - 8	1.60	2 - 8
Testis	112	120	25.6	0.135	1	1.83	2 - 8	1.83	2 - 8
Thymus	609	626	271	1.42	1	1.45	2 - 8	1.45	2 - 8
Thyroid gland	17100	18400	918	4.82	2	3.36	2 - 8	45.1	4 - 168
Vitreous humor	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. = not applicable, most concentration values <LOD
n.r. = not reported, R^2<0.6

Test article: BAY 2927088

Table 5-3: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, pigmented rats

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Long Evans	Route:	po	Assay:	QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 6		
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted		
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)		

	Equivalent concentration C_{eq} [µg-eq/L]						$AUC(t_1\text{-}t_{last})$	$t_{1/2}$
Organ / tissue	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**	**[µg-eq·h/L]**	**[h]**
Adrenal average	44.7	5.30[a]	4.60[a]	3.93[a]	6.46[b]	<LOD	941	344
Adrenal cortex	47.7	5.96[a]	3.85[a]	<LOD	8.74[b]	<LOD	553	76.1
Adrenal medulla	24.3	4.61[a]	6.80[a]	<LOD	<LOD	3.97[b]	463	n.a.
Blood ventricular (QWBA)	4.91[a]	<LOD	<LOD	<LOD	5.51[b]	<LOD	n.a.	n.a.
Blood vessel wall (aorta)	3.76[a]	5.43[a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	73.5	n.a.
Bone (femur)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Bone marrow (femur)	8.26	<LOD	<LOD	6.36[a]	2.87[a]	3.40[a]	2950	n.r.
Brain	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	8.39[a]	<LOD	n.a.	n.a.
Colon wall	290	53.7	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2240	6.58
Eye choroid	1530	978	628	810	528	272	367000	325
Eye ciliary body	3400	2200	2130	1050	547	245	551000	246
Eye iris	445	302	429	474	283	240	217000	n.a.
Fat brown	5.79[a]	<LOD	9.91	<LOD	5.44[a]	<LOD	2470	n.a.
Fat white	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Harderian gland	16.0	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Hypophysis	17.8	<LOD	6.27[a]	<LOD	<LOD	<LOD	706	n.a.
Kidney (average)	37.4	11.8	4.67[a]	3.11[a]	<LOD	<LOD	1090	81.1
Kidney (cortex)	21.6	7.22[a]	3.81[a]	5.22[a]	3.18[a]	2.24[a]	2490	437
Kidney (inner medulla)	12.3	4.69[a]	3.50[a]	4.61[a]	<LOD	<LOD	711	n.a.
Kidney (outer medulla)	55.2	22.9	10.8	5.29[a]	<LOD	<LOD	2110	70.7
Large Intestine wall	754	46.4	<LOD	<LOD	5.49[b]	<LOD	4060	3.98
Liver	262	59.6	21.4	5.57[a]	<LOD	<LOD	5110	43.0
Lung	6.19[a]	<LOD	<LOD	<LOD	8.63[b]	<LOD	n.a.	n.a.
Mammary glands	3.63[a]	<LOD	<LOD	<LOD	2.63[a]	6.09[a]	2480	n.a.

Test article: BAY 2927088

Table 5-3: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, pigmented rats

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-14142

Species / strain:	Rat / Long Evans	Route:	po	Assay:	QWBA Radioluminography
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	male / 6		
Analyte:	Total radioactivity	Feeding conditions:	fasted		
Dose:	2 mg/kg	Formulation:	40% PEG400, 10% EtOH, 50% WFI (v/v/v)		

	Equivalent concentration C_{eq} [µg-eq/L]						AUC(t_1-t_{last})	$t_{1/2}$
Organ / tissue	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**	**[µg-eq·h/L]**	**[h]**
Myocardium	7.64[a]	<LOD	<LOD	<LOD	6.67[b]	<LOD	n.a.	n.a.
Pancreas	13.4	<LOD	<LOD	3.57[b]	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Salivary gl. (submandibular gl.)	10.2	<LOD	3.04[a]	<LOD	<LOD	<LOD	379	n.a.
Skeletal muscle (dorsal)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Skin (dorsal)	5.72[a]	10.6[a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	131	n.a.
Skin highly pigmented	37.8	177	27.0	<LOD	<LOD	<LOD	5540	n.a.
Skin low pigmented	<LOD	19.9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Small Intestine wall	39.7	7.30[a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	306	6.55
Spleen	9.63	<LOD	<LOD	4.60[a]	<LOD	<LOD	1090	n.a.
Testis	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	n.a.	n.a.
Thymus	4.33[a]	<LOD	<LOD	3.67[a]	5.78[a]	<LOD	1430	n.a.
Thyroid gland	84.3	100	112	11.9	15.8	11.1	17700	n.r.
Vitreous humor	<LOD	10.4[a]	<LOD	3.04[a]	<LOD	<LOD	862	n.a.
Mean LOD	3.60	3.23	3.40	2.94	3.43	2.72	n.a.	n.a.
Mean LOQ	10.8	9.68	10.2	8.81	10.3	8.17	n.a.	n.a.

n.a. = not applicable, most concentration values <LOD
n.r. = not reported, R^2 <0.6
a = Between LOD and LOQ.
b = Between LOD and LOQ. On Sponsors request, the values were not used for $t_{1/2}$ calculation
<LOD = Below the lower limit of detection as given in the bottom line of the table

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

Test article: BAY 2927088

Table 6-1: Pharmacokinetics: plasma protein binding *in vitro*

Location: 4.2.2.3.1
Report no.: PH-41905

Test compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Method:	equilibrium dialysis
Test system:	Plasma; *in vitro* incubation matrix	Assay:	LSC
Analyte:	Total radioactivity		

Species (gender)/ Test system (protein concentration)	**Concentration [µg-eq/L]**	**Fraction unbound [%]**
Human (male)	103 - 1054	4.71
Human (male)	9490	7.64
CD-1 Mouse (male)	107 - 10138	9.74
Balb/c Mouse (female)	117 - 17460	10.5
NMRI Mouse (female)	96.0 - 9432	8.46
NZW Rabbit (male/female)	55.1 - 5047	9.01
Wistar Rat (male)	107 - 14936	9.14
Wistar Rat (female)	112 - 15075	9.97
Cynomolgus Monkey (female)	98.4 - 12227	11.0
Beagle Dog (female)	106 - 10108	9.38
Human Serum Albumin (40 g/L)	978	20.7
α1-Acid Glycoprotein (0.7 g/L)	945	26.1
α-Globulin (12 mg/mL)	997	39.4
γ-Globulin (10 mg/mL)	969	86.8
LDL (3 mg/mL)	856	38.5
HDL (3 mg/mL)	992	22.5
Williams Medium + Fetal Calf Serum (10%)	102 - 9697	61.5
HLM (0.05 – 0.5 mg/mL)	4209 - 12290	73.7 - 94.3

Test article: BAY 2927088

Table 6-2: Pharmacokinetics: plasma protein binding *in vitro* (BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088))

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: B002466

Test compound:	BAY 3306572	Method:	equilibrium dialysis
Test system:	Plasma; *in vitro* incubation matrix	Assay:	UPLC-MS/MS
Analyte:	BAY 3306572		

Species (gender)/ Test system (protein concentration)	**Concentration [µg/L]**	**Fraction unbound [%]**
Human (male)	100 - 1000	1.85
Human (male)	10000	3.13
NMRI Mouse (female)	100 - 10000	3.99
Wistar Rat (male)	100 - 10000	8.18
Wistar Rat (female)	100 - 10000	4.57
NZW Rabbit (female)	100 - 10000	4.39
Cynomolgus Monkey (male)	100 - 10000	4.78
Cynomolgus Monkey (female)	100 - 10000	4.96
Beagle Dog (female)	100 - 10000	4.88
Human Serum Albumin (40 g/L)	1000	8.37
α1-Acid Glycoprotein (0.7 g/L)	1000	6.31
α-Globulin (12 mg/mL)	1000	19.6
γ-Globulin (10 mg/mL)	1000	76.6
LDL (3 mg/mL)	1000	61.8
HDL (3 mg/mL)	1000	35.2
Williams Medium + Fetal Calf Serum (10%)	100 - 10000	44.9
HLM (0.05 – 1 mg/mL)	100 - 10000	43.7 - 98.5

Test article: BAY 2927088

Table 6-3: Pharmacokinetics: blood to plasma concentration ratio *in vitro*

Location: 4.2.2.3.1
Report no.: PH-41905

Test compound: [^{14}C]BAY 2927088
Analyte: Total radioactivity

Species / strain	**Gender / no.**	**Conc. in blood (C_b) [µg-eq/L]**	**Conc. in plasma (C_p) [µg-eq/L]**	**C_b / C_p**
Human	male / 3	124 - 1215	174 - 2072	0.637
Human	male / 3	8745 - 9784	10400 - 11889	0.837
Mouse / CD-1	male / 3	115 - 8610	130 - 8370	0.936
Rat / Wistar	male / 3	112- 8290	112 - 7460	1.05
Rat / Wistar	female /3	129 - 8800	123 - 7580	1.09
Dog / Beagle	female / 3	70.9 - 9027	81.6 - 8748	0.906

Test article: BAY 2927088

Table 6-4: Pharmacokinetics: blood to plasma concentration ratio *in vitro*

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: B002466

Test compound: BAY 3306572
Analyte: BAY 3306572

Species / strain	**Gender / no.**	**C_b / C_p**		
Concentration	**[µg/L]**	100	1000	10000
Human	male / 3	0.714	0.737	0.910
Mouse / NMRI	female / 3	1.15	1.12	1.16

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（胎盤移行性）

Test article: BAY 2927088

Table 7-1: Organ and tissue distribution, quantitative and qualitative, single dose, pregnant rats – concentrations

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: B003616

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Feeding conditions:	ad libitum
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	f pregnant / 5	Assay:	QWBA Radioluminography
Analyte:	total radioactivity	Gestation day:	day 19		
Dose:	1 mg/kg	Formulation:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% Milli-Q water (v/v/v)		

	Equivalent concentration C_{eq} [µg-eq/g]				
Organ / tissue	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**
Adipose (brown)	0.081	0.057	0.029	BQL	BQL
Adipose (white)	0.017	0.020	BQL	BQL	BQL
Adrenal Gland (average)	0.534	0.317	0.170	BQL	BQL
Adrenal Gland (cortex)	0.570	0.318	0.160	BQL	BQL
Adrenal Gland (medulla)	0.477	0.320	0.181	BQL	BQL
Blood (cardiac)	0.038	0.027	0.018	BQL	BQL
Bone (femur)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Bone Marrow (femur)	0.105	0.080	0.040	BQL	BQL
Brain (total)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Eye (uvea)	0.014	0.019	BQL	BQL	BQL
Eye (vitreous humor)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Harderian Gland	0.212	0.195	0.098	BQL	BQL
Heart (myocardium)	0.115	0.067	0.034	BQL	BQL
Kidney (average)	0.233	0.152	0.114	0.019	0.013
Kidney (cortex)	0.247	0.148	0.100	0.010	BQL
Kidney (inner medulla)	0.111	0.063	0.057	BQL	BQL
Kidney (outer medulla)	0.262	0.197	0.158	0.033	0.021
Liver	0.495	0.385	0.255	0.018	0.008
Lung	0.066	0.044	0.030	BQL	BQL
Mammary Gland Region	0.277	0.232	0.187	0.009	BQL
Ovary	0.037	0.030	0.016	BQL	BQL

Test article: BAY 2927088

Table 7-1: Organ and tissue distribution, quantitative and qualitative, single dose, pregnant rats – concentrations

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: B003616

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Feeding conditions:	ad libitum
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	f pregnant / 5	Assay:	QWBA Radioluminography
Analyte:	total radioactivity	Gestation day:	day 19		
Dose:	1 mg/kg	Formulation:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% Milli-Q water (v/v/v)		

	Equivalent concentration C_{eq} [µg-eq/g]				
Organ / tissue	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**
Pancreas	0.167	0.118	0.060	BQL	BQL
Salivary Gland	0.154	0.117	0.048	BQL	BQL
Skeletal Muscle	0.054	0.031	0.017	BQL	BQL
Skin	0.069	0.137	0.103	0.072	0.044
Spleen	0.135	0.097	0.044	BQL	BQL
Thymus	0.095	0.059	0.031	BQL	BQL
Thyroid	0.104	0.111	0.070	0.013	BQL
Uterus	0.068	0.046	0.021	BQL	BQL
Amnion	0.193	0.215	0.167	0.060	0.014
Amniotic Fluid	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Placenta	0.044	0.039	0.023	BQL	BQL
Fetus (average)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Blood	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Brain	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Liver	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Kidney	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Muscle	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Skin	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Intestine (highest content)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Fetal Adrenal	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

BQL: Below quantification limit (LLOQ = 0.005 µg-eq/g)

Test article: BAY 2927088

Table 7-2: Organ and tissue distribution, quantitative and qualitative, single dose, pregnant rats – PK-parameters

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: B003616

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Feeding conditions:	ad libitum
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	f pregnant / 5	Assay:	QWBA Radioluminography
Analyte:	total radioactivity	Gestation day:	day 19		
Dose:	1 mg/kg	Formulation:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% Milli-Q water (v/v/v)		

Organ / tissue	AUC(0-24) [µg-eq·h/g]	$C_{eq,max}$ [µg-eq/g]	$C_{eq,max}$ ratio Organ/Blood	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Regression range [h]
Adipose (brown)	0.566	0.081	2.132	2	n.d.	n.d.
Adipose (white)	0.074	0.020	0.526	4	n.d.	n.d.
Adrenal Gland (average)	3.402	0.534	14.053	2	n.d.	n.d.
Adrenal Gland (cortex)	3.376	0.570	15.000	2	n.d.	n.d.
Adrenal Gland (medulla)	3.404	0.477	12.553	2	n.d.	n.d.
Blood (cardiac)	0.310	0.038	1.000	2	n.d.	n.d.
Bone (femur)	n.d.	BQL	0	n.d.	n.d.	n.d.
Bone Marrow (femur)	0.770	0.105	2.763	2	n.d.	n.d.
Brain (total)	n.d.	BQL	0	n.d.	n.d.	n.d.
Eye (vitreous humor)	n.d.	BQL	0	n.d.	n.d.	n.d.
Eye wall (uvea)	0.066	0.019	0.500	4	n.d.	n.d.
Harderian Gland	1.794	0.212	5.579	2	n.d.	n.d.
Heart (myocardium)	0.704	0.115	3.026	2	n.d.	n.d.
Kidney (average)	2.081	0.233	6.132	2	12.3	4-48
Kidney (cortex)	1.880	0.247	6.500	2	5.2	4-24
Kidney (inner Medulla)	0.918	0.111	2.921	2	n.d.	n.d.
Kidney (outer Medulla)	2.795	0.262	6.895	2	13.4	4-48
Liver	4.472	0.495	13.026	2	7.8	4-48
Lung	0.520	0.066	1.737	2	n.d.	n.d.
Mammary Gland Region	2.969	0.277	7.289	2	4.2	4-24
Ovaries	0.294	0.037	0.974	2	n.d.	n.d.
Pancreas	1.170	0.167	4.395	2	n.d.	n.d.
Salivary Gland	1.022	0.154	4.053	2	n.d.	n.d.

Test article: BAY 2927088

Table 7-2: Organ and tissue distribution, quantitative and qualitative, single dose, pregnant rats – PK-parameters

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: B003616

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	po	Feeding conditions:	ad libitum
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Gender / no.:	f pregnant / 5	Assay:	QWBA Radioluminography
Analyte:	total radioactivity	Gestation day:	day 19		
Dose:	1 mg/kg	Formulation:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% Milli-Q water (v/v/v)		

Organ / tissue	AUC(0-24) [µg-eq·h/g]	$C_{eq,max}$ [µg-eq/g]	$C_{eq,max}$ ratio Organ/Blood	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Regression range [h]
Skeletal Muscle	0.340	0.054	1.421	2	n.d.	n.d.
Skin	2.090	0.137	3.605	4	34.2	6-48
Spleen	0.904	0.135	3.553	2	n.d.	n.d.
Thymus	0.618	0.095	2.500	2	n.d.	n.d.
Thyroid	1.247	0.111	2.921	4	n.d.	n.d.
Uterus	0.438	0.068	1.789	2	n.d.	n.d.
Amnion	3.026	0.215	n.c.	4	11.73	6-48
Amniotic Fluid	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Adrenal	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Blood	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Brain	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Kidney	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Liver	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Muscle	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetal Skin	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Fetus (average)	n.d.	BQL	n.c.	n.d.	n.d.	n.d.
Placenta	0.396	0.044	n.c.	2	n.d.	n.d.

n.d.: not determined
n.c.: not calculated
BQL: Below quantification limit

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（乳汁排泄）

Test article: BAY 2927088

Table 0-3: Excretion into milk, rodent

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: B003512

Species / strain:	Rat / Wistar	Gender / no.:	F, lactating / 3 per sampling time	Feeding conditions:	*ad libitum*
Admin. compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Route:	po		
Dose:	1 mg/kg	Lactating day:	3-5	Assay:	LSC
Analyte:	Total radioactivity	Formulation:	10% ethanol, 40% PEG400, 50% MilliQ water (v/v/v)		

Group Number	Time Point (h)	Milk Sample µg-equiv/g	Plasma Sample µg-equiv/mL	Mean Milk:Plasma Ratio
1	1	1.082	0.086	12.581
	2	0.973	0.060	16.217
	4	0.645	0.048	13.438
	6	0.758	0.029	26.138
	24	0.068	BQL	n.d.
	32	0.042	BQL	n.d.
AUC(0-t_{last})	[µg-eq·h/g] or [µg-eq·h/mL]	12.464	0.301	41.409
AUC	[µg-eq·h/g] or [µg-eq·h/mL]	12.849	0.460	27.933
t_{last}	[h]	32	6	n.d.
C_{max}	[µg-eq/g] or [µg-eq/mL]	1.082	0.086	12.581
t_{max}	[h]	1.0	1.0	1.0
$t_{1/2}$	[h]	6.4	3.8	1.7
Regression range	[h]	2-32	2-6	n.c.

BQL: Below Quantifiable Limits
n.c.: not calculated
n.d.: not determined

Additional Information:

The cumulative sum percent of administered dose secreted into milk from 0 to 32 h was 1.328%, suggesting that [^{14}C]BAY 2927088-derived radioactivity penetrates from circulating blood into milk of lactating female rats.

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivo における代謝

Test article: BAY 2927088

Table 9-1:Metabolism *in vivo* – key data

Location Report no.:	4.2.2.4.2	4.2.2.4.2	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3
	PH-42767	PH-42767	PH-42767	B002765
Species / strain:	Rat / Wistar	Rat / Wistar	Rat / Wistar	Human
Gender / No. of animals or subjects:	M / 3 per time point	M / 3 (intact)	M / 5 (BDC)	M / 3
Feeding condition:	fasted	fasted	fasted	fed
Admin. Compound:	[^{14}C]BAY 2927088	[^{14}C]BAY 2927088	[^{14}C]BAY 2927088	BAY 2927088
Route:	po	po	iv	po
Dose [mg/kg]:	3	3	1	40 mg/subject
Radioactivity per animal [MBq/kg]:	7.51	7.47	2.56	-
Formulation:	10% Ethanol +40% PEG 400+50% Aqua demin	10% Ethanol +40% Solotol HS15+50% Aqua demin	2% DMSO, 98% Plasma	Tablet, LSF
Matrices:	Plasma	Urine, Feces	Urine, Feces, Bile	Plasma
Analyte(s):	BAY 2927088 and metabolites			
Assay:	LSC, HPLC-LSC, HPLC-HRMS			

Test article: BAY 2927088

Table 9-2: Metabolism *in vivo*, rodents - results

Plasma concentrations [µg-eq/L] and pharmacokinetic parameters of BAY 2927088 and metabolites M1, M5, M12 and M13

Location Report no.:				4.2.2.4.2 PH-42767			
Species:				Rat (Intact)			
Route:				po			
Dose	**[mg/kg]**			3			
Time [h]		**Total radioactivity**	**BAY 2927088**	**M1**	**M5**	**M12**	**M13**
0.25		494	419	35.4	9.66	17.6	2.60
0.5		458	380	37.1	4.92	12.5	4.09
1		387	288	51.7	6.35	10.9	8.60
2		181	134	29.7	1.10	3.23	4.40
4		59.7	38.0	16.0	-	0.851	2.87
6		24.3	15.4	7.38	-	-	1.06
8		14.8	9.79	0.565	-	-	-
AUC	[µg-eq·h/L]	1020	760	149	9.94	22.6	24.3
AUC	**[%]**		**74.5**	**14.6**	**1.0**	**2.2**	**2.4**
AUC(0-t_{last})	[µg-eq·h/L]	998	747	147	8.78	21.6	21.4
t_{last}	[h]	8	8	8	2	4	6
%AUC(t_{last}-inf)	[%]	2.3	1.8	1.2	11.8	4.4	11.9
C_{max}	[µg-eq/L]	494	419	51.7	9.66	17.6	8.6
t_{max}	[h]	0.25	0.25	1	0.25	0.25	1
$t_{½}$	[h]	1.45	1.36	1.18	0.626	0.865	1.78
RPoints		6	6	5	3	4	4
RRange	[h]	0.50-8.0	0.50-8.0	1.0-8.0	0.50-2.0	0.50-4.0	1.0-6.0

Test article: BAY 2927088

Table 9-3: Metabolism *in vivo*, rodents - results

Metabolic pattern in urine, feces, bile and GIT (prominent metabolites) after administration of [^{14}C]BAY 2927088 to male Wistar rats

Location Report no.:	4.2.2.4.2 PH-42767	4.2.2.4.2 PH-42767
Species:	Rat (Intact)	Rat (BDC)
Route:	po	iv
Dose [mg/kg]	3	1
Sampling interval [h]	0-120	0-24
	% of administered dose	
Urine	1.40	4.12
BAY 2927088	0.108	0.273
Other (M1, M3/13, M5, M6, M12, M14)	0.526	1.834
Feces	**93.0**	**14.7**
BAY 2927088	51.0	8.54
M1	12.5	3.09
M5/M16	7.70	0.138
M6	3.12	0.718
Other (M9/M12, M13, M15)	6.77	1.04
Bile	**n.a.**	**73.9**
BAY 2927088		1.08
M1		2.41
M3/M8		6.56
M4/M18		3.74
M7		3.84
M10		18.4
M11		4.69
Other (M12, M14, M17)		3.69
GIT	**n.a.**	**4.34**
BAY 2927088		1.08
Other (M1, M5/M16, M6, M13)		1.87
Residues	**0.0574[a]**	**0.563[c]**
Recovery[b]	**94.4**	**98.8**

n.a.: not applicable

a = total body including GIT, b = recovery calculated including cage wash, c = total body excluding GIT

Test article: BAY 2927088

Table 9-4: Excretion

Location Report no.:		4.2.2.4.2 PH-42767		4.2.2.4.2 PH-42767	
Species / strain:		Rat/Wistar (intact)		Rat/Wistar (BDC)	
Gender / No. of animals:		M/3		M/5	
Feeding condition:		fasted		fasted	
Compound:		[^{14}C]BAY 2927088		[^{14}C]BAY 2927088	
Dose:	[mg/kg]	3		1	
Route:		po		iv	
Formulation:		10% Ethanol +40% Solutol HS15+50% Aqua demin		2% DMSO,98% Plasma	
Duration:	[h]	120		24	
Analyte:		Total radioactivity			
Assay:		LSC			
Matrix	Time [h]	Cumulative percent of dose			
		Mean	%CV	Mean	%CV
Urine	7	0.638	39.3	3.30	40.7
	24	1.30	26.8	4.12	41.4
	48	1.36	25.8	n.a.	n.a.
	72	1.38	25.7	n.a.	n.a.
	96	1.39	25.8	n.a.	n.a.
	120	1.40	25.5	n.a.	n.a.
Feces	24	91.1	1.07	14.7	58.1
	48	92.8	0.627	n.a.	n.a.
	72	92.9	0.624	n.a.	n.a.
	96	93.0	0.619	n.a.	n.a.
	120	93.0	0.614	n.a.	n.a.
Bile	7	n.a.	n.a.	69.1	10.2
	24	n.a.	n.a.	73.9	9.61
Body excl. GIT		0.0574[a]	9.33	0.563	15.2
GIT	End of study	n.a.	n.a.	4.34	99.4
Total recovered		94.4	0.437	98.8	0.987

a = including GIT
n.a.: not applicable

Test article: BAY 2927088

Table 9-5: Metabolism in human - results

Presence in %AUC(0-24) of BAY 2927088 and metabolites in plasma from human

Location Report No.:		4.2.2.4.3 B002765	
Species:		Human[a]	
Route:	po		po
Dose:	40 mg SD tablet	40 mg, LSF, QD, Day 1	40 mg, LSF, QD, Day 14
Matrix:	Plasma	Plasma	Plasma
	[%AUC(0-24)]	[%AUC(0-24)]	[%AUC(0-24)]
BAY 2927088	59.5	53.2	44.0
M1	28.8	31.6	38.4
M2	0.2	0.3	0.5
M3	4.6	6.7	6.0
M4	2.6	3.7	5.4
M5	n.c.	n.c.	n.c.
M6	n.c.	n.c.	n.c.
M7	n.c.	n.c.	n.c.
M8	n.c.	n.c.	n.c.
M13	1.6	2.3	3.2
M14	n.c.	n.c.	0.3
BAY 3537114	n.c.	n.c.	n.c.
Sum of m/z 501[b]	2.8	2.4	2.2

a = clinical study 21607

b = sum of hydroxylated metabolites with m/z 501 (M9, M12, M15, M16, 3x m/z 501)

Test article: BAY 2927088

Table 9–6: Pharmacokinetics: Metabolism *in vivo*, human, metabolic pattern in urine, feces, and plasma (clinical study No. 22249)

Location: 4.2.2.4. 4
Report No.: B003788

Species / race:		**Human / Caucasian**		**Route:**		**po**		**Gender / no.:**		**male / 8**		**Assay:**		**HPLC-LSC**					
Compound:		**[^{14}C]BAY 2927088**		**Dose:**		**40 mg**		**Nuclide:**		**^{14}C**									
Analyte:		**Several**		**Formulation:**		**PEG-based diluent, 5 mg/mL**													
		% of dose / %AUC (pool, n = 8)																	
Time [h]	**Matrix**	**% of dose excreted**	**BAY 2927088 [%]**	**M1 [%]**	**M2 [%]**	**M3 [%]**	**M4 [%]**	**M5 [%]**	**M6 [%]**	**M7, M17, M18, M21, M22 [%]**	**M10 [%]**	**M12 [%]**	**M13 [%]**	**M14 [%]**	**M15 [%]**	**M19 [%]**	**M20 [%]**	**M23 [%]**	**Others[b] [%]**
0-336[a]	Urine	10.4	1.34	0.599	-	1.72	0.741	0.129	-	-	0.262	0.222	-	0.589	-	-	0.220	-	4.68
0-336[a]	Feces	83.6	14.0	16.5	3.53	-	-	4.12	3.48	11.5	-	0.832	1.59	-	2.03	0.779	2.01	0.800	22.4
0-inf	Plasma	n.a.	59.3	38.5	-	2.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a = clinical in-house phase completed after 336 h
b = including not balanced
n.a.: not applicable

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitro 代謝

Test article: BAY 2927088

Table 10-1: Metabolism *in vitro*, species comparison

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: PH-42600

Species / strain: Human / n.a., mouse / CD-1, rat / Wistar, rabbit / NZW, dog / beagle, monkey / cynomolgus, minipig / Goettingen
Route: *in vitro*
Assay: HPLC-LSC-HRMS-MS^2
Material: Hepatocytes
Compound: [^{14}C]BAY 2927088
Nuclide: ^{14}C
Metabolite pattern:

Mass balance of incubations with hepatocytes of different species

Species (Sex) Assignment[a]	**Buffer** [%]	**Human (m/f)** [%]	**Mouse (m)** [%]	**Mouse (f)** [%]	**Rat (m)** [%]	**Rat (f)** [%]	**Rabbit (f)** [%]	**Dog (m/f)** [%]	**Monkey (f)** [%]	**Minipig (f)** [%]
2 h Incubation										
BAY 2927088	95.9	59.8	1.35	1.59	BQL	33.2	BQL	38.4	10.1	4.04
M1	2.10	18.8	12.5	17.2	11.1	14.1	BQL	19.8	22.5	21.8
M2	-	BQL	-	-	-	BQL	BQL	15.8	BQL	16.9
M3	-	BQL	37.8	35.3	9.20	9.69	BQL	-	BQL	-
M4	-	BQL	20.5	19.2	3.86	1.86	-	-	BQL	-
M5	-	2.57	-	-	-	BQL	0.67	BQL	8.85	BQL
M6	-	6.06	BQL	-	BQL	BQL	4.87	BQL	6.44	2.14
M7	-	6.69	BQL	BQL	6.03	5.89	58.1	BQL	19.8	BQL
M8	-	2.34	6.98	6.36	3.30	BQL	14.7	4.35	4.13	5.96
M10	-	BQL	4.30	3.44	26.0	27.0	7.01	3.43	2.00	7.88
M11	-	-	BQL	2.19	14.2	4.35	-	1.83	-	1.83
M12	-	BQL	BQL	BQL	1.54	0.98	BQL	5.32	3.22	1.14
M13	-	BQL	-	-	-	-	BQL	BQL	BQL	BQL
M14	-	1.49	BQL	BQL	1.80	BQL	-	-	1.47	1.82
M15	-	BQL	BQL	BQL	-	-	1.53	-	7.66	BQL
M16	-	BQL	3.68	6.32	BQL	-	BQL	-	BQL	12.4
M17	-	2.27	1.15	3.11	4.84	BQL	3.56	BQL	8.15	5.61

Test article: BAY 2927088

Table 10-1: Metabolism *in vitro*, species comparison

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: PH-42600

Species / strain: Human / n.a., mouse / CD-1, rat / Wistar, rabbit / NZW, dog / beagle, monkey / cynomolgus, minipig / Goettingen
Route: *in vitro*
Assay: HPLC-LSC-HRMS-MS^2
Material: Hepatocytes
Compound: [^{14}C]BAY 2927088
Nuclide: ^{14}C
Metabolite pattern:

Mass balance of incubations with hepatocytes of different species

Species (Sex)	**Buffer**	**Human (m/f)**	**Mouse (m)**	**Mouse (f)**	**Rat (m)**	**Rat (f)**	**Rabbit (f)**	**Dog (m/f)**	**Monkey (f)**	**Minipig (f)**
Assignment[a]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
2 h Incubation										
M18	-	BQL	BQL	BQL	BQL	-	BQL	BQL	5.72	BQL
Sum other	-	-	-	-	3.68	-	5.56	8.81	-	5.67
Sum unknown	2.04	-	11.8	5.21	14.4	2.87	4.00	2.29	-	12.9

a = BQL: below radioactivity quantitation limit, detected by MS only

Test article: BAY 2927088

Table 10-2: Metabolism *in vitro*, species comparison

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: PH-42600

Species / strain:	Human / n.a., mouse / CD-1, rat / Wistar, rabbit / NZW, dog / beagle, monkey / cynomolgus, minipig / Goettingen		Route:	*in vitro*
			Assay:	HPLC-LSC-HRMS-MS^2
Material:	Hepatocytes	Compound: [^{14}C]BAY 2927088	Nuclide:	^{14}C
Metabolite pattern:				

Mass balance of incubations with hepatocytes of different species

Species (Sex) Assignment	Sum of metabolites	Human (m/f)	Mouse (m)	Mouse (f)	Rat (m)	Rat (f)	Rabbit (f)	Dog (m/f)	Monkey (f)	Minipig (f)
					% of radioactivity					
M1 pathway	M1, M4, M11, M15 – M18	21.0	37.8	48.1	34.0	20.3	5.09	21.6	44.0	41.5
M2 pathway	M2	<1	-	-	-	<1	<1	15.8	<1	16.9
M3 pathway	M3, M4	<2	58.3	54.5	13.1	11.6	<2	<2	<2	<2
Ring opening pathway	M5 – M8, M15 – M18	19.9	11.8	15.8	14.2	5.89	83.4	4.35	60.8	26.1
Hydroxylation pathway	M9 – M14	1.49	4.30	5.63	43.5	32.3	7.01	10.6	6.69	12.7
M10 pathway	M10, M11	<2	4.30	5.63	40.2	31.4	7.01	5.27	2.00	9.71
					% of biotransformation[a]					
M1 pathway	M1, M4, M11, M15 – M18	52.4	38.4	48.8	34.0	30.5	5.09	35.1	48.9	43.3
M2 pathway	M2	<2.5	-	-	-	<1.5	<1	25.6	<1.1	17.6
M3 pathway	M3, M4	<5	59.1	55.4	13.1	17.3	<2	<3.2	<2.2	<2.1
Ring opening pathway	M5 – M8, M15 – M18	49.6	12.0	16.0	14.2	8.82	83.4	7.06	67.6	27.2
Hydroxylation pathway	M9 – M14	3.70	4.36	5.73	43.5	48.4	7.01	17.2	7.44	13.2
M10 pathway	M10, M11	<5	4.36	5.73	40.2	47.0	7.01	8.55	2.23	10.1

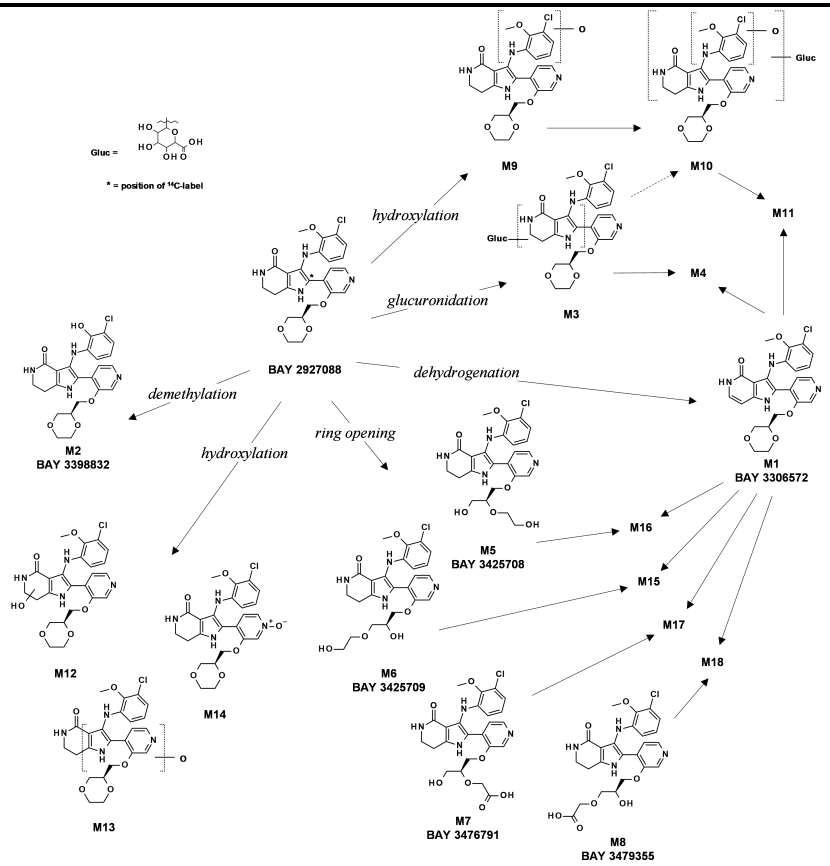
a = % of radioactivity normalized on % turnover of BAY 2927088; as several metabolites are combination products, the calculated sum of all pathways is larger than 100%

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

Test article: BAY 2927088

Table 11-1: Main metabolic pathways from *in vitro* and *in vivo* studies

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: PH-42600



2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

Test article: BAY 2927088

Table 12-1: Pharmacokinetics: metabolism *in vitro*, CYP inhibitory potential

Location: 4.2.2.6.6
Report no.: PH-42077

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*in vitro*
Material:	Liver microsomes, recombinant CYP 1A1	Nuclide:	-
Compound:	BAY 2927088	Assay:	LC-MS/MS

CYP isoform	Probe reaction	Co-incubation IC_{50} [µM]	30-Minute pre-incubation without NADPH IC_{50} [µM]	30-Minute pre-incubation with NADPH IC_{50} [µM]	Potential for TDI
CYP1A1	Granisetron 7-Hydroxylation	0.022	0.021	0.037	no
CYP1A2	Phenacetin O-Deethylation	9.5	7.7	10	no
CYP2A6	Coumarin 7-Hydroxylation	1.1	n.a.	n.a.	n.a.
CYP2B6	Bupropion Hydroxylation	15	8.3	8.4	no
CYP2C8	Amodiaquine N-Deethylation	0.42	0.43	0.40	no
CYP2C9	Diclofenac 4'-Hydroxylation	6.7	1.7	2.1	no
CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	24	17	22	no
CYP2D6	Dextromethorphan O-Demethylation	18	10	21	no
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-Hydroxylation	40	n.a.	n.a.	n.a.
CYP3A4	Midazolam 1'-Hydroxylation	0.62	0.63	0.31	yes
CYP3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	0.83	0.85	0.37	yes

n.a.: not applicable

Test article: BAY 2927088

Table 12-2: Pharmacokinetics: metabolism *in vitro*, CYP inhibitory potential of BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088)

Location: 4.2.2.6.7
Report no.: B002749

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*in vitro*
Material:	Liver microsomes, recombinant CYP 1A1, 2J2	Nuclide:	-
Compound:	BAY 3306572	Assay:	LC-MS/MS

CYP isoform	Probe reaction	Co-incubation IC_{50} [µM]	30-Minute pre-incubation without NADPH IC_{50} [µM]	30-Minute pre-incubation with NADPH IC_{50} [µM]	Potential for TDI
CYP1A1	Granisetron 7-Hydroxylation	0.012	0.012	0.020	no
CYP1A2	Phenacetin O-Deethylation	20	>50	>50	no
CYP2A6	Coumarin 7-Hydroxylation	>50	n.a.	n.a.	n.a.
CYP2B6	Bupropion Hydroxylation	>50	>50	>50	no
CYP2C8	Amodiaquine N-Deethylation	1.2	1.4	1.4	no
CYP2C9	Diclofenac 4'-Hydroxylation	4.8	7.1	6.8	no
CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	17	27	27	no
CYP2D6	Dextromethorphan O-Demethylation	12	14	28	no
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-Hydroxylation	>50	n.a.	n.a.	n.a.
CYP2J2	Ebastine-Hydroxylation	>50	n.a.	n.a.	n.a.
CYP3A4	Midazolam 1'-Hydroxylation	1.3	1.5	1.6	no
CYP3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	2.0	2.3	2.4	no

n.a.: not applicable

Test article: BAY 2927088

Table 12-3: Pharmacokinetics: Drug-drug interaction (DDI), enzyme inhibition by BAY 2927088 (ICH M12)

Table: Assessment of risk for *in vivo* DDIs between BAY 2927088 and co-administered substrates of various enzymes, based on the ICH M12 (2024)[a]

Enzyme	Model	IC_{50} [µM]	Microsomal protein [mg/mL]	Assay unbound fraction[b]	$K_{i,u}$[c] [µM]	Calculation results	Threshold for potential DDI
			Systemic: $[I]_{max,u}$ = 0.0849 µM; $[I]_{in,max,u}$ = 0.120 µM[d]				
CYP1A1	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.022	0.0200	0.986	0.0108	8.83	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					12.1	AUCR ≥ 1.25
CYP1A2	Basic (using $[I]_{max,u}$)	9.5	0.100	0.932	4.43	1.02	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.03	AUCR ≥ 1.25
CYP2A6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	1.1	0.0200	0.986	0.542	1.16	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.22	AUCR ≥ 1.25
CYP2B6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	15	0.250	0.845	6.34	1.01	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2C8	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.42	0.0100	0.993	0.208	1.41	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.44	AUCR ≥ 1.25
CYP2C9	Basic (using $[I]_{max,u}$)	6.7	0.0100	0.993	3.33	1.03	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.03	AUCR ≥ 1.25
CYP2C19	Basic (using $[I]_{max,u}$)	24	0.500	0.732	8.78	1.01	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2D6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	18	0.100	0.932	8.39	1.01	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2E1	Basic (using $[I]_{max,u}$)	40	0.130	0.913	18.3	1.00	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP3A4/midazolam, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.62	0.0600	0.958	0.297	1.29	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[f] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.37	AUCR ≥ 1.25
CYP3A4/testosterone, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.83	0.150	0.901	0.374	1.23	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$

	Mechanistic static[e] (using $[I]_{in,max,u}$)					1.30	AUCR ≥ 1.25
CYP3A4/midazolam, irreversible	Basic (using $[I]_{max,u}$, k_{deg} = 0.00032 min^{-1} and $K_{I,u}$)	–	n.d.	n.d.	n.d.	slight TDI[g]	AUCR ≥ 1.25
			Intestinal: $[I]_{gut}$ = 165 µM ; $[I]_g$ = 2.59µM[h]				
CYP3A4/midazolam, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.62	0.0600	0.958	0.297	557	$1+[I]_{gut}/K_{i,u}$ ≥ 11
	Mechanistic static intestinal and hepatic[f] (using $[I]_{in,max,u}$)					2.34	AUCR ≥ 1.25
CYP3A4/testosterone, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.83	0.150	0.901	0.374	442	$1+[I]_{gut}/K_{i,u}$ ≥ 11
	Mechanistic static intestinal and hepatic[f] using $[I]_{in,max,u}$					2.17	AUCR ≥ 1.25
CYP3A4/midazolam, irreversible	Basic (using $[I]_g$ and k_{deg} = 0.00048 min^{-1} and $K_{I,u}$)	–	n.d	n.d.	n.d.	slight TDI[g]	AUCR ≥ 1.25

a = M12 Drug Interaction Studies Guidance for Industry. Issued by: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Aug 2024

b = Experimental *in vitro* protein binding data to human liver microsomes (HLM) at 0.05, 0.1 and 0.5 mg/mL was fitted using the method by Brown et al. 2007; (DOI:10.1124/dmd.106.011569) and the resulting equation f_u=1 / (1+0.732 × HLM concentration) was used to calculate the given values.

c = Calculated $K_{i,u} = K_i \times f_u = (IC_{50}/2) \times f_u$ assuming competitive inhibition

d = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$ = 0.0849 µM , $F_a \times F_g$ = 1, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min, f_u = 0.0471

e = CYP1A1, and 2A6 substrate: generic (f_m = 1, F_g = 1); CYP1A2 substrate: tizanidine (f_m = 0.95, F_g = 1); CYP2C8 substrate: repaglinide (f_m = 0.84, F_g = 1); CYP2C9 substrate: (S)-warfarin (f_m = 0.91, F_g = 1); CYP3A4 substrate: midazolam (f_m = 0.94, F_g = 0.54)

f = CYP3A4 substrate: midazolam (f_m = 0.94, F_g = 0.54)

g = K_I and k_{inact} parameters could not be obtained experimentally

h = $[I]_g$ was calculated using: F_a = 1, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, Q_{en} = 0.3 L/min

Abbreviations: AUCR = ratio of area under the plasma concentration-time-curve (AUC) in the presence of an interacting drug divided by AUC in the absence of an interacting drug; CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration required for 50% inhibition; $[I]_g$ = pre-systemic inhibitory concentration in the enterocyte ($[I]_g = F_a \times k_a \times$ Dose / Q_{en}), with fraction absorbed (F_a), observed absorption rate constant (k_a), blood flow through the enterocytes (Q_{en}); $[I]_{gut}$ = theoretical maximum gastrointestinal drug concentration, calculated as the clinical dose on a molar basis in a volume of 250 mL; $[I]_{in,max,u}$ = estimated unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver ($[I]_{in,max,u} = f_u \times ([I]_{max} + (F_a \times F_g \times k_a \times$ Dose) / Q_h / R_B), with fraction absorbed (F_a), fraction escaping gut metabolism (F_g), observed absorption rate constant (k_a), hepatic blood flow (Q_h), blood-to-plasma ratio (R_B); unbound fraction

(f_u); $[I]_{max,u}$ = unbound maximum plasma concentration in patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 at steady state. $C_{max,ss}$ = 874 µg/L is based on the pharmacokinetic parameter analysis of patients (n=335) treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829); k_{deg} = the apparent first-order degradation rate constant of the affected enzyme; K_i = inhibition constant (reversible); $K_{I,u}$ = unbound inhibitor concentration causing half-maximal inactivation (irreversible); k_{inact} = inactivation rate constant; n.d. = not determined

Test article: BAY 3306572

Table 12-4: Pharmacokinetics: Drug-drug interaction (DDI), enzyme inhibition by BAY 3306572 (ICH M12)

Table: Assessment of risk for *in vivo* DDIs between BAY 3306572 and co-administered substrates of various enzymes, based on the ICH M12 (2024)[a]

Enzyme	Model	IC_{50} [µM]	Microsomal protein [mg/mL]	Assay unbound fraction[b]	$K_{i,u}$[d] [µM]	Calculation results	Threshold for potential DDI
			Systemic: $[I]_{max,u}$ = 0.0120 µM				
CYP1A1	Basic (using $[I]_{max,u}$)	0.012	0.02	0.977	0.00586	3.05	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{max,u}$)					3.05	AUCR ≥ 1.25
CYP1A2	Basic (using $[I]_{max,u}$)	20	0.100	0.895	8.95	1.00	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2A6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	>50	0.0200	0.977	n.c.	n.c.	–
CYP2B6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	>50	0.250	0.774	n.c.	n.c.	–
CYP2C8	Basic (using $[I]_{max,u}$)	1.2	0.0100	0.988	0.593	1.02	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{max,u}$)					1.02	AUCR ≥ 1.25
CYP2C9	Basic (using $[I]_{max,u}$)	4.8	0.0100	0.988	2.37	1.01	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2C19	Basic (using $[I]_{max,u}$)	17	0.500	0.631	5.36	1.00	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2D6	Basic (using $[I]_{max,u}$)	12	0.100	0.895	5.37	1.00	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
CYP2E1	Basic (using $[I]_{max,u}$)	>50	0.130	0.868	n.c.	n.c.	–
CYP2J2	Basic (using $[I]_{max,u}$)	>50	0.00180	0.998	n.c.	n.c.	–
CYP3A4/midazolam, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	1.3	0.0600	0.934	0.607	1.02	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$
	Mechanistic static[e] (using $[I]_{max,u}$)					1.02	AUCR ≥ 1.25
CYP3A4/testosterone, reversible	Basic (using $[I]_{max,u}$)	2.0	0.150	0.851	0.851	1.01	$1+[I]_{max,u}/K_{i,u} \geq 1.02$

a = M12 Drug Interaction Studies Guidance for Industry. Issued by: U.S. Department of01 Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Aug 2024

cb = Experimental *in vitro* protein binding data to human liver microsomes (HLM) at 0.05, 0.1, 0.5 and 1.0 mg/mL was fitted using the method by Brown et al. 2007; (DOI:10.1124/dmd.106.011569) and the resulting equation f_u=1 / (1+1.71 × HLM concentration) was used to calculate the given values.

d = Calculated $K_{i,u} = K_i \times f_u = (IC_{50}/2) \times f_u$ assuming competitive inhibition

e = CYP1A1: generic (f_m = 1, F_g = 1); CYP2C8 substrate: repaglinide (f_m = 0.84, F_g = 1); CYP3A4 substrate: midazolam (f_m = 0.94, F_g = 0.54)

Abbreviations: AUCR = ratio of area under the plasma concentration-time-curve (AUC) in the presence of an interacting drug divided by AUC in the absence of an interacting drug; CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration required for 50% inhibition; $[I]_{max,u}$ = unbound maximum plasma concentration of metabolite BAY 3306572 in patients. $C_{max,ss}$ = 314 µg/L is the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling data of patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report 5.3.3.5.1 B003829; K_i = inhibition constant (reversible); n.c.= not calculated

Test article BAY 2927088

Table 12-5: CYP induction potential – CYP1A2

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American
Material: primary hepatocytes
Compound: BAY 2927088
Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

	Conc. [µg/L]	Donor 1 Fold change mRNA[a]	Donor 2 Fold change mRNA[a]	Donor 3 Fold change mRNA[a]	Donor 1 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 2 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 3 Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 2927088	41	1.0	1.6	1.2	1.0	1.5	1.3
	123	0.8	1.4	1.1	0.9	0.1	1.2
	370	0.8	1.5	1.2	1.0	1.5	1.4
	1111	1.2	2.3	1.9	1.2	2.0	2.0
	3333	2.3	4.2	3.5	1.6	3.8	2.9
	10000	5.3	8.4	7.7	2.6	8.6	4.8
	30000	6.4	13.5	14.0	3.2	9.0	7.5
	90000	1.4	2.1	3.3	0.1	0.1	0.2
Omeprazole	16667/50000	18.2 [d]	34.2 [d]	18.1 [d]	8.0 [c]	22.1 [c]	12.5 [c]

	Donor 1		Donor 2		Donor 3		Donor 1		Donor 2		Donor 3	
	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]
BAY 2927088	6.5	5649	18.2	13383	21.0	18054	3.6	7613	9.1	4312	8.7	9941
Omeprazole	19.5	5426	41.1	9972	20.4	6888	9.2	5718	24.6	4486	14.4	3327

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = corresponding omeprazole concentration 16667 µg/L
d = corresponding omeprazole concentration 50000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-6: CYP induction potential – CYP2B6

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	human/ Caucasian, African American			Compound:	BAY 2927088		
Material:	primary hepatocytes			Test-system:	sandwich-cultured human primary hepatocytes		

		Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**
	Conc. [µg/L]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 2927088	41	1.3	1.6	1.4	1.0	1.2	1.2
	123	1.0	1.3	1.2	1.1	1.1	1.2
	370	1.3	1.6	1.6	1.2	1.2	1.3
	1111	1.7	2.7	2.1	1.3	1.6	1.7
	3333	2.9	5.9	3.6	1.9	2.3	2.5
	10000	8.1	10.2	8.0	2.3	3.1	3.4
	30000	7.5	8.1	10.8	1.9	2.2	2.6
	90000	5.2	2.5	7.7	0.4	0.5	0.5
Rifampicin	3333/10000	12.6[c]	11.9[c]	9.8[d]	4.3[d]	4.3[d]	5.6[c]
CITCO	1111/3333/10000	18.8[e]	27.6[e]	12.0[g]	4.8[e]	5.3[e]	5.3[f]

	E_{max} [FI]	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**
BAY 2927088	8.2	4203	14.2	5132	11.8	7254	2.5	2906	3.7	3875	4.6	5304
Rifampicin	17.0	1248	12.3	968	11.0	1450	4.4	324	4.5	387	8.4	1719
CITCO	19.6	107	27.9	42	11.3	51	6.6	124	5.7	37	5.9	126

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = corresponding rifampicin concentration 3333 µg/L
d = corresponding rifampicin concentration 10000 µg/L
e = corresponding CITCO concentration 1111 µg/L
f = corresponding CITCO concentration 3333 µg/L
g = corresponding CITCO concentration 10000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-7: CYP induction potential – CYP2C19

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American Compound: BAY 2927088
Material: primary hepatocytes Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

		Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**
	Conc. [µg/L]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 2927088	41	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	1.2
	123	0.9	0.9	0.7	1.0	0.9	1.1
	370	1.0	1.0	0.8	1.0	1.0	1.4
	1111	1.1	1.2	0.8	1.1	1.3	1.9
	3333	2.2	1.5	0.8	1.9	1.8	3.7
	10000	4.4	1.5	1.3	3.0	2.6	8.7
	30000	2.4	1.8	1.2	2.4	2.2	4.6
	90000	1.7	0.8	1.6	1.2	0.2	0.5
Rifampicin	3333/10000	12.0[e]	2.4[d]	1.9[d]	7.3[e]	4.0[e]	18.1[e]

	E_{max} [FI]	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [FI]**	**EC_{50} [µg/L]**
BAY 2927088	5.0	4916	1.8	-[c]	1.6	-[c]	3.4	4308	3.5	6138	8.8	4118
Rifampicin	12.6	880	3.0	569.3	2.2	902	7.4	822	5.7	2297	19.8	1322

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated
d = corresponding rifampicin concentration 3333 µg/L
e = corresponding rifampicin concentration 10000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-8: CYP induction potential – CYP3A4

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American | Compound: BAY 2927088
Material: primary hepatocytes | Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

	Conc. [µg/L]	Donor 1 Fold change mRNA[a]	Donor 2 Fold change mRNA[a]	Donor 3 Fold change mRNA[a]	Donor 1 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 2 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 3 Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 2927088	41	1.2	1.2	1.2	1.0	1.5	1.2
	123	1.3	1.8	1.7	0.9	1.2	1.2
	370	2.0	3.0	2.8	1.0	1.5	1.5
	1111	2.8	7.8	6.0	1.2	2.0	2.3
	3333	5.5	19.7	12.1	1.3	2.7	2.7
	10000	8.9	32.0	19.6	1.1	2.5	2.1
	30000	7.8	40.4	17.3	0.4	1.0	0.6
	90000	3.6	7.3	7.3	0.1	0.1	0.1
Rifampicin	3333/10000	8.2[d]	34.7[d]	16.5[e]	2.9[d]	11.2[d]	6.3[d]
CITCO	3333/10000	3.8[g]	17.1[g]	6.5[g]	2.2[f]	6.8[g]	4.7[g]

	Donor 1		Donor 2		Donor 3		Donor 1		Donor 2		Donor 3	
	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]
BAY 2927088	14.1	6693	39.8	2963	28.4	4835	1.3	-[c]	3.0	1469	2.8	796
Rifampicin	9.3	338	43.0	550	18.6	460	2.8	64.1	11.0	92	6.5	80.8
CITCO	4.3	1599	22.1	4777	6.1	1157	2.2	99.0	7.5	739	5.0	353

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated
d = corresponding rifampicin concentration 3333 µg/L
e = corresponding rifampicin concentration 10000 µg/L
f = corresponding CITCO concentration 3333 µg/L
g = corresponding CITCO concentration 10000 µg/L

Test article: BAY 2927088

Table 12-9: Pharmacokinetics: Induction potential of BAY 2927088 towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	qRT- PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP1A2 mRNA) and prediction of CYP1A2 induction effects *in vivo* based on the mechanistic static model		

Test compound BAY 2927088		Donor 1	Donor 2	Donor 3	**CYP induction assessment**
E_{max}	[fold induction]	6.5	18.2	21.0	
EC_{50}	[µg/L]	5649	13383	18054	
Dose	[mg]	20	20	20	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	874	874	874	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	41.1	41.1	41.1	
Unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver[b] $[I]_{in,max,u}$	[µg/L]	58.4	58.4	58.4	
Mechanistic-static model					
Victim (clinical probe substrate)		generic[c]	generic[c]	generic[c]	
f_m		1	1	1	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.94	0.93	0.94	
Predicted % decrease in AUC		6.26	7.32	6.34	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration in patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 at steady state. $C_{max,ss}$ = 874 µg/L is based on the PK-analysis of patients treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829)

b = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$ = 41.1 µg/L, $F_a \times F_g = 1$, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min, f_u = 0.0471

c = worst case assumption (f_m =1)

Test article: BAY 2927088

Table 12-10: Pharmacokinetics: Induction potential of BAY 2927088 towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	qRT-PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP2B6 mRNA) and prediction of CYP2B6 induction effects *in vivo* based on the mechanistic static model		

Test compound					**CYP induction assessment**
BAY 2927088		Donor 1	Donor 2	Donor 3	
E_{max}	[fold induction]	8.2	14.2	11.8	
EC_{50}	[µg/L]	4203	5132	7254	
Dose	[mg]	20	20	20	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	874	874	874	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	41.1	41.1	41.1	
Unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver[b] $[I]_{in,max,u}$	[µg/L]	58.4	58.4	58.4	
Mechanistic-static model					
Victim (clinical probe substrate)		Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz	
f_m		0.64	0.64	0.64	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.93	0.91	0.94	
Predicted % decrease in AUC		6.71	9.27	5.68	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration in patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 at steady state. $C_{max,ss}$ = 874 µg/L is based on the PK-analysis of patients treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829).b = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$ = 41.1 µg/L, $F_a \times F_g = 1$, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min, f_u = 0.0471

Test article: BAY 2927088

Table 12-11: Pharmacokinetics: Induction potential of BAY 2927088 towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / strain:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	Quantitative real time PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP2C19 mRNA) and prediction of CYP2C19 induction effects *in vivo* based on the mechanistic-static model		

Test compound BAY 2927088		Donor 1	Donor 2	Donor 3	**CYP induction assessment**
E_{max}	[fold induction]	5.0	1.8	1.6	
EC_{50}	[µg/L]	4916	-	-	
Dose	[mg]	20	20	20	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	874	874	874	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	41.1	41.1	41.1	
Unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver[b] $[I]_{in,max,u}$	[µg/L]	58.4	58.4	58.4	
Mechanistic-static model					
Victim (clinical probe substrate)		Omeprazole	Omeprazole	Omeprazole	
f_m		1	1	1	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.94	-	-	
Predicted % decrease in AUC		5.54	-	-	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration in patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 at steady state. $C_{max,ss}$ = 874 µg/L is based on the PK-analysis of patients treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829).

b = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$ = 41.1 µg/L, $F_a \times F_g$ = 1, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min, f_u = 0.0471

Test article: BAY 2927088

Table 12-12: Pharmacokinetics: Induction potential of BAY 2927088 towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	qRT-PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP3A4 mRNA) and prediction of CYP3A4 induction effects *in vivo* based on different models		

Test compound BAY 2927088		Donor 1	Donor 2	Donor 3	**CYP induction assessment**
E_{max}	[fold induction]	14.1	39.8	28.4	
EC_{50}	[µg/L]	6693	2963	4835	
Dose	[mg]	20	20	20	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	874	874	874	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	41.1	41.1	41.1	
Unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver[b] $[I]_{in,max,u}$	[µg/L]	58.4	58.4	58.4	
PXR regulation					**yes**
RIS model					
RIS score *in vitro*[c]		0.14	0.88	0.39	
% Decrease in AUC of midazolam predicted		52.6	85.6	73.6	
Predicted CYP induction risk		**moderate**	**strong**	**moderate**	**moderate-to-strong**
Mechanistic-static model					
Victim (clinical probe substrate)		Midazolam	Midazolam	Midazolam	
f_m		0.94	0.94	0.94	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.90	0.58	0.76	-
Predicted % decrease in AUC		10.28	41.95	24.15	-
Predicted CYP induction risk		**no**	**weak**	**weak**	**no-to-weak**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration in patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 at steady state. $C_{max,ss}$ = 874 µg/L is based on the PK-analysis of patients treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829).

b = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$ = 41.1 µg/L, $F_a \times F_g = 1$, k_a = 0.0188 min^{-1}, dose = 20 mg, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min, f_u = 0.0471

c = $EC_{50,u}$ calculated using $f_{u,Williams\ E}$ = 0.615

Test article BAY 2927088

Table 12-13: CYP induction potential of BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088) – CYP1A2

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American Compound: BAY 3306572
Material: primary hepatocytes Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

	Conc. [µg/L]	Donor 1 Fold change mRNA[a]	Donor 2 Fold change mRNA[a]	Donor 3 Fold change mRNA[a]	Donor 1 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 2 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 3 Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 3306572	41	1.2	1.9	1.2	1.1	1.5	1.2
	123	1.2	1.5	1.2	1.1	1.4	1.2
	370	1.2	1.6	1.2	1.1	1.4	1.2
	1111	1.4	1.7	1.4	1.2	1.5	1.4
	3333	2.0	2.8	2.2	1.4	1.6	1.6
	10000	3.2	3.6	3.0	1.2	1.4	1.5
	30000	2.4	2.8	2.2	0.4	0.3	0.2
	90000	0.2	0.7	0.3	0.1	0.4	0.2
Omeprazole	16667/50000	24.4 [e]	23.7 [d]	19.3 [e]	8.9 [d]	18.6 [d]	9.3 [d]

	Donor 1		Donor 2		Donor 3		Donor 1		Donor 2		Donor 3	
	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]
BAY 3306572	4.1	6019	3.6	3169	3.3	3479	1.4	- [c]	1.6	- [c]	1.6	- [c]
Omeprazole	25.1	8161	25.0	5809	21.3	6964	18.7	19660	22.0	4643	9.6	2089

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated
d = corresponding omeprazole concentration 16667 µg/L
e = corresponding omeprazole concentration 50000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-14: CYP induction potential of BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088) – CYP2B6

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	human/ Caucasian, African American	Compound:	BAY 3306572
Material:	primary hepatocytes	Test-system:	sandwich-cultured human primary hepatocytes

	Conc. [µg/L]	Donor 1 Fold change mRNA[a]	Donor 2 Fold change mRNA[a]	Donor 3 Fold change mRNA[a]	Donor 1 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 2 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 3 Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 3306572	41	1.0	1.0	0.8	1.0	0.9	0.8
	123	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	0.8
	370	1.5	1.1	0.9	1.2	1.0	1.0
	1111	1.3	1.2	1.1	1.2	1.3	1.0
	3333	2.6	2.4	1.8	1.5	1.7	1.4
	10000	3.8	5.4	3.2	2.1	2.7	1.8
	30000	5.0	4.6	3.5	2.1	1.4	1.0
	90000	1.4	0.5	0.6	0.5	0.7	0.6
Rifampicin	3333/10000	7.6[e]	6.9[e]	6.8[e]	2.5[e]	3.1[e]	3.1[d]
CITCO	1111/3333/10000	12.8[g]	20.9[h]	8.1[h]	3.3[g]	5.6[g]	2.4[f]

	Donor 1		Donor 2		Donor 3		Donor 1		Donor 2		Donor 3	
	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]
BAY 3306572	5.8	7097	6.5	5314	3.6	4555	2.1	3791	5.4	15630	1.8	-[c]
Rifampicin	8.3	1062	8.8	2390	9.7	4113	2.5	316	3.2	409	3.3	331
CITCO	12.5	35.52	20.9	n.a.	8.1	n.a.	3.3	18.6	5.6	n.a.	2.4	n.a.

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated
d = corresponding rifampicin concentration 3333 µg/L
e = corresponding rifampicin concentration 10000 µg/L
f = corresponding CITCO concentration 1111 µg/L
g = corresponding CITCO concentration 3333 µg/L
h = corresponding CITCO concentration 10000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-15: CYP induction potential of BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088) – CYP2C19

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American Compound: BAY 3306572
Material: primary hepatocytes Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

		Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**
	Conc. [µg/L]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change mRNA[a]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]	Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 3306572	41	1.4	1.1	0.8	0.9	1.1	0.8
	123	1.1	1.0	1.1	0.9	1.1	0.8
	370	1.5	0.9	0.9	1.0	1.1	1.0
	1111	1.6	1.1	0.9	1.0	1.1	1.2
	3333	3.2	1.4	1.6	1.3	1.5	2.3
	10000	7.6	2.2	1.9	1.9	2.0	4.4
	30000	3.4	2.0	2.3	1.3	1.1	1.1
	90000	0.6	0.4	0.3	0.8	0.5	0.4
Rifampicin	10000	12.8	3.0	5.6	3.1	2.8	12.0

	E_{max} [Fl]	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [Fl]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [Fl]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [Fl]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [Fl]**	**EC_{50} [µg/L]**	**E_{max} [Fl]**	**EC_{50} [µg/L]**
BAY 3306572	10.6	6822	2.9	7007	2.3	3942	1.9	- [c]	2.0	- [c]	7.5	8987
Rifampicin	20.3	5410	4.4	5730.0	7.1	3994	3.9	2933	3.0	294	12.3	731

a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated

Test article BAY 2927088

Table 12-16: CYP induction potential of BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088) – CYP3A4

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race: human/ Caucasian, African American Compound: BAY 3306572
Material: primary hepatocytes Test-system: sandwich-cultured human primary hepatocytes

	Conc. [µg/L]	Donor 1 Fold change mRNA[a]	Donor 2 Fold change mRNA[a]	Donor 3 Fold change mRNA[a]	Donor 1 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 2 Fold change enzyme activity level[b]	Donor 3 Fold change enzyme activity level[b]
Vehicle control	-	1	1	1	1	1	1
BAY 3306572	41	1.1	1.4	1.0	1.0	1.0	1.1
	123	1.4	1.3	1.3	1.1	1.2	1.4
	370	2.1	2.0	1.9	1.0	1.6	1.5
	1111	2.7	3.5	4.1	1.3	2.3	1.9
	3333	6.3	10.3	10.2	1.7	3.5	2.4
	10000	10.1	23.3	18.5	1.6	2.7	2.4
	30000	8.5	17.5	19.4	0.6	0.8	0.6
	90000	2.4	1.4	1.5	0.1	0.1	0.1
Rifampicin	1111/3333/10000	10.6[f]	34.1[f]	19.3[f]	3.5[d]	13.5[e]	5.7[e]
CITCO	3333/10000	3.6[g]	16.2[h]	9.9[h]	2.7[g]	7.5[g]	3.8[g]

	Donor 1		Donor 2		Donor 3		Donor 1		Donor 2		Donor 3	
	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]	E_{max} [FI]	EC_{50} [µg/L]
BAY 3306572	12.6	4048	27.1	5538	20.2	3367	1.7	-[c]	3.1	758	2.5	809
Rifampicin	11.5	475	39.4	922	20.1	363	3.7	181.4	14.0	150	6.1	120.9
CITCO	3.6	629	17.1	3672	13.2	3112	3.2	1326.0	19.3	21166	3.8	n.a.

n.a.: not applicable
a = Fold change values are relative to vehicle control, normalized to β-actin/ β-tubulin.
b = Fold change values are relative to vehicle control (activity of test article treated cells/ activity of vehicle treated cells).
c = When the maximal fold induction (E_{max}) value was </= 2-fold, the concentration at which there is a 50% maximal induction effect (EC_{50}) was not calculated
d = corresponding rifampicin concentration 1111 µg/L
e = corresponding rifampicin concentration 3333 µg/L
f = corresponding rifampicin concentration 10000 µg/L
g = corresponding CITCO concentration 3333 µg/L
h = corresponding CITCO concentration 10000 µg/L

Test article BAY 2927088

Table 12-17: Pharmacokinetics: Induction potential of M1 (BAY 3306572) towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	M1 (BAY 3306572)	Assay:	qRT-PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP1A2 mRNA) and prediction of CYP1A2 induction effects *in vivo* based on the mechanistic static model		

Test compound					**CYP induction assessment**
BAY 3306572		Donor 1	Donor 2	Donor 3	
E_{max}	[fold induction]	4.1	3.6	3.3	
EC_{50}	[µg/L]	6019	3169	3479	
Dose	[mg]	-	-	-	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	314	314	314	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	5.81	5.81	5.81	
Mechanistic-static model[b]					
Victim (clinical probe substrate)		generic[c]	generic[c]	generic[c]	
f_m		1	1	1	
Predicted $AUCR_{liver}$		1.00	0.99	0.99	
Predicted % decrease in AUC		0.39	0.65	0.55	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration of metabolite BAY 3306572 in patients. $C_{max,ss}$ = 314 µg/L is the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling from patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report B003829 (5.3.3.5.1)
b = for AUCR calculations based on mechanistic static model $[I]_{max,u}$ was used for the metabolite M1
c = worst case assumption (f_m =1)

Test article: BAY 2927088

Table 12-18: Pharmacokinetics: Induction potential of M1 (BAY 3306572) towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	M1 (BAY 3306572)	Assay:	qRT-PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP2B6 mRNA) and prediction of CYP2B6 induction effects *in vivo* based on the mechanistic static model		

Test compound					**CYP induction assessment**
BAY 3306572		Donor 1	Donor 2	Donor 3	
E_{max}	[fold induction]	5.8	6.5	3.6	
EC_{50}	[µg/L]	7097	5314	4555	
Dose	[mg]	-	-	-	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	314	314	314	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	5.81	5.81	5.81	
Mechanistic-static model[b]					
Victim (clinical probe substrate)		Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz	
f_m		0.64	0.64	0.64	
Predicted $AUCR_{liver}$		1.00	0.99	1.00	
Predicted % decrease in AUC		0.30	0.45	0.29	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration of metabolite BAY 3306572 in patients. $C_{max,ss}$ = 314 µg/L is the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling from patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report B003829 (5.3.3.5.1)

b = for AUCR calculations based on mechanistic static model $[I]_{max,u}$ was used for the metabolite M1

Test article: BAY 2927088

Table 12-19: Pharmacokinetics: Induction potential of M1 (BAY 3306572) towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / race:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	M1 (BAY 3306572)	Assay:	qRT-PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP2C19 mRNA) and prediction of CYP2C19 induction effects *in vivo* based on the mechanistic-static model		

Test compound					**CYP induction assessment**
BAY 3306572		Donor 1	Donor 2	Donor 3	
E_{max}	[fold induction]	10.6	2.9	2.3	
EC_{50}	[µg/L]	6822	7007	3942	
Dose	[mg]	-	-	-	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	314	314	314	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	5.81	5.81	5.81	
Mechanistic-static model[b]					
Victim (clinical probe substrate)		Omeprazole	Omeprazole	Omeprazole	
f_m		1	1	1	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.99	1.00	1.00	
Predicted % decrease in AUC		0.89	0.24	0.34	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration of metabolite BAY 3306572 in patients. $C_{max,ss}$ = 314 µg/L is the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling from patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report B003829 (5.3.3.5.1)

b = for AUCR calculations based on mechanistic static model $[I]_{max,u}$ was used for the metabolite M1

Test article: BAY 2927088

Table 12-20: Pharmacokinetics: Induction potential of M1 (BAY 3306572) towards human CYP isoforms

Location: 4.2.2.6.13
Report no.: B003179

Species / strain:	Human / Caucasian and African-American	Route:	*in vitro*
Material:	Cultured human hepatocytes	Nuclide:	-
Test compound:	M1 (BAY 3306572)	Assay:	Quantitative real time PCR
Table:	Kinetic parameters generated *in vitro* (CYP3A4 mRNA) and prediction of CYP3A4 induction effects *in vivo* based on different models		

Test compound BAY 3306572		Donor 1	Donor 2	Donor 3	**CYP induction assessment**
E_{max}	[fold induction]	12.6	27.1	20.2	
EC_{50}	[µg/L]	4048	5538	3367	
Dose	[mg]	-	-	-	
Total steady state plasma concentration[a] $[I]_{max}$	[µg/L]	314	314	314	
Unbound steady state plasma concentration $[I]_{max,u}$	[µg/L]	5.81	5.81	5.81	
PXR regulation					**red**
RIS model					
RIS score *in vitro*[c]		0.04	0.06	0.08	
% Decrease in AUC of midazolam predicted		31.8	41.2	43.1	
Predicted CYP induction risk		**weak**	**weak**	**weak**	**weak**
Mechanistic-static model[b]					
Victim (clinical probe substrate)		Midazolam	Midazolam	Midazolam	
f_m		0.94	0.94	0.94	
Predicted $AUCR_{liver}$		0.98	0.97	0.97	
Predicted % decrease in AUC		1.66	2.59	3.15	
Predicted CYP induction risk		**no**	**no**	**no**	**no**

a = $[I]_{max}$ = maximum plasma concentration of metabolite BAY 3306572 in patients. $C_{max,ss}$ = 314 µg/L is the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling from patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report B003829 (5.3.3.5.1)

b = for AUCR calculations based on mechanistic static model $[I]_{max,u}$ was used for the metabolite M1

c = $EC_{50,u}$ calculated using $f_{u,Williams\ E}$ = 0.449

Test article: BAY 2927088

Table 12-21: Pharmacokinetics: Drug-drug interaction (DDI) mediated by BAY 2927088 via CYP3A4 inhibition overlayed by CYP3A4 induction

Table: Assessment of risk for *in vivo* DDIs between BAY 2927088 and co-administered substrates of CYP3A4. IVIVC with preliminary results of study 22251 (drug drug interaction arms with midazolam).
Parameters used for calculation are based on an inhouse analysis showing best correlation of mechanistic static calculations with observed *in vivo* AUCR (midazolam) using a set of reference inhibitors/inducers.

Mechanistic static terms[a]	**A_h**	**A_g**	**B_h**	**B_g**	**C_h**	**C_g**	**AUCR**
In vitro parameters	IC_{50} 0.62 µM	IC_{50} 0.62 µM	-	-	Donor 1: E_{max}= 14.1; EC_{50} = 6693 µg/L Donor 2: E_{max}= 39.8; EC_{50} = 2963 µg/L Donor 3: E_{max}= 28.4 EC_{50} = 4835 µg/L	-	–
Inhibitory concentration	$[I]_{in,max,u}$	$[I]_g$	-	–	$[I]_{in,max,u}$	–	–
Study 21607: Dose = 20 mg BID – Exposure Systemic: $[I]_{max,u}$ = 0.0849 µM[b]; $[I]_{in,max,u}$ = 0.120 µM[c]; Intestinal: $[I]_g$ = 2.59 µM[d]							
Calculation results	0.712	0.103	1	1	$C_{h,mean}$ = 1.410 (1.122; 1.769; 1.339)	1	**1.90 /1.70** (observed / predicted)

a = CYP3A4 substrate: midazolam (f_m = 0.94, F_g = 0.54)

b = $[I]_{max}$ = $C_{max,ss}$ of 873.6 µg/L (1.80 µM) as derived from PK analysis (study 21607) following multiple dosing of 20 mg BID BAY 2927088. Corrected for f_u = 0.0471.

c = $[I]_{in,max,u}$ was calculated using: $[I]_{max,u}$, $F_a \times F_g = 1$, k_a = 0.0188 min^{-1}, R_B = 0.637, Q_h=1.617 L/min

d = $[I]_g$ was calculated using the respective dose as well as: F_a = 1; k_a = 0.0188 min^{-1}, Q_{en} = 0.3 L/min

Abbreviations: A = effect of reversible inhibitions; B = effect of TDI, C = effect of induction; Subscripts ‘h’ = liver; Subscripts ‘g’ = gut; Subscripts ‘mean’ = arithmetic mean value derived from individual hepatocyte donors; AUCR = ratio of area under the plasma concentration-time-curve (AUC) in the presence of an interacting drug divided by AUC in the absence of an interacting drug; CYP = cytochrome P450; EC_{50} = concentration at which there is a 50% maximal induction effect; E_{max} = maximal fold induction; IC_{50} = concentration required for 50% inhibition; $[I]_g$ = pre-systemic inhibitory concentration in the enterocyte ($[I]_g = F_a \times k_a \times Dose / Q_{en}$), with fraction absorbed (F_a), observed absorption rate constant (k_a), blood flow through the enterocytes (Q_{en}); $[I]_{in,max,u}$ = estimated unbound maximum plasma concentration at the inlet to the liver ($[I]_{in,max,u} = f_u \times ([I]_{max} + (F_a \times F_g \times k_a \times Dose)/Q_h/R_B)$), with fraction absorbed (F_a), fraction escaping gut metabolism (F_g), observed absorption rate constant (k_a), hepatic blood flow (Q_h), blood-to-plasma ratio (R_B); unbound fraction (f_u); $[I]_{max,u}$ = unbound maximum plasma concentration in patients treated with BAY 2927088 at steady state

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄

累積排泄については2.6.5.9（Table 9-4）を参照。

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

胆汁中排泄については2.6.5.9（Table 9-3及びTable 9-4）を参照。

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

Test article: **BAY 2927088**

Table 15-1: Substrate Characteristics of BAY 2927088 towards CYP Isoforms

Location: 4.2.2.6.1
Report no.: PH-42662

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*In vitro*	Nuclide:	[^{14}C]
Material:	Recombinant CYP isoforms	Assay:	HPLC-LSC-HRMS/MS		
Compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Incubation time:	1 h		

Human CYP isoform	Recovery [%]	[^{14}C]BAY 2927088 [%]	M1 [%]	M2 [%]	M9 [%]	M12 [%]	M13 [%]	M14 [%]	Other [%]	Unknown [%]
Insect Control	124.2	99.4	0.6	-	-	-	-	-	-	-
1A1	119.4	52.7	11.2	3.5	BQL	2.3	25.4	-	-	4.8
1A2	108.6	95.2	3.2	0.8	BQL	0.9	BQL	-	-	-
1B1	127.4	79.0	4.0	BQL	BQL	9.0	4.7	-	2.0	1.3
2A6	103.7	99.3	0.7	-	-	-	-	-	-	-
2B6	116.9	99.3	0.7	-	-	-	-	-	-	-
2C8	140.8	90.2	2.4	-	-	5.9	-	-	0.7	0.7
2C9	134.5	91.2	2.5	-	-	3.7	-	-	-	2.6
2C18	122.0	95.8	1.8	-	-	1.7	-	-	-	0.7
2C19	120.2	97.8	0.8	-	BQL	1.4	-	-	-	-
2D6	111.4	93.1	2.4	-	BQL	0.9	-	-	-	3.6
2E1	127.2	98.3	1.7	-	-	-	-	-	-	-
2J2	138.3	93.0	2.0	-	-	3.6	-	-	0.6	0.8
3A4	109.2	11.3	44.8	-	5.9	10.6	0.8	4.4	17.0	5.2
3A5	116.5	70.1	20.5	-	3.0	2.2	1.2	BQL	2.0	1.0
3A7	103.8	93.0	3.7	-	BQL	0.9	1.5	BQL	-	0.9
4A11	104.3	95.9	1.4	-	-	-	-	-	-	2.8
4F2	107.3	97.0	1.1	-	-	0.6	-	-	-	1.3
4F3A	103.6	98.2	1.1	-	-	-	-	-	-	0.6
4F3B	120.4	95.3	1.2	-	-	-	0.8	-	-	2.7
4F11	97.4	94.9	1.1	-	-	1.1	-	-	-	2.9

Test article: **BAY 2927088**

Table 15-1: Substrate Characteristics of BAY 2927088 towards CYP Isoforms

Location: 4.2.2.6.1
Report no.: PH-42662

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*In vitro*	Nuclide:	[^{14}C]
Material:	Recombinant CYP isoforms	Assay:	HPLC-LSC-HRMS/MS		
Compound:	[^{14}C]BAY 2927088	Incubation time:	1 h		

Human CYP isoform	**Recovery [%]**	**[^{14}C]BAY 2927088 [%]**	**M1 [%]**	**M2 [%]**	**M9 [%]**	**M12 [%]**	**M13 [%]**	**M14 [%]**	**Other [%]**	**Unknown [%]**
4F12	108.0	97.3	1.4	-	-	-	-	-	-	1.2
19A1	97.0	43.0	36.5	4.9	3.7	-	5.2	-	3.2	3.5

- = Not detected
BQL = below quantitation limit

Test article: **BAY 2927088**

Table 15-2: Substrate Characteristics of BAY 2927088 towards CYP Isoforms

Location: 4.2.2.6.1
Report no.: PH-42662

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*In vitro*
Material:	Hepatocytes	Assay:	HPLC-HRMS
Compound:	BAY 2927088	Nuclide:	-

Inhibitor (affected enzyme)		**$CL_{predicted}$ [L/h/kg]** Donor 1	Donor 2	Donor 3	Mean ± SD
w/o Inhibitor		1.67	1.93	6.68	3.42 ± 2.8
+ Azamulin	(CYP3A)	0.706	0.405	0.635	0.582 ± 0.16
+ 7-Hydroxyflavone	(CYP1A1)	1.28	1.79	6.16	3.07 ± 2.7
+ Aminobenzotriazole	(pan-CYP)	0.177	0.0867	0.184	0.149 ± 0.05
$f_{m,in\ vitro,CYP3A}$ [%]		57.6	79.0	90.5	75.7 ± 16.7
$f_{m,in\ vitro,CYP1A1}$ [%]		31.8	16.5	6.75	18.3 ± 12.6
$f_{m,in\ vitro,UGT}$ [%]		10.6	4.50	2.76	5.96 ± 4.1

Test article: BAY 2927088

Table 15-3: Cell Permeability of BAY 2927088 in Caco-2 Cells - *in vitro*

Location: 4.2.2.6.2
Report no.: B002815

Test system:	Human	Route:	*in vitro*
Material:	Caco-2 cells	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	LC-MS/MS

Test compound	Conc.	P_{app} A-B		P_{app} B-A		Efflux ratio	Recovery A-B	Recovery B-A
	[µM]	Mean [nm/s]	SD	Mean [nm/s]	SD	Mean	Mean [%]	Mean [%]
BAY 2927088	0.2	173	31.5	1112[a]	153	6.43	98.8	108
BAY 2927088	2	212	31.9	852	97.2	4.02	102	109
BAY 2927088	10	378	36.6	389[a]	18.4	1.03	105	106
Atenolol	10	6.21	0.391	11.1	0.829	1.78	101	105
Sulfasalazine	10	1.26	0.0907	367	49.7	291	93.1	106

Test compound	Conc.	Inhibitor	Inh. conc.	P_{app} A-B		P_{app} B-A		Efflux ratio	Recovery A-B	Recovery B-A
	[µM]		[µM]	Mean [nm/s]	SD	Mean [nm/s]	SD	Mean	Mean [%]	Mean [%]
BAY 2927088	2	-	-	226	27.1	724	98.1	3.20	99.3	109
BAY 2927088	2	PSC833	1	473	47.7	346	42.3	0.733	108	102
BAY 2927088	2	Ko143	1	287	55.1	624[a]	121	2.17	104	103
Atenolol	10		10	5.83	0.857	10.9	0.603	1.86	103	101
Sulfasalazine	10		10	1.56	0.146	273	15.8	176	97.1	100

a = n = 2

Test article: BAY 2927088

Table 15-4: *In vitro* studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the BCRP substrate characteristics

Location: 4.2.2.6.4
Report no.: PH-41973

Test system:	Human	Route:	*in vitro*		
Material:	MDCKII cells and MDCKII-BCRP cells	Nuclide:	-		
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	LC-MS/MS		

Cell Type	Test compound	Conc. [µM]	Inhibitor Ko143 [µM]	P_{app} A-B Mean [nm/s]	P_{app} A-B SD [nm/s]	P_{app} B-A Mean [nm/s]	P_{app} B-A SD [nm/s]	Efflux Ratio Mean	Efflux Ratio SD
MDCKII-BCRP	Topotecan	2	-	5.41[a]	0.894	134[a]	10.6	24.8	4.55
MDCKII-BCRP	Topotecan	2	1	22.5	4.23	20.4[a]	1.68	0.907	0.186
MDCKII-WT	Topotecan	2	-	16.7	0.834	52.6[a]	8.16	3.14	0.512
MDCKII-WT	Topotecan	2	1	17.5	0.526	49.8	5.21	2.84	0.309
MDCKII-BCRP		0.1	-	29.3	5.41	542[a]	84.2	18.5	4.47
MDCKII-BCRP		0.3	1	184[a]	21.6	183[a]	39.5	0.999	0.245
MDCKII-BCRP		0.3	-	28.3[a]	5.12	548[a]	140	19.4	6.07
MDCKII-BCRP		1	-	30.4[a]	4.53	452	85.1	14.9	3.58
MDCKII-BCRP		10	-	126	13.4	246	30.5	1.95	0.319
MDCKII-BCRP		50	-	340	70.3	186	37.9	0.547	0.159
MDCKII-WT		0.1	-	125[a]	11.4	250	50.2	2.00	0.442
MDCKII-WT		0.3	1	129[a]	19.0	252	51.8	1.95	0.493
MDCKII-WT		0.3	-	118[a]	24.7	250[a]	66.6	2.11	0.715
MDCKII-WT		1	-	117	14.4	264	14.8	2.26	0.306
MDCKII-WT		10	-	181	27.2	229[a]	15.2	1.26	0.207
MDCKII-WT		50	-	286[a]	17.2	177[a]	19.8	0.619	0.0786

a = n = 2

Test article: BAY 2927088

Table 15-5: *In vitro* studies in L-MDR1 cells to evaluate the P-gp substrate characteristics

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: PH-41974

Test system:	Human	Route:	*in vitro*
Material:	L-MDR1 cells / LLC-PK1 cells	Nuclide:	-
Test compound:	BAY 2927088	Assay:	LC-MS/MS

Cell Type	Test compound	Conc. [µM]	Inhibitor Ivermectin [µM]	P_{app} A-B Mean [nm/s]	P_{app} A-B SD [nm/s]	P_{app} B-A Mean [nm/s]	P_{app} B-A SD [nm/s]	Efflux Ratio Mean	Efflux Ratio SD
L-MDR1	Dipyridamole	2	-	10.9	1.42	661	71.9	60.6	10.3
L-MDR1	Dipyridamole	2	5	112	8.99	388	32.6	3.46	0.402
LLC-PK1	Dipyridamole	2	-	115	12.3	249	23.5	2.18	0.311
LLC-PK1	Dipyridamole	2	5	199	18.4	196	24.5	0.985	0.153
L-MDR1		0.1	-	14.4[a]	1.11	524[a]	87.9	36.4	6.73
L-MDR1		0.3	5	102	15.9	346[a]	39.9	3.39	0.657
L-MDR1		0.3	-	25.4	4.93	583[a]	58.0	22.9	4.99
L-MDR1		1	-	31.2[a]	0.607	548	81.5	17.5	2.63
L-MDR1		10	-	45.7	5.09	404	44.0	8.85	1.38
L-MDR1		50	-	167	25.3	148	8.54	0.884	0.143
LLC-PK1		0.1	-	40.7[a]	3.53	499	59.3	12.3	1.80
LLC-PK1		0.3	5	91.3	19.3	363[a]	71.3	3.97	1.15
LLC-PK1		0.3	-	48.7	8.80	542[a]	29.1	11.1	2.10
LLC-PK1		1	-	77.8	12.9	347	42.6	4.46	0.921
LLC-PK1		10	-	221	30.7	158	17.7	0.714	0.127
LLC-PK1		50	-	200	25.8	106	16.3	0.527	0.106

a = n = 2

Test article: BAY 2927088

Table 15-6: *In vitro* studies to evaluate substrate characteristics towards human uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3

Location: 4.2.2.6.5
Report no.: B002465

Species / strain: Human Route: *in vitro*
Material: OATP1B1, OATP1B3 transfected cells, vector-HEK cells
Test compound: BAY 2927088 Assay: LC-MS/MS

BAY 2927088 [µM]	Rifamycin [µM]	Time [min]	Vector-HEK Transport rate [pmol/mg/min]		hOATP Transport rate [pmol/mg/min]		Net uptake [pmol/mg/min]		Uptake ratio	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
OATP1B1										
0.2	30	2	6.73	0.370	6.92	0.0320	0.189	0.371	1.03	0.0568
0.05	-	2	1.73	0.120	1.82	0.0365	0.0835	0.125	1.05	0.0755
0.2	-	2	5.75	0.241	6.71	0.614	0.963	0.659	1.17	0.117
2	-	2	46.6	1.03	56.3	3.24	9.77	3.40	1.21	0.0746
20	-	2	468	70.7	579	38.9	111	80.7	1.24	0.204
Pravastatin 5µM	0	0.5	0.185[b]	0.0184	18.3	0.751	18.1	0.751	99.0	10.6
Pravastatin 5µM	30	0.5	0.178[a,b]	0.0709	1.52	0.0864	1.34	0.112	8.52	3.43
OATP1B3										
0.2	30	2	15.7	1.11	16.0	2.90	0.247	3.10	1.02	0.197
0.05	-	2	4.64[a]	0.0508	3.80[a]	0.655	-0.840	0.657	0.819	0.141
0.2	-	2	12.6	1.78	16.4	1.68	3.80	2.44	1.30	0.226
2	-	2	111	21.2	174	22.9	62.2	31.2	1.56	0.361
20	-	2	728	91.3	841	29.1	113	95.8	1.16	0.150
Pravastatin 5µM	0	0.5	1.20[a]	0.229	52.8	7.47	51.6	7.48	44.0	10.4
Pravastatin 5µM	30	0.5	1.15	0.132	1.88[a]	0.0244	0.721	0.134	1.62	0.186

a = mean of two values (n = 2)
b = Pravastatin concentrations in HEK control cells were <LOQ

Test article: BAY 2927088

Table 15-7: Inhibition of human P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, MRP2- and BSEP-mediated transport by BAY 2927088

Test system:	Inhibition potential on transporter proteins
Material:	Cell lines, membrane vesicles
Test compound:	BAY 2927088
Assay:	LC-MS/MS, LSC

Transporter	Cell lines	Probe substrate	BAY 2927088 IC_{50} [µM]	% Inhibition at highest concentration tested	Inhibitor [a]	Report no.[b]
P-gp	L-MDR1	Dipyridamole (2 µM)	5.29	98.6	Yes	PH-41974
P-gp	L-MDR1	Digoxin (20 µM)	3.06	94.0	Yes	PH-41974
P-gp	Membrane Vesicles	[^{3}H]NMQ (1 µM)	5.22	96.2	Yes	B002788
BCRP	MDCKII-BCRP	Topotecan (2 µM)	1.51	96.3	Yes	PH-41973
BCRP	MDCKII-BCRP	Fluvastatin (2 µM)	1.01	95.8	Yes	PH-41973
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	Pravastatin (5 µM)	2.96	93.8	Yes	B002465
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	Pravastatin (5 µM)	4.31	94.0	Yes	B002465
OCT1	HEK293-OCT1	MPP^+ (5 µM)	12.4	61.0	Yes	B003497
OAT1	HEK293-OAT1	PAH (10 µM)	7.70	76.9	Yes	B003497
OAT3	HEK293-OAT3	Furosemide (5 µM)	2.81	90.5	Yes	B003497
OCT2	HEK293-OCT2	MPP^+ (5 µM)	>25	0.00	No	B003497
MATE1	HEK293-MATE1	Metformin (50 µM)	0.463	96.5	Yes	B003497
MATE2K	HEK293-MATE2K	Metformin (50 µM)	0.305	95.6	Yes	B003497
MRP2	Membrane Vesicles	Estradiol 17β-glucuronide (50 µM)	>45	0.00	No	B003497
BSEP	Membrane Vesicles	[^{3}H]TCA (0.2 µM)	6.71	98.9	Yes	B002818

a.= An assessment of DDI risk between BAY 2927088 and co-administered substrates of these transporters, based on the 2020 FDA and 2013 EMA guidelines, is provided in Table 15-8.

b = all reports are in 4.2.2.6

Test article: BAY 2927088

Table 15-8: Inhibition of human P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, MRP2- and BSEP-mediated transport by BAY 2927088. Assessment of risk for in vivo DDI's between BAY 2927088 and co-administered substrates of various transporters, based on the ICH M12 guidance (2024)

Test system:	Inhibition potential on transporter proteins
Material:	Cell lines, membrane vesicles
Test compound:	BAY 2927088
Assay:	LC-MS/MS, LSC

Transporter	$I_{max,u}$ [µM]	$I_{in,max,u}$ [µM]	I_{gut} [µM]	IC_{50} [µM]	[I]/IC_{50}	Threshold cutoff for potential DDI	Report no.[a]
P-gp	0.085	-	-	3.06	0.03	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	PH-41974
BCRP	0.085	-	-	1.01	0.08	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	PH-41973
OATP1B1	-	0.120	-	2.96	0.04	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B002465
OATP1B3	-	0.120	-	4.31	0.03	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B002465
OCT1	-	0.120	-	12.4	0.01	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OAT1	0.085	-	-	7.70	0.01	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OAT3	0.085	-	-	2.81	0.03	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OCT2	0.085	-	-	>25	<0.003	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
MATE1	0.085	-	-	0.463	0.18	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
MATE2K	0.085	-	-	0.305	0.28	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
MRP2	0.085	-	-	>45	<0.002	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
BSEP	0.085	-	-	6.71	0.01	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B002818
Intestinal							
P-gp	-	-	165	3.06	53.9	[I]/IC_{50} ≥ 10	PH-41974
BCRP	-	-	165	1.01	163	[I]/IC_{50} ≥ 10	PH-41973

a = All reports are in 4.2.2.6

Additional information:
Calculated molecular weight of substance = 484.9 g/mol.
$I_{in,max,u}$ = unbound maximum plasma concentration in humans treated with 20 mg (BID) BAY 2927088, calculated with a total maximum plasma concentration (I_{max}) in human plasma of 1.802 µM (874 µg/L) and a fraction unbound of 0.0471. I_{max} was derived from the pharmacokinetic parameter analysis of patients (n=335) treated with BAY 2927088 in clinical study 21607 (5.3.3.5.1 B003829).
I_{gut} = theoretical maximum gastrointestinal drug concentration, calculated as the highest clinical dose on a molar basis in a volume of 250 mL.

Test article: BAY 2927088

Table 15-9: Inhibition of human P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, MRP2- and BSEP-mediated transport by BAY 3306572 (M1 of BAY 2927088)

Test system: Inhibition potential on transporter proteins
Material: Cell lines, membrane vesicles
Test compound: BAY 3306572
Assay: LC-MS/MS, LSC

Transporter	Cell lines	Probe substrate	BAY 3306572 IC_{50} [µM]	% Inhibition at highest concentration tested	Inhibitor [a]	Report no.[b]
P-gp	Membrane Vesicles	[^{3}H]NMQ (1 µM)	3.48	93.5	Yes	B002788
BCRP	Membrane Vesicles	[^{3}H]Rosuvastatin (0.1 µM)	0.123	99.5	Yes	B003613
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	Atorvastatin (0.15 µM)	1.44	77.4	Yes	B003497
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	Atorvastatin (0.15 µM)	1.14	81.8	Yes	B003497
OCT1	HEK293-OCT1	MPP^+ (5 µM)	>10	35.4	No	B003497
OAT1	HEK293-OAT1	PAH (10 µM)	>10	10.8	No	B003497
OAT3	HEK293-OAT3	Furosemide (5 µM)	2.93	83.5	Yes	B003497
OCT2	HEK293-OCT2	MPP^+ (5 µM)	>10	0.00	No	B003497
MATE1	HEK293-MATE1	Metformin (50 µM)	0.120	97.1	Yes	B003497
MATE2K	HEK293-MATE2K	Metformin (50 µM)	0.321	90.2	Yes	B003497
MRP2	Membrane Vesicles	Estradiol 17β-glucuronide (50 µM)	>20	0.00	No	B003497
BSEP	Membrane Vesicles	[^{3}H]TCA (0.2 µM)	4.58	99.5	Yes	B002824

a.= An assessment of DDI risk between BAY 3306572 and co-administered substrates of these transporters, based on the 2024 ICH M12 guidance document, is provided in Table 15-10.
b = all reports are in 4.2.2.6

Test article: **BAY 2927088**

Table 15-10 Inhibition of human P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, MRP2- and BSEP-mediated transport by BAY 3306572. Assessment of risk for in vivo DDI's between BAY 3306572 and co-administered substrates of various transporters, based on the ICH M12 guideline (2024)

Test system:	Inhibition potential on transporter proteins
Material:	Cell lines, membrane vesicles
Test compound:	BAY 3306572
Assay:	LC-MS/MS, LSC

Transporter	$I_{max,u}$ [µM]	IC_{50} [µM]	[I]/IC_{50}	Threshold cutoff for potential DDI	Report no.[a]
			Systemic		
P-gp	0.012	3.48	0.003	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B002788
BCRP	0.012	0.123	0.098	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003613
OATP1B1	0.012	1.44	0.008	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OATP1B3	0.012	1.14	0.011	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OCT1	0.012	>10	<0.001	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OAT1	0.012	>10	<0.001	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OAT3	0.012	2.93	0.004	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
OCT2	0.012	>10	<0.001	[I]/IC_{50} ≥ 0.1	B003497
MATE1	0.012	0.120	0.100	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
MATE2K	0.012	0.321	0.038	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
MRP2	0.012	>20	<0.0006	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B003497
BSEP	0.012	4.58	0.003	[I]/IC_{50} ≥ 0.02	B002824

a = All reports are in 4.2.2.6

Additional information:

Calculated molecular weight of Substance = 482.9 g/mol.

Imax,unbound = estimated unbound maximum plasma concentration. Calculated from total maximum plasma concentration (I_{max}) of 0.651 µM (314.22 µg/L) and with fraction unbound (f_u) = 0.0185. Exposure data derived by the highest geometric mean value based on measurement of sparse sampling data of patients treated with 20 mg BID BAY 2927088 in clinical study 21607 described in report (5.3.3.5.1 B003829).

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

その他の薬物動態試験は実施していない。