2.6.6　毒性試験の概要文の目次

2.6.6.1　まとめ..... 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験..... 8
2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）..... 8
2.6.6.3.1　げっ歯類を用いた反復投与毒性試験..... 8
2.6.6.3.1.1　雌ラット2週間反復強制経口投与探索的用量設定試験-1..... 8
2.6.6.3.1.2　雌ラット2週間反復強制経口投与用量設定試験-2..... 11
2.6.6.3.1.3　雌雄ラット4週間反復強制経口投与毒性及び2週間回復性試験..... 12
2.6.6.3.1.4　雌雄ラット13週間反復強制経口投与毒性及び4週間回復性試験..... 15
2.6.6.3.2　非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験..... 17
2.6.6.3.2.1　イヌ2週間反復強制投与探索的用量設定試験..... 17
2.6.6.3.2.2　雌雄サル2週間反復強制経口投与用量設定試験..... 19
2.6.6.3.2.3　雌雄サル用量漸増4日間及び反復7日間経口投与による探索的用量設定試験..... 22
2.6.6.3.2.4　雌雄サル4週間反復強制経口投与毒性及び2週間回復性試験..... 24
2.6.6.3.2.5　雌雄サル13週間反復強制経口投与毒性試験..... 27
2.6.6.4　遺伝毒性試験..... 30
2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験..... 30
2.6.6.4.2　哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験..... 30
2.6.6.4.3　哺乳類造血細胞を用いた *in vivo* 小核試験..... 31
2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）..... 31
2.6.6.6　生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）..... 32
2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験..... 32
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験..... 32
2.6.6.6.2.1　ラット胚・胎児発生に関する予備的試験..... 32
2.6.6.6.2.2　ラット胚・胎児発生に関する試験..... 34
2.6.6.6.2.3　非妊娠ウサギ3又は7日間反復強制投与による用量設定試験..... 35
2.6.6.6.2.4　非妊娠ウサギ用量漸増強制経口投与毒性及びTK試験..... 37
2.6.6.6.2.5　非妊娠ウサギ強制経口及び静脈内投与による最大耐量検討試験..... 38
2.6.6.6.2.6　ReproTracker アッセイ..... 41
2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験..... 41

2.6.6.7　局所刺激性試験..... 42
2.6.6.8　その他の毒性試験..... 42
2.6.6.8.1　抗原性..... 42
2.6.6.8.2　免疫原性..... 42
2.6.6.8.3　作用機序に関する試験..... 42
2.6.6.8.4　依存性..... 42
2.6.6.8.5　代謝物に関する試験..... 42
2.6.6.8.6　不純物に関する安全性評価..... 42
2.6.6.8.7　光毒性試験..... 43
2.6.6.9　考察及び結論..... 44
2.6.6.10　図表..... 50
引用文献一覧..... 50

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

セバベルチニブ（以下、BAY 2927088 と表記する）は、経口投与可能なヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）及び上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼに対する可逆的阻害剤である。BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子エクソン 20 挿入（ex20ins）変異及び点突然変異を有する HER2、並びに *EGFR* ex20ins 変異及び古典的活性化変異〔*EGFR* 遺伝子エクソン 19 欠失（ex19del）及び *EGFR* L858R 変異〕を有する EGFR に対して強い阻害作用を有する。BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する治療薬として開発中である。

BAY 2927088 の毒性試験は ICH S9 及び ICH M3（R2）ガイドラインに従って実施した。BAY 2927088 反復投与後の標的臓器、所見の可逆性及び曝露反応関係を明らかにするため、13 週間までの反復投与毒性試験を実施した。臨床適用方法に準じて、毒性試験においても 1 日 1 回反復強制経口投与した。ラット、イヌ及びサルを用いた探索的試験の結果、イヌは必要な全身曝露量に到達せず、薬物動態プロファイルから毒性試験に用いる適切な動物種とみなさなかった。したがって、主要な 4 及び 13 週間反復投与毒性試験ではげっ歯類としてラットを、非げっ歯類としてカニクイザルを使用した。これらの動物種は低分子医薬品の毒性試験において一般的に使用される適切な動物種である。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験に加えて、ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験及び ICH S2（R1）ガイドラインの標準バッテリー *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。また、BAY 2927088 は紫外光範囲で光吸収を示したことから、ICH S10 ガイドラインに従った *in vitro* 光毒性試験（3T3 NRU test）を実施した。更に、ヒト多能性幹細胞を用いた *in vitro* アッセイ（ReproTracker）を実施して生殖・発生毒性試験を補足した。

主要な試験は OECD Mutual Acceptance of Data Agreement の加盟国であるドイツ、フランス又は英国の GLP 認定試験施設において、OECD の「GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）の原則」に準拠して実施した。

GLP 適用の有無を含めた毒性試験一覧表を表 2.6.6.1- 1 及び 2.6.7.1 に、トキシコキネティクス（TK）試験一覧を 2.6.7.2 に示す。

主要な *in vivo* 毒性試験における各種動物及び試験毎の投与量における全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）と臨床推奨用量（1 回 20mg を 1 日 2 回経口）反復投与患者における全身曝露量との比（MoE: multiples of exposure）を 2.6.7.3 及び表 2.6.6.9- 1 に示す。

また、主要な毒性試験で使用した原薬ロット一覧を 2.6.7.4 に示す。

表 2.6.6.1- 1 毒性試験一覧表

Type of Study	Species, Strain	Method of admin.	Doses or Concentration	GLP	Location in CTD (Report No.)
Repeat-dose toxicity					
2-Week, TK	Rat (F), Wistar	oral by gavage	0, 5, 15, 30 mg/kg	No	4.2.3.2.1 (PH-41998)
2-Week, TK	Rat (F), Wistar	oral by gavage	0, 3, 9 mg/kg	No	4.2.3.2.2 (PH-42004)
4-Week + 2-week recovery, TK	Rat (M/F), Wistar	oral by gavage	0, 5, 10, 15 mg/kg	Yes	4.2.3.2.3 (PH-42111)
13-Week + 4-week recovery, TK	Rat (M/F), Wistar	oral by gavage	0, 2.5, 5, 10 mg/kg	Yes	4.2.3.2.4 (B002293)
2-Week, TK	Dog (M/F), Beagle	oral by gavage	2, 4, 10 mg/kg	No	4.2.3.2.5 (PH-42007)
2-Week, TK	Monkey (M/F), Cynomolgus	oral by gavage	0, 4, 10, 20 mg/kg	No	4.2.3.2.6 (R-13694)
Dose-escalation (4 days), fixed dose (7 days), TK	Monkey (M/F), Cynomolgus	oral by gavage	10, 20 mg/kg x4, 15 mg/kg x7	No	4.2.3.2.7 (R-13920)
4-Week+ 2-week recovery, TK	Monkey (M/F), Cynomolgus	oral by gavage	0, 3, 6, 10/8[b] mg/kg	Yes	4.2.3.2.8 (R-13937)
13-Week, TK	Monkey (M/F), Cynomolgus	oral by gavage	0, 2.5, 5 mg/kg	Yes	4.2.3.2.9 (B002504)
Genotoxicity					
Ames test	Salmonella strains	*in vitro*	up to 5000 µg/plate	Yes	4.2.3.3.1.1 (PH-42093)
Micronucleus test	Chinese hamster V79 cells	*in vitro*	up to 360 µg/mL	Yes	4.2.3.3.1.2 (PH-42091)
Micronucleus test[a]	Rat (M/F), Wistar	oral by gavage	0, 5, 10, 15 mg/kg	Yes	4.2.3.3.2.1 (PH-42111)
Reproductive Toxicity					
pEFD, GD 6-17, TK	Rat (F), Wistar	oral by gavage	0, 3, 7, 11 mg/kg	Yes	4.2.3.5.2.1 (B003097)
EFD, GD 6-17, TK	Rat (F), Wistar	oral by gavage	0, 1.5, 3, 6 mg/kg	Yes	4.2.3.5.2.2 (B003632)
DRF, 3 or 7 dosing, TK	Rabbit, NZW, non-pregnant	oral by gavage	7.5 mg/kg (PEG400) x3, 2.5, 7.5, 15, 30 mg/kg x7	No	4.2.3.5.2.3 (B003161)
Escalation single-dose, TK	Rabbit, NZW, non-pregnant	oral by gavage	25 (day 1), 50 (day 3), 100 (day 5) mg/kg	No	4.2.3.5.2.4 (B003614)
MTD, TK	Rabbit, NZW, non-pregnant	oral by gavage, i.v. infusion	4, 8, 12 mg/kg (OD x3), 5, 15, 30 mg/kg (BID x3 + OD x1)	No	4.2.3.5.2.5 (B003840)
ReproTracker	hiPSCs[c]	*In vitro*	0.2 - 3.9 µM	No	4.2.3.5.2.6 (B003477)
Other studies					
Phototoxicity *in vitro*	Mouse, Balb/c fibroblast-3T3.A31 cells	*In vitro*	0.39 - 50 µg/mL	Yes	4.2.3.7.7.1 (PH-41909)

a: incorporated into 4-Week toxicity study in rats,
b: dose was reduced for high dose males to 8 mg/kg on Day 11,
c: human induced pluripotent stem cells,
M: male, F: female, TK: Toxicokinetics, pEFD: preliminary embryo-fetal development, GD: gestation day, DRF: dose range finding, MTD: maximum tolerated dose, OD: once daily dosing, BID: twice daily dosing, NZW: New Zealand White, admin.: administration

個々の試験成績を以下に要約する（重要な試験に下線を引いた）。

単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。安全性薬理試験及び短期反復投与毒性試験より、単回投与毒性を評価した。その結果、BAY 2927088 単回経口投与時の概略の致死量は Wistar 系雌ラットで 45mg/kg 超、雌雄カニクイザルで 20mg/kg 超と推定された。

反復投与毒性試験

ラット反復投与毒性試験

反復投与試験はいずれも Wistar 系ラットを用い、溶媒（対照群）又は BAY 2927088 を 1 日 1 回強制経口投与した。主要な 4 週間試験のデザインは、雌ラットを用いた 2 つの探索的反復投与試験の結果に基づいた。

最初の 14 日間探索的用量設定試験（PH-41998）では、各群 6 例の雌ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒対照）、5、15 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復強制経口投与した。高用量 30mg/kg は明らかに最大耐量を超え、すべての動物が非特異的一般症状、下痢及び重度の体重減少を呈して試験 6 日目に切迫殺した。この群では臨床病理学的検査の結果が得られなかった。低用量 5mg/kg から、大腸及び胸腺における炎症を伴う萎縮／変性を特徴とする組織所見が認められた。眼球には 5mg/kg 以上でほとんどが両側性の角膜上皮萎縮又は変性が観察された。15mg/kg 以上では病理組織学的所見としてほとんどの器官／組織の上皮に変性及び炎症所見が認められ、動物は忍容性不良の一般症状、血液学的検査及び血液生化学的検査値の変化が認められた。高用量 30mg/kg 群で特記すべき追加所見として、骨髄の萎縮及び造血細胞の増加が認められた。

次の 14 日間反復投与用量設定試験（PH-42004）では、各群 6 例の雌ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒対照）、3 及び 9mg/kg を、1 日 1 回 14 日間反復強制経口投与した。体重増加量及び摂餌量のわずかな減少、好中球数の増加がみられたものの、いずれの投与群にも明確な毒性所見は認められなかった。

主要な 4 週間反復投与試験（PH-42111）では、各群雌雄各 10 例のラットに、BAY 2927088 の 0（溶媒対照）、5、10 及び 15mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した。回復性及び TK 評価のために追加動物を各々割り付けた。BAY 2927088 の 4 週間反復経口投与は、一般症状、臨床検査値の変化、上皮及び粘膜組織における変性及び炎症を特徴とする毒性所見を誘発した。最低用量 5mg/kg から認められた形態学的変化は、低分子の上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に典型的な反応であった。15mg/kg の投与は雌動物で特に強い毒性を誘発し、雌の高用量群は早期に切迫殺した。2 週間の休薬期間終了時には、投与期間終了時に認められた組織変化を含む毒性所見のほとんどは消失し、完全又はほぼ完全に回復した。TK 評価の結果、毒性変化の程度及び発現頻度の雌雄差と一致して、雄動物に比して雌動物の曝露量が著しく高かった。STD10 は、雄ラットにおいて 15mg/kg/日を超え、雌動物においては 10mg/kg/日であった。

13 週間反復投与試験（B002293）では、各群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに、BAY 2927088 の 0（溶媒対照）、2.5、5 及び 10mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復強制経口投与した。回復性及び TK 評価のために追加動物を割り付けた。BAY 2927088 の 13 週間反復経口投与は、雄動物において 5mg/kg 以上で完全に可逆的な表皮変性所見を誘発した。体重は雄では最高用量の 10mg/kg まで、雌では 2.5mg/kg までは対照群と同等であった。雌の 5mg/kg 以上の群では投与期間中に体重増加量の減少がみられたが、回復群を設けた 10mg/kg 群では、4 週間の休薬期間中に完全に回復した。TK 評価の結果、曝露量には顕著な雌雄差が認められ、投与初日及び 79 日目の BAY 2927088 曝露量は、雄動物に比して雌動物で明らかに高かった。STD10 は 10mg/kg/日を超えると考えられた。

サル反復投与毒性試験

いずれもカニクイザルを用い、溶媒（対照群）又はBAY 2927088を1日1回反復強制経口投与した。主要な4週間試験のデザインは、少数の動物を用いた2つの探索的反復投与試験及び焦点を絞った試験の結果に基づいて設定した。

最初の探索的反復投与試験（R-13694)では、各群雌雄各1例のサルにBAY 2927088の0（溶媒対照）、4、10及び20mg/kgを1日1回14日間反復強制経口投与した。被験物質には非微粉砕Batchを用いた。定常状態におけるBAY 2927088の曝露量（AUC及びC_{max}）は雄動物において雌動物に比して顕著に高かった。20mg/kg/日まで用量制限毒性は認められなかった。全ての被験薬投与群で主に便の柔らかさの変化を特徴とする消化管の肉眼的異常所見が認められた。

次の探索的反復投与試験（R-13920）では、各群雌雄各1例のサルにBAY 2927088の10及び20mg/kgを1日1回4日間反復強制経口投与して用量増加前に3日間の休薬期間を設けた（第1相）。この用量漸増投与の結果に基づき、別の雌雄各1例の群には15mg/kgを7日間反復強制経口投与した（第2相）。AUC及びC_{max}に基づくBAY 2927088の曝露量は、15mg/kg群では雌動物において雄動物よりもわずかに高かった。初回投与後と7日間反復投与後の曝露量比較から蓄積性は認められなかった。第1相の10+20mg/kgには、最終投与1日後に雌動物の早期死亡がみられた。病理組織学的検査において、腎臓、消化管及び骨髄に異常所見が認められた。特記すべき所見として、15mg/kg群に強い下痢、脱水及び顕著な体重減少が観察された。第2相の15mg/kg群には、消化管粘膜の組織病理学的変化に加えて、血管周囲の好中球浸潤に関連した膀胱及び直腸の漿膜出血がみられた。

主要な4週間反復投与試験（R-13937）では、各群雌雄各3例のサルにBAY 2927088の0（溶媒対照）、3、6及び10mg/kgを最長28日間にわたり1日1回反復強制経口投与した。更に、雌雄各2例ずつを対照群及びBAY 2927088高用量群に割り付けて同様に4週間反復投与し、2週間の休薬期間終了後に計画殺して回復性を評価した。雄の高用量10mg/kg群では、重度の体重減少がみられたことから、試験11日目より投与量を8mg/kgに減量するとともに、この群の全動物を試験18日目に切迫殺した。定常状態におけるBAY 2927088のAUC及びC_{max}に基づく曝露量は、雄動物では雌動物に比して3mg/kg群でわずかに高く、6mg/kg群で顕著に高く、最高用量10/8mg/kg群では雌雄で同程度であった。検討した用量範囲内においてBAY 2927088の曝露量は用量比を上回る顕著な増加を示した。注目すべき所見として、全用量群で重度の下痢及び顕著な体重減少が認められた。投与期間終了時まで生存した計画殺動物において、剖検及び器官重量に毒性所見はみられなかったが、雄の高用量10/8mg/kg群においては病理組織学的所見として、胃及び回腸に炎症所見が認められた。また、10/8mg/kg群の雄全例で胸腺の軽微なびまん性萎縮（胸腺重量の低値を伴う)が認められ、ストレス及び/又は一般状態不良に続発したものと判断した。2週間の休薬期間終了後には最高用量10mg/kgを反復投与した雌動物を含めて、器官重量及び病理学的異常所見は認められなかった。以上より、BAY 2927088の3、6及び10mg/kgを4週間反復強制経口投与したところ、下痢及び体重減少を伴う消化器系に対する毒性所見が認められた。HNSTDは6mg/kg/日であった。

13週間反復投与試験（B002504）では、各群雌雄各3例（対照及び低用量群）又は4例（高用量群）のサルにBAY 2927088の0（溶媒対照）、2.5及び5mg/kgを13週間反復強制経口投与した。その結果、2.5mg/kg以上から一般症状が発現し、被験薬投与に最も関連したものは、便の柔らかさの変化であった。BAY 2927088反復投与により、消化管に種々の程度で炎症性病変が発生した結果、脂肪組織の萎縮及び有意な体重減少が惹起された。最高用量5mg/kg群では雌雄動物で胸腺萎縮及び雌動物で肝臓中の脂肪蓄積増加もみられた。当該最高用量群の少数例（雌雄各1例）では下痢に伴って重度の体重減少を呈したことから早期切迫殺に至った。HNSTDは2.5mg/kg/日であった。

遺伝毒性

BAY 2927088 が点突然変異又は小核を誘発する可能性を検討するため、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（PH-42093）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験（PH-42091）及びラット 4 週間反復投与試験で採取した末梢血を用いた小核試験（PH-42111）を実施した。これら *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果、BAY 2927088 に変異原性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

生殖発生毒性

ラットを用いた GLP 適用下での胚・胎児発生に関する予備的な試験（B003097)では、各群 9 例の妊娠雌ラットに BAY 2927088 の 0（媒体）、3、7 及び 11mg/kg を妊娠 6～17 日目まで反復強制経口投与した。その結果、最高用量 11mg/kg 群では 3 例の死亡がみられたほか、すべての用量群で被験薬投与に関連した影響が認められた。7 又は 11mg/kg 群では、被験薬投与に関連した体重及び摂餌量の減少、下痢などの消化管症状及び胎児体重の低値が認められ、MTD を超えた過剰な用量と考えられたが、胎児に被験薬投与に関連した奇形又は変異は認められなかった。3mg/kg 群における被験薬投与に関連した影響は、母動物における初期の体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少と胎児における毒性と判断できないボーダーライン的な体重低値がみられたが、毒性所見ではないと考えられた。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対して、また、胎児に対して、いずれも 3mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた主要な胚・胎児発生に関する試験（B003632）では、各群 20 例の妊娠雌ラットに BAY 2927088 の 0（媒体）、1.5、3 及び 6mg/kg を妊娠 6～17 日まで反復強制経口投与した。その結果、1.5 及び 3mg/kg 群の被験薬投与に関連した影響は母動物における体重増加量及び摂餌量のわずかな減少に限られた。帝王切開予定の妊娠 21 日目には対照群と比較して絶対体重がわずかに低かったものの、母動物の一般状態や胎児の発達に悪影響を及ぼすことはなかった。一方、6mg/kg の最高用量は毒性発現量と考えられ、母動物に毒性徴候（水様便などの一般症状及び持続的体重減少）が認められた。6mg/kg 群では、胎児体重（雌雄合算）の軽度な減少に加えて、子宮及び胎盤重量の軽度な減少もみられたが、胎児の外表、内臓及び骨格検査において毒性所見は認められなかった。無毒性量は先の予備的試験と同じく、母動物の一般毒性及び生殖能に対して、また、胎児に対して、いずれも 3mg/kg/日と推定された。

ウサギは複数の予備検討において十分な全身曝露量が得られなかったことから、胚・胎児発生を評価することができなかったため、ヒト多能性幹細胞（hiPSCs）を用いた ReproTracker アッセイ（B003477）を実施したところ、BAY 2927088 の曝露により明らかな生殖発生毒性を有することが示された。

局所刺激性

BAY 2927088 による独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、ラット及びサルを用いた 13 週間までの反復強制投与毒性試験の胃腸管を評価したところ、局所刺激性所見は認められなかった。

その他の毒性試験

BAY 2927088 は紫外光範囲で光吸収を示し、モル吸光係数（MEC）が閾値 1000Lmol^{-1}cm^{-1} を上回ったことから、ICH S10 ガイドラインに従った *in vitro* 光毒性試験（PH-41909）を実施した。その結果、光毒性は認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

参照項目：4.2.1.3.5　PH-42756
4.2.1.3.6　PH-42619
4.2.3.2.6　R-13694（参）

BAY 2927088 についての 独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。

雌ラットへの単回経口投与による安全性薬理試験及び雌雄カニクイザルを用いた短期反復投与試験から、単回投与毒性を評価した。

ラットの呼吸器系機能に及ぼす影響（2.6.2.4.2.2）及びラットの中枢神経系機能に及ぼす影響（2.6.2.4.2.4）に関する安全性薬理試験において、各群 8 又は 6 例の雌性 Wistar 系ラットに BAY 2927088 を最大 45mg/kg まで単回経口投与したところ、呼吸器系への影響は認められず、立ち直り回数の増加はみられたものの、重度な一般症状発現は認められなかった。したがって、雌ラット単回経口投与時の概略の致死量は 45mg/kg 超と推定された。

各群雌雄各 1 例のカニクイザルに BAY 2927088 の 0（エタノール／Kolliphor HS15／水:10/40/50 v/v/v）、4、10 及び 20mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した試験（2.6.6.3.2.22.6.6.3.2.2）において、20mg/kg 群雄動物は投与 2 日目から 10 日目までに軽度～重度の下痢を呈し、7～10 日目に軽度な体重減少を示し、10 日目の眼科学的検査前の麻酔後に重度の振戦、軽度の流涎、異常な呼吸数減少及び深呼吸を示し横臥位を呈して死亡した（麻酔に対する予期せぬ重度反応が示唆）。20mg/kg 群雌動物、10 及び 4mg/kg 群雌雄動物における体重及び体重増加量に被験薬投与に関連した影響は認められなかった（その他の所見は 2.6.6.3.2.2 参照）。この試験結果から、雌雄サルへ単回経口投与時の概略の致死量は雌雄共に 20mg/kg 超と推定された。

なお、以下の反復投与毒性試験において、BAY 2927088 初回投与後 24 時間までに一般状態の異常は認められなかった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1　げっ歯類を用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　雌ラット 2 週間反復強制経口投与探索的用量設定試験-1

参照項目：4.2.3.2.1　PH-41998（参）

各群 6 例の雌性 Wistar 系ラットに BAY 2927088 の 0（媒体：エタノール／Kolliphor HS15／注射用蒸留水:10/40/50 v/v/v）、5、15 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した。投与量はマウスを用いたいくつかの探索的薬理試験及びラットに 50mg/kg の高用量を投与した探索的 TK 試験を参考に設定した。

試験成績の要約を表 2.6.6.3- 1 及び 2.6.7.6.1.1 に、TK 結果の要約を表 2.6.6.3- 2 に示す。

15mg/kg 以上の群に重度な一般症状（跳躍歩行、円背位、軟便及び立毛）が発現し、30mg/kg 群では投与翌日から重度の体重減少を呈したため、試験 6 日目に全例をるいそう状態で切迫殺した。15mg/kg 群では摂餌量が減少し、対照群に比較した場合の摂餌量及び体重増加量の減少により試験 12 日目には平均体重が有意に減少し（対照群比-12%）、6 例中 3 例では体重差が大きく、12 日目以降の被験薬投与を中止した。また、2 週目の摂水量が主として 6 例中 2 例に起因して減

少した。5mg/kg群では一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量及び摂水量に被験薬投与の影響は認められなかった。

15mg/kg 群では 2 例の低値に起因して赤血球数及びヘモグロビン量の減少傾向がみられた。これら 2 例で異染色性（他の 1 例でも観察された）、大小不同赤血球及び大赤血球がみられた。同じく 15mg/kg 群では白血球数及び好中球数の増加がみられたが、3 例の高値に起因していた。また、血清クレアチニン及び蛋白（アルブミン）の軽度な減少、ナトリウム及びカリウムの軽度増加がみられた。末梢血中の酵素活性に被験薬投与に関連した影響は認められなかったが、15mg/kg群では肝組織中酵素ECOD及びGLU-T活性の減少がみられた。これは全身状態の悪化に関連したものと考えられた。

15mg/kg群では胸腺の絶対及び相対重量の減少がみられた（20日目以降の投与を中止した3例に起因）。剖検では30mg/kg群全例と15mg/kg群1例にるいそうが観察された。また、主として30mg/kg 群に小腸内容に液状便（0/0/0/6）及び盲腸内に水溶物（0/0/1/6）がみられた（0/5/15/30mg/kg各群動物数）。

病理組織学的検査結果に基づく BAY 2927088 の主な標的は、消化管（食道、胃、小腸及び大腸）、皮膚、眼球（角膜）、乳腺及び腟の上皮／粘膜であった。さらに、全身状態の悪化に続発すると考えられる被験薬投与に関連した所見が、免疫系（脾臓、胸腺及び骨髄）、肝臓、膵臓、甲状腺及び脂肪組織に観察された。顕著な病理組織学的変化の大半は、30mg/kg 投与群 6 日目の切迫殺動物で観察された。

食道又は前胃では、30mg/kg 群全例に扁平上皮の軽微又は軽度な萎縮が、うち 1 例に上皮内に限局性の軽度な炎症がみられた。15又は30mg/kg群の各1例に反応性上皮過形成及び炎症反応を伴う前胃のびらん／潰瘍がみられた。腺胃には 30mg/kg 群全例で胃底腺及び幽門部粘膜の軽微又は軽度な萎縮が、うち 2 例では軽度な反応性炎症を伴うびらん／潰瘍がみられた。小腸には15mg/kg 群の 1 例で回腸で軽微な、30mg/kg の全例で十二指腸、空腸及び回腸で中等度から重度な絨毛萎縮が認められた。絨毛萎縮は時に微小出血、（主に十二指腸における）炎症細胞浸潤及びリンパ管拡張を伴っていた。大腸においては、盲腸では5mg/kgから、結腸では15mg/kgから、直腸では 30mg/kg から上皮変性を伴う軽度から中等度の粘膜萎縮が認められた。ほとんどの萎縮／変性所見は腸粘膜の中等度までの炎症細胞浸潤を伴っていた。背部及び乳腺部の皮膚では、15mg/kg群1例及び30mg/kg群全例で軽微又は軽度の表皮萎縮がみられた。眼球角膜においては、5mg/kg以上の群で主に両側性に、上皮の萎縮／変性が認められた。変化は中等度までで種々の範囲の角膜に影響し、部分的に膨張した基底細胞を伴って上皮層の細胞分化の低下と上皮細胞の消失を特徴とした。対照から高用量群までの発生頻度は各群 6 例中 0/2/2/6 例であった。15mg/kg以上から甲状腺では軽微又は軽度な、乳腺では軽微な、腟では軽度から中等度の、更に 30mg/kg群のみで気管に軽微から軽度な上皮細胞の萎縮が認められた。膵臓においては、15mg/kg 以上で中等度までのびまん性腺房萎縮が認められ、30mg/kg 群の数例では膵島周囲腺房細胞の軽度な肥大を伴っていた。15mg/kg 以上で中等度までの肝細胞内グリコーゲン減少がみられた。るいそうに相関して腎臓及び副腎周囲脂肪組織の萎縮が、15mg/kg 以上では皮下脂肪組織の萎縮（中等度まで）もみられた。被験物質投与に関連した免疫系への影響は、15mg/kg 以上にみられた脾臓PALS（動脈周囲リンパ鞘）の中等度までのリンパ性萎縮であった。胸腺皮質は 15mg/kg 以上で重度までの萎縮を示した。重度の変化はより長期投与を受けた15mg/kg群の2例でのみ認められた。壊死性リンパ球の貪食を示す胸腺皮質の可染性小体マクロファージが、全ての投与群に認められ（発現頻度：0/1/1/5）、中等度までの用量依存的な増強がみられた。大腿骨骨髄では 30mg/kg群で軽微又は軽度に細胞密度が低下した（骨髄萎縮）。15mg/kg 以上では骨髄造血が活性化されて造血細胞密度が軽度から中等度に増加し、骨髄球／赤芽球比（M/E比）が増加に転じた。

表 2.6.6.3- 1　雌ラット 2 週間用量設定試験-1 における主要な所見とその発現最低用量

Endpoint	Findings	Dose [mg/kg]
Mortality	Premature sacrifice on Day 6	30
Dosing	Stop of treatment for animal numbers 15 & 17, from Day 12 onwards	15
Body Weights	decreased	15
Food Intake	decreased	15
Water Intake	increased (Week 2)	15
Clinical Findings	High-stepping gait	15
	Changed feces consistency	15
	Piloerection	15
	Hunched back	30
Hematology	Erythrocytes decreased, hemoglobin decreased, anisochromasia, anisocytosis, macrocytosis	15
	neutrophils increased, leucocytes increased	15
Clinical Pathology	Creatinine decreased, protein decreased, albumin decreased	15
	Na increased, K increased	15
Biochemistry - Liver	ECOD decreased, GLU-T decreased	15
Necropsy	Prescheduled: emaciated, liquid feces/contents in the small intestine and cecum. Thymus: size decreased,	30
	Scheduled: emaciated (one animal) liquid feces in cecum	15
Organ Weights	Thymus decreased	15
Histopathology	Esophagus: Atrophy, inflammatory infiltrates	30
	Forestomach: Atrophy, inflammatory infiltrates, ulcer/erosion, and/or reactive hyperplasia	15
	Glandular stomach: Atrophy, ulceration, inflammation	30
	Small intestine: Villous atrophy, hemorrhage, lymphangiectasia	15
	Large intestine: Atrophy/degeneration, inflammatory cell infiltrates	5
	Skin: Atrophy	15
	Eye: Cornea atrophy/degeneration	5
	Thyroid, Mammary Gland, Vagina: Atrophy	15
	Pancreas: Diffuse acinar atrophy,	15
	peri-insular acinar hypertrophy	30
	Liver: Glycogen depletion	15
	Adipose Tissue: Atrophy	15
	Spleen: Atrophy PALS	15
	Thymus: Cortical atrophy	15
	Tingible body macrophages	5
	Bone marrow: Atrophy	30
	Increased cellularity myelopoiesis	15

ECOD: 7-ethoxycoumarin deethylase, GLU-T: UDP-Glucuronyltransferase,
PALS: peri-arterior lymphocyte sheath
Source; 4.2.3.2.1 PH-41998

TK 評価の結果、BAY 2927088 の血漿中濃度は定常状態で C_{max} がほぼ用量に比例して、AUC は用量比をやや上回って増加した（表 2.6.6.3- 2）。

表 2.6.6.3- 2　雌ラット 2 週間用量設定試験-1 の定常状態（試験 9 日目）における曝露量

Dose	[mg/kg]	5	15	30 [a]
$AUC_{(0-24)}$	µg·h/L	1770	11600	29300
$AUC_{(0-24)norm}$	kg·h/L	0.353	0.774	0.976
C_{max}	µg/L	338	1390	2640
$C_{max,norm}$	kg/L	0.0675	0.0927	0.121
T_{max}	h	1.00	1.00	1.0
$C_{(24)}/C_{max}$	%	0.4	7.1	4.8
R_AAUC	%	70.2	99.1	n.a
R_AC_{max}	%	73.9	103.9	n.a

[a] data taken from Day 1 (no accumulation is observed at 5 and 15 mg/kg) , n.a not applicable
Source; 4.2.3.2.1 PH-41998

結論として、高用量 30mg/kg/日は明らかに MTD を超えていた。この投与群のすべての動物は、非特異的一般症状、下痢及び重度の体重減少のために試験早期に切迫殺された（高用量群の臨床検査結果は得られなかった）。5mg/kg の低用量から、大腸・胸腺における炎症を伴う萎縮／変性などの病理組織学的所見を特徴とする毒性所見が認められた。眼には 5mg/kg 以上から大部分が両側性に、角膜上皮の萎縮／変性が観察され、その発現頻度及び程度は用量依存的であった。15mg/kg 以上のほとんどの器官／組織の上皮には変性／炎症所見がみられたが、動物は忍容性不良の一般症状を呈し、血液と血液生化学検査値の変化を伴った。30mg/kg 群では骨髄の萎縮及び造血細胞の増加もみられた。

2.6.6.3.1.2　雌ラット 2 週間反復強制経口投与用量設定試験-2

参照項目：4.2.3.2.2　PH-42004（参）

各群 6 例の Wistar 系ラットに、BAY 2927088 の 0（媒体：エタノール／Kolliphor HS15／注射用蒸留水:10/40/50 v/v/v）、3 及び 9mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した。投与量は先の雌ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与用量設定試験-1（0、5、15 及び 30mg/kg；2.6.6.3.1.1）の結果に基づいて設定した。

主要な試験成績を、表 2.6.6.3- 3 及び 2.6.7.6.1.2 に、TK 結果を表 2.6.6.3- 4 に示す。

その結果、死亡及び切迫屠殺は生じなかった。臨床検査においても異常は認められなかった。投与期間中の平均体重に有意な影響は認められなかったが、高用量 9mg/kg 群の体重増加量は対照群に比して有意に少なかった。9mg/kg 群の摂餌量は投与 1 週目に有意にわずかに低かった。摂水量に被験薬投与の影響は認められなかった。血液学的検査の赤血球系パラメータ及び血液凝固能検査結果に被験薬投与の影響は認められなかった。9mg/kg 群に好中球数の有意な増加が観察された。血液生化学的検査値に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。2 週間の投与期間終了後の、剖検所見及び器官重量においても被験薬投与に関連した影響は認められなかった。9mg/kg 群で肝組織中酵素 ECOD 及び GS-T 活性のわずかな減少がみられたものの、施設の背景値範囲内の変化であった。病理組織学的検査の結果、BAY 2927088 投与に関連した所見は認められなかった。

表 2.6.6.3- 3 雌ラット 2 週間用量設定試験-2 における主要な所見とその発現最低用量

Endpoint	Findings	Dose [mg/kg]
Mortality	-	
Clinical Findings	Body weight gain decreased (-21%)	9
	Food intake slightly decreased – only during first week of dosing	9
Hematology	Neutrophils increased	9
Clinical Chemistry	-	
Biochemistry - Liver	-	
Necropsy	-	
Organ Weights	-	
Histopathology	-	

Source; 4.2.3.2.2 PH-42004

TK 評価の結果、BAY 2927088 の血漿中濃度（曝露量）は定常状態で用量に依存して増加した。（表 2.6.6.3- 4）。

表 2.6.6.3- 4 雌ラット 2 週間用量設定試験-2 の定常状態（10 日目）における曝露量

Dose	[mg/kg]	3	9
$AUC_{(0-24)}$	[µg·h/L]	565	2820
$AUC_{(0-24)norm}$	[kg·h/L]	0.188	0.314
C_{max}	[µg/L]	147	556
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.0489	0.0618
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	n.c.	0.0067
T_{max}	[h]	1.0	1.0
R_AAUC	[%]	108.6	98.0
R_AC_{max}	[%]	103.7	126.6

n.c: not calculated, R_AAUC: accumulation ratio of (AUC, SS/AUC, Day1),
R_AC_{max}: accumulation ratio of (C_{max}, SS/C_{max}, Day1), Source; 4.2.3.2.2 PH-42004

結論として、雌ラットに BAY 2927088 の 3mg/kg を 2 週間連日反復強制経口投与したところ、忍容性良好で被験薬投与に関連した影響は認められなかった。最高用量 9mg/kg 群では体重増加量の減少及び一過性の摂餌量の減少がみられた。この群では好中球数がわずかに増加したが、関連する造血・リンパ系臓器に病理組織学的異常は認められなかった。

2.6.6.3.1.3 雌雄ラット 4 週間反復強制経口投与毒性及び 2 週間回復性試験

参照項目：4.2.3.2.3 PH-42111

各群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒対照；エタノール/Kolliphor HS 15/注射用蒸留水:10/40/50 v/v/v）、5、10 及び 15mg/kg を 1 日 1 回連日約 4 週間（29～31 回）反復強制経口投与した（主試験群：サブグループ 1+2）。更に、対照及び 15mg/kg 群に各群雌雄各 6 例を割付け、投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設けて所見の回復性を評価した（回復試験群：サブグループ 4）。別に各群雌雄各 6 例（BAY 2927088 投与群）又は 3 例（対照群）を割り付けて採血して TK を評価した（サテライト動物群：サブグループ 3）。また、BAY 2927088 の *in vivo* 遺伝毒性を評価するため、4 週間の投与期間を完了した各群雌雄各 5 例（雌の 15mg/kg 群は 7 日間投与完了動物）の末梢血網状赤血球を用いて、小核試験を実施した（2.6.6.4.3）。投与量は先の雌ラット 2 週間反復投与用量設定試験-1（2.6.6.3.1.1）及び-2（2.6.6.3.1.2）及び

ラット探索的 MTD 試験を基に、高用量は軽度な毒性兆候がみられると予想された 15mg/kg を、毒性が認められないと予想された 10 及び 5mg/kg を中及び低用量に設定した。BAY 2927088 投与に関連する影響は、臨床パラメータ（死亡率、一般状態、オープンフィールド観察、摂餌量及び摂水量、体重変化及び眼科学的検査)、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査結果より評価した。更に、肝組織中の第 1 相及び第 2 相酵素活性を、主試験群（サブグループ 1）及び回復試験群（サブグループ 4）から各群雌雄 5 例で測定した。

試験成績を表 2.6.6.3- 5 及び 2.6.7.7.1 に、TK 評価結果を表 2.6.6.3- 6 に示す。

その結果、雌動物では 10mg/kg まで、雄動物では最高用量の 15mg/kg まで死亡は認められなかった。雌動物では 15mg/kg 群において、体重増加量の減少を伴った運動性の亢進、便の柔らかさの変化、全身状態の不良（立毛、運動性の低下、しゃがみ込み姿勢、高足歩行などを反映）などの一般症状のため、投与 7 日目の早期に切迫殺した（主試験群 10 例）か、又は投与 8 日目の早期に休薬期間に移行させた（回復試験群）。休薬期間に早期移行した雌動物では、便の柔らかさの変化を除く前述の一般症状は、最終投与 4 日後には消失した。雌の 10mg/kg 群では立毛や高足歩行などの非特異的な一般症状のほか、便の柔らかさの変化が体重増加率の低下を伴って散発的にみられた。雌の 5mg/kg 群では体重増加量の軽微な減少がみられたが、一般症状の発現は認められなかった。雄動物では 15mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。10mg/kg 以上で便の柔らかさが用量依存的に変化し、15mg/kg 群の少数例では立毛もみられた。2 週間の休薬期間終了時には雌雄共に体重に有意な影響は認められなかった。

血液学的検査の結果、雌では 5mg/kg 以上、雄では 10mg/kg 以上で、好中球数の用量依存的な増加が認められた。雌の 5mg/kg 以上では更に白血球数及び単球数の増加もみられた。雄では 10mg/kg 群でのみ単球数の増加がみられた。休薬期間終了時には雌の 15mg/kg 群でのみ単球数の増加が残存した。血液生化学検査の結果、雌では 10mg/kg 以上、雄では 15mg/kg 群で、血清蛋白及びアルブミンの軽度な減少が認められた。休薬期間には被験薬投与に関連した影響は認められなかった。肝組織中の酵素活性では、投与終了時の雌の 10mg/kg 以上、雄の 15mg/kg 群で UDP-GT、ECOD 及び EROD、GS-T（雄のみ）の減少又は減少傾向がみられたが、休薬期間終了時に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。

器官重量では、5mg/kg 以上で前立腺の絶対及び相対重量が減少した。投与期間終了時の 5 及び 10mg/kg 並びに休薬期間終了時の 15mg/kg 群で子宮の絶対及び相対重量が減少した。しかしながら、これらの器官の重量減少に相関するような病理組織学的所見は認められなかった。剖検では、雌の 15mg/kg を投与した早期切迫殺動物において、肝臓変色、胃粘膜表面（変色）領域、小腸、盲腸及び結腸の液状内容／液状便がみられた。更に、この内 2 例がるいそうを呈し、数例に盲腸膨満（空気貯留）がみられた。

病理組織学的検査の結果、15mg/kg を投与した切迫殺雌動物では、肝臓にグリコーゲン枯渇、胸腺に可染性小体マクロファージ、前胃にびらん／潰瘍、萎縮、嚢胞及び炎症、腺胃に萎縮、十二指腸に絨毛萎縮、空腸に絨毛萎縮及びパネート細胞肥大、回腸に絨毛萎縮及びリンパ管拡張、盲腸／結腸に変性／萎縮・炎症細胞浸潤及び拡張、直腸に変性／萎縮が、各々中等度までのグレードで認められた。膵臓外分泌腺、唾液腺、眼窩外涙腺及び甲状腺などのいくつかの腺／組織には軽微～中等度の萎縮性変化がみられた。背部及び乳腺領域の脂肪組織にも萎縮がみられた。背部皮膚には各々1 例ずつに軽微な表皮萎縮及び軽度なびらん／潰瘍がみられた。2 例に食道の扁平上皮に軽微な萎縮が、4 例に子宮の未成熟がみられた。15mg/kg を 7 日間反復投与し、その後 2 週間休薬した雌動物に病理組織学的異常所見は認められなかった。4 週間の反復強制経口投与後の計画殺動物では、10mg/kg 以上の雌雄動物において、盲腸の粘膜に軽微な炎症細胞浸潤の増加が認められた。雄の 5mg/kg 以上及び雄の 15mg/kg の回復試験群 1 例で軽微な表皮萎縮が観察された。雄の 15mg/kg 群で甲状腺濾胞に軽微な肥大が認められた。雄で 4 週間、雌で 1 週間反

復投与後 2 週間の休薬期間終了後には、1 例の皮膚所見を除き、被験薬投与に関連した病理組織学的異常所見は認められなかった。

表 2.6.6.3- 5　ラット 4 週間反復投与試験における特記すべき所見とその発現最低用量

Findings	Sex	Dose [mg/kg]	Recovery
Mortality			
Premature sacrifice on Day 7 (subgroups 1,2,3) / Premature shift to recovery period on Day 8 (subgroup 4)	F	15	
Clinical Observations			
Piloerection	M/F	15/10	
High-stepping gait	F	10	
Squatting position/ Motility increased	F	15	
Changed feces consistency	M+F	10	
Body weight gain decreased	M/F	15/5	
Clinical Pathology			
Hematology			
Neutrophils/ Monocytes increased	M/F	10/5	
Leucocytes increased	F	5	
Clinical Chemistry			
Protein and albumin decreased	M/F	15/10	
Clinical Chemistry, liver tissue			
Activities of GS-T, GLU-T, ECOD and EROD decreased	M	15	
Activities of GLU-T, ECOD and EROD decreased	F	10	
Organ weights			
Prostate decreased	M	5	full
Uterus decreased	F	5	no
Necropsy			
Whole Body: Emaciated	F	15	full
Liver: Discoloration, Stomach: Area, Small intestine: Liquid feces	F	15	full
Cecum: Distended with air, liquid feces, Colon: Liquid contents	F	15	full
Histopathology			
Liver: Glycogen depletion, grade 2	F	15	full
Esophagus: Atrophy, grade 2	F	15	full
Forestomach: Erosion/ulcer, atrophy, inflammation, grade 1-3	F	15	full
Glandular stomach: Atrophy, grade 1-2	F	15	full
Duodenum: Villous atrophy, grade 2	F	15	full
Jejunum: Villous atrophy, hypertrophy Paneth cells, grade 1-3	F	15	full
Ileum: Villous atrophy, lymphangiectasis, grade 1-3	F	15	full
Cecum: Inflammatory cell infiltrates, grade 1-2	M+F	10	full
Colon: Inflammatory cell infiltrates, Degeneration/atrophy, grade 1-2	F	15	full
Rectum: Degeneration/atrophy, grade 2	F	15	full
Exocrine Pancreas: Atrophy, grade 1-3	F	15	full
Salivary Glands: Atrophy, grade 1-2	F	15	full
Exorbital Lacrimal Glands: Atrophy, grade 1-2	F	15	full
Thyroid Gland: Atrophy, grade 1	F	15	full
Thyroid Gland: Hypertrophy, grade 2	M	15	full
Thymus: Tingible body macrophages, grade 1-2	F	15	full
Skin: Epidermal atrophy, grade 1	M	5	full
Skin: Adipose tissue atrophy, erosion/ulcer, grade 1-3	F	15	partial
Uterus: Immature, grade 2	F	15	full

M or F= only in males or females, respectively, M/F = in males and females at different dose levels
GS-T Glutathione-S-transferase, ECOD 7-Ethoxycoumarin deethylase,
EROD 7-Ethoxyresorufin deethylase, GLU-T UDP-Glucuronyltransferase
Source; 4.2.3.2.3 PH-42111

所見の程度及び発現率の差に一致して曝露量には顕著な雌雄差が認められた。雌動物の曝露量（AUC_{all}）は雄動物に比して顕著に高かった。定常状態では 5～10mg/kg の用量間における AUC_{all} の増加は、雌雄共に用量比例性をわずかに上回り、10～15mg/kg の用量間では雄動物でほぼ用量比例性を示した。C_{max} は雌雄共に 5～15mg/kg までほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.6.3- 6）。15mg/kg を投与した雌動物の定常状態のデータは動物が投与 7 日目の早期に切迫殺されたため得られなかった。投与 7 日目の早期切迫殺時点の血漿検体で測定された濃度（データは示さず）から、Cmax が 10～15mg/kg 間でおおよそ投与量に比例して増加することが示唆された。

表 2.6.6.3- 6 ラット 4 週間反復投与試験の定常状態（試験 24 日目）における曝露量

Sex		Males			Females		
Dose	mg/kg	5	10	15	5	10	15
AUC_{all}	µg·h/L	664	1960	2500	1580	4820	- (8410)[a]
AUC_{all_norm}	kg·h/L	0.133	0.196	0.167	0.317	0.482	-
C_{max}	µg/L	161	354	608	440	949	- (1390)[a]
C_{max_norm}	kg/L	0.0322	0.0354	0.0405	0.0879	0.0949	-
T_{max}	h	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	-
C_{tint}/C_{max}	%	0.638	0.271	0.299	0.255	0.438	-
$R_A_AUC_{all}$	%	95.0	152	98.6	83.9	85.3	-
$R_A_C_{max}$	%	105	99.6	90.9	126	103	-
R_A_MF	%	41.9	40.6	n.c.	-	-	-

Data calculated geometric mean of 3 animals, n.c not calculated, a: data at Day 1,
R_A_AUCall = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 24)/(AUC on Day 1) *100)
R_A_Cmax = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day 24)/(Cmax on Day 1) *100)
R_A_MF = Ratio Male/Female, Source; 4.2.3.2.3 PH-42111

結論として、雌雄ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒）、5、10 及び 15mg/kg の用量で 4 週間連日反復強制経口投与したところ、一般毒性徴候、臨床検査値の変化、下痢、上皮／粘膜組織の変性及び炎症過程を特徴とする毒性所見が認められた。観察された形態学的変化はラットにおける低分子 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の反応に典型的な変化であった（2.6.6.9）。形態学的変化を生じた最低用量は 5mg/kg であった。15mg/kg の反復投与は雌動物では忍容性が認められなかった。2 週間の休薬期間終了時には、4 週間反復投与後に認められた組織変化を含む毒性所見のほとんどは認められず、完全又はほぼ完全に消失・回復した。毒性所見の程度及び発現割合における差異に一致して、雄動物に比して雌動物の全身曝露量は著しく高かった。

BAY 2927088 の 4 週間反復投与時の STD_{10} は雄ラットにおいて 15mg/kg/日を超え、雌ラットでは 10mg/kg/日と考えられた。無毒性量は雌雄共に 5mg/kg/日未満であった。

2.6.6.3.1.4 雌雄ラット 13 週間反復強制経口投与毒性及び 4 週間回復性試験

参照項目：4.2.3.2.4 B002293

各群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒対照；エタノール/Kolliphor HS 15/注射用蒸留水:10/40/50 v/v/v）、2.5、5 及び 10mg/kg を 1 日 1 回連日 13 週間反復強制経口投与し、最終投与の翌日に安楽殺した（主試験群）。更に、対照及び 10mg/kg 群に各群雌雄各 6 例を割付け、投与期間終了後に約 4 週間の休薬期間を設けて所見の回復性を評価した（回復試験群）。また、各群雌雄各 6 例（BAY 2927088 投与群）又は 3 例（対照群）を割り付け、投与 1/2 日目及び 79/80 日目の投与 0.5、1、2、4、7 及び 24 時間後に採血して、BAY 2927088 及びその代謝物 BAY 3306572（M1：ヒトでの主代謝物でもある；2.6.4.5 参照）の濃度を測定して TK を評価した（サテライト群）。投与量は先のラット 4 週間反復投与試験結果（2.6.6.3.1.3）に基づき、

10mg/kg より高用量は忍容性がみられないと考えられたことから、最高用量を 10mg/kg に選択し、以下 5 及び 2.5mg/kg を設定した。

BAY 2927088 投与に関連する影響は、臨床パラメータ（死亡率、一般状態、オープンフィールド観察、摂餌量及び摂水量、体重変化及び眼科学的検査)、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査結果より評価した。

試験成績を表 2.6.6.3- 7 及び 2.6.7.7.2 に、TK 評価結果を表 2.6.6.3- 8 に示す。

試験の結果、被験薬投与に関連した死亡は認められなかった。なお、雌の対照群 1 例が 87 日目に腹部に触知可能な腫瘤／全身皮膚蒼白などがみられたため動物愛護の観点で切迫殺したが、病理組織学的検査の結果、自然発生性の腎芽腫であった。また、雌の 10mg/kg 群 1 例が試験 24 日目に死亡したが投与過誤による可能性が高った。雌雄共に最高用量 10mg/kg まで被験薬投与後に急性の一般症状の発現は認められなかったが、雄動物では 5mg/kg 以上の少数例で創傷及び痂皮形成が散発的に観察された。投与期間中の体重増加量は雄では高用量の 10mg/kg まで対照群と同等であったが、雌の 5mg/kg 以上の群の体重増加量は対照群と比べてわずかに低かった。その平均体重は休薬期間中には回復した。摂餌量及び摂水量に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。血液学的検査の結果、投与終了時に雌雄共に 2.5mg/kg 以上で好中球数及び単球数の増加が認められたが、休薬期間終了時には対照群との差異は認められず、休薬により完全に消失・回復した。血液生化学的検査の結果、投与終了時の雄の 2.5mg/kg 以上の投与群に血清蛋白及びアルブミンの減少がみられ、休薬期間終了時にも 10mg/kg 群で血清蛋白及びアルブミンの減少がみられた。眼科学的検査及び尿検査の結果には雌雄共に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。投与終了時の病理組織学的検査の結果、雄の 5 及び 10mg/kg 群に背部皮膚の軽微な表皮萎縮が各群 10 例中 2 例及び 8 例に観察された。約 4 週間の休薬期間終了時には表皮萎縮は認められず、完全に消失・回復した。しかしながら、回復群雄の 10mg/kg 群の 6 例中 2 例の頸部又は側腹部皮膚（創傷部）に痂皮形成（中等度 1 例）、表皮過形成（軽微及び中等度各 1 例）、単核細胞／混合細胞／炎症細胞の浸潤（軽微～中等度各 1 例）、化膿性肉芽腫性炎（軽度 1 例）及び潰瘍形成（中等度 1 例）が認められた。潰瘍性の皮膚炎の発生は単発的であり、施設の自然発生性背景病変としても観察される病変であったものの、BAY 2927088 投与との関連性は否定できなかった。

軽微な表皮萎縮は先のラット 4 週間反復強制経口投与試験（2.6.6.3.1.3）においても認められた所見であり、この皮膚への影響は BAY 2927088 の薬理作用（EGFR 阻害作用）に関連したものと考えられる。

表 2.6.6.3- 7　ラット 13 週間反復投与試験における特記すべき所見及びその発現最低用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	-		
Clinical Findings	Wounds and scab formation at low incidences	M	5
Body weight gain	Decreased	F	10
Hematology	Neutrophil and monocyte counts increased	M/F	2.5
Clinical Chemistry	Reduction in protein and albumin levels	M	2.5
Biochemistry - Liver	-		
Necropsy	Crusts, wounds, scab formation	M	5
Organ Weights	-		
Histopathology	Epidermal atrophy	M	5

M or F= only in males or females, respectively
M/F = in males and females at different dose levels
- = No noteworthy finding
Source; 4.2.3.2.4 B002293

TK 評価の結果、すべての被験薬投与群が BAY 2927088（未変化体）及び BAY 3306572（M1：主代謝物）に曝露された。曝露量には雌雄差が認められ、雄の曝露量は雌に比して低かった。10mg/kg 群の定常状態（79 日目）における未変化体の曝露量は $AUC_{(0-24)}$ として雌で 3020 μg·h/L、雄で 1480 μg·h/L であり、C_{max} として雌で 645 μg/L、雄で 271 μg/L であった。T_{max} は雄で 1 時間、雌で 1～2 時間であり、24 時間後の血漿中濃度は各々 C_{max} の 1%未満に減少した。雄における初回投与時と比較した定常状態での AUC_{tlast} は、2.5mg/kg 群ではわずかに高く、5 及び 10mg/kg 群では同程度であった。C_{max} は 2.5mg/kg 群で初回投与時と同程度であり、5 及び 10mg/kg 群では初回投与時より低かった。雌における定常状態での AUC_{tlast} 及び C_{max} は初回投与時と同程度であった。M1 の曝露量は未変化体と比較して明らかに低く、代謝比は AUC 及び C_{max} 共に雄で 29～41%、雌では 9～15%であった（表 2.6.6.3- 8）。

表 2.6.6.3- 8 ラット 13 週間反復投与試験における定常状態（79 日目）の未変化体曝露量

		Male			Female		
Dose	**[mg/kg]**	**2.5**	**5**	**10**	**2.5**	**5**	**10**
Parameter							
$AUC_{(0-24)}$	µg*h/L	245	NC	1480	NC	1540	3020
$AUC_{(0-24)_norm}$	kg*h/L	0.0980	NC	0.148	NC	0.308	0.302
$AUC_{(0-7)}$	h*µg/L	184	461	1230	417	1190	2510
$AUC_{(0-7)_norm}$	kg*h/L	0.0737	0.0922	0.123	0.167	0.238	0.251
C_{max}	µg/L	44.4	92.7	271	132	375	645
C_{max_norm}	kg/L	0.0178	0.0185	0.0271	0.0529	0.0750	0.0645
$C_{tint}_C_{max}$	%	0.917	NC	0.827	NC	0.725	0.436
$RA_MF_AUC_{tlast}$	%	44.2	38.8	48.7			
$RA_MF_C_{max}$	%	33.6	24.7	42.0			
$RA_M/P_{AUC(0-7)_norm}$	%	35.7	36.9	39.2	15.3	11.9	10.5
RA_M/P_{Cmax_norm}	%	29.2	36.6	40.6	11.9	11.5	9.0
T_{max}	h	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00

NC not calculated, RA_MF: Ratio Male/Female,
RA_M/P_{AUC_norm}: Ratio metabolite/parent for dose normalized AUC,
RA_M/P_{Cmax_norm}: Ratio metabolite/parent for dose normalized C_{max},
Parameters calculated from the geometric mean plasma concentrations. AUC_{tint} is displayed as $AUC_{(0-24)}$ to indicate the start and end time point for AUC calculation. AUC_{tlast} is displayed in the same way as $AUC_{(0-7)}$. For the rest of the report, the nomenclature AUC_{tint} and AUC_{tlast} is utilized. For calculation of the AUC after repeated administration, concentration at time point zero was set to the concentration value at 24 hours.
Source; 4.2.3.2.4 B002293

結論として、ラットへの BAY 2927088 の 2.5、5 及び 10mg/kg の連日 13 週間にわたる反復強制経口投与は、重度の毒性を発現することなく忍容性が認められた。STD_{10} は雌雄共に 10mg/kg/日超であり、無毒性量は雌雄ともに 2.5mg/kg/日と推定された。

2.6.6.3.2 非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 イヌ 2 週間反復強制投与探索的用量設定試験

参照項目：4.2.3.2.5 PH-42007（参）

各群雌雄各 1 例ずつのビーグル犬に、BAY 2927088 の 2、4 及び 10mg/kg を 1 日 1 回連日 14 日間反復強制経口投与した。投与量は雌ラット 2 週間反復経口投与探索的用量設定試験-1（2.6.6.3.1.1）の結果を参考に設定した。当該試験の結果、30mg/kg は MTD を超えており、早期切迫殺及び投与中断に至り、15mg/kg 群も複数の器官／組織の上皮に変性／炎症所見及び忍容性不良の一般症状がみられた。したがって、最高用量を 10mg/kg に、以下 4 及び 2mg/kg を設定した。BAY 2927088 投与による影響は、死亡率、一般症状、体重、摂餌有無確認、体温、反射を含

む神経学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、肝組織中の酵素活性及び遺伝子発現、眼科学的検査、心電図、剖検、器官重量及び病理組織学的検査結果より評価した。また、初回投与後及び 2 週間の投与期間終了後に血漿中未変化体濃度を測定して TK を評価した。

試験成績を表 2.6.6.3- 9 及び 2.6.7.6.3.1 に、TK 評価結果を表 2.6.6.3- 10 に示す。

BAY 2927088 の 2 週間反復強制投与時の忍容性は良好で最高用量 10mg/kg まで明らかな一般状態や臨床検査値の異常は認められなかった。病理組織学的検査の結果、10mg/kg 投与雄動物の精巣に軽度な精細管上皮変性が、10mg/kg 投与雌動物の甲状腺に軽微な濾胞上皮細胞の肥大が認められた。ビーグル犬の背景病変として、軽微な精巣変性及び甲状腺濾胞上皮の軽微な肥厚が認められているが、BAY 2927088 投与との関連性は否定できなかった。

肝組織中の薬物代謝酵素活性の測定結果、ECOD、GS-T 及び GLU-T に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雄では 4mg/kg 以上、雌では最低用量 2mg/kg 以上から EROD 活性のわずかな増加が観察された。いずれも背景データ上限 1.7nmol/(g*min)を超えることはなく、雌では用量依存的ではなかったものの、雌雄共に BAY 2927088 投与による CYP1 誘導との関連が示唆された。肝組織中の遺伝子解析の結果、雌雄共に BAY 2927088 投与により、CYP1A1 及び CYP1A2 の mRNAs 発現が誘導されたことが示唆された。

TK 評価の結果、初回投与時に比して投与 14 日目の C_{max} と $AUC_{(0\text{-}tlast)}$が著しく減少した。投与 14 日目の血漿中濃度は、いずれの用量においても初回投与後に測定された濃度の約 5～12%に過ぎなかった（表 2.6.6.3- 10）。イヌにおける 2 週間反復投与後、わずかな EROD 活性の増加及び CYP1A を介して代謝が亢進した結果として、BAY 2927088 の全身曝露量が減少した可能性が示唆された。

結論として、観察された許容できない薬物動態プロファイルに基づき、BAY 2927088 の毒性評価プログラムにおいて、イヌは非げっ歯類として適した動物種ではないと考えられた。

表 2.6.6.3- 9 イヌ 2 週間投与探索的用量設定試験の特記すべき所見とその発現用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	-		
Clinical Observations	-		
Body weight	-		
Food intake	-		
Reflexes	-		
Body temperature	-		
Ophthalmology	-		
ECG	-		
Hematology	-		
Coagulation	-		
Clinical Chemistry	-		
Urinalysis	-		
Biochemistry - Liver	EROD increased	M	4
	EROD increased	F	2
Necropsy	-		
Organ Weights	-		
Histopathology	Testes: Tubular degeneration, slight	M	10
	Thyroid gland: Follicular cell hypertrophy, minimal	F	10

ECG = electrocardiography, EROD = 7-Ethoxyresorufin deethylase
M or F = only in males or females, respectively, - = No noteworthy finding
Source: 4.2.3.2.5 PH-42007

表 2.6.6.3- 10 イヌ 2 週間反復投与探索的用量設定試験の初回投与時及び 14 日目の曝露量

Day 1, males and females combined				
	Dose [mg/kg]	2	4	10
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	µg·h/L	1660	8820	74500
$AUC_{(0\text{-}tlast)norm}$	kg·h/L	0.831	2.20	7.45
T_{last}	h	7.00	13.0	24.0
$AUC_{(0\text{-}7h)}$	µg·h/L	1660	8770	72200
$AUC_{(0\text{-}7h)norm}$	kg·h/L	0.831	2.19	7.22
C_{max}	µg/L	1660	7390	28100
$C_{max,norm}$	kg/L	0.831	1.85	2.81
T_{max}	h	0.500	0.500	0.707
$C_{(tint)}/C_{max}$	%	n.c.	n.c.	0.0
$T_{(int)}$	h	24.0	24.0	24.0

Day 14, males and females combined				
	Dose [mg/kg]	2	4	10
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	µg·h/L	200	444	3510
$AUC_{(0\text{-}tlast)norm}$	kg·h/L	0.0998	0.111	0.351
T_{last}	h	24.0	7.00	24.0
$AUC_{(0\text{-}7h)}$	µg·h/L	182	444	3460
$AUC_{(0\text{-}7h)norm}$	kg·h/L	0.0910	0.111	0.346
C_{max}	µg/L	190	436	3210
$C_{max,norm}$	kg/L	0.0948	0.109	0.321
T_{max}	h	0.500	0.500	0.707
$C_{(tint)}/C_{max}$	%	0.4	n.c.	0.0
$T_{(int)}$	h	24.0	24.0	24.0
$R_AAUC_{(0\text{-}tlast)}$	%	12.0	5.0	4.7
R_AC_{max}	%	11.4	5.9	11.4

n.c. : not calculated, $R_AAUC_{(0\text{-}tlast)}$: accumulation ratio ($AUC_{(0\text{-}tlast)}$, SS/$AUC_{(0\text{-}tlast)}$, Day1)
R_AC_{max}: accumulation ratio (C_{max}, SS/C_{max}, Day1)
Source: 4.2.3.2.5 PH-42007

2.6.6.3.2.2 雌雄サル 2 週間反復強制経口投与用量設定試験

参照項目：4.2.3.2.6 R-13694（参）

各群雌雄各 1 例のカニクイザルに、BAY 2927088 の 0（溶媒対照：Kolliphor HS15／エタノール／注射用蒸留水 40:10:50 v/v/v）、4、10 及び 20mg/kg を 1 日 1 回連日 14 日間反復強制経口投与した。投与量は以下の 3 つの試験結果を参考に設定した。ビーグル犬を用いた高用量単回投与による探索的 TK 試験（7.5、15 及び 20mg/kg）では 20mg/kg 群 1 例に投与約 1 時間後に嘔吐がみられたが、重度の毒性兆候は認められなかった。同じくビーグル犬の 2 週間反復投与による探索的用量設定試験（2、4 及び 10mg/kg；2.6.6.3.2.1）では全て用量が忍容性良好であったが、14 日目の全身曝露の著しい低下がみられた。カニクイザルへの 3 日間反復投与 TK 試験では 3 及び 10mg/kg 群に軽度な毒性兆候、すなわち便の柔らかさの変化及び軽度の摂餌量の減少がみられた。サルにおいて検討された最高用量であった 20mg/kg の単回投与後には、軽度な摂餌量減少がみられたものの、忍容性は良好であった。したがって、最高用量として予定臨床用量の 3～5 倍となる 20mg/kg を選択し、以下 10 及び 4mg/kg を設定した。BAY 2927088 投与による影響は、死亡率、一般症状、体重、摂餌の有無、体温、神経行動学的評価（反射）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、眼科学的検査、心電図及び血圧、剖検及び器官重量、病理組織学的検査結果に基づいて評価した。

試験成績を表 2.6.6.3- 11 及び 2.6.7.6.2.1 に、定常状態での未変化体の曝露量を表 2.6.6.3- 12 に示す。

投与期間中に、20mg/kg 投与雄動物が、試験 10 日目の眼科学的検査前の麻酔後に早期死亡した。この動物は試験 2 日目以降に軽度から重度の下痢を呈していた。麻酔後に動物は重度の振戦、軽度な流涎、呼吸数の異常な減少及び深呼吸を呈して横臥した。これらの臨床症状から、この動物は麻酔に対して予期せぬ重度な反応を呈して死亡したことが示唆された。当該 20mg/kg 投与雄動物は 7～10 日目に軽度な体重減少（-0.3kg）を示していた。投与期間を通じて、20mg/kg 投与雌、並びに 4 及び 10mg/kg を投与した雌雄動物における体重及び体重増加量は対照群と同様であり、BAY 2927088 投与に関連した影響は認められなかった。

投与期間終了時に測定した体温及び反射を含む神経行動学的評価において、異常所見は認められなかった。BAY 2927088 投与関連した眼科学的異常所見は認められなかった。いずれの投与群においても、1 日 1 回 2 週間反復投与後の動脈血圧、脈拍数、心電図定量パラメータ及びリズム・波形に BAY 2927088 投与に関連した影響は認められなかった。投与期間終了後、10mg/kg を投与した雌雄及び 20mg/kg を投与した雌動物で血小板数の軽度な増加が観察された。また、10mg/kg を投与した雌動物に、好中球数の増加を伴う白血球数の軽度増加及びリンパ球数の減少が認められた。また、4mg/kg 投与雄動物にフィブリノーゲン濃度の増加、尿素及びクレアチニンの軽度増加、ナトリウム及び塩素濃度の減少、リン濃度の増加、トリグリセリド濃度の中等度の増加、総蛋白及びグロブリン濃度の軽度の増加が認められた。4 及び 10mg/kg 投与雄動物にビリルビン濃度の軽度の増加がみられ、また、尿の pH 減少がみられた。4mg/kg 投与雄動物の尿検査では微量のタンパク及び中等度の血液混入がみられた。

死亡例（20mg/kg 群雄 10 日目）の剖検では副腎の腫大及び空・回腸膨満が最も顕著な所見であった。組織学的には、副腎では両側性の束状帯での軽度な脂肪滴減少を伴う球状帯の軽度な肥大、空腸では絨毛の軽度な萎縮を伴う空腸内腔のわずかな拡張であった。その他の被験薬投与に関連した変化（2.6.7.6.2.1 では記載省略）として、消化管では食道の軽度な粘膜萎縮、胃腺の軽度な萎縮、十二指腸及び回腸の軽度な粘膜萎縮がみられた。更に、重度な胸腺萎縮、骨髄（胸骨）に M/E 比増加、脾臓に白脾髄減少、上顎リンパ節の軽度リンパ球性壊死、腸管膜リンパ節の軽微な細胞密度減少、腸管関連リンパ組織（GALT）の軽度な萎縮、両側腎臓における皮質尿細管の軽微な拡張及び膵臓での好塩基性顆粒（チモーゲン顆粒）の軽度な減少が観察された。15 日目の計画殺動物で被験薬投与動物は対照動物に比して副腎重量の増加傾向がみられ、特に雄動物では胸腺重量の減少傾向もみられた。組織学的検査結果は用量依存性を欠き、雌雄に関係なく不明瞭ではあったが、主として 4mg/kg 投与雄動物では十二指腸及び回腸の軽微から軽度なびまん性絨毛萎縮、副腎皮質の球状帯の軽微肥大と束状帯における脂肪滴の軽微減少、胸腺の軽微なびまん性萎縮、両側性の腎臓皮質尿細管の拡張（軽度、20mg/kg 投与雌でも軽微な変化）が認められた。

表 2.6.6.3- 11 サル 2 週間反復投与用量設定試験における特記すべき所見とその発現用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	Premature death on Day 10, likely due to an unexpected severe reaction to anesthesia.	M	20
Clinical Observations	Slight to severe diarrhea without clear dose or sex correlation	M+F	4
Body weight	Slight weight loss from Day 7 (-0.3 kg)	M	20
Food intake	-		
Reflexes	-		
Body temperature	-		
Ophthalmology	-		
ECG	-		
Clinical pathology	Slight or moderate changes in several parameters without clear dose or sex correlation	M+F	4
Necropsy	Gross findings in the intestinal segments without clear dose or sex correlation, mainly characterized by abnormal consistency (fluid) of feces	M+F	4
Organ Weights	Adrenal glands increased, thymus decreased	M	4
Histopathology	Adrenal glands: cortical hypertrophy with decreased lipid droplets; thymus: atrophy	M	4
	Gastrointestinal tract: equivocal treatment-induced effects without dose or sex correlation	M+F	4

M or F= only in males or females, respectively
M+F= in males and females at the same dose level
- = No noteworthy finding
Source: 4.2.3.2.6 R-13694

TK 評価の結果、BAY 2927088 曝露量（AUC_{all}）は雌動物に比して雄動物で顕著に高かった。雄動物の AUC_{all} は、4 及び 10mg/kg の用量間で、用量比例性を著しく下回って増加した。雌動物では 4、10 及び 20mg/kg の用量間で、用量比を上回って増加した。C_{max} は雄動物では全投与群で投与 2 時間後に、雌動物では 1～2 時間後に観察された。観察期間終了時における投与 24 時間後の血漿中濃度は、4 及び 10mg/kg 投与雄動物で各々C_{max} の 4.24 及び 0.59%、4、10 及び 20mg/kg 投与雌動物で各々0.284、0.343 及び 0.304%であった。曝露量（AUC_{all}）は、4mg/kg 投与雄動物では投与初日に比して 14 日目に顕著に高く（744%）、10mg/kg 雄動物では軽度に高かった（144%）。4 及び 10mg/kg 投与雌動物では投与初日に比して 14 日目でわずか～中等度に高く、4mg/kg 投与雌動物で最大 160%であった。20mg/kg 投与雌動物では、投与初日と比較して 14 日目の AUC_{all} はほとんど変わらなかった（表 2.6.6.3- 12）。

表 2.6.6.3- 12 サル 2 週間反復投与用量設定試験における定常状態（14 日目）での曝露量

Sex		Males			Females		
Dose	mg/kg	4	10	20	4	10	20
AUC_{all}	µg·h/L	6830	7230	n.c.	1080	3020	10900
AUC_{all_norm}	kg·h/L	1.71	0.723	n.c.	0.271	0.302	0.546
C_{max}	µg/L	791	1680	n.c.	372	939	2860
C_{max_norm}	kg/L	0.198	0.168	n.c.	0.0930	0.0939	0.143
T_{max}	h	2.00	2.00	n.c.	1.00	1.00	2.00
C_{tint}/C_{max}	%	4.24	0.590	n.c.	0.284	0.343	0.304
R_AAUC_{all}	%	744	144	n.c.	160	140	97.3
R_AC_{max}	%	473	165	n.c.	252	167	156
T_{last}	h	24.0	24.0	n.c.	24.0	24.0	24.0

n.c not caluculated, Source: 4.2.3.2.6 R-13694

結論として、カニクイザルに BAY 2927088 の 4、10 及び 20mg/kg を連日 2 週間強制経口投与した結果、20mg/kg 投与雄動物が麻酔処置に関連して早期に死亡した。副腎及びリンパ組織の組織変化によって増強された消化管の組織所見が一般状態に影響を及ぼし、死亡に至った可能性が示唆された。BAY 2927088 反復投与により、主に便の柔らかさの変化を特徴とする用量依存的でない腸管（回腸、結腸及び直腸）内容の肉眼的変化を誘発した。4mg/kg 投与雄動物では、組織学的に副腎皮質の球状帯肥大と束状帯における脂肪滴減少に相関した重量の増加、胸腺萎縮とそれに相関した重量の減少が認められた。組織学的検査結果からは、用量相関性を欠き、雌雄に関係なく不明瞭な影響が認められた。投与終了後計画殺時の 4mg/kg 投与動物には、早期死亡した 20mg/kg 投与雄動物にみられた胃腸管、副腎及び胸腺の組織学的変化と同様の所見が認められた。これらの所見の毒性学的意義は明らかではない。カニクイザルに BAY 2927088 の 4、10 及び 20mg/kg を連日 2 週間反復強制経口投与したときの影響に関して、本試験結果から明確な結論を導くことはできなかったが、20mg/kg まで用量制限毒性は認められなかった。

2.6.6.3.2.3　雌雄サル用量漸増 4 日間及び反復 7 日間経口投与による探索的用量設定試験

参照項目：4.2.3.2.7　R-13920（参）

各群雌雄各 1 例のカニクイザルに、BAY 2927088 の 10mg/kg を 1 日 1 回連日 4 日間反復強制経口投与し、3 日間休薬後に 20mg/kg を 1 日 1 回連日 4 日間反復強制経口投与した。この用量漸増試験（第 1 相）の結果に基づき、別の各群雌雄各 1 例ずつに 15mg/kg を 7 日間反復強制経口投与する第 2 相を実施した（表 2.6.6.3- 13）。

表 2.6.6.3- 13　サル用量漸増 4 日間及び反復 7 日間投与探索的用量設定試験の試験デザイン

Study type	Maximum tolerated dose finding oral toxicity	GLP:	No
Study Reference	CTD Module no. 4.2.3.2.7, Report no. R-13920		
Animals	Cynomolgus monkeys, one male and one female per dose group, age at initiation of dosing 25 to 28 months		
Doses	Phase 1: 4 days 10 mg/kg, wash-out 3 days, 4 days 20 mg/kg; Phase 2: 15 mg/kg for 7 days		
Volume	2 mL/kg		
Vehicle	Kolliphor HS15/Ethanol/water (40/10/50 v/v/v), adjusted to pH 4/solution		
Administration	Oral, gavage, once daily		
Investigations	General observations including morbidity/mortality, clinical signs, food consumption (daily), body weight (twice weekly), body temperature (on some occasions to check clinical conditions); clinical pathology (hematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis) (Phase 1: pretest, Day 4 and 11; Phase 2: pretest, Day 8); gross pathology, histopathology (Phase 2: selected organs/tissues).		
Toxicokinetics	Blood sampling on Days 1 and 7 (Phase 2) at 0.5, 1, 2, 4, 7, and 24 hours after dosing		

試験成績を表 2.6.6.3- 14 及び 2.6.7.6.2.2 に、TK 結果（第 2 相）を表 2.6.6.3- 15（投与初日）及び表 2.6.6.3- 16（7 日目）に示す。

第 1 相では雌動物が 20mg/kg 投与の最終 4 日目投与の翌日（12 日目）に切迫殺された。当該動物は 20mg/kg を投与 2 日目より（粘液様物質を伴う）液状便及び顔面蒼白、8～11 日目に体重減少（200g/-8%）が、また切迫殺前には体温低下がみられた（35.6℃）。

第 1 相（10 及び 20mg/kg を 3 日間ずつ投与）では腎臓、消化管及び骨髄に、第 2 相(15mg/kg を 7 日間投与)では消化管に病理組織学的変化が認められた。腎臓には両側性に主として皮質の尿細

管の軽度拡張が認められ、尿細管は平坦な上皮細胞で囲まれ、時に無形性の非染性の屈折性結晶及び細胞残屑（僅かな単細胞壊死）を含有していた。両側性の尿細管上皮の軽度な空胞化もみられた。このような腎臓の変化は血液生化学的検査値の変化（BUN 及びクレアチニン増加）と相関し、BAY 2927088 投与に関連した変化と考えられた。消化管では胃（主に噴門部の胃腺域：軽微）、十二指腸（軽微）、空・回腸（軽度）、結腸・盲腸及び直腸（軽微）の粘膜萎縮であり、これらは一般症状（下痢）に相関し、BAY 2927088 投与に関連した変化と推定された。骨髄では細胞密度の軽度減少及び M/E 比の軽度増加が認められ、これらの変化は血液学的検査値の変化と相関し、BAY 2927088 投与に関連した変化と推定された。

表 2.6.6.3- 14　サル用量漸増 4 日間及び 7 日間投与試験の特記すべき所見とその発現用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	Euthanized on Day 12, prior to the scheduled termination	F	20
Clinical Findings	Diarrhea (Liquid feces)	M	15
Hematology	-		
Clinical Chemistry	-		
Necropsy	colon, cecum and rectum, minimal inflammation, serosa of the urinary bladder and the rectum showed comparable hemorrhage (mild) associated with perivascular neutrophilic infiltrate (minimal)	M F	15 15
Organ Weights	-		
Histopathology	Phase 1 Kidney: mild bilateral dilatation of renal tubules was observed in association with pale eosinophilic amorphous material as well as unstained refringent crystals and cell debris (minimal single cell necrosis). Mild bilateral vacuolation of tubular epithelial cells was also observed. Digestive tract: mucosal atrophy in the stomach (minimal, glandular part), the duodenum (minimal), jejunum and ileum (mild), colon, cecum and rectum (minimal) Bone marrow: mildly decreased cellularity and increased myeloid to erythroid ratio.	F	20
	Phase 2 Digestive tract: In the stomach, a minimal atrophy was observed in the glandular mucosa of the stomach in both animals. It was associated in the male with minimal single cell necrosis in the superficial mucosal glands, and in the female with a minimal focal mixed cell infiltration in the non-glandular mucosa.	M+F	15

M or F= only in males or females, respectively
M+F= in males and females at the same dose level
- = No noteworthy finding
Source 4.2.3.2.7 R-13920

動物数が少ないため、曝露量の雌雄依存性に関する一般的な考察はできなかった。投与 7 日目において、曝露量（AUC_{all}）に明らかな雌雄差は認められなかった。投与初日における雌動物の AUC_{all} は雄動物よりも高かった。全般的にみると、雌雄共に投与 2 時間後に最高値（T_{max}）に達した。7 日目の曝露量（AUC_{all}）は投与初日と比較して、雄動物ではわずかに高く、雌動物ではほとんど変化しなかった（表 2.6.6.3- 15 及び表 2.6.6.3- 16）。

表 2.6.6.3- 15 サル 7 日間反復投与用量設定試験の未変化体曝露量（投与初日）

Day 1	Dose [mg/kg]	Male	Female
	15		
AUC_{all}	µg·h/L	6460	10900
AUC_{all_norm}	kg·h/L	0.431	0.724
T_{last}	h	24.0	24.0
C_{max}	µg/L	1660	2550
C_{max_norm}	kg/L	0.111	0.170
T_{max}	h	2.00	2.00
$C_{(tint)}_C_{max}$	%	0.126	0.0433

Source 4.2.3.2.7 R-13920

表 2.6.6.3- 16 サル 7 日間反復投与用量設定試験の未変化体曝露量（7 日目）

Day 7	Dose [mg/kg]	Male	Female
	15		
AUC_{all}	µg·h/L	9610	10600
AUC_{all_norm}	kg·h/L	0.640	0.708
T_{last}	h	24.0	24.0
C_{max}	µg/L	1850	2770
C_{max_norm}	kg/L	0.123	0.184
T_{max}	h	2.00	2.00
$C_{(tint)}_C_{max}$	%	0.328	0.818
$R_A_AUC_{all}$	%	149	97.8
$R_A_C_{max}$	%	111	109

Source 4.2.3.2.7 R-13920

結論として、限られた動物数であったため、HNSTD は確定できなかった。当該試験の結果、4 週間反復投与試験の最高用量を 10mg/kg と設定した。

2.6.6.3.2.4 雌雄サル 4 週間反復強制経口投与毒性及び 2 週間回復性試験

参照項目：4.2.3.2.8 R-13937

各群雌雄各 3 例のカニクイザルに、BAY 2927088 の 0（溶媒対照：Kolliphor HS15／エタノール／注射用蒸留水 40:10:50 v/v/v）、3、6 及び 10mg/kg を 1 日 1 回連日 28 日間反復強制経口投与した（主試験群）。更に、対照及び 10mg/kg 群には各群雌雄各 2 例ずつを割り付けて投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設定して回復性を評価した（回復試験群）。また、投与初日及び投与終了後に採血して TK を評価した。投与量は先のサル 2 週間反復投与用量設定試験（2.6.6.3.2.2）及びサル用量漸増 4 日間反復及び 2 週間反復投与用量設定試験（2.6.6.3.2.3）の結果に基づき、最高用量を 10mg/kg に、以下 6 及び 3mg/kg を設定した。BAY 2927088 投与時の影響は、死亡率、一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、血漿中未変化体濃度及び TK 評価、剖検、器官重量及び病理組織学的検査結果に基づいて評価した。

試験結果を表 2.6.6.3- 17 及び 2.6.7.7.3 に、TK 結果を表 2.6.6.3- 18 に示す。

その結果、雄の高用量 10mg/kg 群は、消化管に対する忍容性不良の徴候（液状便に伴う体重減少）のため、11 日目に 8mg/kg に減量した。全ての BAY 2927088 投与群で投与期間中に液状便／下痢が観察された。3 及び 6mg/kg 群では軽度から中等度、10/8mg/kg 群ではその程度がより重度であった。投与期間中、雄の 10/8mg/kg 群の 2 例（主試験群／回復試験群各 1 例）が 13 及び 16

日目に重度の一般症状により切迫殺された。また、当該雄高用量群の残り 3 例及び雄対照回復群 2 例は第 18 日目に早期計画屠殺した。13 日目に切迫殺した雄動物には肺に顕著な壊死性細気管支肺胞炎（剖検での暗色及び蒼白病巣及び収縮不全）が認められ、また、気道内に大量の外来異物が認められたことから、投与過誤による可能性が高いと考えられた。16 日目に切迫殺した雄動物では切迫殺前に重度の一般症状（虚脱、努力性呼吸及び接触時冷感）がみられ、肺に顕著な急性の局所的に広範な細気管支肺胞炎（剖検で虚脱及び暗色化域)が観察され、胃内投与した被験薬が気管内へ逆流した可能性が高いと考えられた。投与期間中の摂餌量及び臨床検査項目に忍容性不良の兆候は観察されなかった。

18 又は 29/30 日目の投与終了時計画殺動物においては、18 日目に計画殺した雄の 10/8mg/kg 群のみに、被験薬投与に関連した病理組織学的検査所見が、胃（2 例共に単核球浸潤の程度が軽度に強く、1 例で腺再生及び陰窩膿瘍）及び回腸（軽微な粘膜萎縮）に認められた。また、10/8mg/kg 群の雄全例に胸腺の軽微なびまん性萎縮（重量の減少を伴う）が認められ、ストレス及び/又は一般状態不良に続発したものと考えられた。

43 日目の回復性評価動物では、雌の 10mg/kg 群において、被験薬投与に関連した病理所見及び臓器重量変化は認められなかった。

表 2.6.6.3- 17　サル 4 週間反復投与試験における特記すべき所見及びその発現最低用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	One animal found dead, one animal had to be euthanized (Day 13 and 16) – both not related to toxicity of BAY 2927088 (likely due to misgavage and regurgitation).	M	10/8
Clinical observations	Liquid feces (dose-dependent)	M+F	3
Body weight	Body weight loss (M:3/3, F:1/3) with intolerable clinical signs lead early scheduled sacrifice on Day 17 for main groups of control and 10/8 mg/kg males.	M+F	10/8
Food consumption	-		
Clinical pathology	-		
Ophthalmology	-		
Electrocardiology	-		
Ophthalmology	-		
Necropsy	-		
Organ weights	-		
Histopathology	Stomach: slight mononuclear cell infiltration, crypt abscess	M	10/8

M or F= only in males or females, respectively
M+F= in males and females at the same dose level
- = No noteworthy finding
Source 4.2.3.2.8 R-13937

TK 評価の結果、投与初日及び反復投与後の 17 又は 28 日目において、3mg/kg 群及び 10/8mg 群の曝露量（AUC_{all}）は、雄動物において雌動物と比較してやや高値を示した。6mg/kg 群では、雄動物の曝露量は雌動物よりも顕著に高く、投与初日では雄雌率が 236%、投与 28 日目では 271%であった。17 及び 28 日目の T_{max} は雌雄動物でそれぞれ 1～2 時間の範囲内にあった。投与初日の雄動物の曝露量（AUC_{all}）は 3～10mg/kg の間で用量比をわずかに上回って増加した。雌動物の AUC_{all} は 3～6mg/kg の間で用量比を下回って中等度に増加し、6～10mg/kg の間では用量比を上回って顕著に増加した。17 及び 28 日目において、AUC_{all} は 3～6mg/kg の間（28 日目）で用量比を中等度以上に上回って増加し、雄動物では 6～8mg/kg の間（17 日目)で用量比を下回って増加した。雌動物の AUC_{all} は、4 週間反復投与後、3～6mg/kg の間でほぼ用量比例性に増加し、6～

10mg/kg の間では用量比を著しく上回って増加した。投与初日において、雄動物の C_{max} は、3～6mg/kg の間で用量比を大きく上回り、6～10mg/kg の間でほぼ用量比例性に増加した。雌動物の C_{max} は、3～6mg/kg の間で用量比を下回って中等度に増加し、6～10mg/kg の間では用量比を上回って顕著に増加した。17 及び 28 日目において、雄動物の C_{max} は 3～6mg/kg の間（28 日目）で用量比を大きく上回り、6～8mg/kg の間（17 日目）でほぼ用量比例性に増加した。雌動物の C_{max} は、3～6mg/kg 間ではほぼ用量比例性に増加し、6～10mg/kg 間（28 日目）では用量比を著しく上回った（表 2.6.6.3- 18）。

表 2.6.6.3- 18 サル 4 週間反復投与試験における定常状態での曝露量

Males		**Day 28**		**Day 17**
Dose Parameter	**Unit**	**3 mg/kg**	**6 mg/kg**	**10/8 mg/kg**
AUC_{all}	µg·h/L	605	2240	2380
AUC_{all_norm}	kg·h/L	0.202	0.374	0.297
C_{max}	µg/L	152	616	887
C_{max_norm}	kg/L	0.0508	0.103	0.111
T_{max}	h	2.00	2.00	2.00
$C_{tint}_C_{max}$	%	1.36	0.233	0.188
$R_A_AUC_{all}$	%	104	118	*66.9* (73.1[a])
$R_A_C_{max}$	%	160	157	*147* (157.9 [a])
T_{last}	h	24.0	24.0	24.0
R_A_MF	%	139	271	*NC* (87.8 [a])

a exposure in males on Day 17 corrected by factor 1.25 (due to dose reduction from 10 mg/kg on Day 1 to 8 mg/kg on Day 17), values in *italic* are without dose correction. *NC*: not calculated

Females		**Day 28**		
Dose Parameter	**Unit**	**3 mg/kg**	**6 mg/kg**	**10 mg/kg**
AUC_{all}	µg·h/L	434	826	3390
AUC_{all_norm}	kg·h/L	0.145	0.138	0.339
C_{max}	µg/L	122	207	854
C_{max_norm}	kg/L	0.0407	0.0345	0.0854
T_{max}	h	2.00	1.00	2.00
$C_{tint}_C_{max}$	%	0.905	0.512	0.331
$R_A_AUC_{all}$	%	64.3	102	82.9
$R_A_C_{max}$	%	101	138	107
T_{last}	h	24.0	24.0	24.0

R_A_AUCall = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 24)/(AUC on Day 1) *100)
R_A_Cmax = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day 24)/(Cmax on Day 1) *100)
Source 4.2.3.2.8 R-13937

結論として、カニクイザルへの BAY 2927088 の 6mg/kg 以下の用量での 4 週間反復経口投与は、重度の毒性徴候を惹起することなく良好な忍容性がみられた。消化管への影響（液状便）は 3mg/kg 以上から観察されたものの、雄の 10/8mg/kg 群及び雌の 10mg/kg 群においては体重減少を伴ったことから毒性所見と考えられた。HNSTD（及び無毒性量）は雌雄共に 6mg/kg/日であると考えられた。

2.6.6.3.2.5　雌雄サル13週間反復強制経口投与毒性試験

参照項目：4.2.3.2.9　B002504

各群雌雄各3例（対照及び低用量群）又は4例（高用量群）のカニクイザルに、BAY 2927088の0（溶媒対照：Kolliphor HS15／エタノール／注射用蒸留水 40:10:50 v/v/v）、2.5及び5mg/kgを1日1回連日13週間反復強制経口投与し、最終投与の翌日に安楽殺して剖検に供した。投与量は主として先のサル4週間反復投与試験（2.6.6.3.2.4）の結果（10mg/kgは忍容性不良、6mg/kgがHNSTD）を参考に、5及び2.5mg/kgを設定した。初回投与後、28/29及び91/92日目に採血して未変化体及びM1（主代謝物）の血漿中濃度を測定してTKを評価した。BAY 2927088投与後の影響は、死亡率、一般症状（投与前後）、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査結果に基づいて評価した。

試験成績を表2.6.6.3- 19及び2.6.7.7.4に、TK評価結果を表2.6.6.3- 20（未変化体）及び表2.6.6.3- 21（M1）に示す。

雌雄カニクイザルにBAY 2927088の2.5及び5mg/kgを13週間にわたって連日強制経口投与したところ、2.5mg/kg以上から一般症状の発現がみられた。5mg/kg群の雄2例及び雌1例を、重度な一般症状発現のために動物愛護の観点で試験早期に切迫殺した。雌1例（動物番号20）は、時に赤色を帯びた、水様性までの便の柔らかさの変化とそれに伴う顕著な体重減少により投与11日目に切迫殺した。雄1例（動物番号8）は、時に赤みを帯びた又は粘液性の混入物を有した、水様性までの便の柔らかさの変化と顕著な体重減少により投与85日目に切迫殺した。別の雄1例（動物番号10）は小腸の陰嚢ヘルニアと診断されたため、投与66日目に切迫殺し、この1例の切迫殺は被験薬投与に関連しないと考えられた。

いずれのBAY 2927088投与群においても、初回投与後直後から試験期間を通して、便の柔らかさの変化が記録された。便の柔らかさは軟便、ペースト状から水様性まで様々であった。便中には時に、少量の赤みを帯びた又は粘液性混入物が単発的に観察された。対照群においても投与前及び投与期間中に、軟便、ペースト状又は水様性等の便の柔らかさの変化がみられた。体重の変化には個体間でばらつきが大きかったが、切迫殺された上述の5mg/kg群2例（上記動物番号雄8と雌20）では、有意な体重減少が認められたため早期切迫殺となった。計画屠殺時には、両用量群の雄動物の個別体重は投与開始時を超えていた。雌動物では一部の動物で体重増加がみられたが、他の動物では投与開始時と比較して軽微な体重減少（-4%まで）が認められた。対照群を含むすべての群で摂餌量が最大で重度に減少したが、BAY 2729088の用量依存的な影響は認められなかった。追記すべき点として、特に投与前からみられていた雌動物における摂餌量の減少に対応するため、すべての動物に新鮮果実を毎日追加供与したことである。摂餌量はペレット飼料のみに基づくため、この果実投与によって実際的な摂餌量は正確な値でない可能性がある。血液学的検査、血液凝固能検査及び血液生化学検査結果に、被験薬投与に関連した影響は認められなかった。顕著な体重減少により試験早期に切迫殺された2例（上記の雄8と雌20）では、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び血小板数（動物番号20のみ)が、投与前値と比較してわずかに増加した。動物番号8では、85日目の切迫殺前にALPの増加がみられた。動物番号20では、切迫殺前の11日目に総ビリルビンの増加が観察された。

剖検では、雄の2.5mg/kg以上で腸の変色が観察された。66日目に陰嚢ヘルニアにて切迫殺された1例（動物番号10）では、小腸内の空気及び大腸の内容物の変化に伴う閉塞、変色及び膨満がみられた。病理組織学的検査では、11日目に切迫殺された動物番号20では、縦隔及び腸間膜の脂肪組織の重度な萎縮と、主に胃で重度な、大腸で軽度な単核球性炎症がみられた。この動物のパイエル板と腸間膜リンパ節では、反応性の細胞密度の増加がみられ、小腸では軽度な単核球浸潤増加がみられた。同様の消化管組織所見として、85日目に切迫殺された1例（動物番号8）において、胃、盲腸、結腸及び直腸に軽度な炎症が、パイエル板では反応性に細胞密度の軽度な

増加が認められた。胸腺に重度な萎縮もみられた。精巣では軽微な生殖細胞の変性がみられた。精巣上体には中等度の精子減少と軽度な細胞残屑がみられた。前立腺と精嚢には重度な萎縮がみられた。これらの変化は早期切迫殺動物の全身状態の悪化に伴って生じた二次的な変化と考えられた。66 日目に早期切迫殺した 1 例（動物番号 10）には、陰嚢ヘルニアに伴って、空腸の重度なうっ血と出血がみられた。

雌雄の 5mg/kg 群及び雌の 2.5mg/kg 群の 1 例に胸腺萎縮が観察された。雌の 5mg/kg 群の肝臓では、脂肪（オイルレッド O 染色）蓄積が増加した。

表 2.6.6.3- 19　サル 13 週間反復投与試験における特記すべき所見及びその発現最低用量

Endpoint	Findings	Sex	Dose [mg/kg]
Mortality	Premature euthanasia of animal 20 (F) on day 11 due to pronounced weight loss (-14.8%) and watery feces and transiently reddish feces color Premature euthanasia of animal 8 (M) on day 85 due to pronounced weight loss (-16.4%) and watery feces consistency with occasionally reddish or mucous admixtures Euthanasia of animal 10 (M) due to scrotal herniation of the small intestine (not considered test item related)	M+F	5
Clinical Observations	Slight to severe changed feces consistency/diarrhea	M/F	(0), 2.5*
	small amounts of reddish or mucous admixtures and a reddish color of feces	M+F	2.5
Body weight	Slight weight loss (individual animals)	F	2.5
	Up to marked body weight loss (individual animals)	M+F	5
Food intake	Reduced food intake (up to severe)	M/F	(0), 5§
Ophthalmology	-		
ECG	-		
Clinical pathology	Slight increase of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit (only prematurely euthanized animals)	M+F	5
	Increase of alkaline phosphatase (prematurely euthanized animal 8)	M	5
	Increased total bilirubin by approx. 2.5 time and platelet counts (prematurely euthanized animal 20)	F	5
Urinalysis	-		
Necropsy	Small intestine showed distension, discoloration, obstruction	M	2.5
Organ Weights	-		
Histopathology	Adipose tissue: atrophy grade 4-5	F	5
	Stomach: Inflammation grade 2 and 4	M+F	5
	Small intestine: increased inflammatory cell infiltrate (grade 2)	F	5
	Large intestine: inflammation grade 2	M+F	5
	Peyer's patch: increased cellularity grade 2	F	5
	Mesenteric lymph node: increased cellularity grade 2	F	5
	Thymus: atrophy grade 4-5	M+F	2.5 (1F)
	Liver: fat accumulation (Oil red O staining), grade 2-4	F	5

* also control groups showed sporadically soft/thin feces
§ also control groups showed reduced food intake, supplemental food was provided for all groups
M or F= only in males or females, respectively
M+F= in males and females at the same dose level
M/F= in males and females at different dose levels
- = No noteworthy finding
Source 4.2.3.2.9 B002504

TK 評価の結果、BAY 2927088 を投与した全動物は未変化体及び M1 に曝露され、曝露量に雌雄差は認められなかった。未変化体は投与 2～4 時間後に C_{max} に達し、M1 は投与 4 時間後に C_{max} に達した。投与 24 時間後、両分析対象の濃度は各々の C_{max} の 3.5%以下となり、M1 ではより低い傾向がみられた。定常状態（28 及び 91 日目）における両投与群の曝露量（AUC_{last} 及び C_{max}）は、初回投与後に比して中等度から顕著に高く、AUC_{last} 及び C_{max} は共に初回投与後の 1.5 倍以上高かった。91 日目の M1 曝露量のうち、$AUC_{(0-24)}$は雌雄共に 1290 μg·h/L であり、C_{max} は雌雄共に 247 μg/L であった。定常状態（28 及び 91 日目）では、M1 の曝露量は未変化体と比較して、AUC_{last} では約 80～95%、C_{max} では約 75～79%であった（表 2.6.6.3- 20 及び表 2.6.6.3- 21）。

表 2.6.6.3- 20 サル 13 週間反復投与試験の定常状態（28 及び 91 日目）での未変化体曝露量

Day		28		91	
Dose	[mg/kg]	2.5	5.0	2.5	5.0
		Geometric Means			
AUC_{last}	[µg·h/L]	416	1240	482	1290
AUC_{last_norm}	[kg·h/L]	0.166	0.247	0.193	0.259
T_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µg/L]	68.9	250	93.8	247
$C_{max\ norm}$	[kg/L]	0.0276	0.0500	0.0375	0.0494
T_{max}	[h]	4.00	2.00	3.00	2.00
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	2.89	1.43	1.13	0.537
AR_AUC_{last}	[%]	201	244	233	205
AR_C_{max}	[%]	166	239	226	201
$RA_M/P_AUC_{last_norm}$	[%]	83.1	87.4	94.8	92.7
$RA_M/P_C_{max_norm}$	[%]	78.3	75.0	78.9	75.9
N	-	6	7	6	5

N = number of animals
RA_AUC = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day X)/(AUC on Day 1) *100)
RA_C_{max} = Accumulation ratio for C_{max} ($(C_{max}$ on Day X)/(C_{max} on Day 1) *100)
$RA_M/P_AUC_{last_norm}$ = Ratio metabolite/parent for $AUC_{_norm}$
$RA_M/P_C_{max_norm}$ = Ratio metabolite/parent for C_{max_norm}
Source 4.2.3.2.9 B002504

表 2.6.6.3- 21 サル 13 週間反復投与試験の定常状態（28 及び 91 日目）での M1 曝露量

Day		28		91	
Dose	[mg/kg]	2.5	5.0	2.5	5.0
		Geometric Means			
AUC_{last}	[µg·h/L]	346	1080	457	1200
AUC_{last_norm}	[kg·h/L]	0.138	0.216	0.183	0.240
T_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µg/L]	54.1	188	74.1	188
$C_{max\ norm}$	[kg/L]	0.0216	0.0375	0.0296	0.0375
T_{max}	[h]	4.00	4.00	4.00	4.00
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	3.45	2.41	1.42	1.16
AR_AUC_{last}	[%]	169	234	224	193
AR_C_{max}	[%]	156	256	213	205
N	-	6	7	6	5

N = number of animals
RA_AUC = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day X)/(AUC on Day 1) *100)
RA_C_{max} = Accumulation ratio for C_{max} ($(C_{max}$ on Day X)/(C_{max} on Day 1) *100)
Source 4.2.3.2.9 B002504

結論として、カニクイザルに BAY 2927088 の 0、2.5 及び 5mg/kg を連日 13 週間反復強制経口投与したところ、2.5mg/kg 以上で便の柔らかさの変化が観察された。5mg/kg 群では、変化した

便の柔らかさに伴い、雌雄各 4 例中 1 例ずつに重度の体重減少がみられ、早期切迫殺に至った。BAY 2927088 の 13 週間反復強制経口投与後の HNSTD は 2.5mg/kg/日であり、無毒性量は 2.5mg/kg/日未満であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ICH ガイドライン S2（R1）に従って一連の遺伝毒性試験を実施した。BAY 2927088 の遺伝毒性を、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、異数性及び染色体異常誘発性を検討した。また、ラット 4 週間反復投与試験（2.6.6.3.1.3）に組み込んだ末梢血網状赤血球を用いた *in vivo* 試験において小核誘発性を評価した。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験

参照項目：4.2.3.3.1.1　PH-42093

BAY 2927088 の突然変異誘発性を、5 種類のネズミチフス菌のヒスチジン要求株（塩基対置換検出のための TA100、TA1535 及び TA102；フレームシフト突然変異検出のための TA98 及び TA1537）を用いて、S9 mix 存在下及び非存在下で検討した。

試験成績を 2.6.7.8.1 に示す。

本試験では最高推奨濃度である 5000μg/plate までの濃度で、プレインキュベーション法にて検討した。その結果、500μg/plate 以上ではすべての菌株で沈殿がみられた。代謝活性化系の存在下及び非存在下に関わらず、陰性対照と比較して生物学的に有意な復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。BAY 2927088 に突然変異誘発性は認められなかった。陽性対照物質では復帰変異コロニー数の増加が認められ、試験系の妥当性が示された。

2.6.6.4.2　哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

参照項目：4.2.3.3.1.2　PH-42091

BAY 2927088 の異数性及び染色体異常誘発性をチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において検討した。V79 細胞は S9mix の存在下及び非存在下共に 4 時間培養処理した。BAY 2927088 の小核誘発能検討濃度は細胞毒性に基づいて評価し、適切な陽性対照を並行して試験した。4 時間の処理時間では S9 mix の存在下及び非存在下共に、BAY 2927088 の 15、45、55、65、70、75、80 及び 85μg/mL の濃度にて検討した。更に、処理時間を 24 時間に延長し、S9mix 非存在下で BAY 2927088 の 5、15、30、45、60、120、240 及び 360μg/mL の濃度でも検討した。細胞毒性に基づいて、4 時間処理での評価の限界濃度を S9mix 非存在下では 70μg/mL、S9mix 存在下では 85μg/mL に設定した。24 時間の処理時間での S9mix 非存在下では 30μg/mL までの濃度で遺伝毒性を検討した。

試験成績を 2.6.7.8.2 に示す。

その結果、BAY 2927088 は、S9mix 非存在下で 4 及び 24 時間処理、並びに S9mix 存在下で 4 時間の処理時間のいずれにおいても、小核出現頻度に生物学的に意義のある及び統計学的に有意な増加を示さなかった。また、低二倍体性又はアポトーシス／壊死性核に関連する増加も観察されなかった。溶媒対照及び既知の遺伝毒性物質の陽性対照での検討結果は試験系の適切性を示した。以上のように、BAY 2927088 は V79 細胞を用いた *in vitro* 試験において小核誘発能を含む遺伝毒性を示さなかった。

2.6.6.4.3　哺乳類造血細胞を用いた *in vivo* 小核試験

参照項目：4.2.3.3.2.1　PH-42111

Wistar 系ラットを用いた 4 週間反復強制経口投与試験（投与量 0、5、10 及び 15mg/kg；2.6.6.3.1.3）より得た各群雌雄各 5 例の末梢血網状赤血球を用いて、*in vivo* 小核試験を実施した。反復投与期間終了の 30/31 日目に採取した末梢血網状赤血球中の小核出現頻度をフローサイトメトリーにより測定した。更に、相対網状赤血球数を測定して骨髄毒性を評価した。

試験成績を 2.6.7.9.1 に示す。

試験の結果、BAY 2927088 を雄ラットに 15mg/kg までの用量で 29 日間、雌ラットに 10mg/kg までの用量で 30 日間反復強制経口投与し、BAY 2927088 に曝露された末梢血網状赤血球に小核出現頻度の増加は認められず、BAY 2927088 に *in vivo* 遺伝毒性は認められなかった。

標的細胞への曝露はラット 4 週間反復投与試験の定常状態における曝露量（表 2.6.6.3- 6 及び 2.6.7.3　PH-42111）により担保されている。7 日目に早期屠殺した 15mg/kg 投与雌動物における総赤血球中の網状赤血球の割合（%RET）の減少によって骨髄毒性が示唆され、この雌 15mg/kg 群は MTD を超える用量であったことから評価から除外した。

結論として、MTD までの用量を評価した場合、雌雄ラットを用いた *in vivo* 小核試験の末梢血網状赤血球において、経口投与された BAY 2927088 に生物学的に意義のある、又は統計学的に有意な小核誘発性（遺伝毒性）は認められなかった。

以上のように、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及びラット末梢血網状赤血球を用いた *in vivo* 小核試験を実施した結果、BAY 2927088 に遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

BAY 2927088 のがん原性試験は実施していない。

ガイドライン ICH S9 に記載されているように、進行がん患者の治療を意図した治療薬の承認申請のためにがん原性試験の実施は求められていない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

BAY 2927088 は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから、受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施していない。

ラット 4 週間反復投与試験（2.6.6.3.1.3）の結果、15mg/kg 群の雌 10 例中 4 例で子宮が未熟であった。当該用量は致死性を含む重度の全身毒性を誘発したことから、この影響は動物の全身状態の悪化の結果である可能性が高い。雌 15mg/kg 回復試験群では、無処置対照群との差異は認められなかった。サルを用いた 4 週間反復投与試験（2.6.6.3.2.4）では、検討した最高用量まで生殖器に異常所見は認められなかった。サルを用いた 13 週間反復投与試験（2.6.6.3.2.5）では、精巣精細管における生殖細胞の軽微な変性（中等度の精子減少及び精巣上体における軽微な細胞残屑を伴う）、並びに前立腺及び精嚢の顕著な萎縮（高用量 5mg/kg 群 1 例）がみられたが、早期に切迫殺された動物の全身状態の悪化に続発したものと考えられた。したがって、一連の反復投与毒性試験において BAY 2927088 は高用量投与によっても、雌雄受胎能に影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する予備的試験

参照項目：4.2.3.5.2.1 B003097

本試験の目的は、妊娠可能な女性を臨床試験に参加させて良いか否かを検討するために、ラットの胚・胎児発生に及ぼす BAY 2927088 の影響を予備的に評価することであった。各群 9 例の交尾が成立した Wistar 系雌ラットを 4 群に分け、BAY 2927088 の 0（対照溶媒：エタノール/Kolliphor HS15/注射用水：10/40/50 v/v/v）、3、7 及び 11mg/kg を妊娠 6～17 日目まで 1 日 1 回反復強制経口投与した。投与量はラットを用いた 2 週間反復経口投与による用量設定試験-1（2.6.6.3.1.1；0、5、15 及び 30mg/kg）及びラット 4 週間反復経口投与試験（2.6.6.3.1.3；0、5、10 及び 15mg/kg）の結果を参考に設定した。すなわち、雌動物において 15mg/kg は体重増加量・摂餌量の減少、重度の一般症状（下痢・立毛・高足歩行等）により、忍容性がみられず、試験 7 日目に切迫殺された。10mg/kg は摂餌量に関連しない軽度な体重増加量減少、散発的立毛、病理組織学的検査所見に影響しない継続的な便の柔らかさの変化等の軽度な毒性所見がみられ、5mg/kg 群に毒性所見は認められなかった。したがって、毒性所見が認められないと予想される 3 及び 7mg/kg を低・中間用量に、高用量としては軽度な毒性所見がみられ、かつ臨床での治療用量をカバーする 11mg/kg を設定した。BAY 2927088 投与による母動物への影響は、死亡率、一般症状、体重及び摂餌量に基づいて評価した。妊娠 21 日目に帝王切開して子宮内容を検索し、妊娠の転機を確認した。胎児は外表、内臓及び固定された頭部の奇形及び変異について検査した。投与初日及び妊娠 17 日目の投与前、1、２、4、7 及び 24 時間後に採血して未変化体及び M1 の血漿中濃度を測定して TK を評価した。

試験結果を 2.6.7.13.1 に、定常状態における未変化体の曝露量を表 2.6.6.6- 1 に、M1 の曝露量を表 2.6.6.6- 2 に各々示す。

器官形成期の妊娠ラットに BAY 2927088 の 3、7 及び 11mg/kg を連日強制経口投与したところ、検討したすべての用量で被験薬投与に関連した影響が認められた。11mg/kg 群に観察された体重及び摂餌量の減少、並びに有害な一般症状により、この用量で 3 例の切迫殺を誘発した。1 例は体重減少と、立毛、液状便、円背位、削痩様状態からなる一般状態の不良のため、14 日目に切迫殺し、他の 2 例は立毛、液状便、円背位、接触時の冷感、削痩様状態を含む一般状態の悪化のた

め、15 日目に切迫殺した。対照群と比較して、11mg/kg 群では補正体重及び体重増加量の減少が明らかで、投与期間中を通して体重増加抑制が観察された。7mg/kg 群においても、体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、一般症状として、立毛及び円背位が認められた。一方、3mg/kg 群にみられた被験薬投与に関連した影響は、初期の体重増加抑制傾向及び摂餌量の軽度な減少に限られており、母動物の健康状態に悪影響を及ぼすことはなく、胎児の発達に悪影響を及ぼすこともなかった（毒性所見とは判断されない）。

11mg/kg 群での胎児への影響として、胎児及び胎盤重量の有意な減少が認められ、その結果、妊娠子宮重量の減少が認められたが、胎児の奇形や変異は認められなかった。7mg/kg 群での胎児への影響は対照群と比較した胎児体重の減少のみであったが、施設の背景値から外れていたことから 11mg/kg 群と同様に毒性所見と考えられた。3mg/kg 群での胎児への影響として、雌胎児にのみ（補正）体重の軽度減少がみられたものの、その平均値は背景対照データの範囲内であった（毒性所見ではない）。

TK 評価の結果、BAY 2927088 反復投与後の定常状態（妊娠 17 日目）における未変化体曝露量（AUC_{tint}）は、3～11mg/kg の範囲で用量比を中程度上回って増加した。C_{max} は 3～7mg/kg の範囲で用量比を大きく上回って、また 7～11mg/kg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。投与 2 時間後に C_{max} に到達した。初回投与後（妊娠 6 日目）に比して、定常状態（妊娠 17 日目）における未変化体の AUC_{tint} 及び C_{max} は、中等度に高い曝露量を示した 7mg/kg 群での C_{max} を除き、3～11mg/kg の範囲でほとんど変化しなかった。高用量 11mg/kg 投与時の定常状態における C_{max} は 1010μg/L、AUC_{tint} は 6420μg·h/L であった（表 2.6.6.6- 1）。未変化体の曝露量に比して、M1 曝露量は明らかに低かった。定常状態（妊娠 17 日目）における代謝率は C_{max_norm} と AUC_{tlast_norm} で 7.7～12.9%の範囲であった（表 2.6.6.6- 2）。

表 2.6.6.6- 1 ラット胚・胎児発生に関する予備的試験の定常状態（妊娠 17 日目）における未変化体の曝露量

Daily dose		3 mg/kg	7 mg/kg	11 mg/kg
Parameter	Unit			
$AUC_{(tint)}$	μg·h/L	697	2790	6420
$AUC_{(tint)_norm}$	kg·h/L	0.232	0.398	0.584
C_{max}	μg/L	102	681	1010
C_{max_norm}	kg/L	0.0339	0.0972	0.0917
T_{max}	h	2.00	2.00	2.00
$C_{(tint)}_C_{max}$	%	1.58	0.252	1.25
$R_A_AUC_{all}$	%	86.3	98.1	104
$R_A_C_{max}$	%	92.3	169	103
T_{last}	h	24.0	24.0	24.0

Source 4.2.3.5.2.1 B003097

表 2.6.6.6- 2 ラット胚・胎児発生に関する予備的試験の定常状態（妊娠 17 日目）における M1 の曝露量

Daily dose		3 mg/kg	7 mg/kg	11 mg/kg
Parameter	Unit			
$AUC_{(tint)}$	μg·h/L	nc	nc	981
$AUC_{(tint)_norm}$	kg·h/L	nc	nc	0.0892
C_{max}	μg/L	10.9	52.2	107
C_{max_norm}	kg/L	0.00362	0.00746	0.00971
T_{max}	h	2.00	2.00	2.00
$C_{(tint)}_C_{max}$	%	nc	nc	4.35
$R_A_AUC_{all}$	%	nc	nc	166
$R_A_C_{max}$	%	67.5	168	208
T_{last}	h	7.0	7.0	24.0

nc: not calculated, Source 4.2.3.5.2.1 B003097

器官形成期の妊娠ラットにBAY 2927088の0、3、7、11mg/kgを連日反復経口投与したところ、高用量11mg/kg群では3例の切迫殺が生じ、すべての用量群に被験薬投与に関連した影響がみられた。7及び11mg/kg群では、被験薬投与に関連した体重減少、摂餌量の減少、有害な一般症状及び胎児重量の減少が認められ、毒性用量と考えられた。しかしながら、胎児に奇形及び変異は認められなかった。

母動物及び胎児における無毒性量は、いずれも 3mg/kg/日と推定された。当該用量投与時の定常状態（妊娠17日目）における未変化体のC_{max}は102μg/Lであり、その$AUC_{(tint)}$は697μg·h/Lであった。

2.6.6.6.2.2　ラット胚・胎児発生に関する試験

参照項目：4.2.3.5.2.2　B003632

本試験では各群20例の交尾成立したWistar系雌ラット4群に、BAY 2927088の0（対照溶媒：エタノール/Kolliphor HS15/注射用水：10/40/50 v/v/v）、1.5、3、6mg/kgを妊娠6～17日目まで10mL/kgの容量で1日1回連日反復強制経口投与した。投与量は先のラット胚・胎児発生に関する予備的試験結果（2.6.6.6.2.1）、すなわち11mg/kg群には母動物に切迫殺3例を含む重度毒性が、7mg/kg群においても軽度な毒性所見（胎児体重減少）がみられ、3mg/kgが無毒性量であったことを参考に設定した。BAY 2927088投与後の母動物への影響は、死亡率、一般症状、体重及び摂餌量に基づいて行った。妊娠21日目に帝王切開して子宮内容を検索し、妊娠の転機を確認した。胎児は外表、内臓及び骨格検査を実施し、また、固定された頭部の奇形及び変異について評価した。投与初日（妊娠6日目）及び妊娠17日目の投与前、0.5、1、2、4、7及び24時間後に採血して未変化体及びM1の血漿中曝露量を測定してTKを評価した。

試験成績を2.6.7.13.2に、定常状態（妊娠17日目）の未変化体の曝露量を表2.6.6.6- 3に、M1の曝露量を表2.6.6.6- 4に示す。

試験の結果、いずれの用量群も予定した計画殺時まで生存し、BAY 2927088投与に関連した死亡及び重度な一般症状の発現は認められなかった。

対照群と比較して、BAY 2927088投与に関連した体重増加量及び摂餌量の減少が全用量群にみられ、用量依存性がみられた。6mg/kg群母動物に観察された水様便などの一般症状及び平均体重の減少は毒性所見と考えられた。妊娠21日目の予定剖検時に、対照群、1.5、3及び6mg/kg投与群では、いずれも20例中用量順に19例、19例、19例及び16例が生存胎児を有して妊娠していた。対照群と比較して6mg/kg群では、胎児及び胎盤の平均重量の減少が認められ、これは妊娠子宮重量の減少を反映したものであり、母動物の体重変化に伴う有害かつ二次的な変化と考えられた。1.5及び3mg/kg群においても、平均胎児体重、胎盤重量及び妊娠子宮重量の軽度な減少傾向が観察されたが、これらは投与期間中に観察された母動物のわずかな体重変化（一過性の体重増加量の減少／減少傾向）に起因するものであり、母動物及び発生中の胎児に対する毒性所見ではないと考えられた。BAY 2927088投与に関連した剖検所見は認められなかった。

いずれのBAY 2927088投与群の胎児にも奇形は認められなかった。被験薬投与に関連した有害ではない変異として、対照群と比較して1.5、3及び6mg/kg群における下顎骨の不完全骨化の発生率増加が認められた（毒性とは判断されない）。

BAY 2927088の反復経口投与後の定常状態（妊娠17日目）における未変化体の曝露量$AUC_{(0-7)}$は、1.5～6mg/kgの範囲で用量比を中程度上回って増加した。C_{max}は1.5～3mg/kgの範囲でほぼ用量比例性に増加し、3～6mg/kgの範囲で用量比を中程度上回って増加した。1.5～6mg/kg群にお

いて、妊娠 17 日目の BAY 2927088 の $AUC_{(0-7)}$及び C_{max} は、初回投与時と比較してほとんど変化せず、蓄積比は 85.6～129%であった。

表 2.6.6.6- 3 ラット胚・胎児発生に関する試験の定常状態（妊娠 17 日目）における未変化体の曝露量

Daily dose		1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg
Parameter	Unit			
$AUCt_{last}$	µg·h/L	216	636	2450
$AUCt_{last_norm}$	kg·h/L	0.144	0.212	0.409
$AUC_{(0-7)}$	µg·h/L	216	636	1820
$AUC_{(0-7)_norm}$	kg·h/L	0.144	0.212	0.304
C_{max}	µg/L	45.3	110	346
C_{max_norm}	kg/L	0.0302	0.0366	0.0576
T_{max}	h	1.00	2.00	4.00
T_{last}	h	7.00	7.00	24.0

Source 4.2.3.5.2.2 B003632

表 2.6.6.6- 4 ラット胚・胎児発生に関する試験の定常状態（妊娠 17 日目）における M1 の曝露量

Daily dose		1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg
Parameter	Unit			
$AUCt_{last}$	µg·h/L	28.4	69.8	166
$AUCt_{last_norm}$	kg·h/L	0.0189	0.0233	0.0277
$AUC_{(0-7)}$	µg·h/L	28.4	69.8	166
$AUC_{(0-7)_norm}$	kg·h/L	0.0189	0.0233	0.0277
C_{max}	µg/L	5.12	11.9	32.4
C_{max_norm}	kg/L	0.00341	0.00397	0.00540
T_{max}	h	4.00	4.00	4.00
T_{last}	h	7.00	7.00	7.00

Source 4.2.3.5.2.2 B003632

結論として、器官形成期の妊娠雌 Wistar 系ラットに BAY 2927088 の 0（溶媒対照）、1.5、3、6mg/kg を連日反復強制経口投与したところ、いずれの用量群においても BAY 2927088 投与に関連した影響が観察された。高用量 6mg/kg 群には、BAY 2927088 投与に関連した体重増加抑制、摂餌量減少、胎児及び胎盤重量の減少が認められたため、毒性用量と考えられたが、胎児に奇形や毒性と考えられる変異は認められなかった。したがって、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日と推定された。当該無毒性量における母動物の定常状態（投与 17 日目）での C_{max} 及び $AUC_{(0-7)}$は、各々110μg/L 及び 636μg·h/L であった。

2.6.6.6.2.3 非妊娠ウサギ 3 又は 7 日間反復強制投与による用量設定試験

参照項目：4.2.3.5.2.3 B003161（参）

本試験の目的は BAY 2927088 の非妊娠ウサギに及ぼす影響を明らかにすることであり、その後実施予定の妊娠ウサギにおける用量設定試験のための用量を設定することであった。各群 3 例の雌性ニュージーランドホワイト（NZW）系ウサギの 5 群に、2.5、7.5、15 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連日強制経口投与（第 1～4 群)又は 7.5mg/kg を 3 日間連日強制経口投与（第 5 群）した（投与容量 5mL/kg）。溶媒として第 1～4 群では 0.5%Tylose 懸濁液を、第 5 群では PEG400／エタノール／水(60/10/30)を用いた。投与量は主として雌雄ラット及び雌雄サルを用いた 4 週間反復投与試験成績（2.6.6.3.1.3 及び 2.6.6.3.2.4）を参考にした。また、ウサギは消化管毒性

に対する感受性が高いと予想されたことから、先のラット及びサル 4 週間反復投与試験で忍容性が良好であった 5mg/kg の半量 2.5mg/kg を最低用量に設定した。7.5、15 及び 30mg/kg は各々1 段階低い用量で 7 日間反復投与して良好な臨床的忍容性が確認された後に、次に高い用量の反復投与を開始した。最高用量 30mg/kg は 7 日間の反復投与期間中に摂餌量及び体重増加量の減少が認められたため、これ以上の増量を止めた。先のラット及びサル反復投与試験等で使用した溶媒（Kolliphor HS15/エタノール/水：40/10/50 v/v/v）中の Kolliphor HS15 は、ウサギにおいて胃腸管障害を誘発することが知られていることから使用しなかった。一方、0.5%Tylose 懸濁液はウサギに 5mL/kg 投与時に忍容性が認められている経験に基づいて選択した。更に、第 4 群の血漿中 BAY 2927088 濃度を予備的に測定したところ、ウサギにおける曝露量が予想外に低かったことから、溶媒として PEG400／エタノール／水（60/10/30 v/v/v）を用いた新たな第 5 群を設けた。BAY 2927088 投与後の影響は、死亡率、一般症状、体重、摂餌量、臨床病理学的検査結果に基づいて評価した。すべての動物を剖検し、肉眼的異常を記録した。投与初日及び 7 日目の、投与前、1、2、4、7 及び 24 時間後に TK 評価用に採血した。試験期間中に 2.5、7.5（一部）及び 15mg/kg 群から採取した血漿サンプルが、試験実施施設への輸送中に破棄されてしまったことから、血漿中濃度分析は 7.5（一部）と 30mg/kg 群に限定された。

試験成績を 2.6.7.11.2 に、30mg/kg を 7 日間反復投与後の曝露量を表 2.6.6.6- 5 に示す。

BAY 2927088 を 0.5%Tylose 懸濁液として、2.5、7.5、15 及び 30mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与した全動物が予定計画殺時まで生存した。一般症状、血液凝固能及び血液生化学的検査結果に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。BAY 2927088 投与に関連した体重への影響は、2.5 及び 7.5mg/kg 群では認められず、15 及び 30mg/kg 群 3 例中 2 例ずつには投与期間終了時に軽度な体重減少が観察された。残り 2 例の 8 日目の体重は投与初日と変わらなかった。

投与前と比較して 2.5mg/kg 群 3 例中 2 例では、投与期間を通した摂餌量（投与初日～8 日目）がわずかに減少した。7.5mg/kg 群 1 例では、投与期間中の各投与間隔で摂餌量が減少したが、残りの 2 例では摂餌量の増加がみられた。15mg/kg 群 3 例中 2 例及び 30mg/kg 群全 3 例で、全体として中等度から顕著な摂餌量の減少が観察された。

15 及び 30mg/kg 群では白血球数、好中球数、リンパ球数及び単球数の増加が認められた。

PEG400 溶媒を用いた 7.5mg/kg 群（第 5 群）では 3 日間の投与終了後、多量の液状便を含む一般症状と状態不良のため、4 日目以降の投与を中止し、全 3 例を 5 日目に計画殺した。3 例中 2 例で体重減少が、全 3 例で摂餌量の減少が認められた。剖検当日の一般症状観察において、被毛の変色(後肢、鼻口及び泌尿生殖器部分)、頭部被毛の菲薄化、尿・糞便の減少及び大量の液状便が認められた。剖検では肉眼的異常所見は認められなかった。血液生化学的検査結果として、AST 高値、ALP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン比及びカルシウムの低値が認められた。尿素窒素濃度は BAY 2927088 を投与した他の動物と同様であった。血液学的検査及び凝固能検査の結果は得られなかった。

TK 評価の結果、BAY 2927088 の血漿中濃度は予想より低かった。曝露量が低く例数が限られているため、用量依存性の評価はできなかった。雌ウサギでは、C_{max} は投与 1 時間後に認められた。24 時間の観察間隔終了時には定量下限未満となった。初回投与後と比較した投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{tlast} は、わずか～中等度に高かった。M1 代謝物の曝露量は未変化体の曝露量より明らかに低かった。

表 2.6.6.6- 5 ウサギ 7 日間反復投与による用量設定試験の 30mg/kg 群 7 日目の曝露量

		30 mg/kg	
Dose Parameter	**Unit**	**Geometric Mean**	**Geometric SD**
$AR_AUC_{(0-7)}$	%	122	1.32
AR_C_{max}	%	181	2.89
$AUC_{(0-7)}$	ug· h/L	40.7	1.59
$AUC_{(0-7)_norm}$	kg· h/L	0.00136	1.59
C_{last}	ug/L	1.44	1.20
C_{max}	ug/L	17.5	2.77
C_{max_norm}	kg/L	0.000585	2.77
T_{last}	h	7.00	NC
T_{max}	h	1.00	NC

Parameters calculated from the geometric mean plasma concentrations. AUC_{tlast} is displayed in the same way as $AUC_{(0-7)}$. For the remaining TK, the nomenclature AUC_{tlast} is utilized. For calculation of the AUC after repeated administration concentration at time point zero was set to the concentration value at 24 hours. For T_{last} and T_{max} the median was calculated.
NC not calculated, Source 4.2.3.5.2.3 B003161

NZW 系雌性ウサギに BAY 2927088 を、0.5%Tylose 懸濁液にて 2.5、7.5、15 及び 30mg/kg の用量で 7 日間連日強制経口投与したところ忍容性が認められた。15 及び 30mg/kg 群では、摂餌量の中等度の減少、わずかな体重減少及び血液生学的変化が認められた。また、NZW 系雌性ウサギに BAY 2927088 を PEG400/エタノール/水を溶媒として 7.5mg/kg の用量で 3 日間連日強制経口投与した結果、忍容性は認められなかった。忍容性不良の成因は、0.5%Tylose 懸濁液での同用量投与は同程度の曝露で良好な忍容性を示したことから、PEG 含有溶媒であると考えられた。30mg/kg 投与 7 日目の曝露量は C_{max} 及び $AUC_{(0-7)}$ として、各々17.5μg/L 及び 40.7μg·h/L であり、これらの値は患者における臨床曝露量、ラット及びサル反復投与試験で達成された曝露量（2.6.7.3 参照）を大きく下回り、ウサギは BAY 227088 の代謝能が高い、及び／又は吸収率が低い可能性が高いと考えられた。

2.6.6.6.2.4 非妊娠ウサギ用量漸増強制経口投与毒性及び TK 試験

参照項目：4.2.3.5.2.4 B003614（参）

本試験の目的は NZW 系雌ウサギに BAY 2927088 の漸増用量を強制経口投与した後の忍容性及び TK を評価することである。更に、特に胃腸管毒性に対する Kolliphor 処方の忍容性を検討することを目的とした。得られた結果は、その後の生殖発生毒性試験に用いる処方及び用量選択の参考にする。NZW 系雌ウサギ 2 例に、BAY 2927088 の 25、50 及び 100mg/kg を、1、3 及び 5 日目に強制経口投与した。溶媒として Kolliphor HS15／エタノール／逆浸透膜精製水(20/10/70 v/v/v)を用いた。BAY 2927088 投与後の影響は、死亡率、一般症状、体重及び摂餌量に基づいて評価した。3 回の各投与日に採血して、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定して TK を評価した。

試験成績を 2.6.7.11.1 に、未変化体の曝露量を表 2.6.6.6- 6 に示す。

試験の結果、BAY 2927088 投与に関連した死亡は認められず、100mg/kg までのいずれの動物においても BAY 2927088 投与に関連した一般症状、体重及び摂餌量への影響も認められなかった。すべての用量は忍容性が良好であり、消化管への忍容性不良を示唆する所見は生じなかった。

BAY 2927088 の曝露量（$AUC_{(0-4)}$及び C_{max}）は、25～50mg/kg の範囲では用量比を著しく上回って増加し、50～100mg/kg の範囲では用量比よりわずかに増加した。全体として投与 1 時間後に C_{max} に達した。24 時間後の観察間隔終了時には定量下限未満まで低下した。M1 曝露量は未変化体より明らかに低かった。M1 に関しては定量可能濃度のサンプル数が少なかったため、代謝比は算出できなかった。投与 5 日目の最高用量 100mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC は、各々82.3μg/L 及び

256μg·h/L であった（表 2.6.6.6- 6）。これらの曝露量は臨床曝露量を下回っているため、安全性評価に資することはできないと考えられた。

表 2.6.6.6- 6 非妊娠ウサギ用量漸増毒性及び TK 試験における 1、3 及び 5 日目の曝露量

Study Day		**1**	**3**	**5**
Dose	**[mg/kg]**	**25**	**50**	**100**
Parameter	**Unit**		**Geometric Mean**	
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	μg· h/L	12.1	72.6	256
$AUC_{(0\text{-}tlast)_norm}$	kg· h/L	0.000485	0.00145	0.00256
T_{last}	h	5.50	7.00	15.5
$AUC_{(0\text{-}4)}^{A}$	μg· h/L	10.7	63.5	152
$AUC_{(0\text{-}4)norm}^{A}$	kg· h/L	0.000428	0.00127	0.00152
C_{max}	μg/L	3.93	31.4	82.3
C_{max_norm}	kg/L	0.000157	0.000628	0.000823
T_{max}	h	1.00	1.00	1.00
$C_{(tint)_Cmax}$	%	NC	NC	NC
T_{int}	h	24.0	24.0	24.0

A: Partial AUC for better evaluation of dose dependency, NC: not calculated
Source 4.2.3.5.2.4 B003614

結論として、Kolliphor HS15 含有溶媒を用いて BAY 2927088 の高用量を経口投与しても、ウサギにおいて十分な曝露量を得ることはできなかった。

2.6.6.6.2.5 非妊娠ウサギ強制経口及び静脈内投与による最大耐量検討試験

参照項目：4.2.3.5.2.5 B003840（参）

本試験の目的は非妊娠 NZW 系雌ウサギに BAY 2927088 の 3 種類の異なる媒体を用いた強制経口投与（第 1 相）、及び 1 日 2 回静脈内投与（第 2 相）による最大耐量を検討し、予定される NZW 系妊娠ウサギを用いる胚・胎児発生毒性試験の用量設定試験における用量範囲を決定するため、特定の条件下での曝露量を評価することであった。

試験系概略を表 2.6.6.6- 7 に示す。第 1 相では各群 3 例の雌性 NZW ウサギに、3 用量の BAY 2927088 を、順に 3 日間ずつ連続経口投与した。各用量の投与に先立ち、3 種類の異なる溶媒（第 1 群：Labrafil、第 2 群：Kolliphor HS15／エタノール／水[20/10/70 v/v/v]、第 3 群：Kolliphor HS15／エタノール／水[40/10/50 v/v/v]）を、3 日間投与した（1～3 日目溶媒、4～6 日目被験薬 4mg/kg、7～9 日目溶媒、10～12 日目被験薬 8mg/kg、13～15 日溶媒、16～18 日目被験薬 12mg/kg）。第 2 相では各群 3 例に、投与経験を有する溶媒（PEG400／プロピレングリコール／DMSO／注射用蒸留水[55/5/10/30 v/v/v/v]）に BAY 2927088 を溶解して 1 日 2 回静脈内ボーラス投与した。被験薬の血漿中曝露量を最大化できるように以下の日程で投与した（第 4 群）；1～3 日目溶媒、4～7 日目 wash-out、8～10 日目被験薬（2.5mg/kg BID×3 日）、11～13 日目 wash-out、14～16 日目被験薬（7.5mg/kg BID×3 日）、17～27 日目 wash-out、28 日目被験薬（15mg/kg BID）。

表 2.6.6.6- 7 ウサギ強制経口及び静脈内投与による最大耐量検討試験の試験系概略

Study type	**MTD, Toxicokinetic Rabbit**	**GLP:**	**No**
Study Reference	4.2.3.5.2.5, B003840		
Test Item	BAY 2927088		
Animals	Rabbit, New Zealand White:Hra, females		
Doses	3 females/formulation Phase 1: 4, 8, 12 mg/kg once daily Phase 2: 2.5, 7.5, 15 mg/kg twice daily		
Dosing Volume	2 mL/kg		
Vehicle	Phase 1 1: Labrafil 2: Kolliphor HS15/Ethanol/ water (20/10/70), adjusted to pH 4 3: Kolliphor HS15/Ethanol/ water (40/10/50), adjusted to pH 4 Phase 2 4: PEG400/Propylene glycol/DMSO/water for injection (55/5/10/30 v/v/v/v)		
Administration	Phase 1: oral, gavage, once daily Phase 2: intravenous, slow bolus, twice daily (BID)		
Investigations	General observations including morbidity/mortality, clinical and postdose observations, body weights, food consumption, necropsy		
Toxicokinetics	Blood sampling Phase 1: 0 (predose), 1, 2, 4, 7, and 24 hours after dosing Phase 2: 5 min, (15 min), 45 min, (2h), 4h, (8h)* Evaluation of BAY 2927088 and the major metabolite (M1) BAY 3306572		

* Not performed on Day 28 due to damaged ears

試験成績を 2.6.7.11.3 に、各群の未変化体曝露量を表 2.6.6.6- 8 に示す。

試験結果として第 1 相では、第 2 及び 3 群のいずれにおいても、3 日間連日投与後に死亡例及び一般症状発現は認められなかった。第 1 群の 2 例では、16 日目（12mg/kg の 3 回目の経口投与後）に一過性の活動性低下がみられた。第 1 群では、試験前期間又は第 2 及び第 3 群の投与初日から 7 日間（最初の溶媒及び被験薬投与期間）と比較して、更に溶媒及び被験薬の全投与期間を通した 3 日間ごとの増加量と比較して、平均体重又は体重増加量が軽度に減少し、平均摂餌量もわずかに低かった。用量依存性がみられなかった理由として溶媒（Labrafil）の影響が考えられた。第 2 及び 3 群の 4 及び 8mg/kg を 3 日間連日投与した動物には、被験薬投与に関連した体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

第 2 相では投与部位周辺部の耳介内面に重度の局所刺激性所見（耳介に滲出液を伴う壊死・変色・肥厚・痂皮形成により 3 例全例が投与継続不能に、内 1 例は更に潰瘍・腫脹・粘着性病変出現）が観察されたために動物愛護の観点から、すべての動物を 20 日目又は 28 日目に早期切迫殺した。これら所見の大部分は 15 日目（7.5mg/kg BID で投与 2 日目）に発現し、16 日目から 20/28 日目の間に悪化した。また、初回及び 2 回目の投与期間中（各々2.5 及び 7.5mg/kg BID 投与時の 8～11 日目及び 14～17 日目）には、休薬（wash-out）期間及び溶媒投与期間と比較して、体重及び／又は体重増加量の軽度減少、摂餌量の減少が認められた。

上述の試験条件下で、非妊娠 NZW 系ウサギに BAY 2927088 の 4、8 及び 12mg/kg を 3 日間連日強制経口投与したところ（第 1 相）、使用した溶媒にかかわらずその忍容性は良好であり、体重及び体重増加量、摂餌量に被験薬投与に明らかに関連した影響は認められなかった。溶媒及び被験薬の投与期間を通じて、いずれの用量（4、8 及び 12mg/kg）においても、試験前と比較して第 1 群の平均摂餌量がわずかに低い傾向が認められた。TK の評価結果、ウサギへの経口投与ではすべて

の用量／処方群で曝露量が臨床曝露量を下回り、曝露が不十分であることが明らかになった（表 2.6.6.6- 8）。

非妊娠 NZW 系ウサギに、BAY 2927088 の 2.5 及び 7.5mg/kg を 1 日 2 回各々wash-out 期間を挟んで 3 日間ずつ静脈内投与したところ（第 2 相）、投与部位周囲の耳介に重度の局所刺激性所見が認められたことから投与の継続不能に至り、20 又は 28 日目に全 3 例を切迫殺した。したがって、ウサギへの静脈内反復投与は実施不能と考えられた。

両相及び全投与群において、BAY 2927088 の曝露量、すなわち $AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}2)}$及び C_{max} は、8～12mg/kg 及び 5～30mg/kg の範囲で各々用量に比例して増加した。第 1 相では、全 1～3 群において、BAY 2927088 の強制経口投与 1 時間後に C_{max} が観察された（第 1 群の 8mg/kg 投与 10 日目のみ 2 時間後）。第 2 相（第 4 群）の C_{max} は、BAY 2927088 の初回静脈内ボーラス投与 5 分後に観察された。その後の血漿中未変化体濃度は、強制経口投与では 24 時間後、静脈内ボーラス投与では 8 時間後に検出限界以下の濃度まで低下した。M1 の曝露量は未変化体に比して明らかに低かった。代謝比は第 4 群（静脈内ボーラス投与）についてのみ評価でき、C_{max} 及び AUC のいずれについても 1%未満であった。

表 2.6.6.6- 8 ウサギ強制経口及び静脈内投与による最大耐量検討試験の未変化体曝露量

Group		1			2			3			4		
Administration		Oral gavage			Oral gavage			Oral gavage			IV Bolus (BID)		
		Geometric Mean			Geometric Mean			Geometric Mean			Geometric Mean		
Study Day		4	10	16	4	10	16	4	10	16	8	14	28
Dose	[mg/kg]	4	8	12	4	8	12	4	8	12	5	15	30
Parameter													
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg· h/L	5.31	11.7	16.5	3.32	8.82	17.1	5.53	12.1	21.0	525	1770	4100
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	g· h/L	1.33	1.46	1.37	0.831	1.10	1.43	1.38	1.51	1.75	105	118	137
T_{last}	h	4.00	7.00	7.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	7.00	2.00	4.00	4.00
AUC(0-2)	µg· h/L	2.15	3.44	6.43	2.57	4.77	8.45	3.08	6.82	10.3	525	1750	4010
$AUC(0\text{-}2)_{norm}$	g· h/L	0.536	0.430	0.536	0.642	0.597	0.705	0.769	0.852	0.857	105	117	134
C_{max}	µg/L	1.55	3.22	4.74	2.12	3.74	6.91	2.24	5.54	7.66	1310	4270	7420
C_{max_norm}	g/L	0.388	0.403	0.395	0.531	0.468	0.576	0.559	0.693	0.638	262	285	247
T_{max}	h	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.0830	0.0830	0.0830
$M_R\text{-}AUC_{(0\text{-}2)norm}$	%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.601	0.643	NC
$M_R\text{-}C_{max_norm}$	%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.641	0.691	0.717

NC not calculated
Source 4.2.3.5.2.5 B003840

ウサギにおいては BAY 2927088 を強制経口投与後、例外的に低い曝露量しか得られなかった。種々の処方を用いても曝露量を増加させることはできなかった。また、静脈内投与では重度の局所刺激性所見が認められ、投与継続不能から最終的に動物の切迫殺に至ったことから、静脈内投与も適切な投与経路ではなかった。本試験結果に基づき、ウサギを用いた BAY 2927088 の胚・胎児発生毒性試験は実施できないと結論した。

2.6.6.6.2.6 ReproTracker アッセイ

参照項目：4.2.3.5.2.6　B003477（参）

ReproTracker はヒト人工多能性幹細胞（hiPSCs）に基づくアッセイであり、3 つの生殖層特異的細胞型、心筋細胞、肝細胞及び神経ロゼットへの分化が経時的に追跡できる。

催奇形性の評価：はじめに分化アッセイに用いる被験薬 BAY 2927088 の至適濃度の検討のために広範囲の濃度設定試験を実施した。続いて、hiPSCs を心筋細胞、肝細胞及び神経ロゼットに分化させ、BAY 2927088 の 5 つの検討濃度に曝露し、溶媒対照と比較した、形態及び組織特異的バイオマーカーの発現パターンの変化についてモニターした。選択したバイオマーカーの発現が、最低 2 つの連続した非細胞毒性濃度への曝露時に、濃度依存的に設定閾値以下に減少した。これは発生プログラム崩壊を示し、したがって、BAY 2927088 は催奇形性物質に分類された。更に、BAY 2927088 曝露に反応した心筋細胞の形態学的異常と収縮の低下を入念にモニターした。この情報は、分化効率の確認、可能性のある化合物誘導性細胞毒性の捕捉、並びに形態に及ぼす被験薬の潜在的影響の検出に関連する。

試験結果概要を 2.6.7.11.4 に示す。

qRT-PCR を用いてバイオマーカー遺伝子の形態と発現パターンを評価することにより、hiPSCs の 3 つの胚葉特異的細胞型、心筋細胞、肝細胞及び神経ロゼットへの分化を確認した。更に、既知のヒト催奇形性物質（サリドマイド／レチノイン酸）及び非催奇形性物質（サッカリン）への曝露による結果から、すべての分化実験における ReproTracker アッセイの妥当性が確認された。ReproTracker の hiPSCs をサリドマイドに曝露すると、心筋細胞特異的マーカーMYH6、肝特異的マーカーFOXA2 及び AFP の発現が有意に低下した。同様の様式で、サリドマイドは心臓収縮を顕著に低下させ、肝細胞形態を破壊した。予想されたように、レチノイン酸への曝露は神経ロゼット特異的マーカーである PAX6 及び NESTIN の発現を濃度依存的に低下させ、神経ロゼットの形態を変化させた。サッカリンは分化細胞の形態及び機能に影響を及ぼさず、バイオマーカー遺伝子の発現パターンにも影響を及ぼさなかったことから、ReproTracker アッセイの妥当性が確認された。BAY 2927088 への曝露は中胚葉マーカーの発現パターンに有意な影響を及ぼさなかったが、一方で心筋細胞特異的マーカーMYH6 の発現の濃度依存的減少をもたらした。1.0μM から始まる濃度でバイオマーカー発現レベルの有意な変化が観察された。MYH6 の発現の減少は、心筋細胞への分化過程の崩壊を示す。これは BAY 2927088 が 1.0μM 濃度で心筋細胞の心収縮能を停止させたという観察結果と一致する。BAY 2927088 への曝露は、内胚葉マーカーFOXA2 の発現パターンに有意な影響を及ぼさなかったが、一方、0.2μM から肝細胞特異的マーカーAFP 発現の濃度依存的な減少をもたらした。AFP 発現の減少は肝細胞への分化の阻害を示す。これは BAY 2927088 が 2.0μM 濃度で肝細胞形態を破壊させた観察結果と一致した。また、BAY 2927088 は神経ロゼット特異的なバイオマーカーPAX6 及び NESTIN の発現において U 型応答を示し、生物学的複製物の 1 つにおいて 2 つの最高試験濃度（2.0μM）で神経ロゼットの形態を破壊した。

アッセイ基準に基づいて、ReproTracker は BAY 2927088 を催奇形物質と同定した。また、心筋細胞及び肝細胞への適切な幹細胞分化に悪影響を及ぼした

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験

BAY 2927088 は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから、出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験は実施していない。

2.6.6.7　局所刺激性試験

BAY 2927088 を用いた独立した局所刺激性試験は実施していない。

反復投与毒性試験（2.6.6.3）において胃腸管に対する局所刺激性が評価された。いずれの試験においても、強制経口投与による接触部位の胃粘膜に BAY 2927088 の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。したがって、BAY 2927088 に問題となるような局所刺激性はないと考えられる。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　抗原性

BAY 2927088 は低分子量の非ペプチド性化合物であるため、試験の実施は不要と判断した。

2.6.6.8.2　免疫原性

反復投与毒性試験の結果、特別な懸念は認められなかったため、試験は実施しなかった。

2.6.6.8.3　作用機序に関する試験

作用機序に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.8.4　依存性

安全性薬理試験を含む非臨床安全性試験並びに単回及び反復投与毒性試験において、中枢神経系に対する特異的影響は認められなかったことから、特別な試験は実施しなかった。

2.6.6.8.5　代謝物に関する試験

BAY 2927088 のヒトにおける主代謝物 M1（BAY 3306572）について、単体を投与する毒性試験は実施しなかった。M1 はラット及びサルにおいても主要な代謝物であり、特にサルでは比較的高率に産生される（2.6.4.5.1.1；ウサギ以外のすべての動物種で 11%～23%）。M1 の曝露量はラット及びサルを用いた 13 週間反復投与試験（2.6.6.3.1.4 及び 2.6.6.3.2.5）及びラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.1 及び 2.6.6.6.2.2）において測定した。したがって、代謝物 M1 は毒性学的に評価されている。

2.6.6.8.6　不純物に関する安全性評価

原薬及び製剤中に存在する或いは存在する可能性のある不純物の毒性試験は実施していない。

原薬中には安全性確認が必要な閾値を超える非遺伝毒性有機不純物として [redacted] 1*（規格 [redacted]%）が含まれているが、これは BAY 2927088 の [redacted]（[redacted]）であり、[redacted] 毒性学的に評価されている。また、ラット及びサルを用いた 4 及び 13 週間反復投与試験、ラット胚・胎児発生毒性試験、並びに臨床試験に使用されたロット中にも含まれていること（2.6.7.4／表 2.3.S.4.4-2）から、[redacted]%の含有は安全性上問題ないと考えられる。

2.6.6.8.7　光毒性試験

参照項目：4.2.3.7.7.1　PH-41909

BAY 2927088 は、紫外光領域（208～337nm）で光吸収を示し、MEC が閾値 1000Lmol^{-1}cm^{-1} を上回ったこと（2.3.S.3.1.2.2）から、*in vitro* 3T3 ニュートラルレッド（NRU）取り込み光毒性試験を実施した。

OECD ガイドライン 432 及び ICH S10 ガイドラインに従って、UVA 照射 5J/cm^2 の有無でマウス線維芽細胞に BAY 2927088（0.39～50μg/mL）を添加して培養し、細胞生存率を測定した。陽性対照として塩酸クロルプロマジン（0.01～100μg/mL）を、溶媒として DMSO を用いた。

試験結果を 2.6.7.17 に示す。

3 つの独立した試験を実施して BAY 2927088 による平均 Photo Irritation Factor（PIF）を求めたところ、1.0 であった。陽性対照の塩酸クロルプロマジンの PIF は 36.7 であった。

以上の成績から、BAY 2927088 に光毒性は認められないと結論した。

2.6.6.9 考察及び結論

BAY 2927088 に遺伝毒性は認められず、光毒性も認められなかった。

独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。雌ラットを用いた安全性薬理試験（呼吸器系及び中枢神経系への影響；2.6.2.4.2.2 及び 2.6.2.4.2.4）及び雌雄サル 2 週間反復強制経口投与による用量設定試験（2.6.6.3.2.2）結果より、単回投与毒性を評価した。BAY 2927088 を単回経口投与時の概略の致死量は、雌ラットにおいて 45mg/kg 超、雌雄サルにおいて 20mg/kg 超と推定された。

ラット反復投与毒性試験

ラットに BAY 2927088 の 5、10 及び 15mg/kg を 1 日 1 回 4 週間連日反復経口投与したところ、体重及び摂餌量減少、臨床検査値変化、下痢、消化管粘膜／上皮の変性及び炎症過程を特徴とする毒性所見が認められた。観察された形態学的変化は、ラットにおける低分子 EGFR TKI の反応[1,2,3,4]に典型的なものであった。形態学的変化を誘発した最低用量は 5mg/kg であった。15mg/kg は雌動物で致死的であった。2 週間の休薬期間終了時には、4 週間反復投与終了後に認められた組織変化を含む毒性所見のほとんどは消失し、完全又はほぼ完全に回復した。TK 評価の結果、毒性所見の程度及び発現割合に認められた雌雄差に一致して、雄動物に比して雌動物の全身曝露量が高かった。STD_{10} は雄動物において 15mg/kg/日を超え、雌動物においては 10mg/kg/日であった。

ラット 13 週間反復投与試験（2.5、5 及び 10mg/kg）では各群雌雄各 10 例を主試験群に、回復試験群として各群雌雄各 6 例を対照及び高用量 10mg/kg 群に設定した。BAY 2927088 を 1 日 1 回 13 週間にわたって連日強制経口投与した結果、雄の 5mg/kg 以上で表皮に対して完全に可逆的である作用機序に関連した変性所見を惹起した。皮膚毒性（表皮萎縮）も前述の低分子EGFR TKIの毒性試験[1,2,3,4]で観察されている典型的な所見である。体重増加に関して、雄では高用量 10mg/kg まで、雌では 2.5mg/kg まで被験薬投与の影響は認められなかった。雌 5mg/kg 以上の群では投与期間中、体重増加量の減少がみられた。体重は 4 週間の休薬期間中に完全に回復した。TK 評価の結果、曝露量には顕著な雌雄差が認められ、初回投与及び反復投与後（79 日目）の未変化体曝露量は、雌動物に比して雄動物で明らかに低かった。STD_{10} は雌雄共に 10mg/kg/日超であった。

ラット 2 週間反復投与用量設定試験-1（2.6.6.3.1.1）において、眼球角膜への影響（角膜上皮の萎縮／変性）が観察された。角膜毒性は前述の低分子 EGFR TKI のラット、イヌ及びミニブタを用いた毒性試験[1,2,3]において高頻度に観察されているクラスエフェクトと考えられているが、BAY 2927088 の角膜への悪影響は、このラット用量設定試験を除き他のいずれの反復投与試験においても認められなかった。

ラットの反復投与毒性試験における毒性発現用量は概して雄動物に比して雌動物で低く、同一用量投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC）も雄動物に比して雌動物で高かった。BAY 2927088 は主として CYP3A4 による酸化的代謝を受け（2.6.4.7.1.1 参照）、このような化合物ではゲフィチニブ[3]においても報告されているように、ラットにおいて未変化体の曝露量及び毒性に雌雄差が認められる（雌ラットで毒性が強い）ことはよく知られており、ラットでは性依存型 P450 発現レベルがヒトを含む他の動物種と大きく異なるためと考えられている。

サル反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与試験では、BAY 2927088 の 3、6 及び 10mg/kg を 1 日 1 回連日強制経口投与した。特記すべき所見として、10mg/kg 群で重度の下痢及び顕著な体重減少が認められた。4 週間の投与終了時計画殺時の剖検及び器官重量に毒性学的に意義のある所見は認

められなかった。雄の 10mg/kg 群では重度の体重減少により、11 日目に投与量を 8mg/kg に減量し、この用量群の雄全例を 18 日目に早期計画殺した。計画殺動物においては、雄の 10/8mg/kg 群に胃及び回腸に炎症徴候がみられた以外に異常所見は認められなかった。更に、雄の 10/8mg/kg 群の全例で胸腺に重量減少を伴う軽微なびまん性萎縮が観察されたが、ストレス及び一般状態不良に続発したものと考えられた。休薬期間終了時の雌の 10mg/kg 群には器官重量の変化や病理所見は認められなかった。以上のように、 BAY 2927088 の 3、6 及び 10/8mg/kg を 4 週間にわたって連日経口投与したところ、下痢及び体重減少を伴う消化器系への悪影響が観察された。TK 評価の結果、高用量（10/8mg/kg）反復投与による蓄積性が認められたが、一貫した明らかな雌雄差は認められなかった。

サル 13 週間反復投与による亜慢性毒性試験では、対照群及び低用量群に雌雄各 3 例、高用量群に雌雄各 4 例のカニクイザルを用いた。BAY 2927088 の 2.5 及び 5mg/kg を 1 日 1 回 13 週間連日強制経口投与した。その結果、2.5mg/kg 以上で一般症状（便の柔らかさの変化）がみられた。反復投与により、散発的に胃腸管における肉眼的及び病理組織学的炎症性病変が観察され、続発する変化として脂肪組織の萎縮及び体重減少が認められた。最高用量 5mg/kg 群には重度の下痢（水様便）が認められ、雌雄各 1 例ずつ計 2 例では体重減少を伴って早期切迫殺された。

サルで認められた便の柔らかさの変化（下痢）及び消化管上皮の組織学的変化も先述の低分子 EGFR TKI の非げっ歯類（サル[4]、イヌ[1,3]及びミニブタ[2]）を用いた毒性試験で認められているものと同質であった。

一連の毒性試験において検討した各用量における曝露量と臨床曝露量（臨床推奨用量：1 回 20mg を 1 日 2 回の反復経口投与時の定常状態での母集団薬物動態解析結果に基づく）との比（MoE: multiple of exposure）を表 2.6.6.9- 1 に示す。主要な反復投与毒性試験で投与を完了できた又は忍容性が認められた用量における未変化体の非結合型全身曝露量（$C_{max,u}$ 及び $AUC_{(0-24),u}$）は、臨床曝露量との比が概して 1.0 未満であり、安全域は存在しない。しかしながら、認められた毒性所見はいずれも、先述の低分子 EGFR TKI[1,2,3,4]の毒性所見として知られているものであり、臨床でモニタリング及び管理可能なものであると考えられた。

<u>胚・胎児発生毒性試験</u>

はじめに妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備的試験を実施した。妊娠ラットの器官形成期に BAY 2927088 の 3、7 及び 11mg/kg を 1 日 1 回連日強制経口投与したところ、11mg/kg 投与後の母動物 3 例が死亡し、被験物質投与に関連した影響がすべての用量群に認められた。7 及び 11mg/kg 群では、被験物質投与に関連した体重及び摂餌量減少、毒性と考えられる一般症状発現及び胎児体重の減少が認められ、毒性用量と考えられたが、胎児に奇形及び変異は認められなかった。3mg/kg 群での被験物質投与に関連した影響は、投与初期の体重増加抑制及び摂餌量のわずかな減少に限られ、母動物における毒性所見ではないと考えられた。また、胎児重量も毒性所見と判断されない程度の変動範囲にあった。各群の動物数を増やした、主要な妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、BAY 2927088 の 1.5 及び 3mg/kg を投与後に観察された被験物質投与に関連した母動物への影響は、体重増加量と摂餌量のわずかな減少／減少傾向のみであった。妊娠 21 目には対照群と比較して平均体重がわずかに低かったが、母動物の一般状態や胎児の発達に悪影響を及ぼすことはなかった。胎児への影響は（雌雄合算での）胎児体重、妊娠子宮及び胎盤重量のわずかな減少がみられたが、いずれも験施設の背景データ範囲内にあった。一方、6mg/kg 群では、BAY 2927088 投与に関連した母動物の体重減少／体重増加抑制、摂餌量減少、胎児及び胎盤重量の減少が認められ、毒性用量と考えられたが、胎児に奇形や有害な変異は認められなかった。

ウサギを用いて胚・胎児発生への影響を検討することはできなかった。種々の処方を用いて BAY 2927088 を強制経口投与したウサギを用いたいくつかの試験において、いずれも十分な全身

曝露は得られなかった。十分な曝露量が得られなかった理由として、BAY 2927088 の代謝及びクリアランスが速いことに加えて、腸管吸収が低い可能性が示唆された。ウサギ肝細胞を用いた *in vitro* 検討において BAY 2927088 の速やかな代謝が示唆された。臨床曝露量に相当する曝露量を得るために、ウサギを用いた静脈内ボーラス投与による最大耐量検討試験も実施した。しかしながら、当該試験において、BAY 2927088 をウサギに（耳介周辺静脈内）反復静脈内投与すると、投与部位周囲に重度の局所刺激性を惹起し、投与継続不能により動物は早期切迫殺に至り、最終的に試験を中止せざるを得なかった。

Weight of Evidence に基づく生殖発生毒性リスク評価

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の結果からは、BAY 2927088 が重度な発生毒性を及ぼす所見は得られなかったが、文献等から以下に考察するように、EGFR 及び HER2 阻害が胚・胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性が強く懸念される。これらの懸念には、生殖器官における EGFR 及び HER2（ERBB2）の標的発現 [5]、並びに薬理学的経路のほか、発生過程における細胞増殖、生存及び分化における重要な役割が含まれる。更に、EGFR 及び HER2 ノックアウト動物で観察された影響[6,7,8,9,10]及びヒト誘導性多能性幹細胞を用いて実施した *in vitro* 試験結果（2.6.6.6.2.6）は、BAY 2927088 が催奇形性を有する可能性を示唆している。FDA とバイエルとの Type B 会議の結果に基づき、BAY 2927088 が生殖及び胚・胎児毒性を誘発する可能性について、Weight of Evidence Approach に基づく評価を行った。

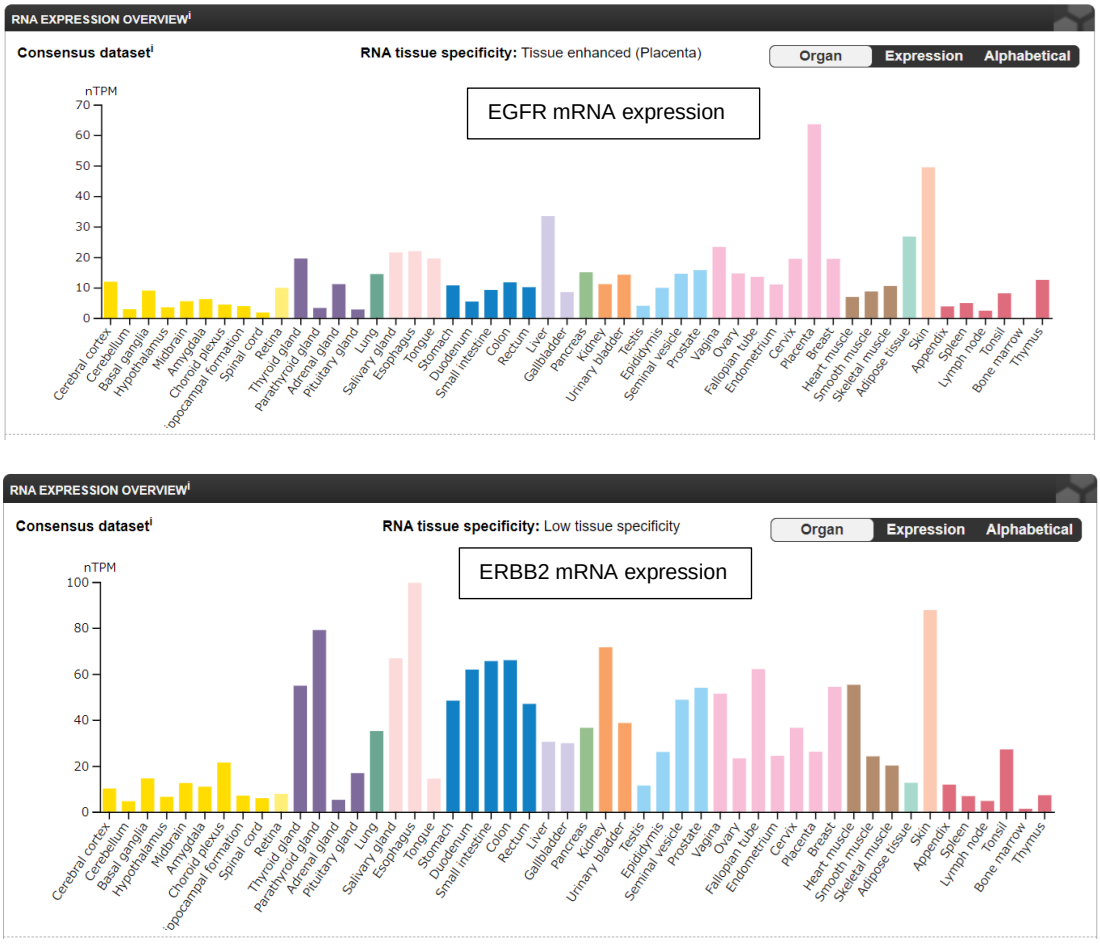


図 2.6.6.9- 1　　EGFR 及び ERBB2 mRNA の全身臓器中での発現パターン；
Human Proteinatlas, Proteinatlas.org（Web 資料 [5] 抜粋）

上皮成長因子受容体（EGFR）及び HER2（ERBB2）受容体は、皮膚、神経、肺、乳房、前立腺、膀胱、消化管等、様々な組織や臓器中で全身に広く発現している。両受容体は卵巣及び子宮等の生殖器官にも発現し、細胞の成長や分化に重要な役割を果たしている（図 2.6.6.9- 1）[5)]。特に EGFR は胎盤、子宮及び神経系で認められているその高発現と共に、胚及び器官形成においても重要な役割を果たしている。ノックアウトモデルを用いた複数の研究[6,7,8,9)]では、EGFR を欠損させたマウスでは重大な発育上の問題が生じ、胎盤機能不全や器官形成異常により、妊娠中期の死亡に至ることが報告されている。新生児マウスでは未発達の肺及び虚脱した肺胞により、呼吸を開始又は維持することができず、呼吸窮迫症候群及び呼吸不全により死亡した。また、著しい成長遅延、眼の欠陥（開眼状態で出生）及び被毛の異常を呈した [6,9,10)]。特に、EGFR が欠損すると、生後間もなく、前頭皮質、嗅球及び視床等の領域で進行性の神経変性が始まり、この影響はアポトーシス細胞の増加及び生存神経細胞体のほとんどの欠如によって特徴付けられた[11)]。

Zhang X ら[12)]は、正常な骨形成に必須である軟骨マトリックス分解及び二次骨化中心形成の調節過程における EGFR の重要な役割を強調している。EGFR はβカテニン依存性及び非依存性の両経路を介してこれらの過程を調節する。この所見から、EGFR シグナル伝達が無いと、軟骨細胞肥大は正常に起こるが、肥大軟骨細胞の石灰化及びアポトーシスが障害されることが明らかとなった。Large MJ ら[13)]の研究では、妊娠初期の子宮内膜機能における EGFR の役割が検討された。この研究では、条件付きノックアウトモデルマウス及びヒト子宮内膜間質細胞の siRNA を用いて、EGFR が脱落膜化及び全般的受胎能獲得に不可欠であることが示された。条件付き EGFR ノックアウト処理を行ったマウスでは胚盤胞の着床直後に胚死亡が発生し、高率な不妊がみられた。この所見は初代ヒト子宮内膜間質細胞でも認められ、ヒト脱落膜化の重要な調節因子として EGFR の重要性が強調された。同様に、ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）は心臓及び神経組織の発達、特に心臓の小梁及び頭蓋感覚神経節を形成するために重要である。ノックアウトマウスを用いた研究では、HER2 欠損マウスでは重度の心臓及び神経の発達障害が誘発され、胚死亡に至ることが報告されている [8,14,15)]。更に、HER2/HER4 ヘテロダイマーは乳腺の発達に関与していると報告されている[16)]。HER2 が欠損すると、末梢神経の発達に必須である重大な神経及びシュワン細胞の欠損が生じる。全体として、これらのノックアウトマウスを用いた研究結果は、HER2 が適切な心臓発達に重要であることを強調しており、その欠損は重大な奇形を誘発する可能性がある[17)]。

上述の文献を補完するために、ReproTracker アッセイを実施した（2.6.6.6.2.6）。本アッセイでは hiPSCs の心筋細胞、肝細胞及び神経ロゼットへの分化に及ぼす BAY 2927088 の影響を、qRT-PCR を用いて形態及びバイオマーカー遺伝子発現を評価することにより検討した。既知の催奇形性化合物（サリドマイド及びレチノイン酸）及び非催奇形性化合物（サッカリン）への曝露による結果から、すべての分化実験における ReproTracker アッセイの妥当性が示された。サリドマイドの曝露は、心筋細胞特異的マーカーMYH6、肝臓特異的マーカーFOXA2 及び AFP の発現を有意に減少させ、心収縮を乱して肝細胞形態を変化させた。レチノイン酸の曝露は、神経ロゼットマーカーPAX6 及び NESTIN の濃度依存的減少を導き、それらの形態に影響を及ぼした。サッカリンの曝露は分化細胞の形態、機能及びバイオマーカー遺伝子発現に影響を及ぼさなかった。BAY 2927088 の曝露は中胚葉マーカー発現に影響を及ぼさなかったが、MYH6 発現の濃度依存的かつ 1.0μM 以上では有意な減少及び心筋細胞分化の異常を誘発した。この結果はこの濃度での心筋収縮能の喪失と一致するものであった。また、心筋における HER2 の高発現（図 2.6.6.9- 1 下図参照）により説明可能と考えられる。BAY 2927088 は内胚葉マーカーFOXA2 に有意な影響を与えなかったが、0.2μM 以上で肝細胞特異的マーカーAFP の減少を誘発し、2.0μM での肝細胞の分化を乱し、細胞形態を変化させた。また、神経ロゼットマーカーPAX6 及び NESTIN に U 字型応答を示し、1 つの生物学的複製物において 2.0μM でそれらの形態を変化させた。心筋細胞及び肝細胞への適切な幹細胞分化に影響を及ぼしたことから、ReproTracker はアッセイ基準に基づいて、BAY 2927088 を催奇形物質として同定した。

BAY 2927088 は、変異した EGFR 受容体に関して選択性を有するが、変異した HER2 受容体に関しては選択性はなく、その結果、野生型 HER2 との相互作用を回避することはできない。EGFR 及び／又は HER2 阻害が胚・胎児発生に及ぼす影響の可能性を包括的に評価した結果、その潜在的な催奇形性に関して重大な懸念があると考えられた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では重大な胎児毒性は認められなかったものの、特に生殖器官の発生及び胚発生全般に対する重要な役割を考慮すると、EGFR 及び HER2 阻害に関連するリスクは軽減しないと考えられた。ノックアウトマウスを用いた研究及び *in vitro* アッセイから得られた知見から、BAY 2927088 が胎児発育及び分化における必須課程に悪影響を及ぼすリスクは否定できないと考えられた。したがって、BAY 2927088 投与に当たっては、妊娠可能な女性は効果的な避妊を行う必要があり、男性はコンドームによる避妊が推奨される。

結語

BAY 2927088 は HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者への投与が予定されている。実施した試験プログラムは、BAY 2927088 の毒性評価に適していると考えられる。反復投与毒性試験で観察された臨床所見及び形態学的変化は、低分子 EGFR TKI の反応に典型的なものであり、主として、下痢及び体重減少を誘発する消化管毒性によって特徴付けられた。遺伝毒性及び光毒性は認められなかった。

BAY 2927088 は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に奇形を含む重度な毒性所見は誘発しなかったものの、EGF 及び HER2 受容体の発生過程における役割、並びにヒト iPSC を用いた *in vitro* ReproTracker アッセイの結果を考慮すると、妊娠可能な女性は効果的な避妊を行うべきであると考えられた。妊婦への投与及び投与中の授乳は避けさせると共に、男性はコンドームによる避妊が推奨される。

表 2.6.6.9- 1 毒性試験における定常状態での未変化体曝露量及び臨床曝露量比（MoE）

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report	Location
		C_{max}		$AUC_{(0-24)}$		$C_{max, u}$		$AUC_{0-24, u}$			
mg/kg		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	No.	in CTD
Repeated-dose studies											
Rat											
2-week dose range finding study-1 (Day 9)											
5	F	338	0.39	1770	0.14	33.7	0.82	176.5	0.29	PH-41998	4.2.3.2.1
15	F	1390	1.59	11600	0.90	138.6	3.37	1156.5	1.90		
MTD> 30*	F	2640	3.02	29300	2.27	263.2	6.40	2921.2	4.80		
2-week dose range finding study-2 (Day 9)											
3	F	147	0.17	565	0.04	14.7	0.36	56.3	0.09	PH-42004	4.2.3.2.2
9	F	556	0.64	2820	0.22	55.4	1.35	281.2	0.46		
4-week repeated-dose toxicity study (Day 24)											
5	M	161	0.18	664	0.05	15	0.36	61	0.10	PH-42111	4.2.3.2.3
5	F	440	0.50	1580	0.12	44	1.07	158	0.26		
10	M	354	0.41	1960	0.15	32	0.78	179	0.29		
STD10 10	F	949	1.09	4820	0.37	95	2.31	481	0.79		
STD10> 15	M	608	0.70	2500	0.19	56	1.36	229	0.38		
15*	F	1390	1.59	8410	0.65	139	3.38	838	1.38		
13-week repeated-dose toxicity study (Day 79)											
NOAEL **2.5**	**M**	**44.4**	**0.05**	**245**	**0.02**	**4.1**	**0.10**	**22**	**0.04**	B002293	4.2.3.2.4
NOAEL **2.5**	**F**	**132**	**0.15**	**n.c.**	**n.c.**	**13**	**0.32**	**-**	**-**		
5	M	92.7	0.11	n.c.	n.c.	8.5	0.21	-	-		
5	F	375	0.43	1540	0.12	37	0.90	154	0.25		
STD10> 10	M	271	0.31	1480	0.11	25	0.61	135	0.22		
STD10> 10	F	645	0.74	3020	0.23	64	1.55	301	0.49		
Monkey											
2-week dose range finding study (Day 14)											
4	F	372	0.43	1080	0.08	40.9	1.00	118.8	0.20	R-13694	4.2.3.2.6
4	M	791	0.91	6830	0.53	87	2.11	751.3	1.23		
10	F	939	1.07	3020	0.23	103.3	2.51	332.2	0.55		
10	M	1680	1.92	7230	0.56	184.8	4.49	795.3	1.31		
20	F	2860	3.27	10900	0.84	314.6	7.65	1199.0	1.97		
20*	M	1600	1.83	9400	0.73	176	4.28	1034.0	1.70		
7 days dose range finding study (Day 7)											
15	M	1850	2.12	9610	0.74	203.5	4.95	1057.1	1.74	R-13920	4.2.3.2.7
15	F	2770	3.17	10600	0.82	304.7	7.41	1160.0	1.91		
4-week repeated-dose toxicity study (Day 28)											
3	M+F	137	0.16	520	0.04	15	0.36	57	0.09	R-13937	4.2.3.2.8
HNSTD 6	M+F	412	0.47	1533	0.12	45	1.09	169	0.28		
8	M	887	1.02	2380	0.18	98	2.38	262	0.43		
10[a]	F	854	0.98	3390	0.26	94	2.28	373	0.61		
13-week repeated-dose toxicity study (Day 91)											
HNSTD 2.5	M+F	93.8	0.11	482	0.04	10	0.24	53	0.09	B002504	4.2.3.2.9
5	M+F	247	0.28	1290	0.10	27	0.66	142	0.23		
Embryo-fetal toxicity studies											
Rat (preliminary) EFD (Gestation day 17)											
NOAEL **3**	**F**	**102**	**0.12**	**697**	**0.05**	**10**	**0.25**	**69**	**0.11**	B003097	4.2.3.5.2.1
7	F	681	0.78	2790	0.22	68	1.65	278	0.46		
11	F	1010	1.16	6420	0.50	101	2.45	640	1.05		
Rat EFD (Gestation day 17)											
1.5	F	45.3	0.05	216	0.02	4.5	0.11	22	0.04	B003632	4.2.3.5.2.2
NOAEL **3**	**F**	**110**	**0.13**	**636**	**0.05**	**11**	**0.27**	**63**	**0.10**		
6	F	346	0.40	2450	0.19	34	0.84	244	0.40		
Human											
		873.6	**-**	**12920**	**-**	**41.1**	**-**	**608.5**	**-**	B003829	2.7.2.2.3.1

n.c. = Not calculated, a: Day 17
MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels after administration of the daily dose of 2 x 20 mg/patient).
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no gender-related differences.
Fraction unbound: monkey 11.0%; rat 9.14% (male), 9.97% (female); man 4.71%
*15, 20 and 30 mg/kg: only day 1 exposure levels available
Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective margins of exposure (MoE) are displayed in this table.

2.6.6.10　図表

図表は本文中に適切に配置した。

引用文献一覧

1) オシメルチニブメシル酸塩（タグリッソ錠 40mg/同 80mg）アストラゼネカ株式会社：非臨床概要（毒性）（2016 年）医薬品医療機器総合機構：公開申請資料概要
2) アファチニブマレイン酸塩（ジオトリフ錠 20mg／同 30mg／同 40mg）日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：非臨床概要（毒性）（2014 年）医薬品医療機器総合機構：公開申請資料概要
3) ゲフィチニブ（イレッサ錠 250）アストラゼネカ株式会社：4.二項（毒性）（2002 年）医薬品医療機器総合機構：公開申請資料概要
4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/78409/2021, Assessment Report, Tukysa - International non-proprietary name: tucatinib
5) Human Proteinatlas, Proteinatlas.org (Web 資料)
6) Sibilia M and Wagner EF, Science1995:269:234-238
7) Threadgill DW et al., Science 1995:269:230-234
8) Eccles SA, Int J Dev Biol 2011:55:685-696
9) Miettinen PJ et al., Nature 1995:376:337-341
10) Wong RW., Cell Mol Life Sci 2003:60:113-118
11) Wagner B et al., EMBO J 2006:25:752-762
12) Zhang X et al., J Biol Chem 2013:288:32229-32240
13) Large MJ et al., PLOS Genet 2014:10(6):e1004451
14) Lee KF et al., Nature 1995:378:394-398
15) Morris JK et al., Neuron 1999:23:273-283
16) Cheng X., Genes 2024:15:903
17) Garratt AN et al., J Cell Biol 2000:148:1035-1046

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicological Studies with BAY 2927088

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/Concentrations	GLP	Test facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity							
2 weeks DRF	Rat, Wistar, female	Oral, gavage	0, 5, 15, 30 mg/kg	No	Bayer AG, Germany	PH-41998 (T104669-6)	4.2.3.2.1
2 weeks DRF	Rat, Wistar, female	Oral, gavage	0, 3, 9 mg/kg	No	Bayer AG, Germany	PH-42004 (T104809-2)	4.2.3.2.2
4 weeks + 2 weeks recovery	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 5, 10, 15 mg/kg	Yes	Bayer AG, Germany	PH-42111 (T104936-3)	4.2.3.2.3
13 weeks + 4 weeks recovery	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 2.5, 5, 10 mg/kg	Yes	Bayer AG, Germany	B002293 (T105912-8)	4.2.3.2.4
2 weeks	Dog, Beagle	Oral, gavage	2, 4, 10 mg/kg	No	Bayer AG, Germany	PH-42007 (T104795-6)	4.2.3.2.5
2 weeks DRF	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 4, 10, 20 mg/kg	No	[redacted] France	R-13694 (T104863-2)	4.2.3.2.6
4 days/7 days DRF	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	Phase 1: 4 days 10 mg/kg, wash-out 3 days, 4 days 20 mg/kg Phase 2: 15 mg/kg for 7 days	No	[redacted] France	R-13920 (T105035-4)	4.2.3.2.7
4 weeks + 2 weeks recovery	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 3, 6, 10/8[a] mg/kg	Yes	[redacted] France	R-13937 (T104982-4)	4.2.3.2.8
13 weeks	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 2.5, 5 mg/kg	Yes	Bayer AG, Germany	B002504 (T105960-1)	4.2.3.2.9

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicological Studies with BAY 2927088

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/Concentrations	GLP	Test facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Genotoxicity							
In vitro							
Salmonella/ microsome assay	Salmonella strains	*In vitro*	up to 5000 µg/plate	Yes	Bayer AG, Germany	PH-42093 (T105137-7)	4.2.3.3.1.1
Micronucleus test *in vitro*	Chinese hamster V79 cells	*In vitro*	up to 85 µg/mL (4 hours treatment, -/+ S9) up to 360 µg/mL (24 hours treatment, - S9)	Yes	Bayer AG, Germany	PH-42091 (T105141-2)	4.2.3.3.1.2
In vivo							
Micronucleus test[b]	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 5, 10, 15 mg/kg	Yes	Bayer AG, Germany	PH-42111 (T104936-3)	4.2.3.3.2.1
Reproductive and Developmental Toxicity							
Embryo-fetal development							
pEFD GD 6-17	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 7, 11 mg/kg	Yes	[redacted], England	B003097 (T105411-2)	4.2.3.5.2.1
EFD GD 6-17	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1.5, 3, 6 mg/kg	Yes	[redacted], England	B003632 (T106047-8)	4.2.3.5.2.2
DRF 3 or 7 dosing	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage	2.5, 7.5, 15, 30 mg/kg x 7 7.5 mg/kg (PEG formulation) x 3	No	[redacted], England	B003161 (T105657-4)	4.2.3.5.2.3
ESD and TK	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage	25 mg/kg (day 1), 50 mg/kg (day 3), 100 mg/kg (day 5)	No	[redacted], USA	B003614 (T106154-7)	4.2.3.5.2.4
MTD	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage Intravenous	4, 8, 12 mg/kg, oral by gavage 5, 15, 30 mg/kg/d, i.v. infusion	No	[redacted] France	B003840 (T106024-3)	4.2.3.5.2.5
ReproTracker	hiPSCs[c]	*In vitro*	0.2 - 3.9 µM	No	[redacted], Netherlands	B003477 (T106172-7)	4.2.3.5.2.6

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicological Studies with BAY 2927088

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/Concentrations	GLP	Test facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Other toxicity studies							
Others							
3T3 NRU Phototoxicity test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 and 50 µg/mL	Yes	Bayer AG, Germany	PH-41909 (T105051-2)	4.2.3.7.7.1

a = dose was reduced for high dose males to 8 mg/kg on Day 11
b = included in 4 weeks rat study
c = human induced pluripotent stem cells
DRF = Dose range finding
pEFD = preliminary embryo-fetal development
EFD = embryo-fetal development
TK = Toxicokinetics
NZW = New Zealand White
ESD = Escalating Single Dose
GD = Gestation day
MTD = Maximum Tolerated Dose
NRU = Neutral Red Uptake
[redacted]: [redacted]

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicokinetic Studies

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number (Study Number)	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity						
2 weeks DRF	Rat, Wistar, female	Oral, gavage	0, 5, 15, 30 mg/kg	No	PH-41998 (T104669-6)	4.2.3.2.1
2 weeks DRF	Rat, Wistar, female	Oral, gavage	0, 3, 9 mg/kg	No	PH-42004 (T104809-2)	4.2.3.2.2
4 weeks + 2 weeks recovery	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 5, 10, 15 mg/kg	Yes	PH-42111 (T104936-3)	4.2.3.2.3
13 weeks + 4 weeks recovery	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 2.5, 5, 10 mg/kg	Yes	B002293 (T105912-8)	4.2.3.2.4
2 weeks DRF	Dog, Beagle	Oral, gavage	2, 4, 10 mg/kg	No	PH-42007 (T104795-6)	4.2.3.2.5
2 weeks DRF	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 4, 10, 20 mg/kg	No	R-13694 (T104863-2)	4.2.3.2.6
4 days/ 7 days	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	Phase 1: 4 days 10 mg/kg, wash-out 3 days, 4 days 20 mg/kg Phase 2: 15 mg/kg for 7 days	No	R-13920 (T105035-4)	4.2.3.2.7
4 weeks + 2 weeks recovery	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 3, 6, 10/8 [a] mg/kg	Yes	R-13937 (T104982-4)	4.2.3.2.8
13 weeks	Cynomolgus Monkey	Oral, gavage	0, 2.5, 5 mg/kg	Yes	B002504 (T105960-1)	4.2.3.2.9

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicokinetic Studies

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number (Study Number)	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity						
Embryo-fetal development						
pEFD GD 6-17	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 3, 7, 11 mg/kg	Yes	B003097 (T105411-2)	4.2.3.5.2.1
EFD GD 6-17	Rat, Wistar	Oral, gavage	0, 1.5, 3, 6 mg/kg	Yes	B003632 (T106047-8)	4.2.3.5.2.2
DRF 3 or 7 dosing	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage	2.5, 7.5, 15, 30 mg/kg x 7 7.5 mg/kg (PEG formulation) x 3	No	B003161 (T105657-4)	4.2.3.5.2.3
ESD	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage	25 mg/kg (day 1), 50 mg/kg (day 3), 100 mg/kg (day 5)	No	B003614 (T106154-7)	4.2.3.5.2.4
MTD	Rabbit NZW, non-pregnant	Oral, gavage, Intravenous	4, 8, 12 mg/kg, oral by gavage 5, 15, 30 mg/kg, i.v. infusion	No	B003840 (T106024-3)	4.2.3.5.2.5

DRF = Dose range finding
pEFD = preliminary embryo-fetal development
MTD = Maximal Tolerated Dose
ESD = Escalating Single Dose
a = dose was reduced for high dose males to 8 mg/kg on Day 11
EFD = embryo-fetal development
NZW = New Zealand White
GD = Gestation day

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report	Location in
		C_{max}		$AUC_{(0-24)}$		$C_{max,\,u}$		$AUC_{0-24,\,u}$			
mg/kg		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	No.	CTD
Rat											
1.5	F	45.3	0.05	216	0.02	4.5	0.11	22	0.04	B003632	4.2.3.5.2.2
2.5	F	132	0.15	n.c.	-	13	0.32	-	-	B002293	4.2.3.2.4
2.5	M	44.4	0.05	245	0.02	4.1	0.10	22	0.04		
3	F	110	0.13	636	0.05	11	0.27	63	0.10	B003632	4.2.3.5.2.2
3	F	102	0.12	697	0.05	10	0.24	69	0.11	B003097	4.2.3.5.2.1
5	F	375	0.43	1540	0.12	37	0.90	154	0.25	B002293	4.2.3.2.4
5	M	92.7	0.11	n.c.	-	8.5	0.21	-	-		
5	F	440	0.50	1580	0.12	44	1.07	158	0.26	PH-42111	4.2.3.2.3
5	M	161	0.18	664	0.05	15	0.36	61	0.10		
6	F	346	0.40	2450	0.19	34	0.83	244	0.40	B003632	4.2.3.5.2.2
7	F	681	0.78	2790	0.22	68	1.65	278	0.46	B003097	4.2.3.5.2.1
10	F	645	0.74	3020	0.23	64	1.55	301	0.49	B002293	4.2.3.2.4
10	M	271	0.31	1480	0.11	25	0.61	135	0.22		
10	F	949	1.09	4820	0.37	95	2.31	481	0.79	PH-42111	4.2.3.2.3
10	M	354	0.41	1960	0.15	32	0.78	179	0.29		
11	F	1010	1.16	6420	0.50	101	2.45	640	1.05	B003097	4.2.3.5.2.1
15*	F	1390	1.59	8410	0.65	139	3.37	838	1.38	PH-42111	4.2.3.2.3
15	M	608	0.70	2500	0.19	56	1.36	229	0.38		
Cynomolgus Monkey											
2.5	M+F	93.8	0.11	482	0.04	10	0.24	53	0.09	B002504	4.2.3.2.9
3	M+F	137	0.16	520	0.04	15	0.36	57	0.09	R-13937	4.2.3.2.8
5	M+F	247	0.28	1290	0.10	27	0.66	142	0.23	B002504	4.2.3.2.9
6	M+F	412	0.47	1533	0.12	45	1.09	169	0.28	R-13937	4.2.3.2.8
8	M	887	1.02	2380	0.18	98	2.38	262	0.43		
10	F	854	0.98	3390	0.26	94	2.28	373	0.61		

Test Article: BAY 2927088

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure				Report	Location in
		C_{max}		$AUC_{(0-24)}$		$C_{max, u}$		$AUC_{0-24, u}$			
mg/kg		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	No.	CTD
Human exposure											
		873.6	-	**12920**	-	**41.2**	-	**608.5**	-	B003829	2.7.2.2.3.1

MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels after administration of the daily dose of 2 x 20 mg/patient) n.c. = Not calculated
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no gender-related differences.
Fraction unbound: monkey 11.0%; rat 9.14% (male), 9.97% (female); man 4.71%
*15 mg/kg: only day 1 exposure levels available for females
Due to inter-species differences in protein binding, total exposure and unbound exposure and the respective margins of exposure (MoE) are displayed in this table.

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

Test Article: BAY 2927088

Drug Substance			Organic impurities				
	Purity	[redacted] 1*	[redacted]	[redacted]			
Batch no.	[%]	[%]	[%]	[%]			
Proposed Specification	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Study type	Report no.	CTD module
BXR9A7L[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4W_rat repeat	PH-42111	4.2.3.2.3
					MNT_*in vivo*	PH-42111	4.2.3.3.2.1
					3T3 NRU, *in vitro*	PH-41909	4.2.3.7.7.1
BXR9CJK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4W_monkey repeat	R-13937	4.2.3.2.8
					In vitro Ames test	PH-42093	4.2.3.3.1.1
					MNT *in vitro*	PH-42091	4.2.3.3.1.2
BXRAE1C	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	13W_rat repeat	B002293	4.2.3.2.4
					13W_monkey repeat	B002504	4.2.3.2.9
BXRA27T	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	pEFD_rat	B003097	4.2.3.5.2.1
					EFD_rat	B003632	4.2.3.5.2.2

a: non-micronized, [redacted] 1* : [redacted] ([redacted]) of BAY 2927088
MNT: micronucleus test, NRU: neutral red uptake, pEFD: preliminary embryo-fetal development

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1 ラット反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1.1 雌ラット 2 週間反復強制経口投与探索的用量設定試験-1

Study Title: Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Female Wistar Rats (2-Weeks Daily Administration by Gavage)

Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure at Steady-State

		Females		
Dose	**mg/kg**	**5**	**15**	**30**
AUC(0-24)	[µg·h/L]	1770	11600	29300*
AUC(0-24)norm	[kg·h/L]	0.353	0.774	0.976*
Cmax	[µg/L]	338	1390	2640*
Cmax,norm	[kg/L]	0.0675	0.0927	0.121*
C(24)/Cmax	[%]	0.4	7.1	4.8*
tmax	[h]	1.0	1.0	1.0*
RAAUC	[%]	70.2	99.1	n.a.
RACmax	[%]	73.9	103.9	n.a.

RAAUC = Accumulation ratio (AUC(0-24), SS / AUC(0-24), Day 1)
RACmax = Accumulation ratio (Cmax, SS / Cmax, Day 1)
*data taken from Day 1 (no accumulation is observed at 5 & 15 mg/kg)
n.a.: not applicable, SS: steady state

4.2.3.2.1 PH-41998

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Rats (continued)

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rat/ Wistar	Oral, gavage (Ethanol/ Kolliphor HS 15/Water for Injection (10/40/50)	2 weeks 0, 5, 15, 30 mg/kg	Female (6)	Not applicable (explo-ratory study)	≥5 mg/kg Histopathology: **Large intestine:** Atrophy/degeneration, inflammatory cell infiltrates, **Eye:** Cornea atrophy/degeneration **Thymus:** Tingible body macrophages ≥15 mg/kg Dosing: Stop of treatment for animals Nos. 15 and 17, from day 12 onwards Body Weights: decreased Food Intake: decreased Water Intake: increased (week 2) Clinical Findings: High-stepping gait; Changed feces consistency, Piloerection Hematology: ERY and HB decreased, anisochromasia, anisocytosis, macrocytosis, NEUTRO increased, Leucocytes increased Clinical Pathology: CREA, Protein, Albumin decreased, Na and K increased Biochemistry Liver: ECOD and GLU-T decreased Necropsy: Scheduled: emaciated (one animal) liquid feces in cecum Organ Weights: Thymus decreased Histopathology: **Forestomach**: Atrophy, inflammatory infiltrates, ulcer/erosion, and/or reactive hyperplasia, **Small intestine:** Villous atrophy, hemorrhage, lymphangiectasia, **Skin:** Atrophy, **Thyroid, Mammary Gland, Vagina**: Atrophy, **Pancreas:** Diffuse acinar atrophy, **Liver:** Glycogen depletion, **Adipose Tissue:** Atrophy, **Spleen:** Atrophy PALS, **Thymus:** Cortical atrophy, **Bone marrow:** Increased cellularity myelopoiesis	4.2.3.2.1 (PH-41998)

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Rats (continued)

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
					30 mg/kg Mortality: Premature sacrifice on day 6, Clinical Findings: Hunched back, Necropsy: Prescheduled: emaciated, liquid feces/contents in the small intestine and cecum. Thymus: size decreases Histopathology: **Esophagus:** Atrophy, inflammatory infiltrates, **Glandular stomach:** atrophy, ulceration, inflammation, **Pancreas:** peri-insular acinar hypertrophy, **Bone marrow:** Atrophy	

ERY: erythrocytes, HB: hemoglobin, NEUTRO: neutrophils, CREA: creatinine, ECOD: 7-Ethoxycoumarindeethylase,
GLU-T: UDP-Glucuronyltransferase, PALS: peri-arterior lymphocyte sheath

2.6.7.6.1.2 雌ラット2週間反復強制経口投与用量設定試験-2

Study Title: Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Female Wistar Rats (2-Weeks Daily Administration by Gavage)

Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure at Steady-State in Female Rats

Dose	mg/kg	3	9
AUC(0-24)	[µg·h/L]	565	2820
AUC(0-24)norm	[kg·h/L]	0.188	0.314
Cmax	[µg/L]	147	556
Cmax,norm	[kg/L]	0.0489	0.0618
C(24)/Cmax	[%]	n.c.	0.0067
tmax	[h]	1.0	1.0
RA AUC	[%]	108.6	98.0
RA Cmax	[%]	103.7	126.6

RA AUC = Accumulation ratio (AUC(0-24), SS / AUC(0-24), Day 1)
RA Cmax Accumulation ratio (Cmax, SS / Cmax, Day 1)
n.c.: not calculated, SS: steady state

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Rats

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rat/Wistar (Crl:WI (Han))	Oral, gavage (Ethanol/Kolliphor HS 15/ Water for Injection (10/40/50 v/v/v), adjusted with 1N HCl to pH 4)	2 weeks 0, 3, 9 mg/kg	Female (6)	Not applicable (exploratory study)	9 mg/kg: Slightly reduced body weight gain as well as a transiently reduced food intake. Neutrophils were slightly increased but no histopathological correlate was detected	4.2.3.2.2 (PH-42004)

2.6.7.6.2 カニクイザル反復投与毒性試験：需要な試験以外の試験

2.6.7.6.2.1 雌雄サル2週間反復強制経口投与用量設定試験

Study Title: 2-Week Dose Range Finding Toxicity Study of BAY 2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey

Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure Summary on Day 14

		Males			Females		
Dose	**mg/kg**	**4**	**10**	**20**	**4**	**10**	**20**
AUCall	[μg·h/L]	6830	7230	NC	1080	3020	10900
AUCall_norm	[kg·h/L]	1.71	0.723	NC	0.271	0.302	0.546
Cmax	[μg/L]	791	1680	NC	372	939	2860
Cmax_norm	[kg/L]	0.198	0.168	NC	0.0930	0.0939	0.143
Tmax	[h]	2.00	2.00	NC	1.00	1.00	2.00
Ctint_Cmax	[%]	4.24	0.590	NC	0.284	0.343	0.304
RA_AUCall	[%]	744	144	NC	160	140	97.3
RA_Cmax	[%]	473	165	NC	252	167	156
Tlast	[h]	24.0	24.0	NC	24.0	24.0	24.0

Ctint = Concentration of TK evaluation interval
RA_AUCall = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 14) / AUC on Day 1)*100)
RA_Cmax = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day 14) / Cmax on Day 1)*100)
NC = not calculated, no sample for male animal on Day 14 (animal dead)
4.2.3.2.6 R-13694

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Cynomolgus Monkey (2-Week DRF study) (continued)

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (Kolliphor HS15/Ethanol/ water (40/10/50), adjusted to pH 4 or 3/Suspension)	2 weeks, 0, 4, 10, 20 mg/kg	Male/ Female (1/1)	Not applicable (exploratory study)	4 mg/kg, male: Increased fibrinogen, serum triglycerides (moderate), phosphate, urea and creatinine (slight) as well as total protein and globulin (slight). Decreased serum Na and Cl (slight). Trace of protein and moderate blood in urine. Increased weight of adrenal glands histologically correlated with cortical hypertrophy with decreased lipid droplets and decreased weight of thymus histologically correlated with thymic atrophy. 4 & 10 mg/kg, male: Mild increased bilirubin. Decreased urine pH. ≥4 mg/kg, male and female: Slight to severe diarrhea without clear dose or sex relationship. Gross findings in the intestinal segments without dose-correlation, mainly characterized by abnormal consistency (fluid) of feces. The histological evaluation showed equivocal treatment-induced effects without dose-correlation or sex-condition. They were noted at 4 mg/kg at terminal sacrifice and in the premature decedent at 20 mg/kg, with similar histological changes in the gastrointestinal tract, adrenal glands, and thymus. 10 mg/kg, male and female: Mild increased platelet count. female: Slight increased white blood cell with increased neutrophil, decreased lymphocyte counts. 20 mg/kg, female: Slight increased platelet count. male: The male slightly lost some weight from Day 7 to its premature death on Day 10 (0.3 kg). The absence of clinical signs prior to the anesthesia apart from slight to severe diarrhea suggest that the death of this animal was due to an unexpected severe reaction to anesthesia.	4.2.3.2.6 (R-13694)

2.6.7.6.2.2 雌雄サル用量漸増 4 日間及び反復 7 日間経口投与による探索的用量設定（MTD）試験

Study Title: Maximum Tolerated Dose Study of BAY2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey

Test Article: BAY 2927088

Summary of mean plasma concentrations (Phase2- Day 7)

		Male	Female
Dose	**mg/kg**	**15**	**15**
AUCall	[μg·h/L]	9610	10600
AUCall,norm	[kg·h/L]	0.640	0.708
tlast	[h]	24.0	24.0
Cmax	[μg/L]	1850	2770
Cmax,norm	[kg/L]	0.123	0.184
tmax	[h]	2.00	2.00
C(tint)/Cmax	[%]	0.328	0.818
RAAUCall	[%]	149	97.8
RACmax	[%]	111	109

C(tint) =	Concentration at the end of the evaluation interval
RAAUCall =	Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 7) / AUC on Day 1)*100)
RACmax =	Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day 7) / Cmax on Day 1)*100)
4.2.3.2.7	R-13920

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Cynomolgus Monkey (4- or 7-Day MTD study) (continued)

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Monkey/ Cynomolgus	Oral, gavage (Kolliphor HS15/ Ethanol/water (40/10/50 v/v/v), adjusted to pH 4 /Solution	Phase 1: 4 consecutive days 10 mg/kg/day, wash-out 3 days, 4 days 20 mg/kg/day.	Phase 1: Male/ Female (1/1)	Not applicable (exploratory study)	Phase 1: oral (gavage) administration of BAY 2927088 at escalating dose levels of 10 and 20 mg/kg to 1 male and 1 female Cynomolgus monkeys for 4 consecutive days was tolerated up at 10 mg/kg only. At 10 mg/kg, BAY 2927088-related findings were limited to sporadic liquid faces, minimal body weight loss and non-adverse clinical pathology changes. At 20 mg/kg, the female was prematurely sacrificed moribund with adverse histopathological findings in the kidneys, associated with marked clinical pathology changes. Marked and frequent liquid feces associated with significant body weight losses, significant clinical pathology changes in both animals and gastrointestinal findings of mucosal atrophy in the stomach and intestines were considered adverse.	4.2.3.2.7 (R-13920)
		Phase 2: 15 mg/kg/day for 7 consecutive days	Phase 2: Male/ Female (1/1)		Phase 2, oral (gavage) administration of BAY 2927088 at 15 mg/kg to 1 male and 1 female Cynomolgus monkeys for 7 consecutive days was not tolerated in both animals in view of the incidence and severity of liquid feces associated with minimal body weight losses, clinical pathology changes evocative of dehydration (despite supportive care) and inflammation and of gastrointestinal findings of mucosal atrophy in the stomach, colon, rectum and cecum. The corresponding exposure to BAY 2927088 in terms of AUCall was 6490/9610 µg· h/mL in the male and 10900/10600 µg· h/mL in the female on Days 1/7, respectively.	

2.6.7.6.3 イヌ反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6.3.1 イヌ 2 週間反復強制投与探索的用量設定試験

Study Title: 2-Week Repeat-Dose Systemic Toxicity Study in Dogs with once daily oral Administration

Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure at Steady-State

		Males & Females		
Dose	**[mg/kg]**	**2**	**4**	**10**
$AUC_{(0-24)}$	[µg·h/L]	200	444	3510
$AUC_{(0-24)norm}$	[kg·h/L]	0.0998	0.111	0.351
C_{max}	[µg/L]	190	436	3210
$C_{max,norm}$	[kg/L]	0.095	0.109	0.321
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	0.4	n.c.	n.c.
t_{max}	[h]	0.50	0.50	0.71
RA_{AUC}	[%]	12	5.0	4.7
RA_{Cmax}	[%]	11.4	5.9	11.4

RA_{AUC} = Accumulation ratio ($AUC_{(0-24)}$, SS / $AUC_{(0-24)}$, Day 1)
RA_{Cmax} = Accumulation ratio (C_{max}, SS / C_{max}, Day 1)
4.2.3.2.5 PH-42007

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies in Dogs (continued)

Animal Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Dog/ Beagle	Oral, gavage [PEG400/Ethanol/Water for injection (50/10/40 v/v/v) adjusted to pH 4/Solution]	2 weeks, daily 2, 4, 10 mg/kg	Male/Female (1/1)	Not applicable (exploratory study)	≥2 mg/kg female: Liver Enzymes: EROD increased, ≥2 mg/kg male & female: Increased CYP1A1 & CYP1A2 mRNA in Liver ≥4 mg/kg male: Liver Enzymes: EROD increased 10 mg/kg male: Histopathology: Testes: Tubular degeneration, slight 10 mg/kg female: Histopathology: Thyroid gland: Follicular cell hypertrophy, minimal	4.2.3.2.5 (PH-42007)

EROD: 7-Ethoxyresorufin deethylase

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

2.6.7.7.1 ラット4週間反復強制経口投与毒性試験

Report Title:	4-Week Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats with Daily Administration followed by a 2-Week Recovary Period		
Report No.:	PH-42111		
Location in CTD:	4.2.3.2.3		
Test Article:	BAY 2927088		
Species/Strain:	Rat/Crl:WI (Han)	Study No.:	T104936-3
Initial age:	7 weeks -	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	4 weeks	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	2 weeks		
Method of Administration:	Oral, gavage		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS 15/water for injection (10/40/50 v/v/v) adjusted with 1 N HCl to pH 4/Solution		
Special features:	In vivo micronucleus test, see 2.6.7.9.1		
STD10	Male: >15 mg/kg, Female: 10 mg/kg		

Toxicokinetics – Summary of Exposure in Steady State

Toxicokinetics (Day 24)							
Sex			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg/day]	**5**	**10**	**15**	**5**	**10**	**15**
AUC_{all}	[µg·h/L]	664	1960	2500	1580	4820	-
AUC_{all_norm}	[kg·h/L]	0.133	0.196	0.167	0.317	0.482	-
C_{max}	[µg/L]	161	354	608	440	949	-
C_{max_norm}	[kg/L]	0.0322	0.0354	0.0405	0.0879	0.0949	-
t_{max}	[h]	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	-
C_{tint}/C_{max}	[%]	0.638	0.271	0.299	0.255	0.438	-
RA_AUC_{all}	[%]	95.0	152	98.6	83.9	85.3	-
RA_C_{max}	[%]	105	99.6	90.9	126	103	-
RA_MF	[%]	41.9	40.6	n.c.	-	-	-

n.c = not calculated (due to premature sacrifice of females dosed at 15 mg/kg, no RA_MF calculable for the dose group)
RA_AUC_{all} = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 24)/(AUC on Day 1) *100)
RA_C_{max} = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day 24)/(Cmax on Day 1) *100) Ctint = concentration of TK interval RA_MF= Ratio Male/Female

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111	
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	1	-	-	-	1	-	-	#
	# = Due to pronounced body weight reduction accompanied by clinical findings, all females dosed at 15 mg/kg were prematurely sacrificed on Day 7 of dosing. Females of recovery group were prematurely transferred to the recovery period on Day 8.							
Body Weight (%[a]) Main Group								
Day 1	217.6 g	2.5	2.7	-2.0	155.4 g	2.4	4.1	-2.6
Day 8	243.5 g	1.6	1.4	-4.7	171.8 g	0.3	-1.1	-
Day 15	252.7 g	6.1	7.2	-1.5	177.9 g	2.7	3.3	-
Day 22	273.9 g	4.4	4.8	-3.4	194.7 g	-1.0	0.5	-
Day 29/Day 30	285.4 g	4.0	2.7	-5.9	200.8 g	-0.1	-1.1	-
Body Weight Gain (Day 29/Day 30-Day 1) in g (g%) and % deviation	67.8	73.7 (+8.7)	69.8 (+2.9)	55.3 (-18.4)	45.4	41.4 (-8.8)	36.7 (-19.2)	-
Body Weight (%[a]) Recovery Group								
Day 1	221.3 g	-	-	-2.6	160.0 g	-	-	-5.1
Day 8	251.2 g	-	-	-5.5	175.2 g	-	-	-15.0**
Day 15	274.5 g	-	-	-5.9	-	-	-	-
Day 22	296.3 g	-	-	-6.7	-	-	-	-
Day 29/Day 30	310.0 g	-	-	-8.2	-	-	-	-
Food Consumption (%[a]) Main Group								
Day 8	22.27 g	-1.5	-3.1	-10.5**	15.60 g	-2.3	-11.5***	-
Day 15	18.14 g	+18.1***	+56.2***	+17.1**	14.45 g	+16.2*	+16.5	-
Day 22	21.79 g	-0.8	+1.1	-5.4	16.79 g	+1.8	-0.2	-
Day 29	20.13 g	-0.7	-1.6	-7.9*	15.13 g	+6.8***	-3.1	-

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Food Consumption (%[a]) Recovery Group								
Day 8	22.60 g	-	-	-8.8**	16.05 g	-	-	-38.8**
Day 15	23.45 g	-	-	-4.1*	-	-	-	-
Day 22	22.81 g	-	-	-3.5	-	-	-	-
Day 29	22.26 g	-	-	-2.1	-	-	-	-
Water Consumption (%[a]) Main Group								
Day 8	27.64 g	-2.4	+5.2	-0.8	20.96 g	+3.7	+10.0	-
Day 15	24.52 g	+10.8	+20.1***	+14.2**	20.01 g	+17.4**	+26.3**	-
Day 22	28.13 g	-1.5	+0.8	+0.3	23.35 g	-0.8	+0.2	-
Day 29	26.54 g	-2.1	+8.8**	+7.2*	22.51 g	+6.1	+5.7	-
Water Consumption (%[a]) Recovery Group								
Day 8	27.95 g	-	-	+7.6*	21.14 g	-	-	+17.8**
Day 15	27.81 g	-	-	+10.3*	-	-	-	-
Day 22	28.33 g	-	-	+0.8	-	-	-	-
Day 29	28.50 g	-	-	+0.6	-	-	-	-
Clinical Observations								
Changed feces consistency	-	-	+	+	-	-	+	++
Piloerection	-	-	-	+	-	-	+	++
High Stepping gait	-	-	-	-	-	-	+	++
Squatting position & motility increased	-	-	-	-	-	-	-	+
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article:		BAY 2927088			Report No.:	PH-42111	
Daily Dose [mg/kg]		**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
		Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender		**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group		3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group		6	0	0	6	6	0	0	6
Hematology Day 30/31									
Neutrophils	[G/L]	0.728	1.049	1.205**	1.534**	0.641	1.114**	1.760***	2.886 (Day 7)
Leukocytes	[G/L]	6.518	6.878	7.310	6.490	4.643	6.820**	7.075**	10.502 (Day 7)
Monocytes	[G/L]	0.075	0.105	0.134*	0.112	0.073	0.173**	0.140**	0.312 (Day 7)
Serum Chemistry Day 30/31									
Protein	[g/L]	55.62	54.25	54.13	53.21*	60.38	58.82	57.18*	49.40 (Day 7)
Albumin	[g/L]	39.04	37.86	37.73	37.36*	42.48	41.19	39.94**	35.29 (Day 7)
Enzyme Activities in Liver Day 30/31									
GS-T	[µmol/g*min]	103.8	97.8	104.6	81.2*	92.6	86.2	95.2	75.6 (Day 7)
ECOD	[nmol/g*min]	4.28	3.84	3.64	2.84	1.96	1.44	1.22	1.08 (Day 7)
EROD	[nmol/g*min]	0.230	0.232	0.168	0.168	0.104	0.130	0.070	0.112 (Day 7)
GLU-T	[nmol/g*min]	725.0	639.8	565.4	420.4	602.8	444.0	364.4	356.2 (Day 7)
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[a,b]		9	10	10	10				
Prostate									
mean weight (g)		0.55878	0.38030	0.45170	0.40290	N/A	N/A	N/A	N/A
deviation from control (%)		-	-34.31	-22.05	-23.15				
Uterus									
Mean weight (g)		N/A	N/A	N/A	N/A	0.72389	0.55870	0.55220	N/A
deviation from control (%)						-	-23.77	-21.80	

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Gross Pathology								prematurely sacrificed on Day 7
Whole animal								
Animal emaciated	-	-	-	-	-	-	-	2
Liver								
Discoloration	-	-	-	-	-	-	-	3
Stomach								
Area	-	-	-	-	-	-	-	2
Small Intestine								
Liquid feces	-	-	-	-	-	-	-	8
Cecum								
Distended with air	1	-	-	-	1	-	-	8
Liquid feces	-	-	-	-	-	-	-	8
Colon								
Liquid contents	-	-	-	-	-	-	-	2
Histopathology								
Tongue	10	-	10	10	10	-	10	10
Atrophy	-	-	-	-	1	-	-	3
Grade 1	-	-	-	-	1	-	-	2
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Esophagus	9	-	10	10	10	-	10	10
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Forestomach	10	10	10	10	10	10	10	10
Erosion/Ulcer	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Forestomach (continued)	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	2
Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Glandular Stomach	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Duodenum	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy Villous	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	6
Jejunum	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy Villous	-	-	-	-	-	-	-	8
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	2
Hypertrophy Paneth cells	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Ileum	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy Villous	-	-	-	-	-	-	-	10
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	8
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	2
Lymphangiectasis	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Cecum	10	10	10	10	9	10	10	10
Infiltration Inflammatory cells	1	-	6	6	-	1	3	10
Grade 1	1	-	6	6	-	1	3	5
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	5
Dilatation	-	-	-	-	1	-	1	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	1	1
Grade 2	-	-	-	-	1	-	-	5
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	2
Degeneration/Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	10
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	10
Colon	10	10	10	10	10	10	10	10
Dilatation	-	-	-	-	-	-	-	7
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4
Infiltration Inflammatory cells	-	-	-	-	-	-	-	6
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Degeneration/Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	9
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	8
Rectum	10	10	10	10	8	10	9	8
Degeneration/Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	8
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	8
Liver	10	10	10	10	10	10	10	9
Glycogen Depletion	1	-	-	-	1	1	2	5
Grade 1	-	-	-	-	-	-	1	-
Grade 2	1	-	-	-	-	1	1	5
Grade 3	-	-	-	-	1	-	-	-

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Pancreas	10	-	10	10	10	-	10	10
Acinar Atrophy	-	-	-	-	1	-	2	10
Grade 1	-	-	-	-	-	-	2	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Grade 3	-	-	-	-	1	-	-	6
Uterus	N/A	N/A	N/A	N/A	10	10	10	10
Immaturity	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-	4
Grade 2	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-	4
Thyroid Gland	10	-	10	10	10	-	10	10
Follicular cell Hypertrophy	3	-	5	4	1	-	-	-
Grade 1	3	-	5	1	1	-	-	-
Grade 2	-	-	-	3	-	-	-	-
Follicular Atrophy	-	-	-	-	1	-	-	3
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	1	-	-	-
Thymus	10	-	10	10	10	-	10	10
Increased tingible body macrophage	1	-	1	1	-	-	1	7
Grade 1	-	-	1	1	-	-	1	6
Grade 2	1	-	-	-	-	-	-	1
Parotid Glands	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy	-	-	-	-	1	-	-	7
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 3	-	-	-	-	1	-	-	-
Sublingual Glands	10	10	10	10	10	9	10	10
Atrophy	-	-	-	-	1	-	1	4
Grade 1	-	-	-	-	-	-	1	2
Grade 2	-	-	-	-	1	-	-	2

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	PH-42111		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Mandibular Glands	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy	-	-	-	-	1	-	-	7
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	5
Grade 2	-	-	-	-	1	-	-	2
Exorbital Lacrimal Glands	10	-	10	10	10	-	10	10
Atrophy	-	-	1	-	-	-	-	4
Grade 1	-	-	1	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	1
Skin Mammary Region	9	-	10	10	10	-	10	10
Atrophy Adipose tissues	-	-	-	-	-	-	-	2
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	2
Skin Back Region	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy Epidermal	-	4	7	8	-	-	-	-
Grade 1	-	4	7	8	-	-	-	-
Atrophy Adipose tissues	-	-	-	-	-	-	-	8
Grade 1	-	-	-	-	-	-	-	3
Grade 2	-	-	-	-	-	-	-	4
Grade 3	-	-	-	-	-	-	-	1
Optic Nerves	10	-	10	10	10	-	9	10
Hemorrhage	1	-	-	1	-	-	-	4
Grade 1	1	-	-	1	-	-	-	4
Postdose Evaluation[c]								
Body Weight (%[a])								
Day 1	309.7 g	N/A	N/A	-7.3	175.2	N/A	N/A	-13.8**
Day 4	320.3 g	N/A	N/A	-7.2	174.8	N/A	N/A	-3.9
Day 8	324.2 g	N/A	N/A	-5.5	183.2	N/A	N/A	-3.1
Day 11	315.8 g	N/A	N/A	-4.9	194.5	N/A	N/A	-5.8
Day 15	335.2 g	N/A	N/A	-5.3	202.8 g	N/A	N/A	-5.7

Repeated-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rats (continued) **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: PH-42111**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**5**	**10**	**15**	**0**	**5**	**10**	**15**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Satellite Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Body Weight Gain (Day R15-Day R1) in g (g%) and % deviation	25.5	N/A	N/A	30.3 (+18.8)	27.6	N/A	N/A	40.2 (+45.7)
Food Consumption (%[a])								
Day 8	22.81 g	N/A	N/A	+3.5	§	N/A	N/A	§
Day 15	21.31 g	N/A	N/A	+5.1**	§	N/A	N/A	§
Hematology Day 15/16								
Monocytes [G/L]	0.068	N/A	N/A	0.110	0.090	N/A	N/A	0.160*
Organ Weights[a,b]					6			6
Uterus; mean/absolute (g)	N/A	N/A	N/A	N/A	0.86600	N/A	N/A	0.62033##
Histopathology								
Thyroid Gland	6	N/A	N/A	6	-	N/A	N/A	-
Follicular cell Hypertrophy	2	N/A	N/A	2	-	N/A	N/A	-
Grade 1	2	N/A	N/A	2	-	N/A	N/A	-
Skin Back Region	6	N/A	N/A	6	-	N/A	N/A	-
Atrophy Epidermal	-	N/A	N/A	1	-	N/A	N/A	-
Grade 1	-	N/A	N/A	1	-	N/A	N/A	-

- No noteworthy findings + Mild ++ Moderate N/A: not applicable ## -28.37% deviation from control

Statistical analysis: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (basically by Dunnett's Test)

§ = By mistake, no food consumption of females was measured during the recovery period.

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

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

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

Due to premature sacrifice on day 7 for all females dosed 15 mg/kg, necropsy and histopathology data of terminal sacrificed females dosed 15 mg/kg was derived on day 7.

GS-T Glutathione-S-transferase, ECOD 7-Ethoxycoumarin deethylase, EROD 7-Ethoxyresorufin deethylase, GLU-T UDP-Glucuronyltransferase

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復強制投与毒性試験

Report Title:	13-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Rats with Once Daily Oral Administration followed by a 4-Week Recovery Period		
Report No.:	B002293		
Location in CTD:	4.2.3.2.4		
Test Article:	BAY 2927088		
Species/Strain:	Rat/Crl:WI (Han)	Study No.:	T105912-8
Initial age:	8-9 weeks -	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	13 weeks	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	4 weeks		
Method of Administration:	Oral, gavage		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS 15/water for injection (10/40/50 v/v/v) adjusted with HCl to pH 4/Solution		
Special features:	-		
NOAEL:	2.5 mg/kg/day		
STD10:	> 10 mg/kg/day		

Toxicokinetics – Summary of Exposure in Steady State

Toxicokinetics (Day 79)							
Sex			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg/day]	**2.5**	**5**	**10**	**2.5**	**5**	**10**
$AUC_{(0-24)}$	[µg·h/L]	245	n.c.	1480	n.c.	1540	3020
$AUC_{(0-24)_norm}$	[kg·h/L]	0.0980	n.c.	0.148	n.c.	0.308	0.302
$AUC_{(0-7)}$	[µg·h/L]	184	461	1230	417	1190	2510
$AUC_{(0-7)_norm}$	[kg·h/L]	0.0737	0.0922	0.123	0.167	0.238	0.251
C_{max}	[µg/L]	44.4	92.7	271	132	375	645
C_{max_norm}	[kg/L]	0.0178	0.0185	0.0271	0.0529	0.0750	0.0645
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	0.917	n.c.	0.827	n.c.	0.725	0.436
RA_MF_AUCtlast	[%]	44.2	38.8	48.7			
RA_MF_C_{max}	[%]	33.6	24.7	42.0			
RA_M/$P_{AUC(0-7)_norm}$	[%]	35.7	36.9	39.2	15.3	11.9	10.5
RA_M/PC_{max_norm}	[%]	29.2	36.6	40.6	11.9	11.5	9.0
T_{max}	[h]	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00

n.c.: not calculated, C_{tint}: concentration at the end of TK interval, RA_MF: Ratio Male/Female,
RA_M/P_{AUC_norm}: Ratio metabolite/parent for dose normalized AUC, RA_M/P_{cmax_norm}: Ratio metabolite/parent for dose normalized Cmax

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	B002293		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**10**	**0**	**2.5**	**5**	**10**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Kinetic Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	-	1#	-	-	1#
	# = One animal (0 mg/kg) was sacrificed prematurely due to a tumor and therefore for animal welfare reasons (Day 87)[c]. Another animal (10 mg/kg) died accidentally during the dosing period (Day 24)[d].							
Body Weight (%[a]) Main Group								
Day 1	257.6 g	1.2	2.7	-0.3	178.6 g	6.7	4.7	6.3
Day 22	319.4 g	-1.4	1.2	-3.4	210.7 g	2.4	0.1	0.0
Day 43	348.1 g	-1.7	1.6	-4.5	223.1 g	1.2	-1.6	-1.0
Day 64	369.1 g	-0.5	3.9	-1.7	234.0 g	1.1	-2.0	-1.2
Day 92	389.9 g	2.2	5.0	-0.5	238.9 g	3.4	0.7	1.8
Body Weight Gain (Day 92-Day 1) in g and % deviation	132.3	138.0 (+4.3%)	144.7 (+9.4%)	131.2 (-0.8%)	60.3	56.5 (-6.3%)	53.5 (-11.3%)	53.4 (-11.4%)
Body Weight (%[a]) Recovery Group								
Day 1	263.2 g	N/A	N/A	-4.0	181.5 g	N/A	N/A	1.8
Day 22	321.0 g	N/A	N/A	-4.0	209.0 g	N/A	N/A	-3.3
Day 43	356.7 g	N/A	N/A	-7.6	224.3 g	N/A	N/A	-7.2*
Day 64	383.7 g	N/A	N/A	-5.6	231.7 g	N/A	N/A	-5.0
Day 92	410.5 g	N/A	N/A	-5.5	243.3 g	N/A	N/A	-6.1
Body Weight Gain (Day 92-Day 1) in g and % deviation	147.3	N/A	N/A	135.0 (-8.4%)	61.8	N/A	N/A	43.8 (-29.1%)
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Water Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Wounds	-	-	+	+	-	-	-	-
Scab formation	-	-	+	+	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	B002293	
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**10**	**0**	**2.5**	**5**	**10**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Kinetic Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Crusts	-	-	+	+	-	-	-	-
Open-field Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology Day 93								
Neutrophils [G/L]	0.833	1.102*	1.206**	1.188**	0.594	0.894*	0.814	1.496**
Monocytes [G/L]	0.066	0.104*	0.091	0.125**	0.068	0.116**	0.112	0.103
Serum Chemistry Day 93								
Protein [g/L]	61.85	59.34*	59.16*	58.77**	65.33	65.37	61.60*	63.52
Albumin [g/L]	41.94	40.26**	40.10**	39.74***	44.76	45.04	42.46	43.09
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology, Main Group								
Skin								
Crust	0	0	1	0	0	0	0	0
Histopathology Main Group								
Skin, back region	10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy								
Grade 1	0	0	2	8	0	0	0	0
Postdose Evaluation[b]								
Serum Chemistry Day 30								
Protein [g/L]	64.63	N/A	N/A	61.48*	67.73	N/A	N/A	68.78

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	B002293		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**10**	**0**	**2.5**	**5**	**10**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Kinetic Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Albumin [g/L]	42.10	N/A	N/A	39.80**	44.45	N/A	N/A	44.12
Gross Pathology, Recovery Group								
Skin								
Wound	0	N/A	N/A	2	0	N/A	N/A	0
Hairless	0	N/A	N/A	0	0	N/A	N/A	1
Histopathology, Recovery Group								
Skin, back region	6	0	0	6	6	0	0	5
Hyperplasia, epidermis								
Grade 1	0	N/A	N/A	1	0	N/A	N/A	0
Infiltration, mononuclear cells								
Grade 1	0	N/A	N/A	1	0	N/A	N/A	0
Skin, cervical or flank wound lesion	0	0	0	2	0	0	0	0
Crust								
Grade 3	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Hyperplasia, epidermis								
Grade 1	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Grade 3	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Infiltration, mixed cells								
Grade 2	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Infiltration, mononuclear cells								
Grade 1	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Inflammation, mixed cells								
Grade 3	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Inflammation, pyogranulomatous								
Grade 2	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A
Ulcer								

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article:	BAY 2927088			Report No.:	B002293		
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**10**	**0**	**2.5**	**5**	**10**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Kinetic Group	3	6	6	6	3	6	6	6
Number of Animals Recovery Group	6	0	0	6	6	0	0	6
Grade 3	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A

- No noteworthy findings N/A: not applicable

Statistical analysis: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (basically by Dunnett Test)

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

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

c Animal no. 0081 (0 mg/kg female); Premature sacrificed for animal welfare reasons (palpable lump in abdominal cavity/whole body pale moderate) on Day 87, piloerection on Day 86-87. Histopathologically diagnosed as nephroblastoma (accompanied by mixed cell inflammation etc.)

d Animal no. 0127 (10 mg/kg female); Accidental death on Day 24, No microscopic cause of demise could be determined but is considered highly likely due to miss gavage because no abnormal clinical signs prior administration nor remarkable histopathological findings were observed.

2.6.7.7.3 カニクイザル 4 週間反復強制経口投与毒性試験

Report Title:	4-Week Toxicity Study of BAY 2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey Followed by a 2-Week Recovery Period
Report No.:	R-13937
Location in CTD:	4.2.3.2.8
Test Article:	BAY 2927088

Species/Strain:	Cynomolgus monkeys			Study No.:	T104982-4
Initial age:	22 to 24 months	-		GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	4 weeks			Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	2 weeks				
Method of Administration:	Oral gavage				
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS 15/water for injection (10/40/50 v/v/v) adjusted to pH 4/Suspension				
Special features:	-				
NOAEL:	6 mg/kg/day				
HNSTD	6 mg/kg/day				

Toxicokinetics – Summary of Exposure in Steady State

Toxicokinetics (Day 28)							
Sex			**Male**			**Female**	
Dose	[mg/kg/day]	**3**	**6**	**8/10**[a]	**3**	**6**	**10**
AUC_{all}	[µg·h/L]	605	2240	2380	434	826	3390
AUC_{all_norm}	[kg·h/L]	0.202	0.374	0.297	0.145	0.138	0.339
C_{max}	[µg/L]	152	616	887	122	207	854
C_{max_norm}	[kg/L]	0.0508	0.103	0.111	0.0407	0.0345	0.0854
T_{max}	[h]	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	2.00
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	1.36	0.233	0.188	0.905	0.512	0.331
RA_AUC_{all}	[%]	104	118	*66.9* (73.1*)	64.3	102	82.9
RA_C_{max}	[%]	160	157	*147* (157.9*)	101	138	107
T_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
RA_MF	[%]	139	271	*NC* (87.8*)	434	826	3390

NC = not calculated, C_{tint} = concentration at the end of TK interval, RA_AUC_{all} = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day 28)/(AUC on Day 1) *100), RA_C_{max} = Accumulation ratio for C_{max} ((C_{max} on Day 28)/(C_{max} on Day 1) *100), RA_MF = Ratio of male/female,
* = exposure in males on Day 17 corrected by factor 1.25 (due to dose reduction from 10 mg/kg/day on Day 1 to 8 mg/kg/day on Day 17), values in *italic* are without dose correction.

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Monkeys (continued) **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: R-13937**

Daily Dose [mg/kg]	**0**	**3**	**6**	**10/8[a]**	**0**	**3**	**6**	**10**
	Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Recovery Group	2	0	0	2	2	0	0	2
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	2#	-	-	-	-
# = One animal found dead, one animal had to be euthanized (Day 13 and 16) likely due to misgavage and regurgitation.								
Body Weight, kg (%[b]) Main + Recovery								
Day 1	2.82	2.70	2.90	2.44*	2.38	2.40	2.60	2.46
Day 8	0/-1	-	-	-20/-8[C]	0/-1	-	-	-
Day 25	0/-3	-	-	N/A	0/+1	-	-	-1/-3
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Liquid feces	3/5	3/3	3/3	5/5	3/5	3/3	3/3	5/5
Soft feces	0/5	3/3	3/3	0/5	0/5	3/3	3/3	5/5
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Day 18 (n)	2	0	0	3	0	0	0	0
Platelets [10^9/L]	374.0	N/A	N/A	425.0	N/A	N/A	N/A	N/A
Day 29 (n)	3	3	3	0	5	3	3	5
Platelets [10^9/L]	367.7	350.3	501.3	N/A	386.6	-	-	386.0
Red blood cells [10^{12}/L]	6.330	-	-	N/A	5.976	-	-	5.618
Hemoglobin [g/L]	122.0	-	-	N/A	117.8	-	-	108.6
Hematocrit [L/L]	0.4323	-	-	N/A	0.4150	-	-	0.3718

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Monkeys (continued) **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: R-13937**

Daily Dose [mg/kg]		**0**	**3**	**6**	**10/8[a]**	**0**	**3**	**6**	**10**
		Control	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
Gender		**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group		3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Recovery Group		2	0	0	2	2	0	0	2
Serum Chemistry									
Day 18	(n)	2	0	0	3	0	0	0	0
Total protein	[g/L]	82.40	NA	NA	75.40	NA	NA	NA	NA
Albumin	[g/L]	44.75	NA	NA	40.07	NA	NA	NA	NA
Globulin	[g/L]	37.65	NA	NA	35.33	NA	NA	NA	NA
Day 29	(n)	3	3	3	0	5	3	3	5
Total protein	[g/L]	78.60	71.37*	70.87**	NA	-	-	-	-
Albumin	[g/L]	44.17	40.80	38.67	NA	-	-	-	-
Globulin	[g/L]	34.43	30.57	32.20	NA	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[e,f] (%)									
Thymus (g) Day 18		3.4750	NA	NA	-57	NA	NA	NA	NA
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[f]									
Stomach (No. examined)		5	3	3	3	3	3	3	3
Infiltration, mononuclear cell; mucosal									
Minimal		5	2	1	1	0	1	3	1
Mild		0	1	1	2[g]	0	0	0	0
Small intestine, ileum (No. examined)		5	3	3	3	3	3	3	3
Atrophy, mucosal									

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Monkeys (continued) **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: R-13937**

Daily Dose [mg/kg]		0	3	6	10/8[a]	0	3	6	10
		Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
Gender		M	M	M	M	F	F	F	F
Number of Animals Main Group		3	3	3	3	3	3	3	3
Number of Animals Recovery Group		2	0	0	2	2	0	0	2
Minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Histopathology (continued)[f]									
Thymus (No. examined)		5	3	3	3	3	3	3	3
Atrophy									
Minimal		0	0	0	3	0	0	0	0
Mild		0	0	1	0	0	0	0	0
Postdose Evaluation[i]									
Number Evaluated		0[h]			0[h]	2			2
Hematology Day 43									
Red blood cells	[10^{12}/L]	NA	N/A	N/A	NA	6.340	N/A	N/A	5.745
Hemoglobin	[g/L]	NA	N/A	N/A	NA	121.5	N/A	N/A	116.5
Hematocrit	[L/L]	NA	N/A	N/A	NA	0.4575	N/A	N/A	0.4100

- No noteworthy findings NA = Not Applicable No = Number Statistical analysis: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (basically by Dunnett's or Dunn's Test)
HNSTD = highest non-severely toxic dose
a = The dose level for Group 4 males was 10 mg/kg/day until Day 10 and 8 mg/kg/day from Days 11 to 17.
b = Expressed as absolute weight (kg) on Day 1 and % changes from control/predose (Day 1) on Days 8 and 25. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c = Individual variations of -14%, -13%, -12% from predose in male Nos. 2924, 2926 and 2927, respectively.
d = Individual variation of -11% from predose in female No. 2932.
e = Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weight.
f = Terminal sacrifice of males from Group 4 (main and recovery phases) and Group 1 (recovery phase) was anticipated on Day 18.
g = Associated with multifocal glandular dilatation with intraluminal cellular debris and neutrophils (crypt abscess) and minimal glandular regenerative hyperplasia in Male No. 2924.
h = Terminal sacrifice of males from Group 4 (main and recovery phases) and Group 1 (recovery phase) was anticipated on Day 18. Rest of male Group 1 (main phase) was sacrificed on Day 29/30, Thus there was no male animals for recovery phase.
I = Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible.

2.6.7.7.4 サル 13 週間反復強制経口投与毒性試験

Report Title:	13-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Monkeys with Once Daily Oral Administration by Gavage		
Report No.:	B002504		
Location in CTD:	4.2.3.2.9		
Test Article:	BAY 2927088		
Species/Strain:	Cynomolgus monkeys	Study No.:	T105960-1
Initial age:	Approx. 4 to 5 years -	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	13 weeks	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	-		
Method of Administration:	Oral gavage		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS 15/water for injection (10/40/50 v/v/v)		
Special features:	-		
NOAEL:	< 2.5 mg/kg/day		
HNSTD:	2.5 mg/kg/day		

Toxicokinetics – Summary of Exposure in Steady State (day 28 and 91) to BAY 2927088

Sex		Male and Female pooled (Day 28)		Male and Female pooled (Day 91)	
Dose	[mg/kg/day]	**2.5**	**5**	**2.5**	**5**
AUC_{last}	[µg·h/L]	416	1240	482	1290
AUC_{last_norm}	[kg·h/L]	0.166	0.247	0.193	0.259
T_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µg/L]	68.9	250	93.8	247
C_{max_norm}	[kg/L]	0.0276	0.0500	0.0375	0.0494
T_{max}	[h]	4.00	2.00	3.00	2.00
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	2.89	1.43	1.13	0.537
AR_AUC_{last}	[%]	201	244	233	205
AR_C_{max}	[%]	166	239	226	201
$RA_M/P_AUC_{tast_norm}$	[%]	83.1	87.4	94.8	92.7
$RA_M/P_C_{max_norm}$	[%]	78.3	75.0	78.9	75.9
Number of animals		6	7	6	5

AR_AUC = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day X)/(AUC on Day 1) *100)
AR_Cmax = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day X)/(Cmax on Day 1) *100)
$RA_M/P_AUC_{last_norm}$ = Ratio metabolite/parent for AUC_norm
$RA_M/P_C_{max_norm}$ = Ratio metabolite/parent for Cmax_norm
C_{tint} = Concentration at the end of TK interval

Toxicokinetics – Summary of Exposure in Steady State (day 28 and 91) to M1 (main human metabolite)

Sex		Male and Female pooled (Day 28)		Male and Female pooled (Day 91)	
Dose	[mg/kg/day]	**2.5**	**5**	**2.5**	**5**
AUC_{last}	[µg·h/L]	346	1080	457	1200
AUC_{last_norm}	[kg·h/L]	0.138	0.216	0.183	0.240
T_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µg/L]	54.1	188	74.1	188
$C_{max\ norm}$	[kg/L]	0.0216	0.0375	0.0296	0.0375
T_{max}	[h]	4.00	4.00	4.00	4.00
$C_{tint}_C_{max}$	[%]	3.45	2.41	1.42	1.16
AR_AUC_{last}	[%]	169	234	224	193
AR_C_{max}	[%]	156	256	213	205
Number of animals		6	7	6	5

AR_AUC = Accumulation ratio for AUC ((AUC on Day X)/(AUC on Day 1) *100)
AR_Cmax = Accumulation ratio for Cmax ((Cmax on Day X)/(Cmax on Day 1) *100)
C_{tint} = concentration at the end of TK interval

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Monkeys			**Test Article:**	**BAY 2927088**		**Report No.:**
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**0**	**2.5**	**5**
	Control	**D1**	**D2**	**Control**	**D1**	**D2**
Gender	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	3	3	4	3	3	4
Noteworthy Findings						
Died/Sacrificed Moribund	-	-	2#	-	-	1#
	# = Total three animals were prematurely sacrificed due to animal welfare reasons. One female (animal no.20) was sacrificed on Day 11, one male (animal no.10) on Day 66 and another one male (animal no. 8) on Day 85.					
Body Weight Gain (kg)						
Day 4	0.007	0.000	-0.030	-0.013	0.000	-0.070*H
Day 22	0.073	0.033	-0.060	0.000	-0.040	-0.127*H
Day 42	0.160	0.140	-0.005	0.027	-0.040	-0.107
Day 67	0.267	0.153	-0.073	0.047	-0.040	-0.067
Day 93/92	0.340	0.213	0.130	0.087	-0.040	-0.067
Food Consumption	In all groups (including controls), food intake was up to severely reduced without dose-dependent manner.					

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Monkeys			**Test Article:**	**BAY 2927088**		**Report No.:**	**B002504**
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**0**	**2.5**	**5**
	Control	**D1**	**D2**	**Control**	**D1**	**D2**
Gender	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	3	3	4	3	3	4
Clinical Observations						
PreDosing						
Changed feces consistency						
thin	3/3	3/3s	2/4s	3/3s	3/3s	4/4s
soft/pasty	0/3	3/3s	4/4s	3/3s	3/3s	4/4s
Dosing						
Group observations						
Changed feces consistency						
thin	3/3 (82/93 days)	3/3 (70-71/93 days)	4/4 (37-47/93 days)	3/3 (15/93 days)	3/3 (32/93 days)	3/3[c] (64/93 days)
soft/pasty	3/3s (15/93 days)	3/3 (22/93 days)	4/4 (30-37/93 days)	3/3 (79/93 days)	3/3 (61/93 days)	3/3[c] (27/93 days)
watery	-	2/3 (1-3/93 days	4/4 (6-10/93 days)	-	2/3 (1/93 days)	3/3[c] (5-6/93 days)
Changed feces color, reddish	0/3	3/3 (4/93 days)	-	-	-	-
Admixture in feces, reddish, mucous	0/3	3/3 (3/93 days)	2/4 (2/93 days)	-	-	-
Vomited immediately	1/3 (1/93 days)	1/3 (6/93 days)	1/4 (7/93 days)	-	-	1/3[c] (2/93 days)
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-
Hematology[a]	-	-	-	-	-	-
Individual premature sacrificed 5 mg/kg dosed animals;						
- Day 11 (animal no 20/female) premature	(reference)			(reference)		
- Day 36 (animal no 10/male) scheduled	Day 36 (n=3)		Day 36 (no.10)/	Predose (no.20)/		
- Day 85 (animal no 8/male) scheduled	/Day 85 (n=3)		Day 85 (no.8)	Day 36 (n=3)		Day 11 (no.20)
Erythrocytes (T/l)	(5.52)/(5.72)		5.88/7.79	(5.77)/(5.41)		7.14
Hemoglobin (g/l)	(132)/(135)		135/191	(143)/(131)		171
Hematocrit (l/l)	(0.422)/(0.450)		0.430/0.586	(0.448)/(0.420)		0.515
Thrombocytes (G/l)	(513)/(460)		602/454	(454)/(490)		726

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Monkeys				Test Article: BAY 2927088		Report No.: B002504
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**0**	**2.5**	**5**
	Control	**D1**	**D2**	**Control**	**D1**	**D2**
Gender	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	3	3	4	3	3	4
Serum Chemistry[b]	-	-	-	-	-	-
Individual premature sacrificed 5 mg/kg dosed animals;				(reference)		
- Day 11 (animal no 20/female) premature	(reference)			Predose Day 1 (no.20)/		
- Day 85 (animal no 8/male) scheduled	Day 85 (n=3)		Day 85 (no.8)	Day 36 (n=3)		Day 11 (no.20)
Alkaline Phosphtase (U/l)	(62)		1636	-		-
Total Bilirubin (µmol/l)	-		-	(2.3)/(1.6)		4.8
Urinalysis	-	-	-	-	-	-
Organ Weights						
mean relative liver (g)	69.0	72.8	88. 1	50.3	51.5	53.2
Gross Pathology						
Large Intestine (n)	3	3	4	3	3	4
Change in contents	0	0	1	0	0	1
Small Intestine (n)	3	3	4	3	3	4
Discoloration	0	1	3	0	0	0
Distended with air	0	0	1	0	0	0
Obstruction	0	0	1	0	0	0
Histopathology						
Large Intestine, Cecum (n)	3	3	4	3	3	4
Inflammation						
Grade 2	0	0	1	0	0	1
Large Intestine, Colon (n)	3	3	4	3	3	4
Inflammation						
Grade 2	0	0	1	0	0	1
Large Intestine, Rectum (n)	3	3	4	3	3	4
Inflammation						
Grade 2	0	0	1	0	0	1

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Monkeys				Test Article: BAY 2927088		Report No.: B002504
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**0**	**2.5**	**5**
	Control	**D1**	**D2**	**Control**	**D1**	**D2**
Gender	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Main Group	3	3	4	3	3	4
Histopathology (continued)						
Liver Oil Red O stain (n)	3	3	4	3	3	4
Positive staining						
Grade 1	1	0	1	-	-	-
Grade 2	2	2	4	3	2	1
Grade 3	0	1	1	0	1	1
Grade 4	-	-	-	0	0	1
Lymph Node, Mesenteric (n)	3	3	4	3	3	4
Adipose tissue, decreased						
Grade 4	-	-	-	0	0	1
Cellularity, increased,						
Grade 2	-	-	-	3	2	1
Payer's Patch (n)	3	3	4	3	3	4
Increased number and size, germinal centers						
Grade 2	0	1	1	-	-	-
Cellularity, increased						
Grade 2	-	-	-	0	0	1
Small Intestine, Duodenum (n)	3	3	4	3	3	4
Infiltrate, inflammatory cell						
Grade 2	-	-	-	0	0	1
Small Intestine, Ileum (n)	3	3	4	3	3	4
Infiltrate, inflammatory cell						
Grade 2	-	-	-	0	0	1
Small Intestine, Jejunum (n)	3	3	4	3	3	4
Infiltrate, inflammatory cell						
Grade 2	-	-	-	0	0	1
Stomach (n)	3	3	4	3	3	4
Inflammation						
Grade 2	0	0	1	-	-	-
Grade 4	-0	-	-	0	0	1

Repeat-Dose Toxicity - 13-Week Toxicity Study in Monkeys				Test Article: BAY 2927088			Report No.: B002504
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**2.5**	**5**	**0**	**2.5**	**5**	
	Control	**D1**	**D2**	**Control**	**D1**	**D2**	
Gender	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	
Number of Animals Main Group	3	3	4	3	3	4	
Histopathology (continued)							
Thymus (n)	3	2	4	3	3	4	
Adipose tissue, decreased							
Grade 5	-	-	-	0	0	1	
Atrophy							
Grade 2	1	0	1	-	-	-	
Grade 3	0	0	1	0	0	1	
Grade 4	-	-	-	0	1	1	
Grade 5	0	0	1	0	0	1	

- No noteworthy finding NA = Not Applicable s = sporadic Statistical analysis: * p < 0.05
*H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.05 level HNSTD = highest non-severely toxic dose
a = In animals dosed at 5 mg/kg and prematurely sacrificed erythrocyte counts, hemoglobin concentration, hematocrit and thrombocyte counts (only one animal) were slightly increased at blood collection on day 11 or 85 compared to previously determined individual values of these parameters.
b = In one animal dosed at 5 mg/kg and prematurely sacrificed an increase of alkaline phosphatase at blood collection on day 85 was regarded and in the other prematurely sacrificed animals dosed at 5 mg/kg and prematurely sacrificed an increase in total bilirubin was recorded on day 11.
c = except for animal no 20 which was prematurely sacrificed on day 11.
(n) = number of animals examined

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

Report Title:	Salmonella/Microsome Test Preincubation Method
Report No.:	PH-42093
Location in CTD:	4.2.3.3.1.1
Test Article:	BAY 2927088

Test for Induction of:	Point mutations	Study No.:	T105137-7
Strains:	S. typhimurium: TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	GLP Compliance:	Yes
No. of Independent Assays:	1	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Cultures:	3		
No. of Cells Analyzed/Culture:	> 10^8		
Metabolizing System:	10% S9, Aroclor 1254-induced, rat liver		
Vehicle for test compound:	DMSO		
Vehicle for Positive Controls:	DMSO		
Treatment:	pre-incubation		
Precipitation	≥500 µg per plate		
Bacteriotoxic Effects:	none		
Genotoxic Effects:	negative		

Genotoxicity *in vitro* - Salmonella microsome assay **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: PH-42093**

Without Activation	Test Article	Concentration [µg/plate]	Revertant Colony Counts (Mean Values) TA1535	TA100	TA1537	TA98	TA102
Pre-Incubation	DMSO	0	7	137	7	22	207
		16	7	136	8	21	214
		50	6	126	7	25	207
		160	6	140	5	20	218
		500	6	93	7	18	195
		1600	6	0	2	16	259
		5000	5	0	4	18	0
	Na-azide	5	505	567			
	4-NPDA	10			64		
	2-NF	10				1015	
	Cumene	50					437

Na-azide Sodium azide
4-NPDA 4-Nitro-1,2-phenylene diamine
2-NF 2-Nitrofluorene
Cumene Cumene hydroperoxide

Genotoxicity *in vitro* - Salmonella microsome assay **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: PH-42093**

With Activation	Test Article	Concentration [µg/tube]	Revertant Colony Counts (Mean Values) TA1535	TA100	TA1537	TA98	TA102
Pre-Incubation	DMSO	0	6	151	12	35	314
		16	9	148	12	29	329
		50	7	163	10	30	345
		160	9	179	7	32	366
		500	7	134	8	32	312
		1600	8	121	7	20	325
		5000	0	0	0	0	0
	2-AA	3	114	2233	302	1836	855

2-AA 2-Aminoanthracene

2.6.7.8.2 *In vitro* 小核試験

Report Title:	In Vitro Micronucleus Test With Chinese Hamster V79 Cells, Flow Cytometric Method		
Report No.	PH-42091		
Location in CTD:	4.2.3.3.1.2		
Test Article:	BAY 2927088		
Test for Induction of:	Micronuclei (structural chromosomal aberrations, misdistribution of chromosomes)	Study No.:	T105141-2
Strains:	Chinese hamster V79 cells	GLP Compliance:	Yes
No. of Independent Assays:	2	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Wells:	6		
No. of Nuclei Analyzed/Well:	3000		
Metabolizing System:	40% S9, Aroclor 1254-induced, rat liver final concentration of 2% in the cultures		
Solvent for Test Item:	DMSO		
Solvent for Positive Controls:			
Mitomycin C	Culture medium		
Cyclophosphamide	Culture medium		
Vinblastine sulfate salt	DMSO		
Treatment:	4 hours treatment, 20 hours recovery, with and without S9 mix, 24 hours treatment, without metabolic activation		
Cytotoxic Effects:	without S9 mix: at 45 µg/mL and above (4 hours treatment) and at 15 µg/ml and above (24 hours treatment) with S9 mix at 55 µg/mL and above (4 hours treatment)		
Rational for Selection of Concentrations:	Precipitation and cytotoxicity		
Precipitation in the Medium:	at 240 µg/mL (4 hours treatment) and at 60 µg/mL (24 hours treatment)		
Genotoxic Effects:	No		

Summary of the Results (4 Hours Treatment -S9 Mix) **Test Item: BAY 2927088** **Report No.: PH-42091**

Experimental Group	Concentration µg/mL	% A/N	% MN	% HD	% Rel. Cytotoxicity	Precipitation (P)
Solvent control	1% (v/v)	0.6	0.8	0.0	-	no
Mitomycin C	0.1	1.6	17.6*	0.2	60.9[a,b,$]	no
BAY 2927088	15	0.7	0.9	0.1	0.0	no
	45	0.8	0.8	0.1	45.9[a]	no
	55	0.7	1.1*	0.1	48.0[a,d]	no
	65	1.0	1.0	0.1	50.4[a]	no
	70	0.7	1.0*	0.0	55.4[a,d]	no
	75	0.7	1.0	0.0	70.7[c]	no
	80	1.0	0.8	0.0	74.7[c]	no
	85	0.9	1.2	0.0	82.0[c]	no

%MN = % micronuclei %A/N = % apoptotic/necrotic nuclei %HD = % hypodiploid nuclei
* = statistically significant increase of micronucleated events ($p < 0.05$) by SAS version 9.4. a = relevant cytotoxicity
b = excessive cytotoxicity (above limit = 55 ± 5%) $ = not considered relevant
c = concentration excluded from assessment due to excessive cytotoxicity d = statistical significance not considered biologically relevant

Summary of the Results (4 Hours Treatment +S9 Mix) **Test Item: BAY 2927088** **Report No.: PH-42091**

Experimental Group	Concentration µg/mL	% A/N	% MN	% HD	% Rel. Cytotoxicity	Precipitation (P)
Solvent control	1% (v/v)	0.8	1.0	0.0	-	no
Cyclophosphamide	2	1.6	19.7*	0.1	17.0	no
BAY 2927088	15	0.7	1.0	0.1	0.0	no
	45	0.9	1.2*	0.1	16.6[d]	no
	55	0.6	1.2*	0.1	28.7[a,d]	no
	65	0.9	1.2*	0.1	23.1[a,d]	no
	70	0.7	1.1	0.1	29.3[a]	no
	75	0.9	1.2*	0.0	32.4[a,d]	no
	80	0.7	1.2*	0.1	36.5[a,d]	no
	85	1.0	1.1	0.0	68.7[b]	no

%MN = % micronuclei %A/N = % apoptotic/necrotic nuclei %HD = % hypodiploid nuclei
* = statistically significant increase of micronucleated events ($p < 0.05$) by SAS version 9.4. a = relevant cytotoxicity
b = excessive cytotoxicity (above limit = 55 ± 5%) d = statistical significance not considered biologically relevant

Summary of the Results (24 Hours Treatment -S9 Mix) **Test Item: BAY 2927088** **Report No.: PH-42091**

Experimental Group	Concentration µg/mL	% A/N	% MN	% HD	% Rel. Cytotoxicity	Precipitation (P)
Solvent control	1% (v/v)	0.6	0.8	0.1	-	no
Vinblastine sulfate salt	0.0018	2.4	15.0*	2.7#	73.2[a]	no
BAY 2927088	5	0.6	1.1*	0.1	0.0[c]	no
	15	0.7	1.1	0.2	33.9[a]	no
	30	1.3	0.8	0.1	57.6[a]	no
	45	3.3	0.6	0.0	86.5[b]	no
	60	5.7	1.1	0.1	99.7[b]	yes
	120[d]					yes
	240[d]					yes
	360[d]					yes

%MN = % micronuclei %A/N = % apoptotic/necrotic nuclei %HD = % hypodiploid nuclei
* = statistically significant increase of micronucleated events ($p < 0.05$) by SAS version 9.4.
a = relevant cytotoxicity # = biologically relevant increase
b = concentration excluded from assessment due to excessive cytotoxicity c = statistical significance not considered biologically relevant
d = excluded from analysis, only the lowest precipitate concentration was analyzed

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 *In vivo* 小核試験

Report Title:	4-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Rats with Once Daily Oral Administration followed by a 2-Week Recovery Period; Micronucleus Test in Male and Female Rats, Peripheral Blood
Report No:	PH-42111
Location in CTD:	4.2.3.3.2.1
Test Article:	BAY 2927088

Test for Induction of:	Micronucleus-Test in Male and Female Rats	Study No.:	T104936-3
Treatment schedule:	Once daily over 4 weeks	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain/Sex:	Rat/Crl:WI (Han)/Males and Females	Experimental starting date	
Age:	7 weeks	of the part of the study	[redacted] 20[redacted]
Method of Administration:	Oral, gavage		
Evaluated Sampling time:	Study day 30/31		
Cells Evaluated:	Reticulocytes		
No of Cells Analyzed/Animal:	Approximately 20,000 reticulocytes		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS15/water for injection (10/40/50 v/v/v)		
Frequency of reticulocytes	A biologically relevant decrease in %RET was observed in female rats (15 mg/kg)		
Genotoxic Effects:	No biologically relevant or statistically significant mutagenic effect		

Genotoxicity *in vivo* - Micronucleus Test **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: PH-42111**

Test Article	Dose [mg/kg]	Mean Number of Evaluated RET	Day	SEX	MN-RET [%]	SD	RET [%]	SD
Vehicle	0	20000	30	male	0.18	0.01	1.13	0.34
BAY 2927088	5	20000	30	male	0.20	0.05	0.86	0.19
	10	20000	30	male	0.18	0.05	1.08	0.20
	15	20000	30	male	0.16	0.04	1.10	0.25
Vehicle	0	20000	31	female	0.14	0.05	1.16	0.38
BAY 2927088	5	20000	31	female	0.11	0.03	1.35	0.32
	10	20000	31	female	0.11	0.03	1.42	0.20
	15	20000	7[b]	female	0.24*,[a]	0.10	0.64[#]	0.38

RET = reticulocytes MN-RET = micronucleated reticulocytes SD = standard deviation # = biologically relevant decrease
a = excluded from assessment due to excessive toxicity beyond MTD * = statistically significant increase by nonparametric Dunn's test
b = animals were necropsied prior schedule on day 7 due to excessive toxicity beyond MTD.

2.6.7.10　　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 非妊娠ウサギ用量漸増強制経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験

Study Title: An Escalating Single Dose Administration and Toxicokinetic Study for the Determination of Tolerability and Exposure of BAY 2927088 in the Non-Pregnant Rabbit

Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure Summary of BAY 2927088 to Female Rabbits on Days 1, 3 and 5

Dose	mg/kg	25	50	100
Study Day		1	3	5
AUC(0-tlast)	[μg·h/L]	12.1	72.6	256
AUC(0-tlast)_norm	[kg·h/L]	0.000485	0.00145	0.00256
Tlast	[h]	5.50	7.00	15.5
AUC(0-4h)[a]	[μg·h/L]	10.7	63.5	152
AUC(0-4h)_norm[a]	[kg·h/L]	0.000428	0.00127	0.00152
Cmax	[μg/L]	3.93	31.4	82.3
Cmax_norm	[kg/L]	0.000157	0.000628	0.000823
Tmax	[h]	1.00	1.00	1.00
C(tint)/Cmax	[%]	NC	NC	NC
Tint	[h]	24.0	24.0	24.0

a Partial AUC for better evaluation of dose dependency, NC not calculated

Escalating Single Dose Administration and Toxicokinetic Study in Non-Pregnant Rabbit

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle)	Duration/Doses (mg/kg)	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rabbit/New Zealand White (HsdHra)	Oral gavage (Kolliphor HS15/ Ethanol/reverse osmosis water [20/10/70, v/v/v], adjusted [as necessary] to pH 4.0 ± 0.1)	3 days 25 (Day 1) 50 (Day 3) 100 (Day 5)	Female (2)	Not stated[a]	No test article related findings were noted.	4.2.3.5.2.4 (B003614)

a Considering the lack of overall impact on the health and wellbeing of females administered up to 100 mg/kg effects at this dose level were well tolerated.
NOAEL = No observed adverse effect level.

2.6.7.11.2　非妊娠ウサギ 3 又は 7 日間反復強制投与による用量設定試験

Study Title: BAY 2927088: Oral (Gavage) Dose Range Finding Study in the Non-Pregnant Rabbit
Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure Summary of BAY 2927088 in Rabbits on Day 7

Dose	mg/kg	30 mg/kg	
		gMean	gSD
AR_AUC(0-7)	[%]	122	1.32
AR_Cmax	[%]	181	2.89
AUC(0-7)	[μg·h/L]	40.7	1.59
AUC(0-7)_norm	[kg·h/L]	0.00136	1.59
Clast	[μg/L]	1.44	1.20
Cmax	[μg/L]	17.5	2.77
Cmax_norm	[kg/L]	0.000585	2.77
Tlast	[h]	7.00	NC
Tmax	[h]	1.00	NC

Parameters calculated from the geometric mean plasma concentrations. AUCTlast is displayed in the same way as AUC(0-7). For the remaining TK, the nomenclature AUCTlast is utilized. For calculation of the AUC after repeated administration concentration at time point zero was set to the concentration value at 24 hours. For Tlast and Tmax the median was calculated.
NC: not calculated
4.2.3.5.2.3 B003161

Dose Range Finding Study in the Non-Pregnant Rabbit (continued)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rabbit/ New Zealand White (Hra)	Oral, gavage once daily (0.5% Tylose suspension)	7 days 2.5, 7.5, 15, 30 mg/kg (group 1-4)	Female (3)	2.5 mg/kg: Food consumption: minimally decreased for 2 of 3	4.2.3.5.2.3 (B003161)
	[PEG400/EtOH/ H20 (60/10/30)]/ suspension	3 days 7.5 mg/kg (group 5)		7.5 mg/kg (group 5): On Day 5, all animals were sacrificed. Following the completion of dosing on Day 3, BAY 2927088 was not administered from Day 4 onwards due to the clinical condition of these animals. - large volume of liquid feces - reduction in body weight (2 of 3 animals) - reduction in food consumption Clinical observations on the day of necropsy: abnormal brown fur color (hind feet, muzzle, and urogenital areas) thinning fur of the head, reduced urine, few feces, and/or liquid feces. Clinical chemistry: high aspartate aminotransferase, low alkaline phosphatase, total bilirubin, total protein, calcium, and albumin ratio. ≥ 15 mg/kg: Body weight: a small overall body weight reduction was noted for 2 of 3 females (at the end of the dosing phase). Food consumption: moderate to marked decrease Hematology: white blood cell, neutrophil, lymphocyte, and monocyte counts increased.	

2.6.7.11.3 非妊娠ウサギ強制経口及び静脈内投与による最大耐量検討試験

Study Title: Determination of the Maximum Tolerated Dose of BAY 2927088 by the Oral (Gavage)(Phase 1) and Intravenous (Bolus)(Phase 2) Route in the Non-Pregnant New Zealand White Rabbit
Test Article: BAY 2927088

Systemic Exposure Summary of Non-Pregnant Rabbit

Group		**1**			**2**			**3**			**4**		
Administration		**Oral gavage Geometric Mean**			**Oral gavage Geometric Mean**			**Oral gavage Geometric Mean**			**IV Bolus (BID) Geometric Mean**		
Study Day		**4**	**10**	**16**	**4**	**10**	**16**	**4**	**10**	**16**	**8**	**14**	**28**
Dose	**[mg/kg/day]**	**4**	**8**	**12**	**4**	**8**	**12**	**4**	**8**	**12**	**5**	**15**	**30**
Parameter													
AUC(0-t_{last})	h*µg/L	5.31	11.7	16.5	3.32	8.82	17.1	5.53	12.1	21.0	525	1770	4100
AUC(0-t_{last})norm	h*g/L	1.33	1.46	1.37	0.831	1.10	1.43	1.38	1.51	1.75	105	118	137
T_{last}	h	4.00	7.00	7.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	7.00	2.00	4.00	4.00
AUC(0-2h)	h*µg/L	2.15	3.44	6.43	2.57	4.77	8.45	3.08	6.82	10.3	525	1750	4010
AUC(0-2h)norm	h*g/L	0.536	0.430	0.536	0.642	0.597	0.705	0.769	0.852	0.857	105	117	134
C_{max}	µg/L	1.55	3.22	4.74	2.12	3.74	6.91	2.24	5.54	7.66	1310	4270	7420
C_{max}, norm	g/L	0.388	0.403	0.395	0.531	0.468	0.576	0.559	0.693	0.638	262	285	247
T_{max}	h	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.0830	0.0830	0.0830
MR-AUC(0-2h)norm	%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.601	0.643	NC
MR-C_{max}_norm	%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.641	0.691	0.717

MR-AUC(0-2h)norm = metabolic ratio for normalized area under curve over 2 hours
NC = not calculated
Sorce 4.2.3.5.2.5 B003840

M**aximum tolerated dose study in NZW rabbit**s (continued)

Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle (Formulation)	Duration/Doses (mg/kg)	Gender (No. per Group)	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rabbit/ New Zealand White (Hra)	Phase 1 Oral, gavage 1: Labrafil/solution 2: Kolliphor HS15/Ethanol/water (20/10/70 v/v/v), adjusted to pH 4 /suspension 3: Kolliphor HS15/Ethanol/water (40/10/50 v/v/v), adjusted to pH 4 /suspension	Phase 1 4, 8, 12 mg/kg once daily	Females (3)	Phase 1: Group 1: Clinical signs: transient decreased activity Body weight: lower mean body weight gain and/or body weight loss Food consumption: lower mean food consumption	4.2.3.5.2.5 (B003840)
	Phase 2 Intravenous, slow bolus 4: PEG400/Propylene glycol/DMSO/water for injection (55/5/10/30 v/v/v)/suspension	Phase 2: 2.5, 7.5, 15 mg/kg twice daily		Phase 2: Mortality: all females were euthanized prematurely on Day 20 or Day 28 Clinicals signs: marked local reactions on the ears associated with the injection sites Body weight: lower mean body weight gain and/or body weight loss Food consumption: lower food consumption	

2.6.7.11.4 ReproTracker アッセイ

Study Title: ReproTracker report
Test Article: BAY 2927088

ReproTracker report

Study Type	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
ReproTracker report	Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs)-based assay (cardiomyocytes, hepatocytes and neural rosettes)	*In vitro*	Stock conc. (mM): 3.91 Top conc. (µM): 3.91 Number of concentrations tested: 5 Dilution steps: 2-fold 0.2 to 3.9 µM	BAY 2927088 was classified as a teratogenic compound in the ReproTracker system because it disrupted proper stem cell differentiation into cardiomyocytes and hepatocytes.	4.2.3.5.2.6 (B003477)

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット予備的胚・胎児発生毒性試験

Report Title:	BAY 2927088: Oral (Gavage) Enhanced Range-Finding Study of Embryo-Fetal Development in the Rat
Report No.:	B003097
Location in CTD:	4.2.3.5.2.1
Test Article:	BAY 2927088

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T105411-2
Species/Strain:	Rat/Crl:WI(HAN)	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	9 weeks	Date of First Dose	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	GD 6-17		
Day of Mating:	GD 0		
Day of C-Section: (G)	Day 21		
Method of Administration:	Oral, gavage		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS15/water (10/40/50; v/v/v), adjusted to pH 4/suspension		
Special Features:	-		

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): Maternal general, reproductive toxicity & Fetus 3 mg/kg/day

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: B003097**

Dose (mg/kg)		**3**	**7**	**11**
Summary on Exposure of BAY 2927088 at Steady State (GD 17)				
Number of animals Time point		3	3	3
AUC(tint)	[µg·h/L]	697	2790	6420
AUC(tint)_norm	[kg·h/L]	0.232	0.398	0.584
Cmax	[µg/L]	102	681	1010
Cmax_norm	[kg/L]	0.0339	0.0972	0.0917
Tmax	[h]	2.00	2.00	2.00
C(tint)_Cmax	[%]	1.58	0.252	1.25
R_A_AUC(tint)	[%]	86.3	98.1	104
R_A_Cmax	[%]	92.3	169	103
Tlast	[h]	24.0	24.0	24.0

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats		Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003097
Dose (mg/kg)		**3**	**7**	**11**
Summary on Exposure of BAY 3306572 (M1) at Steady State (GD 17)				
AUC(tint)	[µg·h/L]	NC	NC	981
AUC(tint)_norm	[kg·h/L]	NC	NC	0.0892
Cmax	[µg/L]	10.9	52.2	107
Cmax_norm	[kg/L]	0.00362	0.00746	0.00971
Tmax	[h]	2.00	2.00	2.00
C(tint)_Cmax	[%]	NC	NC	4.35
R_A_AUC(tint)	[%]	NC	NC	166
R_A_Cmax	[%]	67.5	168	208
Tlast	[h]	7.00	7.00	24.0

R_A_AUC(tint): accumulation ratio for area under the curve at the end of evaluation (TK evaluation interval), NC: not calculated

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003097
Dose (mg/kg)	**0**	**3**	**7**	**11**
Number of Females	**9**	**9**	**9**	**9**
Pregnant Females	9	8	9	7
Moribund Sacrifice	0	0	0	3 (GD14:1,GD15:2)
Non Pregnant Females	0	1	0	2
Pregnant with Total Litter Loss	0	0	0	0
Females with Live Fetuses at GD 21	9	8	9	4
Clinical Observations				
Piloerection	-	-	5	9
Hunched, mild	-	-	3	6
Liquid feces				
Group observation	-	-	-	2
Individual observation	-	-	-	3
Thin appearance				
Mild	-	-	-	3
Moderate	-	-	-	1
Postdose Observations, immediately				
Piloerection	-	-	1	6
Hunched, mild	-	-	0	4

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003097
Dose (mg/kg)	**0**	**3**	**7**	**11**
Number of Females	**9**	**9**	**9**	**9**
Postdose Observations, 30 minutes				
Decreased general activity, mild	-	-	-	1
Slow respiration	-	-	-	1
Sqinting eyes, both	-	-	-	2
Pica behavior	-	-	-	1
Piloerection	-	-	9	9
Hunched, mild	-	-	1	4
Postdose Observations, 1 hour				
Decreased general activity, mild	-	-	-	3
Respiration				
Labored	-	-	-	1
Slow	-	-	-	1
Eyes				
Eye closure, eyes, both, partially closed	-	-	-	1
Sqinting eyes, both	-	-	-	1
Pica behavior	1	-	-	1
Piloerection	2	-	6	9
Hunched, mild	-	-	-	4
Liquid feces, individual observation	-	-	-	1
Cool to the touch, extremities	-	-	-	1
Body Weight (g/%[a])				
GD 4 (pre-dosing period)	210 g	-3	-2	-2
GD 6 (pre-1st dosing)	219 g	-4	-2	-1
GD 9	227 g	-6	-6	-8
GD 12	243 g	-7	-9*	-15***
GD 15	255 g	-5	-7	-17***
GD 18 (post-dosing period)	282 g	-5	-9*	-15**
GD 21 (pre-C section)	318 g	-3	-7	-11
Body Weight Change (mean g)				
GD 6-18	64	57	43***	28***

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003097
Dose (mg/kg)	**0**	**3**	**7**	**11**
Number of Females	**9**	**9**	**9**	**9**
Food Consumption (g/animal/day or %[a])				
GD 4-6	18 g	-7	-5	-3
GD 6-9	17 g	-20*	-21**	-28***
GD 9-12	19 g	-17*	-30***	-55***
GD 12-15	20 g	-7	-8	-43**
GD 15-18	22 g	-7	-12	-23
GD 18-21	23 g	-2	-1	+2
Food Consumption in dosing phase (g/animal/day)				
GD 6-18	20 g	17	16**	14***
Summary of Cesarean Section Data including Decedent Females				
Number of Females Pregnant at Cesarean Section	9	8	9	7
Mean No. Corpora Lutea	11.3	12.4	12.2	13.0
Mean No. Implantation Sites	10.2	11.9	11.0	11.7
Mean No. Pre-implantation Loss	1.1	0.5	1.2	1.3
Pre-implantation Loss (%)	9.22	3.76	9.56	9.61
Mean No. Early Resorptions	0.2	0.6	0.3	0.7
Mean No. Late Resorptions	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Total Resorptions	0.2	0.6	0.3	0.7
No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Post-implantation Loss	0.2	0.6	0.3	1.0 (n=4)
Post-implantation Loss (%)	1.78	5.36	3.13	10.00 (n=4)
Mean Live Fetuses	10.0	11.3	10.7	11.0
Summary of Mean Fetal Data				
No. of Females with Live Fetuses	9	8	9	7
Mean No. of Male Fetuses per Litter	5.0	5.6	5.8	2.7
Mean No. of Female Fetuses per Litter	5.0	5.6	4.9	3.0
Fetuses (% Males)	49.3	50.7	54.5	27.6

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article: BAY 2927088	Report No.: B003097	
Dose (mg/kg)	**0**	**3**	**7**	**11**
Number of Females	**9**	**9**	**9**	**9**
Summary of Cesarean Section Data				
Number of Females Pregnant at Cesarean Section	9	8	9	4
Mean No. Corpora Lutea	11.3	12.4	12.2	12.0
Mean No. Implantation Sites	10.2	11.9	11.0	11.0
Mean No. Pre-implantation Loss	1.1	0.5	1.2	1.0
Pre-implantation Loss (%)	9.22	3.76	9.56	8.11
Mean No. Early Resorptions	0.2	0.6	0.3	1.0
Mean No. Late Resorptions	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Total Resorptions	0.2	0.6	0.3	1.0
No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Post-implantation Loss	0.2	0.6	0.3	1.0
Post-implantation Loss (%)	1.78	5.36	3.13	10.00
Mean Live Fetuses	10.0	11.3	10.7	10.0
Mean Gravid Uterine Weight (g)	71.76	74.34	67.04	60.33
Mean Corrected Body Weight (Carcass Weight) (g)	243.91	230.29	225.07	218.93
Mean Corrected Weight Change, Day 4 to 21 (g)	34.36	27.29	19.62	15.68
Mean Total Weight Change Day 4 to 21 (g)	106.11	101.63	86.67	76.00
Summary of Mean Fetal Data				
No. of Females with Live Fetuses	9	8	9	4
Mean No. of Male Fetuses per Litter	5.0	5.6	5.8	4.8
Mean No. of Female Fetuses per Litter	5.0	5.6	4.9	5.3
Fetuses (% Males)	49.3	50.7	54.5	48.2
Mean Fetal Weight (g)	5.426	5.091	4.740	4.626
(adjusted mean g)	5.392	5.137	4.749[$]	4.592[$]
Mean Weight, Male Fetuses (g)	5.565	5.285	4.848	4.756
(adjusted mean g)	5.511	5.356	4.861[$]	4.702[$]
Mean Weight, Female Fetuses (g)	5.318	4.889	4.609	4.524
(adjusted mean g)	5.301	4.913[($)]	4.614[$]	4.507[$]

Enhanced Preliminary EFD Toxicity Study in Rats (continued)		Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003097	
Dose (mg/kg)		**0**	**3**	**7**	**11**
Number of Females		**9**	**9**	**9**	**9**
Macroscopic Observations					
Adrenal					
Large, left, collected		0	0	0	1
Animal					
Thin, not collected		0	0	0	1
Summary of Fetal Observations					
Malformation		-	-	-	-
Eye	Examined Litter/Fetus	9/45	8/45	9/48	4/20
Anophthalmia	% Litter (Number)	11 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	% Fetal (Number)	2.22 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

-: No noteworthy findings,
* : p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001; Statistics = ANOVA and Dunnett's
GD: Gestation day
EFD: Embryo-fetal development
a: For controls, group means are shown. For BAY 2927088 treated groups, the percent differences from the control group are shown. Statistical significance is based on the actual data (not on the percent differences).
$: Dunnett exact homogeneous test Significant p < 0.001,
($): Although data is significant low by Dunnett exact homogeneous test (p < 0.001) but the mean value (4.9 g) is within background range in the facility (4.8 - 5.4g).

2.6.7.13.2 ラット胚・胎児発生毒性試験

Report Title:	BAY 2927088: Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of Embryo-Fetal Development in the Rat
Report No.:	B003632
Location in CTD:	4.2.3.5.2.2
Test Article:	BAY 2927088

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T106047-8
Species/Strain:	Rat/Wistar Crl:WI(HAN)	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	10 weeks	Date of First Dose	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	GD 6-17		
Day of Mating:	GD 0		
Day of C-Section:	GD 21		
Method of Administration:	Oral, gavage		
Vehicle/Formulation:	Ethanol/Kolliphor HS15/water (10/40/50;v/v/v), adjusted to pH 4 with 1M HCl or 1M NaOH/suspension		
Special Features:	-		

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): Maternal general & reproductive toxicity and Fetus: 3 mg/kg/day

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	**Test Article: BAY 2927088**	**Report No.: B003632**	
Dose (mg/kg)	**1.5**	**3**	**6**
Number of animals Time point	3	3	3
Summary on Exposure of BAY 2927088 at Steady State (GD 17)			
AUCtlast [µg·h/L]	216	636	2450
AUCtlast_norm [kg·h/L]	0.144	0.212	0.409
AUC(0-7) [µg·h/L]	216	636	1820
AUC(0-7)_norm [kg·h/L]	0.144	0.212	0.304
Cmax [µg/L]	45.3	110	346
Cmax_norm [kg/L]	0.0302	0.0366	0.0576
Tmax [h]	1.00	2.00	4.00
Tlast [h]	7.00	7.00	24.0

Dose (mg/kg)		1.5	3	6
Summary on Exposure of BAY 3306572 (M1) at Steady State (GD 17)				
AUCtlast	[µg·h/L]	28.4	69.8	166
AUCtlast_norm	[kg·h/L]	0.0189	0.0233	0.0277
AUC(0-7)	[µg·h/L]	28.4	69.8	166
AUC(0-7)_norm	[kg·h/L]	0.0189	0.0233	0.0277
Cmax	[µg/L]	5.12	11.9	32.4
Cmax_norm	[kg/L]	0.00341	0.00397	0.00540
Tmax	[h]	4.00	4.00	4.00
Tlast	[h]	7.00	7.00	7.00

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats (continued) **Test Article: BAY 2927088** **Report No.: B003632**

Dose [mg/kg]	0 (Control)	1.5	3	6
Number of Females	**20**	**20**	**20**	**20**
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Pregnant Females	20	19	19	16
Non Pregnant Females	0	1	1	4
Pregnant with Total Litter Loss (no viable fetuse)	1	0	0	0
Females with Live Fetuses at GD 21	19	19	19	16
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Postdose Observations, immediately				
Behavior - other				
Mouth rubbing	6	11	10	12
Paddling	0	1	0	0
Body Weight (g/%[a])				
GD 4 (pre-dosing period)	207 g	-2	-1	-3
GD 6 (pre 1st dosing)	215 g	-1	-1	-3
GD 9	222 g	-1	-2	-5
GD 12	239 g	-3	-4	-6
GD 15	254 g	-3	-4	-6
GD 18 (post-dosing period)	286 g	-4	-6	-7**
GD 21 (pre C-section)	325 g	-4	-6*	-7*

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats (continued)	**Test Article: BAY 2927088**		**Report No.: B003632**	
Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**1.5**	**3**	**6**
Number of Females	**20**	**20**	**20**	**20**
Body Weight Change (g)				
GD 6-18	71 g	62**	58***	56***
Food Consumption (g/animal/day)				
GD 4-6 (pre-dosing period)	21 g	-3	-3	-3
GD 6-9	18 g	-3	-4	-15***
GD 9-12	20 g	-2	-6	-12**
GD 12-15	21 g	-3	-6	-10
GD15-18	23 g	-7	-6	-14**
GD 18-21 (post-dosing period)	24 g	-3	-5	-1
Food Consumption (g/animal/day)				
GD 6-18	21 g	20	19	18***
Summary of Cesarean Section Data - Including Females with No Viable Fetuses				
Number of Females Pregnant at Cesarean Section	20	19	19	16
Mean No. Corpora Lutea	13.0	11.5	11.6	12.0
Mean No. Implantation Sites	11.3	10.9	10.8	11.3
Mean No. Pre-implantation Loss	1.7	0.5	0.8	0.8
Pre-implantation Loss (%)	9.36	4.17	7.32	6.38
Mean No. Early Resorptions	0.5	0.5	0.4	0.6
Mean No. Late Resorptions	0.0	0.0	0.1	0.1
Mean No. Total Resorptions	0.5	0.5	0.4	0.6
Mean Resorption rate per animal (%)	7.6	4.9	4.0	5.1
No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Post-implantation Loss	0.5	0.5	0.4	0.6
Post-implantation Loss (%)	7.56	4.88	3.96	5.09

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats (continued)	Test Article: BAY 2927088		Report No.: B003632	
Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**1.5**	**3**	**6**
Number of Females	**20**	**20**	**20**	**20**
Summary of Cesarean Section Data - Excluding Females with No Viable Fetuses				
Number of Females Pregnant at Cesarean Section	19	19	19	16
Mean No. Corpora Lutea	12.4	11.5	11.6	12.0
Mean No. Implantation Sites	11.7	10.9	10.8	11.3
Mean No. Pre-implantation Loss	0.7	0.5	0.8	0.8
Pre-implantation Loss (%)	5.28	4.17	7.32	6.38
Mean No. Early Resorptions	0.3	0.5	0.4	0.6
Mean No. Late Resorptions	0.0	0.0	0.1	0.1
Mean No. Total Resorptions	0.3	0.5	0.4	0.6
Mean Resorption Rate per Animal (%)	2.7	4.9	4.0	5.1
No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Post-implantation Loss	0.3	0.5	0.4	0.6
Post-implantation Loss (%)	2.69	4.88	3.96	5.09
Mean Live Fetuses	11.4	10.4	10.4	10.6
Mean Placenta Weight (g)	0.489	0.483	0.471	0.437
% Change from Controls	Not Applicable	-1.2	-3.7	-10.6
Mean Gravid Uterine Weight (g)	77.79	71.58	69.17[$]	67.83[$]
Mean Corrected Body Weight (Carcass Weight) Day 6 to 21 (g)	244.89	237.99	234.04	231.29
Mean Corrected Weight Change, Day 6 to 21 (g)	37.42	35.42	30.14	31.04
Summary of Mean Fetal Data				
Mean Total Weight Change (Weight Change) (g)	115.21	107.00	99.32	98.88
No. of Females with Live Fetuses	19	19	19	16
Mean No. of Male Fetuses per Litter	5.8	5.7	5.6	5.6
Mean No. of Female Fetuses per Litter	5.6	4.7	4.8	5.1
Fetuses (% Males)	51.0	54.9	52.8	52.7

Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats (continued)		**Test Article: BAY 2927088**		**Report No.:**	**B003632**
Dose [mg/kg]		**0 (Control)**	**1.5**	**3**	**6**
Number of Females		**20**	**20**	**20**	**20**
Mean Fetal Weight (g)		5.261	5.237	5.142	4.973
	(adjusted mean g)	5.280	5.229	5.133	4.971$^{\$\$}$
Mean Weight, Male Fetuses (g)		5.382	5.384	5.299	5.097
	(adjusted mean g)	5.415	5.368	5.287	5.091$^{\$\$}$
Mean Weight, Female Fetuses (g)		5.145	5.066	4.979	4.831
	(adjusted mean g)	5.157	5.061	4.973	4.830$^{\$\$}$
Macroscopic Observations		-	-	-	-
Fetal Malformations		-	-	-	-
Variation	[Examined Litter/Fetus]	19/110	19/97	19/99	16/85
Skull, Mandibular	[% Litter]	5	26	21	31
Incomplete ossification	[% Fetal]	0.88	4.91	8.16	11.58

- : No noteworthy findings GD: Gestation day * : * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.0001 ANOVA and Dunnett's

a: For controls, group means are shown. For BAY 2927088 treated groups, the percent differences from the control group are shown. Statistical significance is based on the actual data (not on the percent differences).

$^{\$}$: $^{\$}$ p < 0.05, $^{\$\$}$ p < 0.01 Dunnett exact homogeneous test

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

Test Article: BAY 2927088

Other Toxicity Studies

Study Type	Species/ Strain	Method of Administration	Doses		Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
3T3-NRU phototoxicity test	Mouse fibroblasts (3T3.A31)	*In vitro*	0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 and 50 µg/mL	three independent assays	BAY 2927088 was identified as a non-phototoxic compound with a PIF of 1.0. In comparison, for chlorpromazine hydrochloride as a positive control a PIF of 36.7 was observed.	4.2.3.7.7.1 (PH-41909)