

審議結果報告書

令和 3 年 5 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベリキューボ錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠10 mg
[一 般 名] ベルイシグアト
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 6 月 5 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 4 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、医薬品リスク管理計画(案)を以下のように改めた上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

医薬品リスク管理計画（案）

新	旧
重要な特定されたリスク ・低血圧 重要な潜在的リスク ・硝酸剤又は NO 供与体との併用 ・PDE5 阻害剤との併用 重要な不足情報 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・血圧が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性 ・ <u>長期投与時の安全性（心血管死の発現状況を含む）</u>	重要な特定されたリスク ・低血圧 重要な潜在的リスク ・硝酸剤又は NO 供与体との併用 ・PDE5 阻害剤との併用 重要な不足情報 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・血圧が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性

有効性に関する検討事項 ・該当なし	有効性に関する検討事項 ・該当なし
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・ <u>使用成績比較調査</u> 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって）の作成・配布 ・患者向け資材（ベリキューボ錠を服用される方へ）の作成・配布	追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・ <u>特定使用成績調査</u> 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって）の作成・配布 ・患者向け資材（ベリキューボ錠を服用される方へ）の作成・配布

（下線部変更）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

審査報告書の修正表

[販 売 名] ベリキューボ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ベルイシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和2年6月5日

令和3年2月3日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
21*	表 14	d : <u>背景値</u> の範囲内であることから、本薬投与との関連はないと申請者は判断した。	d : <u>施設背景値</u> の範囲内であることから、本薬投与との関連はないと申請者は判断した。
50*	9	7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験16493、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 9 月～2019 年 <u>9</u> 月）	7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験16493、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 9 月～2019 年 <u>6</u> 月）
57*	17-18	他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験（JAMA 2013; 309: 1125-35、 <u>N Engl J Med 2014; 371: 993-1004</u> ）	他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験（JAMA 2013; 309: 1125-35）

*審査報告（1）

（下線部変更）

以上

審査報告書

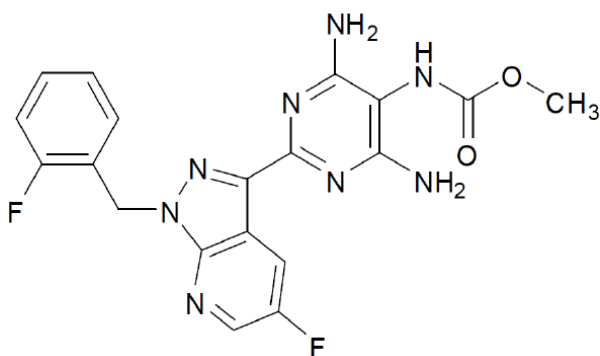
令和3年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベリキューボ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ベルイシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和2年6月5日
[剤形・含量] 1錠中ベルイシグアト 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$

分子量: 426.38

化学名:

(日 本 名) (4,6-ジアミノ-2-{5-フルオロ-1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)カルバミン酸メチル
(英 名) Methyl (4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、低血圧の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[用法及び用量]

通常、成人にはベルイシグアトとして、1回 2.5 mg を1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5 mg 及び10 mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 2 年 12 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ベリキューボ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ベルイシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 6 月 5 日
[剤形・含量] 1 錠中にベルイシグアト 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5 mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始する。約 2 週間間隔で 5 mg、10 mg を 1 日 1 回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	41
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	80
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	80

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Bayer 社により創製された sGC 刺激薬であり、cGMP 産生を増加させることにより血管を拡張させ、血圧低下作用等の血行動態の改善をもたらし、心負荷を軽減することで、慢性心不全の病態を改善すると考えられている。

海外において本薬は、20 年 から臨床開発が開始され、LVEF の低下した慢性心不全に係る効能・効果について 20 年 月 に米国及び でそれぞれ承認申請が行われ、20 年 月 時点で である。

本邦では、20 年 から本薬の臨床開発が開始され、今般、LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同試験成績等に基づき、「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～帯黄色の粉末であり、性状、UV/VIS、pH、解離定数、分配係数、吸湿性、密度及び溶解性について検討されている。原薬には、5 種類の結晶形（結晶形 I ～ V）並びに溶媒和物（ ）及び非晶質が確認されているが、室温で結晶形 が熱力学的に最も安定である。実生産における製造方法では結晶形 のみが恒常的に製造される。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV/VIS、NMR（¹H-及び¹³C-NMR）、質量スペクトル及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 を出発物質として、 により形成される誘導体との 反応により合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、 の 工程、 の 工程が設定されている。また、重要中間体として、 、 及び が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験〔XXXXXXXXXX（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、粒子径（レーザー回折法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	PE 袋	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PE 袋に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に、原薬 2.5、5 又は 10 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びラッカーホワイト（2.5 mg 錠）、ラッカーレッド（5 mg 錠）又はラッカーイエロー（10 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒、XXXXXXXXXX混合、打錠、コーティング及び包装・表示工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 欠陥モード影響解析、実験計画法等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
純度試験（類縁物質）	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程は、[]工程とされ、[]工程及び[]工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（HPLC）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25°C	60%RH	PTP（[] と [] の []	24 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH	フィルム/アルミニウム	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（[] と [] の []フィルム/アルミニウム）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続する予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 sGC 刺激作用

3.1.1.1.1 sGC (CTD 4.2.1.1.1、2)

ラット組換え体 sGC に本薬 (0.01～100 µmol/L) 単独、又は NO 供与体である DEA/NO (1～100 nmol/L) 若しくは sGC 阻害薬である ODQ (100 µmol/L) の共存下で [³²P] 標識 α-GTP とともにインキュベートし、[³²P] 標識 cGMP の生成量を指標として sGC 活性を測定した。その結果、sGC 活性は本薬の濃度依存的に増加し、被験物質非添加時と比較して 1.7～57.6 倍であった。本薬及び DEA/NO 共存下における sGC 活性は、各被験物質の濃度依存的に増加し、最高濃度併用時（本薬：100 µmol/L 及び DEA/NO：100 nmol/L）に両被験物質非添加時と比較して最大 341.6 倍となった。また、本薬による sGC 刺激作用は ODQ 共存下で阻害され、本薬 100 µmol/L 添加時で両被験物質非添加時と比較して最大 18 倍にとどまった。

ラット組換え体 sGC に本薬 (0.001～10 µmol/L) 及び NO 供与体であるリンシドミン (5 µmol/L) を添加し、GTP とともにインキュベートし、PPi 生成量を指標として sGC 活性を経時的に測定した。その結果、sGC 活性は本薬の濃度及び時間依存的に増加した。

3.1.1.1.2 sGC 過剰発現細胞 (CTD 4.2.1.1.3、4、6、7)

CNGA2 及びカルシウム感受性発光タンパク質（エクオリン）を発現させた CHO 細胞株（レポーター細胞株）にラット sGC を発現させ、本薬 (0.0003～10 µmol/L) 単独、又は NO 供与体である SNAP (30

又は 100 nmol/L) の共存下でインキュベートし、細胞内 cGMP の生成による CNGA2 の活性化及びそれに伴うカルシウム流入をエクオリンの発光を指標として sGC 活性を測定した。また、上記と同一の条件に ODQ (10 μ mol/L) で前処理した群を設けた。その結果、sGC 活性は本薬の濃度依存的に増加し、本薬単独での EC₅₀ は 1005 $\pm$ 145 nmol/L、SNAP 30 又は 100 nmol/L 共存下での EC₅₀ はそれぞれ 39.0 $\pm$ 5.1 及び 10.6 $\pm$ 1.7 nmol/L であった。ODQ で前処理した群では、本薬による sGC 活性の増加は抑制され、SNAP 共存下での sGC 活性の増強も認められなかった。本薬の代謝物である M-1 (本薬の N-グルクロン酸抱合体) (10 μ mol/L) を用いて同様に検討した結果、sGC 活性の増加は認められなかった。

レポーター細胞株に受容体型 GC であるラット GC-A 又は GC-B を発現させ、本薬 (0.0003 $\sim$ 30 μ mol/L) を添加してインキュベートし、同様に GC 活性を測定した結果、GC 活性の増加は認められなかった。

3.1.1.1.3 血管内皮細胞 (CTD 4.2.1.1.5)

ブタ肺動脈から単離した血管内皮細胞を用いて、本薬 (0.001 $\sim$ 10 μ mol/L) 単独、又は NO 供与体である DEA/NO (0.01 $\sim$ 1 μ mol/L) 若しくは sGC 阻害薬である ODQ (10 μ mol/L) の共存下でインキュベートし、ホモジネートしたバッファー中の cGMP 濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。また、DEA/NO (0.01 $\sim$ 1 μ mol/L) を単独添加した群を設けた。その結果、本薬単独添加では、cGMP 濃度は本薬の濃度依存的に増加し、被験物質非添加時と比較して 1.3 $\sim$ 110.8 倍であった。DEA/NO の単独添加では、DEA/NO の濃度依存的に増加し、被験物質非添加時と比較して 4.4 $\sim$ 81.4 倍であった。本薬及び DEA/NO 共存下における cGMP 濃度は、両被験物質の濃度依存的に増加し、本薬 10 μ mol/L 及び DEA/NO 0.1 μ mol/L 添加時に最大となり、両被験物質非添加時と比較して 604.7 倍であった。また、本薬による cGMP 濃度の増加は ODQ 共存下で阻害され、本薬 10 μ mol/L 添加時で両被験物質非添加時と比較して 5 倍にとどまった。

3.1.1.1.2 摘出血管に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8、11)

ウサギ伏在動脈及び大動脈、並びにイヌ大腿静脈のリング標本を用いて、本薬 (0.023 $\sim$ 23 μ mol/L) のフェニレフリン誘発収縮に対する影響を検討した。その結果、本薬は濃度依存的にウサギ伏在動脈及び大動脈、並びにイヌ大腿静脈におけるフェニレフリン誘発収縮を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 798、692 及び 3072 nmol/L であった。また、ブタ冠動脈のリング標本を用いて、本薬 (0.00023 $\sim$ 23 μ mol/L) 共存下又は非共存下において TXA₂ 受容体アゴニストである U-46619 誘発収縮に対する影響を検討した結果、本薬は濃度依存的に U-46619 誘発収縮を抑制し、IC₅₀ は 956 nmol/L であった。

硝酸イソソルビド (150 $\sim$ 250 mg/回) を 1 日 3 回 3 $\sim$ 4 日間皮下投与され、硝酸耐性を獲得した雄性ウサギ (13 $\sim$ 16 例/群) から摘出した伏在動脈のリング標本を用いて、本薬 (0.00023 $\sim$ 2.3 μ mol/L) 又はニトログリセリン (0.00044 $\sim$ 4.4 μ mol/L) を添加し、フェニレフリン誘発収縮に対する影響を検討した。また、硝酸イソソルビドを投与しない正常雄性ウサギ (14 $\sim$ 17 例/群) から摘出した伏在動脈のリング標本についても同様に検討した。本薬及びニトログリセリンは、硝酸耐性獲得動物及び正常動物由来の伏在動脈のフェニレフリン誘発収縮をいずれも濃度依存的に抑制し、IC₅₀ は本薬でそれぞれ 5.8 及び 5.6 nmol/L、ニトログリセリンでそれぞれ 9.6 及び 1.9 nmol/L であった。

3.1.1.1.3 ヒト血小板に対する作用 (CTD 4.2.1.1.10)

健康人から採取した静脈血からヒト血小板 (6 例/群) を調製し、本薬 (0.03 $\sim$ 10 μ mol/L)、NO 供与体である SNP (0.1 $\sim$ 30 μ mol/L) 又は DEA/NO (0.001 $\sim$ 0.3 μ mol/L) を添加しインキュベートした後、sGC

依存的 VASP のリン酸化 (Ser239 及び Ser157) を SDS-PAGE-イムノブロッティングにより、cGMP 濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。また、ヒト血小板 (5~6 例/群) に、本薬 (0.03 又は 0.1 $\mu\text{mol/L}$) と SNP (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) を共添加、又は本薬 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) と DEA/NO (0.001~0.3 $\mu\text{mol/L}$) を共添加したときの sGC 刺激作用についても同様に検討した。その結果、本薬、SNP 又は DEA/NO 単独添加時の cGMP 濃度は、各被験物質の濃度依存的に増加し、各被験物質非添加時と比較してそれぞれ最大 16、5.3 及び 9.3 倍であった。本薬と SNP 又は DEA/NO の共添加による cGMP 濃度は、各被験物質の濃度依存的に増加し、最高濃度併用時に最大となり、両被験物質非添加時と比較してそれぞれ 18.4 及び 35.5 倍であった。VASP のリン酸化は、各被験物質の濃度依存的に増加し、Ser239 及び Ser157 で同様の傾向が認められた。

3.1.1.4 摘出心臓に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

雄性ラット (4~13 例/群) から摘出した心臓を Krebs-Henseleit 溶液で灌流させ、本薬 (0.001~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、冠動脈灌流圧、心拍数、LVDP 及び左室収縮力を示す $+dP/dt_{\text{max}}$ を測定した。その結果、冠動脈灌流圧は、本薬の濃度依存的に低下し、1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で本薬非添加時と比較して有意に低く、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で 31.8%低下した。心拍数、LVDP 及び $+dP/dt_{\text{max}}$ は、いずれの検討濃度においても本薬添加時と非添加時の間に有意差は認められなかった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 正常動物の血行動態に対する作用 (CTD 4.2.1.1.12、13、14、18)

麻酔下の雄性ラット (7~8 例/群) に本薬 (単回経口投与 : 0.3、1、3 又は 10 mg/kg、急速静脈内投与 : 0.03、0.1、0.3 又は 1 mg/kg) 又は溶媒 (単回経口投与 : ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+水 (10 : 20 : 70))、急速静脈内投与 : ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+PBS (10 : 10 : 80)) を投与し、血行動態パラメータを測定した (単回経口投与 : 投与 120 分後まで、急速静脈内投与 : 投与 60 分後まで)。その結果、単回経口投与では、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、血圧低下作用は本薬の投与 50~60 分後までに最大となり、ベースラインからの変化量は本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg でそれぞれ最大 -12、-33、-45 及び -45 mmHg であった。心拍数は、本薬の用量依存的に増加した。急速静脈内投与では、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、ベースラインからの最大変化量は本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg でそれぞれ -16、-26、-31 及び -62 mmHg であった。心拍数は、本薬 10 mg/kg で増加傾向が認められた。

覚醒下の雌性ラット (4~5 例/群) に本薬 (0.3、1 又は 3 mg/kg) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+水 (10 : 20 : 70)) を単回経口投与し、24 時間後までの血行動態パラメータをテレメトリーで測定した。その結果、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、本薬 1 及び 3 mg/kg 群で投与前値と比較して最大約 15%の血圧低下が認められた。本薬 1 mg/kg 群では投与 1 時間後以降、本薬 3 mg/kg 群では投与 10 時間後以降に血圧低下作用は徐々に減弱した。心拍数は本薬の用量依存的に増加し、投与前値と比較して最大 20%の増加が認められた。

麻酔下の雄性イヌ (5 例/群) に本薬 (10、30、100 及び 300 $\mu\text{g/kg}$)、ニトログリセリン (0.3、1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+生理食塩液 (70 : 30)) を急速静脈内投与 (低用量から累積投与) し、各投与 50 分後までの血行動態パラメータを測定した。その結果、平均

動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、投与前値と比較して、溶媒、本薬 10、30、100 及び 300 µg/kg の投与直後にそれぞれ最大 2.1、3.4、8.6、17.0 及び 28.2%低下した。平均動脈圧の低下に伴い、左室収縮期圧、LVEDP、中心静脈圧及び全身血管抵抗が低下し、心拍数及び+dP/dt が増加した。肺動脈圧は本薬 100 及び 300 µg/kg で持続的に低下し、心拍出量、冠血流量及び SVO₂ は本薬の用量依存的に増加した。

3.1.2.2 自然発症高血圧ラットに対する作用 (CTD 4.2.1.1.15、16)

覚醒下の雌性自然発症高血圧ラット (6 例/群) に本薬 (0.03、0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+水 (10 : 20 : 70)) を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血行動態パラメータをテレメトリーで測定した。その結果、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、本薬 3 mg/kg 群での血圧低下作用は投与後 2 時間以内に最大となり、投与前値と比較して約 30%の低下が認められた。本薬 0.3 及び 1 mg/kg 群の血圧低下作用は 4~6 時間持続した後、投与 12 時間後までに概ね投与前値まで上昇し、本薬 3 mg/kg 群では投与 24 時間後においても投与前値と比較して低値であった。心拍数は本薬の用量依存的に増加し、本薬 3 mg/kg 群で投与前値と比較して最大約 30%の心拍数増加が認められ、投与 24 時間後までに投与前値まで減少した。

覚醒下の雌性自然発症高血圧ラット (6 例/群) に本薬 (3 又は 10 mg/kg/回) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+水 (10 : 20 : 70)) を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、最終投与 2 日後までの血行動態パラメータをテレメトリーで測定した。その結果、本薬のいずれの用量においても平均動脈圧の低下及び心拍数の増加が認められ、いずれも最終投与 1 日後には当該作用は消失した。

3.1.2.3 レニントランスジェニックラットに対する作用 (CTD 4.2.1.1.17)

マウス Ren2 遺伝子を発現し、重度の高血圧を自然発症するレニントランスジェニックラット (8 週齢雄性) に、内皮機能低下及び低 NO 産生を惹起する NO 合成酵素阻害薬である L-NAME (50 mg/L) を飲水投与し、さらなる高血圧及び心肥大様症状を呈する病態モデル動物を作製した。当該処置が行われたラット全例 (15~20 例/群) に本薬 (3 又は 10 mg/kg/回) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂肪酸エステル+水 (10 : 20 : 70)) を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与し、血圧 (投与開始前、投与開始 7、14 及び 21 日目) 及び体重 (投与開始 1、8、15 及び 22 日目) を測定し、投与 22 日目 (試験期間中の死亡例は除く) に摘出した心臓及び腎臓重量並びに血漿・尿パラメータを測定した。その結果、試験終了時までの生存例は、対照群で 5/20 例、本薬 3 mg/kg 群で 10/15 例、本薬 10 mg/kg 群で 14/15 例であった。SBP はいずれの投与群においても経時的に増加し、本薬群で対照群と比較して低値を示したものの有意差はなかった。心臓の相対重量は、本薬 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低値であったが、腎臓の相対重量に投与群間で差はなかった。血漿中 ANP は、本薬 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低値であった。血漿中尿素及びクレアチニン、並びに尿中タンパク排泄量は、本薬 (3 及び 10 mg/kg) 群で対照群と比較して有意に低値であった。

3.1.2.4 肺高血圧症モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.19、20、21)

麻酔下の雄性イヌ (3 例/群) を低酸素下に置き、急性肺動脈性肺高血圧症を誘発し、本薬 (10、30、100 及び 300 µg/kg) 、ニトログリセリン (0.3、1 及び 3 µg/kg) 又は溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+生理食塩液 (70 : 30)) を急速静脈内投与 (低用量から累積投与) し、各投与 50 分後ま

での血行動態パラメータを測定した。なお、反射性頻脈による影響を抑制するために、アトロピンとプロプラノロールの持続静注により自律神経を遮断した。その結果、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、投与前値と比較して、溶媒、本薬 10、30、100 及び 300 µg/kg の投与直後にそれぞれ最大 5.2、4.1、6.6、11.8 及び 21.6%低下した。平均動脈圧の低下に伴い、左室収縮期圧及び LVEDP の低下が認められた。本薬 100 及び 300 µg/kg 投与時に心拍数の一過性の増加が認められ、これに伴う +dP/dt の一過性の増加が認められた。本薬の用量依存的な肺動脈圧及び中心静脈圧の低下並びに心拍出量の増加とともに、全身血管抵抗及び肺血管抵抗の低下並びに SVO₂ の増加が認められた。

麻酔下の雌性ミニブタ（3～5 例/群）に、TXA₂ 受容体アゴニストである U-46619 を持続静脈内投与して急性肺動脈性肺高血圧を誘発した後、本薬（3、10、30、100 及び 300 µg/kg）又は溶媒（ジエチレングリコールモノエチルエーテル＋生理食塩液（70：30））を急速静脈内投与（低用量から累積投与）し、各投与 50 分後までの血行動態パラメータを測定した。その結果、投与前値と比較して本薬の用量依存的な肺動脈圧、中心静脈圧及び血圧の低下並びに心拍数の増加が認められた。

覚醒下の雄性イヌ 3 例にステロイド溶出型ペースメーカー電極を植え込み、220 拍/分で 14 日間の右心室ペーシングを実施後、溶媒（エタノール＋ポリエチレングリコール＋水（10：40：50））及び本薬（0.3、1 及び 3 mg/kg）を 2～3 日間隔で経口投与（低用量から累積投与）し、各投与 4 時間後まで血圧を測定した。なお、血圧測定期間中はペーサーを停止し、その後次回の血圧測定日まで 2～3 日間は再度頻回ペーシングを実施した。その結果、平均動脈圧及び肺動脈圧は、本薬の用量依存的に低下し、本薬 1 mg/kg 投与時に溶媒投与時と比較して有意に低かった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各分子標的に対する阻害作用（CTD 4.2.1.2.1、2、3、4、5）

各種受容体及びトランスポーター（計 68 種）、酵素（計 42 種）、並びに環状 PDE 1～11 に対する本薬（10 µmol/L）の阻害作用を検討した。その結果、ヒトドパミントランスポーターを除き、本薬 10 µmol/L で 50%以上の阻害作用を示した受容体、トランスポーター及び酵素はなかった。本薬のヒトドパミントランスポーターに対する阻害作用の IC₅₀ は 2.9 µmol/L であった。

各種受容体、トランスポーター及び酵素（計 77 種）に対する本薬の代謝物である M-1（10 µmol/L）の阻害作用を同様に検討した結果、50%以上の阻害作用を示した受容体、トランスポーター及び酵素はなかった。

3.2.2 ヒト血小板凝集に対する作用（CTD 4.2.1.2.6）

健康人から採取した多血小板血漿及び洗浄血小板を用いて、本薬（0.3～100 µmol/L）の血小板凝集に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬は、ADP、TRAP-6、コラーゲン及びトロンボキサンによって誘発された血小板凝集に対して抑制作用を示し、IC₅₀ は多血小板血漿で 18.9～100 µmol/L 超、洗浄血小板で 1.24～2.22 µmol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雄 1 群 6 例)	一般行動観察、体温	0 ^a 、1.5、5、15 mg/kg 単回投与	経口	5 mg/kg : 後肢開脚 15 mg/kg : 眼瞼下垂、後肢開脚、随意歩行、 活動性低下、正向反射遅延、体 温低下	4.2.1.3.2
	Wistar ラット (雄 1 群 12 例)	協調運動 (RotaRod 試験)	0 ^a 、1.5、5、15 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.3
	Wistar ラット (雄 1 群 7 例)	PTZ 誘発痙攣の閾 値に及ぼす影響	0 ^a 、1.5、5、15 mg/kg 単回投与	経口	15 mg/kg : PTZ による痙攣誘発用量増加	4.2.1.3.4
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞 (1 群 5 標本)	hERG 電流	0 ^b 、0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	1 及び 10 µmol/L でそれぞれ 12.9 及び 50.1% の hERG 電流を 抑制	4.2.1.3.1
	ビーグルイヌ (雌雄 1 群 4 例)	血圧、心拍数、心電 図 (テレメトリー 法)	0 ^c 、0.6、2、6 mg/kg 単回投与	経口	0.6 mg/kg 以上 : 血圧低下、心拍数増加、PQ 間隔 短縮、QT 間隔短縮	4.2.1.3.7
呼吸系	Wistar ラット (雄 1 群 8 例)	呼吸数、1 回換気 量、分時換気量 (プ レチスモグラフ 法)	0 ^a 、1.5、5、15 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.5
胃腸管系	Wistar ラット (雄 1 群 6 例)	胃内容排出、腸管 排出	0 ^d 、1.5、5、15 mg/kg 単回投与	経口	5 mg/kg 以上 : 腸管排出抑制	4.2.1.3.6

a : エタノール+ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸+水 (10 : 40 : 50)

b : 非添加

c : エタノール+ポリエチレングリコール 400 (10 : 90)

d : 0.5% ヒドロキシエチルセルロース水溶液

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 ニトログリセリンとの相互作用 (CTD 4.2.1.4.1、3)

麻酔下の雄性ラット (5~6 例/群) に、本薬 (3 又は 30 µg/kg/分) を単独で持続静脈内投与、溶媒 (ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン (C24) ヒマシ油脂脂肪酸エステル+PBS (10 : 10 : 80)) の持続静脈内投与とニトログリセリン (10 µg/kg) (溶媒投与開始 10 分前、投与開始 10 及び 20 分後の計 3 回) の急速静脈内投与を併用、又は本薬 (3 又は 30 µg/kg/分) の持続静脈内投与とニトログリセリン (10 µg/kg) (本薬投与開始 10 分前、投与開始 10 及び 20 分後の計 3 回) の急速静脈内投与を併用し、本薬又は溶媒投与開始 30 分後まで血圧を測定した。その結果、投与前値からの平均変化量は、本薬 3 µg/kg/分単独投与時で-8 及び-19 mmHg (投与開始 10 及び 20 分後、以下同順)、本薬 30 µg/kg/分投与時で-19 及び-42 mmHg、ニトログリセリン単独投与時で-38 及び-38 mmHg であった。本薬とニトログリセリン併用投与時の平均変化量は、ニトログリセリン単独投与時と比較して、本薬 3 µg/kg/分で-21 及び-20 mmHg、本薬 30 µg/kg/分で-39 及び-38 mmHg であった。

覚醒下の雌雄イヌ (1 例/群) に、6 群 6 期クロスオーバーで、①本薬 0.6 mg/kg 単独、②本薬 2 mg/kg 単独、③ニトログリセリン 0.5 mg/kg 単独 (溶媒投与 1.5 及び 6 時間後の計 2 回)、④本薬 0.6 mg/kg とニトログリセリン 0.5 mg/kg 併用 (本薬投与 1.5 及び 6 時間後の計 2 回)、⑤本薬 2 mg/kg とニトログリセリン 0.5 mg/kg 併用 (本薬投与 1.5 及び 6 時間後の計 2 回)、又は⑥溶媒 (エタノール+ポリエチレングリコール 400 (10 : 90) 及び 0.5% グルコース水溶液) を経口投与し、本薬又は溶媒投与 24 時間後ま

でテレメトリーで血行動態パラメータを測定した。各投与期の間の休薬期間は6日間とされた。その結果、SBPは、溶媒群と比較して、本薬0.6及び2 mg/kg単独投与時でそれぞれ最大11及び19%低下、ニトログリセリン単独投与時で最大約10%低下したのに対し、本薬とニトログリセリン併用投与時においても最大約10%の低下であった。心拍数は、溶媒群と比較して、本薬0.6及び2 mg/kg単独投与時でそれぞれ最大26及び54%増加したのに対し、ニトログリセリン単独投与時に変化は認められず、本薬とニトログリセリン併用投与時の心拍数は本薬単独投与時と同程度であった。

3.4.2 サクビトリル/バルサルタンとの相互作用 (CTD 4.2.1.4.2)

覚醒下の雌性自然発症高血圧ラット(5~6例/群)に、本薬(0.1又は0.3 mg/kg)単独、サクビトリル(30 mg/kg)/バルサルタン(10 mg/kg)、本薬(0.1又は0.3 mg/kg)とサクビトリル(30 mg/kg)/バルサルタン(10 mg/kg)併用又は溶媒(ジエチレングリコールモノエチルエーテル+ポリオキシアルキレン(C24)ヒマシ油脂肪酸エステル+水(10:20:70))を単回経口投与し、24時間後までテレメトリーで血行動態パラメータを測定した。その結果、本薬とサクビトリル/バルサルタン併用時に認められた血圧低下の程度は、各被験物質単独投与時に認められたそれぞれの血圧低下の和と同程度であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。心不全では、NO産生が障害されることでNO利用能の低下及び組織中cGMP量の低下を来す内皮細胞機能不全がみられる。このNO利用能低下及び不十分なsGC刺激によって、冠動脈等に血管緊張調節障害や灌流障害が生じ、臓器の損傷や機能不全等が発現する(J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1455-69、Nitric Oxide 2018; 76: 105-12等)。

遺伝子組換えsGC及び血管内皮細胞を用いた*in vitro*試験において、本薬は選択的にsGCに結合し、本薬の濃度依存的かつNO供与体の存在の有無にかかわらずcGMP産生を増加させたことから、NO非依存的sGC刺激作用を有することが示された。また、本薬とNO供与体の併用下では、それぞれの単独の効果を上回るcGMP産生の増加が示された。sGCは α 及びヘム含有 β サブユニットからなるヘテロ二量体であり、NOが β サブユニットのヘム基に結合する一方で、sGC刺激薬は α サブユニットに結合するとされており(Nature 2001; 410: 212-5、Circ Res 2017; 120: 1174-82)、本薬がNOとsGCの β サブユニットのヘム基との結合を安定化させることにより(Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 755-68)、低濃度のNOでも効率的にcGMP産生を増強させるものと考えられる。*In vivo*試験では、本薬を正常ラット及び自然発症高血圧ラットに経口又は静脈内投与することにより、血圧低下及び反射性の心拍数増加が認められた。また、正常イヌに静脈内投与することにより、中心静脈圧、全身血管抵抗及び肺動脈圧の低下が認められ、心筋酸素バランスの改善作用も示された。レニントランスジェニックラットは重度の高血圧を呈し、病態進行に伴い心肥大、心筋の線維化傾向、左室の収縮・拡張機能低下、糸球体内圧の上昇等の心腎機能障害を呈するが(Regul Pept 1998; 77: 3-8、Am J Hypertens 2002; 15: 644-52等)、L-NAMEを投与して内皮機能障害を誘発すると血圧のさらなる上昇と腎血流量の低下が認められ、生存率が低下する(Br J Pharmacol 2002; 135: 344-55、Kidney Blood Press Res 2005; 28: 117-26等)。L-NAME投与レニントランスジェニックラットを用いた検討では、本薬群で生存率の改善が認められ、生存個体においてプラセボ群と比較して心臓の相対重量低下、血漿中ANP、尿素及びクレアチニンの低下、並びに尿タンパク質排泄低下が認められたことから、これらの作用が生存率の改善に寄与した可能性がある。肺高血圧症モデル動物では、本薬の経口又は静脈内投与により、心拍出量の増加、全身血管抵抗及び肺血管抵抗の低下が

認められ、全身血圧及び肺動脈圧を低下させ、心臓の後負荷を減少させることが示唆された。なお、レニントランスジェニックラット及び頻回ペーシング肺高血圧症イヌにおける血圧低下等の血行動態に対する作用は、臨床推奨用量（10 mg/day）における定常状態での本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max}$: 7.6 $\mu\text{g/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 145.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ）と大きく乖離しない（約 1～7 倍）と推定される用量で認められた。

以上より、内皮細胞機能不全及び NO 利用能低下を伴う心不全の病態において、本薬は NO 非依存的に及び NO を介して選択的に sGC を刺激し、cGMP 産生増加作用により血管を拡張させ、血圧低下作用等の血行動態改善をもたらす、また、肺動脈圧を低下させ、心臓の後負荷を減少させることにより心肥大や心機能低下を抑制することで、慢性心不全に対する有効性を発揮すると考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験の結果から、本薬が NO 非依存的に及び NO を介して sGC を刺激し、cGMP 産生を増加させることが示され、*in vivo* 試験では、正常動物及び肺高血圧症モデル動物において、血圧低下、全身血管抵抗及び肺血管抵抗の低下、肺動脈圧の低下が認められ、左室収縮力の増加も示唆されている。レニントランスジェニックラットに対する本薬の影響を検討した *in vivo* 試験では、生存率の改善が認められているものの死亡動物の死因は特定されておらず、必ずしも本薬が心不全による死亡を減少させたとは判断できないが、生存動物において心臓相対重量や血漿中 ANP の低値が認められており、本薬の血行動態の改善を介して心負荷を軽減させ予後の改善に寄与した可能性はあるものとする。以上の知見と、慢性心不全の病態に関する報告（J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1455-69、Nitric Oxide 2018; 76: 105-12 等）を踏まえると、提出された非臨床薬理試験の成績から、内皮細胞機能不全により NO の産生や利用効率が低下する慢性心不全において、本薬が NO-sGC 経路に作用し、血圧低下作用等の心負荷軽減等を介して慢性心不全の改善効果を発揮することが期待できると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。中枢神経系に及ぼす本薬の影響について、ラットで認められた体温低下は、本薬の末梢及び皮膚血管拡張による二次的な影響と考え、活動性低下、歩行及び姿勢異常は、体温低下に起因するものとする。また、本薬の脳移行性が低く（「4.2.1 組織分布」の項参照）、所見が認められた際の本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max}$: 283.2 $\mu\text{g/L}$ ）が臨床最大用量投与時の曝露量（ $C_{\max}$: 7.6 $\mu\text{g/L}$ ）の約 37 倍であったことを踏まえると、それら所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。心血管系に及ぼす本薬の影響について、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で hERG 電流の有意な抑制が認められたものの、hERG 電流の IC_{20} （1.9 $\mu\text{mol/L}$ ）は臨床最大用量投与時の本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max}$: 17.9 nmol/L）の約 106 倍に相当すること、イヌで臨床最大用量投与時の曝露量の約 4 倍に相当する用量から PQ 及び QT 間隔の短縮が認められたものの、臨床最大用量投与時の本薬（非結合形）の曝露量の約 26 倍に相当する用量投与時の曝露量（ $C_{\max}$: 198.8 $\mu\text{g/L}$ ）においても心拍数で補正した QTc 間隔に有意な影響は認められなかったこと等から、これらの所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。胃腸管系に及ぼす本薬の影響について、ラットで腸管運動抑制が認められた際の曝露量は、臨床最大用量投与時の曝露量の約 6 倍であるが、本薬の作用機序に基づく平滑筋弛緩作用によるものとする。以上より、安全性薬理試験において認められた主な所見は、本薬の作用機序から想定される影響であり、また、ヒトでの曝露量を考慮すると臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。中枢神経系と心血管系の検討において認められた所見に関しては、申請者の説明は妥当であり、臨床上問題となる可能性は低いと判断する。胃腸管系に対する影響については、本薬の薬理作用から想定される影響であり、ヒトにおける安全性については「7.R.3.3 その他の有害事象について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬の血漿中濃度の定量下限は、それぞれ 1～5、1～10、1 及び 1 µg/L であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーを用いて測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2.1～3)

雄性ラットに本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	BA ^a (%)
静脈内	0.3	—	—	1300	2.45	—
	1 ^b	—	—	5220	3.09	—
経口	0.3	104	1.50	606	3.43	38.8
	1	305	3.00	2250	3.45	43.1
	3 ^b	1140	1.50	7410	2.57	47.3
	10	6980	1.00	52100	8.36	99.9

3 例/時点、幾何平均値、—：算出せず

a：本薬 1 mg/kg 単回静脈内投与時の用量補正した AUC_{0-∞}に基づき算出、b：本薬の ¹⁴C-標識体を投与

雌性イヌに本薬を 1 時間かけて単回静脈内又は経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	BA ^b (%)
静脈内	0.03	3	27.6±1.02 ^c	1.00	197±1.20	5.39±1.03	—
経口	0.03	3	16.1±1.12	1.50	141±1.24	5.67±1.22	71.6±1.09
	0.3	3	167±1.15	2.00	1472±1.12	6.95±1.51	74.7±1.19
	0.6 ^d	4	262±1.21	0.500	1950±1.11	4.94±1.13	—

幾何平均値±幾何標準偏差、—：算出せず

a：中央値、b：本薬 0.03 mg/kg 単回静脈内投与時の用量補正した AUC_{0-∞}に基づき算出、c：投与終了時点、d：本薬の ¹⁴C-標識体を投与

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.2、6、10)

雌雄マウス又はラットに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C _{max} (µg/L)		AUC _{0-24h} (µg·h/L)	
			雄	雌	雄	雌
マウス	5	2	620	415	14600	8360
		76	559	370	10800	7340
	15	2	1980	1290	43400	28900
		76	1820	941	36100	19500
	50	2	7060	3820	147000	86900
		76	6710	4430	128000	89400
ラット	3	1	791	1100	8390	13200
		149	1360	1530	13800	16800
	10	1	2670	3330	29000	44500
		149	4700	6000	45000	62600
	30	1	6080	7310	95500	130000
		149	12500	18400	150000	167000

3 例/時点

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	例数 (雄/雌)	測定時点 (日目)	C _{max} (µg/L)		AUC _{0-24h} (µg·h/L)	
			雄	雌	雄	雌
0.5	4/4	1	348±1.14	343±1.13	2010±1.17	2090±1.17
		91	267±1.15	261±1.21	1810±1.25	1830±1.25
		273	341±1.05	314±1.19	2610±1.19	2170±1.19
1.5	4/4	1	890±1.07	889±1.08	5960±1.07	5920±1.09
		91	847±1.22	876±1.20	5400±1.13	6670±1.16
		273	867±1.35	1010±1.14	6280±1.41	8260±1.16
5	4/4	1	2130±1.23	2190±1.17	16500±1.51	15500±1.37
		91	2300±1.27	2040±1.85	19300±1.48	13300±1.59
		273	1250±2.23	1780±1.53	10500±2.73	13800±1.59

幾何平均値±幾何標準偏差

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.1、2)

雌雄白色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、雄性ラットでは投与 1、2、4、8、24、72 及び 168 時間後、雌性ラットでは投与 2 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を測定した (1 例/時点)。雄ラットでは、大部分の組織において投与 2~4 時間後に放射能濃度は最高値を示し、最高放射能濃度は、腎皮質 (5780 µg eq/L)、腎髄質 (外側部は 5130 µg eq/L、内側部は 2200 µg eq/L)、副腎皮質 (4880 µg eq/L)、肝臓 (3060 µg eq/L)、ハーダー腺 (2730 µg eq/L) の順に高く、血液中及び脳における最高放射能濃度は 1020 及び 24.5 µg eq/L であった。投与 72 時間後には、腎皮質、腎髄質 (外側部) 及び肝臓を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度は定量下限未満であった。雌ラットにおける放射能の組織分布は雄ラットと同様であった。

雄性有色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、72、168 及び 336 時間後における各組織の放射能濃度を測定した (投与 24 時間後を除き 1 例、投与 24 時間後は 2 例)。有色ラットにおける放射能の組織分布は、メラニン含有組織を除き、白色ラットと概ね類似していた。メラニン含有組織のうち、眼球壁における放射能濃度の AUC_{0-∞}の組織/血液比は 100 超であり、白色ラット (AUC_{0-∞}の組織/血液比は 1 未満) と比較して放射能濃度が高くなる傾向が認められた。薄い有色皮

膚では投与 72 時間後に放射能濃度が定量下限未満であった一方、濃い有色皮膚及び眼球壁では投与 336 時間後においても放射能が検出された。なお、全身オートラジオグラフィーにおいて、メラニン含有組織である髄膜及び脈絡叢にも放射能の分布が認められた。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.4、6)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿に本薬の ^{14}C -標識体 100~10000 $\mu\text{g/L}$ を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 90.50%~92.81%、94.13%~96.20%、95.08%~96.96%、88.6%~90.50%及び 92.67%~95.35%であった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿に M-1 100~10000 $\mu\text{g/L}$ を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 83.6%~85.8%、96.78%~96.96%、94.53%~96.18%及び 83.3%~85.7%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.4)

雄性ラット及び雌性イヌ血液に本薬の ^{14}C -標識体 100~10000 $\mu\text{g/L}$ を添加したとき、本薬血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.689~0.940 及び 0.838~0.904 であった。

4.2.4 胎盤移行性 (CTD 4.2.2.3.3)

妊娠 19 日目のラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に組織中の放射能濃度を測定した結果 (1 例/時点)、胎児への放射能の移行が認められ、血液中の放射能濃度の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の胎児/母体比は 0.67 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.5)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 90 分間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても主な代謝物として M-9 (本薬の構造異性体) が認められた。

ラット及びイヌの初代培養肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 2.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても主な代謝物として M-1 が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4.1、2、3)

雄性マウス (3 例/時点)、雄性ラット (3 例/時点) 及び雌性イヌ (4 例) に本薬の ^{14}C -標識体をそれぞれ 1、3 及び 0.6 mg/kg 単回経口投与したとき、いずれの動物種においても、血漿中放射能の大部分は本薬未変化体 (血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (マウス及びラット) 又は $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ (イヌ) の 90%超に相当) であり、M-1 はわずかであった (血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (マウス及びラット) 又は $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ (イヌ) の 2% 未満に相当)。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4.2、3)

雄性ラット (5 例) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中には主に本薬未変化体 (9.23%) (投与放射能に対する割合、以下同様)、M-3 (本薬の水酸化体) (0.535%)、M-1 (0.524%) 及び M-2 (本薬の *N*-脱アルキル化体) (0.380%)、投与 168 時間後までの糞中には本薬

未変化体 (69.9%)、M-1/M-4 (本薬の水酸化体)¹⁾ (5.12%) 及び M-3/M-5 (本薬の水酸化体)¹⁾ (4.40%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には主に本薬未変化体 (10.6%)、M-1 (1.19%) 及び M-3 (1.23%)、投与 24 時間後までの糞中には主に本薬未変化体 (29.6%)、投与 24 時間後までの胆汁中には主に M-1 (13.6%)、本薬未変化体 (8.25%)、M-12 (M-4 又は M-5 の硫酸抱合体) (4.37%)、M-10 (M-3 のグルクロン酸抱合体) (2.71%) 及び M-16 (本薬の水酸化体のグルタチオン抱合体) (2.29%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には主に本薬未変化体 (4.07%)、M-1 (1.66%) 及び M-3 (1.27%)、投与 24 時間後までの糞中には主に本薬未変化体 (35.3%)、投与 24 時間後までの胆汁中には主に M-1 (11.2%)、本薬未変化体 (5.16%)、M-12 (3.61%) 及び M-5 (2.46%) が認められた。

雌性イヌ (4 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中には主に本薬未変化体 (2.35%)、投与 168 時間後までの糞中には主に M-1 (50.9%)、本薬未変化体 (19.3%) 及び M-3 (7.86%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.2.3)

雄性ラット (5 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 11.4 及び 81.2%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 14.8、30.0 及び 43.3%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 9.88、36.4 及び 34.7%であった。

雌性イヌ (4 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 4.41 及び 89.2%であった。

4.4.2 乳汁移行性 (CTD 4.2.2.5.2)

分娩後 8 日目のラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき (3 例/時点)、投与 8 及び 24 時間後までの投与放射能に対する乳汁中放射能の割合はそれぞれ 10.4%~15.1%及び 9.65%~12.8%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 組織分布について

¹⁾ 共溶出された。

機構は、組織分布試験（「4.2.1 組織分布」の項参照）において、放射能の高い集積が認められた、腎臓や副腎、肝臓、メラニン含有組織（眼球壁、色素皮膚、髄膜、脈絡叢等）に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）又はラットを用いたがん原性試験（「5.4 がん原性試験」の項参照）において、一部の薬投与群で肝臓、腎臓及び副腎に病理組織学的変化が認められたが、変性や壊死を伴わず、休薬による回復性が認められたことから、肝臓での所見は肝代謝酵素誘導に対する適応性の反応によるもの、腎臓及び副腎での所見は全身血管抵抗/血圧低下作用による RAAS 及びアドレナリン作動系の代償性活性化に起因するものと考え、いずれも毒性所見ではないと判断した。また、これらの所見が認められたときの薬（非結合形）の曝露量（ AUC_{0-24h} ）は、いずれも臨床最大用量投与時の曝露量の 4 倍以上に相当した。薬又は代謝物のメラニン親和性が示されたことについては、有色ラットを用いた毒性機序検討試験（「5.7.3 有色ラットを用いた毒性機序検討試験」の項参照）において、薬（非結合形）の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）として臨床最大用量投与時の約 40 倍に相当する曝露量まで、脳、眼及び内耳の有色組織に病理組織学的変化は認められなかった。ヒトにおける薬の主な代謝物は M-1 であり、ラット及びイヌの血漿中ではわずかに認められたが（「4.3 代謝」の項参照）、グルクロン酸抱合体である当該代謝物には毒性学的な懸念はないと判断した（「5.7.4 代謝物に関する安全性評価」の項参照）。

以上より、薬又は代謝物が肝臓、腎臓、副腎及びメラニン含有組織に分布することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織について、非臨床試験の結果からはヒトにおいて薬又は代謝物がこれらの組織に分布することによる安全性上の問題は示唆されないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物試験、光毒性試験、有色ラットを用いた毒性機序検討試験等）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

薬の単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、薬の急性毒性が評価された（表 10）。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^a 、10、30、100	急性毒性について、2 週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>100	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^b 、2.5、7.5、25	急性毒性について、4 週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>25	4.2.3.2.8

a : エタノール+ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸+水 (10 : 40 : 50)

b : ポリソルベート 400

5.2 反復投与毒性試験

マウス (13 週間)、ラット (4、13 及び 26 週間) 及びイヌ (4、13 及び 39 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 11)。本薬投与に起因した変化として、薬理作用である血管拡張作用や血圧低下作用、消化管の平滑筋弛緩に起因する二次的な変化 (摂水量の増加、尿・血中電解質の変化、血液学的パラメータの変化、総タンパク減少、歩様異常、糞の変化、流涎、腸の変化等) が認められ、心臓の血管中膜の肥厚、腸間膜静脈の叢状変化や副腎への影響は適応性変化であると申請者は考察している (「5.R.1 心血管系への影響について」及び「5.R.3 がん原性について」の項参照)。なお、ラット (26 週間) 及びイヌ (39 週間) の反復投与毒性試験での無毒性量 (ラット : 30 mg/kg/日、イヌ : 5 mg/kg/日) における本薬 (非結合形) の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、それぞれ 6825~7599 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 1244 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であり、臨床最大用量投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}) と比較して、ラットで約 47~52 倍及びイヌで約 8 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	混餌	13 週間	0、5、15、50	≥5：摂水量の増加、クレアチニンの低値 50：尿素の低値	50	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週間 (1回/日) + 2 週間休 薬	0 ^a 、15、30、60	≥15：消化管症状、歩様異常、摂水量の増加、血液 学的パラメータの低値、尿比重・クレアチニンの低 値、肝代謝酵素活性の変化、尿沈渣の結晶様構造、 副腎の球状帯・束状帯の肥大、大腿骨成長板の肥厚、 骨のリモデリング ≥30：興奮行動、尿量の増加、尿タンパクの低値 (雄)、心臓の血管中膜の肥厚、胆管周囲の脂肪沈 着 60：体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、一般 状態の悪化、前立腺・精囊の重量低値・萎縮、副腎・ 肝臓重量の高値(雌)、肝臓の肝細胞肥大(雄) 回復性：あり	<15	4.2.3.2.4
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週間(1 回/日)	0 ^a 、3、10、30	≥3：尿沈渣の結晶様構造、脾臓重量の高値、副腎 の球状帯の肥大 ≥10：摂水量の増加、クレアチニンの低値、リンの 低値(雌)、副腎重量の高値(雄)、副腎の束状帯 の空胞化(雄)、腸の延長・拡張・内容物の硬さの 変化(雄)、空腸・回腸のパネート細胞肥大、盲腸 粘膜の炎症性細胞浸潤 30：摂餌量の減少、尿量の増加(雄)、トリグリセ リド・総タンパクの低値、脾臓の髄外造血亢進、心 臓の血管中膜の肥厚、骨のリモデリング	10	4.2.3.2.5
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週間(1 回/日)	0 ^a 、3、10、30	≥3：摂水量の増加、尿量の増加、腸間膜静脈の叢 状変化、副腎の球状帯の肥大・過形成、副腎髄質の クロム親和性細胞活性化 ≥10：Na の高値(雄)、クレアチニンの低値、Cl の低値(雄)、尿沈渣の結晶様構造、盲腸の拡張、 小腸・大腸の内容物の硬さの変化(雄)、肝臓の肝 細胞肥大(雌) 30：コレステロールの低値(雄)、小腸・大腸の延 長(雄)、心臓の血管中膜の肥厚(雄)、胆管明瞭 化(雌)	30	4.2.3.2.6
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間(1 回/日)	0 ^b 、2.5、7.5、 25/15 ^c	死亡：25(雄 1/3 例)、直腸脱 ≥2.5：心血管系の影響(SBP の低値、反射性頻脈、 強い脈動)、心臓の心筋動脈肥大 7.5：心臓の心筋線維化(雌) ≥7.5：体重増加抑制、嘔吐(雌)、流涎、直腸脱、 直腸の炎症、腎臓の傍糸球体肥大 25/15：摂餌量の減少(雌)、振戦(雌)、心臓の限 局性細胞浸潤(雌)、好塩基性尿細管(雌)、副腎 の球状帯の幅の増大	2.5	4.2.3.2.8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週間(1 回/日)	0 ^b 、1.25、2.5、 5	≥1.25：体重増加抑制、流涎 5：摂餌量の減少、血圧の低値、心拍数の高値(雌)、 心臓の心乳頭筋動脈の肥大	5	4.2.3.2.9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週間(1 回/日)	0 ^b 、0.5、1.5、 5	≥0.5：流涎 1.5：嘔吐(雄)	5	4.2.3.2.10

a：エタノール+ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアリン酸+水(10：40：50)

b：ポリエチレングリコール 400

c：重度の消化管障害(直腸脱)が認められたため、投与 15 日目から 15 mg/kg/日に減量した。以降、減量前の用量は 25 mg/kg/日、減量後の用量は 25/15 mg/kg/日と表現する。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9 - / +	0 ^a 、100、250、500、1000、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1.1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9 - / + (- : 3 及び 24 時間 + : 3 時間)	0 ^a 、10、25、50、100 ^d 、200 ^{d,e}	陰性	4.2.3.3.1.2
<i>in vivo</i>	マウスを用いた小核試験	雄マウス (NMRI) 骨髄		0 ^b 、31.25、62.5、125	陰性	4.2.3.3.2.1
	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髄		0 ^c 、3、10、30	陰性	4.2.3.2.6

a : DMSO

b : 0.5%メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液

c : エタノール+ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸+水 (10 : 40 : 50)

d : 沈殿あり

e : 代謝活性化系の存在下／非存在下で 3 時間処置の試験のみ

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期発がん性試験が実施された（表 13）。ラットにおいて、統計学的に有意でない褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腺腫の増加が認められた（5.R.3 「がん原性について」の項参照）。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				雌/雄	0 ^a /0	6/5	20/15	60/50	250/150		
				匹	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60		
雌雄マウス (CD-1)	混餌	2 年	腫瘍性病変	なし						250/150	4.2.3.4.1.1
			非腫瘍性病変	摂水量の増加、ハーダー腺の変性・炎症、肝臓重量の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、乳腺の拡張・分泌亢進、胆嚢の胆石・ヒアリン沈着、腸間膜リンパ節の形質細胞の増加							
雌雄ラット (Wistar)	経口	2 年	主な病変	用量	(mg/kg/日)					6	4.2.3.4.1.2
					0 ^b	0 ^c	2	6	20		
			匹	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60			
			腫瘍性病変								
			褐色細胞腫	雌	0	2	1	1	0		
				雄	4	2	4	6	10		
			ライディッヒ細胞腺腫	雌	—	—	—	—	—		
				雄	2	0	1	0	6		
			非腫瘍性病変		摂水量の増加、尿量の増加、盲腸の膨満、副腎の髄質過形成、ライディッヒ細胞の過形成						

a：対照群の雌の75%が試験期間中の投与93～94週時点で死亡したため、その時点で全投与群の雌を屠殺した。対照群を含め、全投与群で死因はいずれもCD-1マウスの一般的な死因と一致しており、投与に起因するものではないと申請者は判断した。

b：エタノール＋ポリエチレングリコール（15）-ヒドロキシステアリン酸＋水（10：40：50）

c：水

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表14）。いずれの試験でも親動物において薬理作用に起因する一般状態の悪化が認められ、重篤な母体毒性による胎児毒性として、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で流産及び全胚吸収、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で出生児の生存率の低値が認められた。これらの所見について、申請者はヒトでの影響が懸念されることから、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断した。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (Wistar)	経口	(雄) 交配前 28 日間 ～剖検前日 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間 ～剖検前日 (1 回/日)	0 ^a 、5、15、 50	親動物： 死亡：50 (雄 1/24 例、雌 3/24 例) 50：体重増加量・摂餌量の変化、 摂水量の増加、排尿増加、立毛 (雌) 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)： 15 (受胎能、初期 胚発生)： 50	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^a 、5、15、 50	母動物： ≥15：体重増加抑制、摂餌量の減少 50：摂水量の増加、排尿増加、淡 色の糞 胎児： 50：胸腺の延長 ^c	母動物： 5 胚・胎児： 50	4.2.3.5.2.1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～20 日 (1 回/日)	0 ^b 、0.75、 2.5、7.5	母動物： ≥2.5：流産、体重減少、摂餌量の 減少、糞量の減少、尿の変色、赤 色の排泄物、淡色の糞 7.5：軟便、全胚吸収、胎盤の白色 点状部位 胎児： ≥2.5：心室中隔欠損症を伴う総 動脈管症 ^d 7.5：生存胎児数の低値、着床後胚 死亡率の高値	母動物： 0.75 胚・胎児： 0.75	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～授乳 21 日 (1 回/日)	0 ^a 、7.5、 15、30	母動物： ≥15：体重増加抑制、摂餌量の減 少、立毛 出生児： ≥7.5：体重の減少、発達の遅延 (耳介の開展・切歯の萌出の遅 延、平面立ち直り反応の減少) ^e 、 性成熟の遅延 (膈開口の遅延) ^e ≥15：発達の遅延 (開眼の遅延) 30：全児死亡、死産・死亡児の増 加、出生児の生存率の低値、胃内 に乳汁のない児の増加 ^f 、自発運 動亢進、性成熟の遅延 (包皮分離 の遅延)	母動物 (一般毒性) 7.5 (生殖能) 15 出生児： 7.5	4.2.3.5.3.2

a：エタノール＋ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸＋水 (10：40：50)

b：0.5%メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液

c：大きさや形状への影響はなく、正常より頭側に位置している状態であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：施設背景値の範囲内であることから、本薬投与との関連はないと申請者は判断した。

e：体重の減少に関連した軽微な変化であり、体重増加抑制は回復性が認められたことから、7.5 mg/kg 群の所見の毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

f：死産及び死亡児発現率の増加と関連し、哺乳前に死亡した児が多いためと考察され、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.6 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）の結果から胃及び腸における局所刺激性が評価され、本薬は局所刺激性を有しないと申請者は判断した。

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（4 及び 13 週間）が実施された（表 15）。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（13 週間）での無毒性量における本薬（非結合形）の曝露量（AUC_{0-24h}）は、4670～4930 µg・h/L であった。

表 15 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若 雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週間、 出生後 10～37 日（1 回/日） ＋ 4 週間休薬	0 ^a 、1、3、10	≥3：小腸内容物の硬さの変化 10：盲腸の拡張	3	4.2.3.5.4.2
		13 週間、 出生後 10～100 日（1 回/日） ＋ 8 週間休薬		死亡：10（雌 7/12 例、雄 4/12 例）、 一般状態の悪化、壊死性腸炎 10：流涎、立毛、呼吸音、削瘦、 低体温、歩様異常		

a：0.5%メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液

5.7.2 光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有しないと申請者は判断した（表 16）。

表 16 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A 照射あり・なしの条件下で本薬 0～60 µg/mL を 1 時間曝露させ細胞生存率を算出	光毒性なし	4.2.3.7.7.1

5.7.3 有色ラットを用いた毒性機序検討試験

本薬はメラニン含有組織に分布することから（「4.2.1 組織分布」の項参照）、有色ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され、本薬投与による有色組織への影響は認められなかった（表 17）。

表 17 有色ラットを用いた毒性機序検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄 ラット (Long Evans)	経口	13 週間	0 ^a 、10、30	有色組織（眼：色素上皮、脳：黒質、内耳：血管条） への影響なし	30	4.2.3.7.3.2

a：エタノール＋ポリエチレングリコール（15）-ヒドロキシステアリン酸＋水（10：40：50）

5.7.4 代謝物に関する安全性評価

ヒトに本薬を投与した際の主要代謝物として、本薬のグルクロン酸抱合体である M-1 が存在するが、アシルグルクロナイドに該当せず、毒性学的に懸念のない代謝物であると申請者は判断した（「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）について」平成 24 年 8 月 16 日付け事務連絡）。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 心血管系への影響について

機構は、反復投与毒性試験で認められた心血管系への影響の意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットでは PDE 阻害薬のような局所血流を増加させる降圧薬の投与時に、血管中膜・外膜の肥厚や脈管の増殖を特徴とする叢状血管症と呼ばれる変化が生じることが知られている（Boorman's Pathology of the Rat 2nd edition, Academic Press; 2017. p616）。ラットを用いた複数の反復投与毒性試験において認められた心臓の血管中膜の肥厚及び腸間膜血管系の叢状変化は、本薬の薬理作用である血管拡張作用によって血流が増加して血管壁に負荷がかかったことに対する適応性の変化として血管中膜の平滑筋細胞が肥大したことの結果と考える。当該所見は血管の変性や壊死を伴わず、4 週間反復投与毒性試験で回復性が示されたことも踏まえると、当該所見が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬による心血管系への影響の発現機序及び臨床的に問題となる可能性についての申請者の説明は妥当と考える。

5.R.2 骨への影響について

申請者は、反復投与毒性試験で認められた骨への影響について、以下のように説明した。ラットを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験において、成長板肥厚、過骨症及び骨幹端・骨幹骨のリモデリング等の骨に対する影響が認められた。同様の所見は、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトでも認められており（「平成 25 年 11 月 19 日付け審査報告書 アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg」参照）、本薬の作用機序に関連した細胞内 cGMP の増加に起因し、NO-sGC-cGMP 経路を介して骨芽細胞を刺激し（Wimalawansa SJ *Ann NY Acad Sc* 1192; 391-403, 2010）、破骨細胞の増殖及び分化を阻害したことによるものとする。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた反復投与毒性試験では骨の病理組織学的変化や骨代謝に関連する血中パラメータの変動は認められなかったことから、当該所見は成長期にあるげっ歯類に特有の変化であり、臨床上本薬を成人に投与する上では問題とならないと考える。

機構は、本薬による骨への影響が臨床上問題となる可能性が低いとする申請者の説明は妥当と考える。

5.R.3 がん原性について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験で認められた良性の褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腺腫について、以下のように説明した。本薬は血管拡張による血圧低下作用を有するが、低血圧状態では RAAS の代償性の活性化とアンジオテンシン II を介したクロム親和性細胞の刺激により副腎髄質のカテコールアミン分泌が増大することが知られており（*J Physiol* 1986; 373: 343-52）、クロム親和性細胞への継続的な刺激により良性の褐色細胞腫が誘発されたものとする。また、カテコールアミンはライディッヒ細胞を刺激し、テストステロンの合成と放出を増大させることが示唆されており（The Leydig cell in health

and disease 2007; 291-304)、継続的な刺激によりライディッヒ細胞腺腫が誘発されたものとする。血圧低下作用を有する複数の医薬品で、ラットの褐色細胞腫やライディッヒ細胞腫を誘発することが認められている (Lab Invest 1988; 58: 733-5、Crit Rev in Toxicol 1999; 29: 169-261 等) ことから、褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腺腫はいずれも本薬の薬理作用による血圧低下に続発したものとする。

良性の褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腫は加齢雄ラットではよくみられる所見であり、ラットを用いたがん原性試験で認められたこれらの腫瘍はラットにおける自然発生性の腫瘍が本薬の薬理作用により増強されたことによるラット特有の所見であるとする。一方で、ヒトでの自然発生は極めて稀であることが知られており、ラットでこれらの腫瘍を誘発する医薬品をヒトに投与した際に同様の腫瘍を誘発するという報告はないことから (Crit Rev in Toxicol 2009; 39: 695-718、Crit Rev in Toxicol 1999; 29: 169-261)、ヒトへの外挿性は低いとする。

機構は、ラットを用いたがん原性試験で認められた本薬による褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腺腫発現のヒトへの外挿性は低いとする申請者の説明は妥当とする。

5.R.4 催奇形性について

機構は、ウサギ及びラットを用いた胚・胎児発生試験で認められた胎児の心室中隔欠損について、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトのラットを用いた胚・胎児発生試験でも同様の所見が認められている (「平成 25 年 11 月 19 日付け審査報告書 アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg」参照) ことから、本薬の薬理作用と当該所見の関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬のウサギを用いた胚・胎児発生試験では、中用量及び高用量群で胎児の心室中隔欠損が認められたものの、用量相関性がなく対照群と同程度の発現例数であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断した。また、本薬のラットを用いた胚・胎児発生試験では高用量群 (本薬 50 mg) で胎児の心室中隔欠損が認められたものの、施設背景値の範囲内であった。一方で、リオシグアトのラットを用いた胚・胎児発生試験では、高用量群 (リオシグアト 25 mg) で対照群と比較して胎児の心室中隔欠損の有意な増加が認められ、本薬の結果とは傾向が異なる。両化合物の高用量群での用量は、ラットを用いた効力を裏付ける試験での用量と比較しても、十分に薬理作用が発現する用量であったと想定される。本薬の薬理作用が発現する用量でラットへの本薬投与時に胎児の心室中隔欠損の増加が認められなかったことから、リオシグアトの胚・胎児発生試験で認められた胎児の心室中隔欠損は、本薬と共通する薬理作用 (sGC 刺激作用) に起因するものではないとする。

機構は、ウサギ及びラットを用いた胚・胎児発生試験で認められた胎児の心室中隔欠損は本薬投与との関連性が低いとする申請者の説明は妥当とする。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本薬及び M-1 の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、本薬及び M-1 の血漿中濃度の定量下限はそれぞれ 0.2~1 及び 1~5 µg/L であった。

本薬の市販予定製剤は2.5、5及び10 mg錠であり、2.5 mg錠については第Ⅲ相試験で使用された2.5 mg錠、5及び10 mg錠については第Ⅲ相試験及び食事の影響試験（試験 15356 及び試験 18580）で使用された5及び10 mg錠と、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により BE が示されている。また、含量違い BE ガイドラインに従い、溶出試験により市販予定製剤の含量間の BE が示されている。

6.1.1 絶対的 BA 試験（試験 17114、CTD 5.3.1.1.1（参考資料）、実施期間 20■年 10 月）

外国人健康成人男性 10 例を対象に、本薬 10 mg を食後に単回経口投与した 4 時間後に本薬の ^{14}C -標識体 20 μg を 30 分間かけて静脈内投与したとき、絶対的 BA（用量補正した $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均の比（経口投与/静脈内投与）に基づき算出）[90%CI] は 0.9303 [0.8986, 0.9631] であった。本薬の ^{14}C -標識体 20 μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの本薬の CL、 V_{ss} 及び CL_R は、それぞれ 1.62 L/h、43.7 L 及び 0.132 L/h であった。

6.1.2 食事の影響試験

6.1.2.1 食事の影響試験①（試験 15356、CTD 5.3.1.2.1（参考資料）、実施期間 20■年 12 月～20■年 3 月）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 1.25（錠剤）若しくは 5 mg（錠剤及び経口服液剤）を空腹時に単回経口投与、又は本薬 5 mg（錠剤）を食後に単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与条件	投与量 (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	$t_{\max}^a$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	1.25	41.0 (29.7)	1.00	754 (21.7)	18.8 (12.4)
	5 ^b	106 (44.9)	1.50	2300 (33.0)	20.4 (22.7)
	5 ^c	176 (17.5)	1.00	3260 (21.9)	21.4 (19.6)
食後	5	115 (16.9)	4.00	2730 (14.6)	18.9 (17.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値、b：錠剤、c：経口服液剤

空腹時投与に対する食後投与の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0923 [0.9238, 1.2915] 及び 1.1876 [1.0787, 1.3074] であった。

6.1.2.2 食事の影響試験②（試験 18580、CTD 5.3.1.2.3（参考資料）、実施期間 20■年 6 月～10 月）

外国人健康成人男性を対象に、本薬 2.5、5 若しくは 10 mg を食後に単回経口投与、又は本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。本薬を食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本薬を食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)
2.5	27	72.0 (17.3)	4.00	1360 (20.1)	18.5 (17.6)
5	27	129 (22.8)	4.02	2520 (22.9)	18.1 (16.4)
10	27	279 (12.5)	4.47	5480 (18.0)	17.6 (15.5)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値

本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであり、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.4067 [1.1883, 1.6652] 及び 1.4379 [1.2708, 1.6269] であった。

表 20 本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与条件	例数	C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)
空腹時	29	195 (60.4)	1.98	3890 (41.4)	18.9 (23.5)
食後	29	274 (15.5)	4.47	5600 (19.3)	18.0 (18.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.4、6)

ヒト血漿に本薬の ¹⁴C-標識体又は M-1 100~10000 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 95.95%~98.00%及び 98.21%~98.60%であった。ヒト血清アルブミン、α₁-酸性糖タンパク、α-グロブリン及び γ-グロブリンに本薬 1000 μg/L を添加したとき、各タンパクとの結合率はそれぞれ 94.97、33.1、66.4 及び 47.0%であった。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.4)

ヒト血液に本薬の ¹⁴C-標識体 100~10000 μg/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.645~0.672 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4.5)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C-標識体 5 μmol/L を添加し、37℃で 90 分間インキュベートしたとき、主な代謝物として M-9 (4.1% (総放射能に対する割合、以下同様)) 及び M-4 (0.4%) が認められた。

ヒト初代培養肝細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 2.5 μmol/L を添加し、37℃で 4 時間インキュベートしたとき、主な代謝物として M-1 (1.2%) 及び M-2 (0.3%) が認められた。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.6.2)

各ヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B、4F12 及び 19A1) の発現系ミクロソームに本薬の ¹⁴C-標識体 1 μmol/L

を添加し、37℃で30分間インキュベートしたとき、CYP1A1、1A2、2J2、3A4及び3A5発現系ミクロソームにおいて本薬の代謝物が検出された。

6.2.1.3.3 本薬のグルクロン酸抱合に關与する UGT 分子種の同定 (CTD 4.2.2.6.1、3)

ヒト肝、腎又は腸ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体を 1~10 $\mu\text{mol/L}$ 添加し、37℃で60分間インキュベートしたとき、M-1 はいずれのミクロソームにおいても検出された。

各ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) の発現系ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃で60分間インキュベートしたとき、UGT1A1 及び 1A9 発現系ミクロソームにおいて M-1 の生成量が多かった。

ヒト UGT 分子種の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃でインキュベートしたとき、メフェナム酸 (UGT1A9 阻害剤) 及びニフルム酸 (UGT1A9 阻害剤) は本薬の M-1 への代謝を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 26.1 及び 4.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。アタザナビル (UGT1A1 阻害剤) 及びプロベネシド (非選択的 UGT 阻害薬) は本薬の M-1 への代謝を阻害せず、 IC_{50} はそれぞれ 100 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 2000 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。なお、ヒト腎又は腸ミクロソームを用いて同様の検討を行った結果、メフェナム酸及びニフルム酸は腎においても本薬の M-1 への代謝を阻害した。

6.2.1.4 酵素阻害

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6.4~6)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 1.6~50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬は CYP1A1 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 2.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する M-1 3.1~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。M-1 は CYP1A1 及び CYP2C19 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 9.9 及び 87 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

本薬及び M-1 はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6.7、8)

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7) の基質を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 1~50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬は UGT1A9 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 10.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の UGT 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7) の基質を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する M-1 1.6~50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、M-1 はいずれの UGT 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.9)

ヒト初代培養肝細胞に本薬 0.0117~23.5 $\mu\text{mol/L}$ 又は M-1 0.0680~149 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃で72時間インキュベートしたとき、いずれの添加時においても CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加

は認められず、CYP1A2（フェナセチンの O-脱アルキル化）、2B6（（S）-メフェニトインの N-脱メチル化）及び 3A4（テストステロンの 6β 水酸化）活性への影響は認められなかった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討（CTD 4.2.2.6.10～21）

Caco-2 細胞に本薬 2 μmol/L を添加したとき、本薬の頂端膜側から基底膜側への P_{app} ($P_{app} A \rightarrow B$) は 111 nm/s、基底膜側から頂端膜側への P_{app} ($P_{app} B \rightarrow A$) は 464 nm/s であり、本薬の排出比 ($P_{app} B \rightarrow A / P_{app} A \rightarrow B$) は 4.21 であった。

Caco-2 細胞に M-1 2～20 μmol/L を添加したとき、M-1 の $P_{app} A \rightarrow B$ は 1.1～1.3 nm/s、 $P_{app} B \rightarrow A$ は 1.0～1.3 nm/s であり、M-1 の排出比は 0.92～0.98 であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びそのコントロール細胞に、本薬 0.1～100 μmol/L を添加したときの排出比はそれぞれ 1.4～6.9 及び 0.8～5.5 であり、イベルメクチン（P-gp 阻害剤）存在下及び非存在下において本薬 1 μmol/L を添加したときの排出比は、P-gp 発現細胞ではそれぞれ 1.3 及び 6.9、コントロール細胞ではそれぞれ 1.0 及び 2.2 であった。また、BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に、本薬 0.2～20 μmol/L を添加したときの排出比はそれぞれ 6.6～13.1 及び 2.1～2.7 であり、Ko143（BCRP 阻害剤）存在下及び非存在下において本薬 2 μmol/L を添加したときの排出比は、BCRP 発現細胞ではそれぞれ 0.7 及び 10.8、コントロール細胞ではそれぞれ 2.5 及び 2.1 であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びそのコントロール細胞に、M-1 1～50 μmol/L を添加したときの排出比はそれぞれ 1.4～1.9 及び 0.9～1.1 であった。また、BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に、M-1 1～50 μmol/L を添加したときの排出比はそれぞれ 1.6～2.2 及び 2.3～3.5 であった。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞に、本薬の ¹⁴C-標識体 0.5～5 μmol/L を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に、M-1 の ³H-標識体 0.2～2 μmol/L を添加したとき、M-1 の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞、BCRP を発現させた MDCK II 細胞、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、及び BSEP が発現している SCHH 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬及び M-1 の阻害作用を検討した。本薬は BCRP に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 20～26 μmol/L であった。その他のトランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった（ IC_{50} : P-gp 及び BSEP では 100 μmol/L 超、MATE1 及び MATE2-K では 10 μmol/L 超）。M-1 はいずれのトランスポーターに対してもほとんど阻害作用を示さなかった（ IC_{50} : P-gp 及び BCRP では 200 μmol/L 超、MATE1 及び MATE2-K では 10 μmol/L 超、BSEP では 100 μmol/L 超）。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬及び M-1 の阻害作用を検討した。本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 16 及び 30 μmol/L であった。その他のトランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった（ IC_{50} : OAT1、OAT3 及び OCT2 では 5 μmol/L 超、OCT1 では 50 μmol/L 超）。M-1 は OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 25.6 及び 16.6 μmol/L であった。その他のトランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった（ IC_{50} : OAT1、OAT3 及び OCT2 では 5 μmol/L 超、OCT1 では 50 μmol/L 超）。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（試験 15836、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 20■■年 11 月～20■■年 5 月）

日本人健康成人男性に、本薬 1.25、5、7.5 又は 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。また、単回経口投与後 3 日間休薬し、本薬 1.25、5、7.5 又は 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（1 日目のみ食後投与、以降 6 日間空腹時投与）したときの本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 21 本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.25	9	61.8 (28.5)	1.00	703 (16.6)	1190 (17.5)	22.3 (18.2)
5	9	236 (28.9)	1.00	2540 (20.6)	4140 (21.1)	21.1 (31.0)
7.5	9	324 (39.6)	1.00	3230 (30.7)	5140 (38.6)	17.9 (17.9)
10	9	365 (37.1)	2.50	4410 (29.9)	7410 (30.5)	18.3 (20.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

表 22 本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日目)	C _{max,ss} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.25	9	1	46.4 (17.1)	4.00	666 (11.0)	—
		7	89.2 (18.6)	1.00	1170 (14.5)	27.0 (23.6)
5	8	1	161 (18.1)	4.00	2370 (13.0)	—
		7	289 (25.1)	1.75	3670 (23.4)	23.5 (30.6)
7.5	9	1	242 (13.5)	4.00	3300 (18.6)	—
		7	407 (24.2)	2.50	4810 (27.6)	22.1 (15.9)
10	9	1	285 (18.1)	4.00	4340 (13.9)	—
		7	472 (30.6)	2.50	6170 (29.9)	20.7 (25.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験

6.2.2.2.1 単回投与試験（試験 15355、CTD 5.3.3.1.1（参考資料）、実施期間 20■■年 7 月～20■■年 1 月）

外国人非喫煙健康成人男性に、本薬 0.5、1、2.5、5、7.5、10 又は 15 mg を空腹時に単回経口投与、外国人喫煙健康成人男性に本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	喫煙/非喫煙	例数	C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)
0.5	非喫煙	7	17.2 (20.8)	1.00	273 (26.9)	17.2 (19.8)
1	非喫煙	8	39.3 (23.2)	0.750	618 (20.1)	19.4 (13.9)
2.5	非喫煙	8	82.7 (23.3)	0.867	1450 (14.0)	19.4 (16.9)
5	非喫煙	7	158 (12.8)	1.00	2900 (24.1)	19.8 (24.4)
	喫煙	6	194 (15.1)	0.733	2500 (16.3)	14.5 (25.9)
7.5	非喫煙	8	259 (20.5)	1.00	4460 (21.9)	19.8 (15.9)
10	非喫煙	8	285 (8.9)	1.25	4940 (20.0)	20.7 (43.9)
15	非喫煙	4	430 (9.3)	1.75	7900 (16.2)	17.2 (27.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

6.2.2.2 反復投与試験（試験 15357、CTD 5.3.3.1.2（参考資料）、実施期間 20■年 5 月～11 月）

外国人健康成人男性に、本薬 1.25、5 若しくは 10 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、又は本薬 5 mg を空腹時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与群	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ (μg·h/L)	t _{1/2} (h)
1 日 1 回 1.25 mg	9	1	38.5 (21.8)	1.00	423 (12.6)	—
		7	51.4 (21.1)	1.98	656 (18.7)	25.7 (18.0)
1 日 1 回 5 mg	8	1	114 (28.2)	1.00	1370 (20.0)	—
		7	185 (30.6)	1.48	2230 (28.8)	24.7 (26.3)
1 日 1 回 10 mg	8	1	200 (61.6)	1.00	2240 (45.1)	—
		7	310 (25.6)	1.00	3840 (25.2)	19.9 (11.3)
1 日 2 回 5 mg	7	1	136 (33.0)	1.00	951 (26.8)	—
		7	312 (38.5)	0.983	2600 (33.8)	20.7 (23.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値

6.2.2.3 マスバランス試験（試験 15817、CTD 4.2.2.4.4、5.3.3.1.5（参考資料）、実施期間 20■年 4 月～6 月）

外国人健康成人男性 6 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 336 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 53.1 及び 45.2% であった。尿中には主に本薬未変化体及び M-1 が排泄され（それぞれ 9.00 及び 40.8%）、糞中には主に本薬未変化体が排泄された（42.6%）。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 PK に対する年齢及び性別の影響（試験 15816、CTD 5.3.3.3.1（参考資料）、実施期間 20■年 8 月～9 月）

外国人健康成人男性及び女性 42 例（非高齢（18～45 歳）被験者各 9 例、高齢（65 歳以上）被験者各 12 例）に本薬 5 mg を食後に単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、男性ではそれぞれ 0.995 [0.822, 1.204] 及び 1.046 [0.859, 1.274] であり、女性ではそれぞれ 1.010 [0.835, 1.223] 及び 1.149 [0.944, 1.400] であった。また、男性に対す

る女性の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.321 [1.160, 1.505] 及び 1.373 [1.197, 1.575] であった。

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 15813、CTD 5.3.3.3.2（参考資料）、実施期間 2014 年 6 月～2015 年 1 月）

外国人の軽度腎機能障害被験者（ $eGFR$: 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度腎機能障害被験者（ $eGFR$: 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）及び重度腎機能障害被験者（ $eGFR$: 30 mL/min/1.73 m^2 未満）、並びに腎機能障害を有する被験者集団と被験者背景（年齢、体重及び性別）を一致させた腎機能正常被験者に、本薬 2.5 mg を食後に単回経口投与したとき、本薬及び M-1 の PK パラメータはそれぞれ表 25 及び 26 のとおりであった²⁾。また、腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の本薬（非結合形）の曝露量比は表 27 のとおりであった。

表 25 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	$t_{\max}$ ^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
総濃度							
腎機能正常	8	83.1 (16.9)	3.50	1330 (25.9)	20.7 (36.7)	1.88 (25.9)	56.1 (35.2)
軽度腎機能障害	9	76.2 (26.1)	3.00	1390 (30.3)	17.1 (24.8)	1.80 (30.3)	44.6 (22.8)
中等度腎機能障害	14	92.7 (33.7)	4.00	2200 (30.4)	32.1 (23.0)	1.14 (30.4)	52.7 (40.2)
重度腎機能障害	8	91.4 (20.8)	4.00	2940 (19.5)	36.9 (20.6)	0.85 (19.5)	45.3 (18.9)
非結合形							
腎機能正常	8	1.77 (16.0)	—	28.3 (25.5)	—	88.2 (25.5)	2630 (38.1)
軽度腎機能障害	9	1.54 (27.9)	—	28.0 (38.3)	—	89.2 (38.3)	2210 (23.8)
中等度腎機能障害	14	2.11 (26.6)	—	49.9 (45.2)	—	50.1 (45.2)	2320 (52.2)
重度腎機能障害	8	2.01 (19.9)	—	64.5 (25.1)	—	38.8 (25.1)	2060 (26.4)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値

表 26 本薬を単回経口投与したときの M-1 の PK パラメータ

	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	$t_{\max}$ ^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
総濃度							
腎機能正常	8	91.8 (27.3)	24.0	10800 (48.2)	67.5 (42.5)	0.326 (48.2)	31.8 (29.0)
軽度腎機能障害	9	110 (36.3)	24.1	17000 (44.7) ^b	91.2 (57.6) ^b	0.208 (44.7) ^b	27.3 (23.8) ^b
中等度腎機能障害	14	122 (27.4)	36.0	17300 (43.0) ^c	73.6 (57.5) ^c	0.204 (43.0) ^c	21.6 (28.6) ^c
重度腎機能障害	8	123 (26.5)	42.0	21300 (29.7) ^b	99.0 (25.2) ^b	0.166 (29.7) ^b	23.7 (37.3) ^b
非結合形							
腎機能正常	8	1.17 (28.8)	—	138 (49.4)	—	25.7 (49.4)	2500 (31.0)
軽度腎機能障害	9	1.06 (31.4)	—	182 (54.3) ^b	—	19.4 (54.3) ^b	2550 (17.0) ^b
中等度腎機能障害	14	1.50 (24.1)	—	199 (38.6) ^c	—	17.7 (38.6) ^c	1882 (27.9) ^c
重度腎機能障害	8	1.66 (29.8)	—	273 (34.7) ^b	—	12.9 (34.7) ^b	1846 (41.4) ^b

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値、b：5 例、c：8 例

²⁾ スクリーニング時は $eGFR$ による腎機能障害の程度に基づき各群に割り付けたが、本薬投与前日の 24 時間蓄尿の結果から算出された CL_{Cr} に基づき再分類した（ CL_{Cr} (mL/min) が正常：80 超、軽度：50 以上 80 以下、中等度：30 以上 50 未満、重度：30 未満）。本項ではスクリーニング時の $eGFR$ に基づく結果を提示するが、 $eGFR$ に基づく軽度腎機能障害患者には CL_{Cr} 80 超の患者が 5/9 例、中等度腎機能障害患者には CL_{Cr} 50 以上 80 以下の患者が 5/14 例、 CL_{Cr} 30 未満の患者が 1/14 例、重度腎機能障害患者には CL_{Cr} 30 以上 50 未満の患者が 1/8 例含まれる。

表 27 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の本薬（非結合形）の曝露量比

	例数	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度腎機能障害／腎機能正常	9/8	0.869 [0.716, 1.054]	0.989 [0.740, 1.322]
中等度腎機能障害／腎機能正常	14/8	1.189 [0.997, 1.418]	1.762 [1.352, 2.296]
重度腎機能障害／腎機能正常	8/8	1.134 [0.929, 1.383]	2.275 [1.688, 3.067]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.3.3 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 15840、CTD 5.3.3.3.3（参考資料）、実施期間 2014 年 7 月～2015 年 1 月）

外国人の軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）、並びに肝機能障害を有する被験者集団と被験者背景（年齢、体重及び性別）を一致させた肝機能正常被験者に、本薬 2.5 mg を食後に単回経口投与したとき、本薬及び M-1 の PK パラメータはそれぞれ表 28 及び表 29 のとおりであった。また、肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の本薬（非結合形）の曝露量比は表 30 のとおりであった。

表 28 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
総濃度							
肝機能正常	9	68.7 (29.2)	4.00	1250 (34.5)	20.2 (26.4)	2.00 (34.5)	58.3 (14.4)
軽度肝機能障害	9	66.6 (27.2)	4.00	1550 (23.4)	19.8 (16.9)	1.61 (23.4)	46.1 (15.7)
中等度肝機能障害	9	69.5 (34.4)	4.00	1780 (34.6)	23.7 (39.5)	1.41 (34.6)	48.1 (23.6)
非結合形							
肝機能正常	9	1.66 (21.3)	—	30.3 (33.3)	—	—	—
軽度肝機能障害	9	1.40 (25.9)	—	32.7 (17.9)	—	—	—
中等度肝機能障害	9	1.67 (30.3)	—	42.7 (41.2)	—	—	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値

表 29 本薬を単回経口投与したときの M-1 の PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
総濃度					
肝機能正常	9	84.8 (32.6)	24.0	8460 (63.6)	49.2 (65.5)
軽度肝機能障害	9	107 (36.0)	36.0	18300 (46.0) ^b	95.2 (35.2) ^b
中等度肝機能障害	9	93.0 (50.3)	60.0	26800 (61.9) ^c	152 (54.9) ^c
非結合形					
肝機能正常	9	0.935 (28.2)	—	93.4 (59.4)	—
軽度肝機能障害	9	1.32 (35.5)	—	228 (49.8) ^b	—
中等度肝機能障害	9	1.37 (54.4)	—	403 (76.2) ^c	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

a：中央値、b：8 例、c：6 例

表 30 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の本薬（非結合形）の曝露量比

	例数	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度肝機能障害／肝機能正常	9/9	0.8454 [0.6875, 1.0396]	1.0804 [0.8396, 1.3902]
中等度肝機能障害／肝機能正常	9/9	1.0057 [0.8178, 1.2367]	1.4110 [1.0966, 1.8157]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.4 薬物相互作用の検討

本薬の薬物相互作用試験の成績を以下に示す。薬物相互作用試験は、以下に示す試験の他にも実施されたが、ケトコナゾール、メフェナム酸及びジゴキシンとの併用により本薬の血漿中濃度への影響は認められず、また、本薬はジゴキシンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

6.2.4.1 オメプラゾール又は制酸剤との薬物相互作用試験（試験 15811、CTD 5.3.3.4.1（参考資料）、実施期間 20■年 7 月～12 月）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、①本薬 5 mg を単回経口投与、②オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、投与 5 日目にオメプラゾール 40 mg を単回経口投与した 2 時間後に本薬 5 mg を単回経口投与、又は③制酸剤（酸化アルミニウム 900 mg 及び水酸化マグネシウム 600 mg）を単回経口投与後、直ちに本薬 5 mg を単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。本薬単独投与時（①）に対するオメプラゾール併用投与時（②）の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.5037 [0.4262, 0.5952] 及び 0.6780 [0.6078, 0.7563] であり、本薬単独投与時（①）に対する制酸剤併用投与時（③）の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.5430 [0.4595, 0.6417] 及び 0.7291 [0.6536, 0.8133] であった。

6.2.4.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験（試験 17746、CTD 5.3.3.4.10（参考資料）、実施期間 20■年 9 月～11 月）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本薬単独投与期には本薬 10 mg を単回経口投与、併用投与期にはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、リファンピシンの投与 7 日目に本薬 10 mg と併用して単回経口投与した（休薬期間：6±1 日間）。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬未変化体及び M-1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、本薬未変化体でそれぞれ 0.9142 [0.7963, 1.0496] 及び 0.7134 [0.6376, 0.7982] であり、M-1 でそれぞれ 0.9131 [0.8256, 1.0099] 及び 0.6127 [0.5283, 0.7107] であった。

6.2.4.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験 15815、CTD 5.3.3.4.5（参考資料）、実施期間 20■年 2 月～5 月）

外国人健康成人男性 32 例を対象に、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与、又は本薬 10 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、投与 4 日目にミダゾラム 7.5 mg と本薬 10 mg を併用して単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日間以上）。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラム及びミダゾラムの 1'位水酸化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、ミダゾラムではそれぞれ 0.7685 [0.6830, 0.8645] 及び 0.8221 [0.7762, 0.8708] であり、ミダゾラムの 1'位水酸化体ではそれぞれ 0.8387 [0.7283, 0.9658] 及び 0.8803 [0.8380, 0.9246] であった。

6.2.4.4 アスピリンとの薬物相互作用試験（試験 15838、CTD 5.3.3.4.3（参考資料）、実施期間 20■年 6 月～9 月）

外国人健康成人男性 14 例を対象に、①本薬 15 mg を単回経口投与、②アスピリン 500 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与、又は③投与 1 日目にアスピリン 500 mg を単回経口投与し、投与 2 日目に本薬 15 mg とアスピリン 500 mg を併用して単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。本薬単独投与時（①）に対するアスピリン併用投与時（③）の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9325 [0.8107, 1.0726] 及び 0.9492 [0.8473, 1.0633] で

あった。アスピリン単独投与時（②）と比較して、本薬とアスピリン併用投与時（③）の出血時間に有意な延長は認められなかった。

6.2.4.5 ワルファリンとの薬物相互作用試験（試験 15839、CTD 5.3.3.4.6（参考資料）、実施期間 2014年3月～9月）

外国人健康成人男性 23 例を対象に、ワルファリンの PK 及び薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。ワルファリン単独投与期には、プラセボを 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与 6 日目にワルファリン 25 mg を併用して単回経口投与した。本薬併用投与期には、本薬 10 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与 6 日目にワルファリン 25 mg を併用して単回経口投与した。なお、各投与期の間には、17 日間以上の休薬期間を設けた。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、R-ワルファリンで 0.9944 [0.9595, 1.0305] 及び 0.9849 [0.9673, 1.0029]、S-ワルファリンで 0.9833 [0.9467, 1.0212] 及び 0.9775 [0.9568, 0.9987] であった。また、ワルファリン単独投与時と本薬併用投与時で、ワルファリンの投与前後のいずれの治験薬投与時点においてもプロトンポンプ阻害剤時間はほぼ同一であった。

6.2.4.6 ニトログリセリンとの薬物相互作用試験

6.2.4.6.1 健康成人を対象とした試験（試験 17115、CTD 5.3.4.1.1（参考資料）、実施期間 2014年8月～2015年4月）

外国人健康成人男性 38 例（コホート 1 17 例、コホート 2 21 例）を対象に、ニトログリセリンの薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。コホート 1 では、本薬 5 mg 又はプラセボの単回経口投与 6 又は 12 時間後に、ニトログリセリン 0.2 mg を単回舌下投与した。コホート 2 では、本薬 5 mg 又はプラセボの単回経口投与 4 又は 8 時間後に、ニトログリセリン 0.2 mg を単回舌下投与した。本薬 5 mg 単回経口投与 4 時間後にニトログリセリン 0.2 mg を単回舌下投与したときの投与前からの SBP の最大変化量（平均値）は -11.34 mmHg であり、プラセボ群の -11.72 mmHg と大きな違いはなかった。

6.2.4.6.2 安定冠動脈疾患患者を対象とした試験（試験 17849、CTD 5.3.4.2.1（参考資料）、実施期間 2015年11月～2016年5月）

安定冠動脈疾患患者 36 例（本薬群 24 例、プラセボ群 12 例）を対象に、ニトログリセリンの薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する薬物相互作用試験が実施された。本薬群では、本薬を 2.5、5 及び 10 mg の順でそれぞれ 1 日 1 回約 14 日間反復経口投与し、各用量の定常状態において、本薬の血漿中濃度がトラフ（最終日前日の本薬投与 2.5 時間前）及びピーク（最終日の本薬投与 4 時間後）を示す時点でニトログリセリン 0.4 mg を単回舌下投与した。プラセボ群では、本薬の代わりにプラセボを経口投与した。本薬 10 mg を反復経口投与した定常状態で、ニトログリセリン 0.4 mg 単回舌下投与 5 分後の投与前からの SBP 変化量（平均値）は -6.3 mmHg（トラフ）及び -6.3 mmHg（ピーク）であり、プラセボ群の -7.2 mmHg（トラフ）及び -8.9 mmHg（ピーク）と大きな違いはなかった。

6.2.4.7 一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験（試験 18582、CTD 5.3.4.2.2（参考資料）、実施期間 2017年8月～2018年2月）

安定冠動脈疾患患者 41 例（本薬群 28 例、プラセボ群 13 例）を対象に、一硝酸イソソルビドの薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する薬物相互作用試験が実施された。導入期として、一硝酸イソソルビド徐放性製剤を 30 及び 60 mg の順でそれぞれ 1 日 1 回約 7 日間反復経口投与した。併用投与期には、一硝酸イソソルビド徐放性製剤 60 mg を食前に投与し、本薬又はプラセボを食後に 1 日 1 回反復経口投与した。本薬の用量は、2.5、5 及び 10 mg の順で用量漸増してそれぞれ約 14 日間反復経口投与した。本薬の各用量の初回及び最終投与日に、一硝酸イソソルビド投与 1 時間後に本薬を投与したときの一硝酸イソソルビド投与前からの SBP の最大変化量（平均値）は $-32.2 \sim -25.7$ mmHg であり、いずれの用量においてもプラセボ群（ $-30.2 \sim -21.0$ mmHg）と比較してさらなる低下が認められた（群間差（最小二乗平均）は $-5.08 \sim -1.41$ mmHg）。

6.2.4.8 シルデナフィルとの薬物相互作用試験（試験 17743、CTD 5.3.3.4.8（参考資料）、実施期間 20 年 2 月～6 月）

外国人健康成人男性 32 例（本薬群 16 例、プラセボ群 16 例）を対象に、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、投与 13、14 及び 15 日目にシルデナフィルをそれぞれ 25、50 及び 100 mg で併用して単回経口投与した。本薬 10 mg を反復経口投与した定常状態で、シルデナフィル単回投与後の投与前からの SBP の最大変化量（平均値）は $-15.8 \sim -9.5$ mmHg であり、プラセボ群（ $-11.0 \sim -10.2$ mmHg）と比較してさらなる低下が認められた。

6.2.4.9 サクビトリルバルサルタンとの薬物相互作用試験（試験 17745、CTD 5.3.3.4.9（参考資料）、実施期間 20 年 4 月～7 月）

外国人健康成人男性 32 例（本薬群 16 例、プラセボ群 16 例）を対象に、サクビトリルバルサルタンの PK 及び薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する薬物相互作用試験が実施された。導入期（0～26 日目）として、サクビトリルバルサルタン 100 mg を 1 日 2 回 14 日反復経口投与した後、サクビトリルバルサルタン 200 mg を 1 日 2 回 13 日間反復経口投与した。投与初日（0 日目）のみ、本薬 2.5 mg 又はプラセボを併用投与した。併用投与期（27～40 日目）には、本薬 2.5 mg 又はプラセボ 1 日 1 回とサクビトリルバルサルタン 200 mg 1 日 2 回を併用して 14 日間反復経口投与した。サクビトリルバルサルタン単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 1.1822 [0.8907, 1.5692] 及び 1.0802 [0.9917, 1.1765]、サクビトリルの活性代謝物である LBQ657 で 1.0158 [0.9708, 1.0629] 及び 1.0127 [0.9716, 1.0555]、バルサルタンで 1.1267 [0.9757, 1.3011] 及び 1.1168 [0.9529, 1.3088] であった。また、本薬群でプラセボ群と比較して、SBP の最大変化量に明らかな影響は認められなかった。

6.2.5 QT 評価試験（試験 18979、CTD 5.3.4.2.3、実施期間 2018 年 5 月～11 月）

安定冠動脈疾患患者 74 例を対象に、本薬 2.5、5、10 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT 間隔への影響が検討された。

本薬 2.5、5 及び 10 mg を反復経口投与したとき、投与 14 日目の本薬の $t_{\max}$ （中央値）はいずれも 4.5 時間、 $C_{\max}$ （幾何平均値（幾何変動係数%））はそれぞれ 96.6（22.6）、180（27.7）及び 322（32.0） $\mu\text{g/L}$ であった。

QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ群との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) について、90%CI の上限値は本薬 10 mg 群のいずれの評価時点においても 10 msec 未満であった。なお、モキシフロキサシン群における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の下限値は、いずれの評価時点においても 5 msec を超えていた。

6.2.6 PPK 解析 (解析 20964、CTD 5.3.3.5.10 (参考資料))

国際共同第Ⅱ相試験 (試験 15371) の対象患者 362 例から得られた 3375 点、及び国際共同第Ⅲ相試験 (試験 16493) の対象患者 1959 例から得られた 4717 点の本薬の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析を実施した。本薬の PK は、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述した。PPK 解析の対象患者の主な背景因子の分布は、性別 (男性 1786 例、女性 535 例)、人種 (白人 1609 例、アジア人 416 例、Multiracial 156 例、黒人 111 例、その他 29 例)、民族 (ヒスパニック/ラテン 356 例、それ以外 1920 例、報告なし 27 例、不明 18 例)、NYHA 心機能分類 (Ⅰ度 11 例、Ⅱ度 1402 例、Ⅲ度 880 例、Ⅳ度 27 例、不明 1 例)、心房細動の既往 (あり 1008 例、なし 1313 例)、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤の併用 (あり 1362 例、なし 959 例)、年齢 (69 (24~96) 歳 (中央値 (最小値~最大値)、以下同様))、アルブミン (4.20 (2.6~5.4) g/dL)、ビリルビン (0.59 (0.2~6.4) mg/dL)、LVEF (30.00 (6.0~53.1) %)、NT-proBNP (2659.50 (10.0~175000.0) pg/mL)、体重 (77.58 (32.5~164.0) kg)、eGFR (57.82 (11.0~221.2) mL/min/1.73 m²) であった。最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F 及び V/F に対して体重を選択した³⁾。

最終モデルの母集団平均パラメータは、CL/F が 1.09 L/h、V/F が 46.8 L であり、個体間変動 (変動係数%) 及び残差誤差は、CL/F でそれぞれ 33.9 及び 5.00%、V/F でそれぞれ 35.5 及び 21.3% であった。最終モデルと試験 15371 及び試験 16493 に基づく経験ベイズ推定値を用いてシミュレーションした結果、LVEF の低下した慢性心不全患者に本薬 2.5、5 又は 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータは表 31 のとおりであった。また、体重別 (60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 以下、90 kg 超) に分類された患者集団について、上記と同一の方法で推定された本薬の PK パラメータを比較したところ、体重 60 kg 以上 90 kg 以下の患者集団と比較して、体重 60 kg 未満の患者集団では C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ 27% 及び 27% 高く、体重 90 kg 超の患者集団では C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ 19.4% 及び 19.6% 低かった。

表 31 定常状態における本薬の PK パラメータ (シミュレーションによる推定値)

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	C _{trough} (µg/L)
2.5	2321	120 (29.0)	2.13	2300 (33.9)	29.5 (31.5)	71.2 (42.7)
5	2321	201 (29.0)	2.13	3850 (33.9)	29.5 (31.5)	119 (42.7)
10	2321	350 (29.0)	2.13	6680 (33.9)	29.5 (31.5)	207 (42.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

³⁾ CL/F に対する共変量の候補として、体重、ビリルビン、eGFR、アルブミン、性別、人種、民族、年齢、LVEF、NYHA 心機能分類、NT-proBNP 及び心房細動の既往が検討された。V/F に対する共変量の候補として、体重、アルブミン、性別、人種、民族、年齢、LVEF、NYHA 心機能分類及び NT-proBNP が検討された。k_a に対する共変量候補として、体重、アルブミン、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤の併用及び投与量が検討された。BA に対する共変量候補として、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤の併用及び投与量が検討された。

申請者は、本薬の用法・用量における食事の規定について、以下のように説明した。本薬 5 mg 投与時の食事の影響を検討した試験 15356 において、食後投与では空腹時投与と比較して本薬の曝露量が増加し、個体間のばらつきが減少することが示唆されたことを踏まえ（「6.1.2.1 食事の影響試験①」の項参照）、国際共同第Ⅱ相試験（試験 15371）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）では本薬を食後に投与する規定とした。その後実施した本薬 10 mg 投与時の食事の影響を検討した試験 18580 においても、空腹時投与と比較して食後投与で本薬の曝露量が増加することが示されたこと（「6.1.2.2 食事の影響試験②」の項参照）、並びに食後投与の規定で実施した試験 16493 において LVEF の低下した慢性心不全に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、本薬の投与タイミングは食後とすることが適切であると判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の投与タイミングを食後とすることは妥当であると考える。

6.R.2 PK の国内外差について

申請者は、本薬投与時の PK の国内外差について、以下のように説明した。国内外の第Ⅰ相試験における本薬の単回及び反復投与時の PK パラメータ、並びに体重あたりの投与量で補正した PK パラメータは表 32 及び表 33 のとおりであった。単回及び反復投与時ともに日本人健康成人における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は外国人健康成人と比較して高値を示したが、PPK 解析（解析 20964）における共変量探索の結果、体重が本薬の PK パラメータに対する有意な共変量であることが示されたことから（「6.2.6 PPK 解析」の項参照）、本薬の C_{max} 及び AUC を体重あたりの投与量で補正した値を用いて比較したところ、日本人健康成人における本薬の $C_{max,norm}$ 及び $AUC_{0-\infty,norm}$ は、単回経口投与時では外国人健康成人の 0.97～1.53 倍及び 1.14～1.24 倍、反復投与時では 1.00～1.09 倍及び 1.06～1.16 倍であり、体重あたりの投与量で補正した本薬の曝露量に国内外差はほとんど認められなかった。また、解析 20964 における共変量探索の結果、人種及び民族は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されず、最終モデルと試験 16493 に基づく経験ベイズ推定値を用いてシミュレーションした結果、投与 57 日後から投与 168 日後の間で最も多く使用された投与量（2.5～10 mg）を 1 日 1 回反復投与したときの日本人、日本人以外のアジア人、アジア人以外の慢性心不全患者での定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値は、それぞれ 348 µg/L 及び 6730 µg·h/L、340 µg/L 及び 6540 µg·h/L、298 µg/L 及び 5750 µg·h/L であり、これらの集団間で本薬の曝露量に大きな差異は認められなかった。

以上より、LVEF の低下した慢性心不全患者において、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差はないと判断した。

表 32 本薬を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/L)	AUC _{0-∞} (μg・h/L)	C _{max, norm} (kg/L)	AUC _{0-∞, norm} (kg・h/L)
日本人	5 ^a	9	236 (28.9)	4140 (21.1)	2.69 (19.0)	47.2 (19.0)
	10 ^a	9	365 (37.1)	7410 (30.5)	2.34 (36.2)	47.6 (29.9)
外国人	5 ^b	15	106 (44.9)	2300 (33.0)	1.76 (40.7)	38.1 (30.3)
	5 ^c	10	142 (45.8)	2492 (23.4)	2.31 (46.5)	40.6 (22.7)
	10 ^d	8	285 (8.9)	4940 (20.0)	2.41 (11.1)	41.8 (19.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 試験 15836 の成績を参照、b : 試験 15356 の成績を参照、c : 試験 15811 の成績を参照、
d : 試験 15355 の成績を参照

表 33 本薬を空腹時に反復経口投与したときの PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/L)	AUC _{0-∞} (μg・h/L)	C _{max, norm} (kg/L)	AUC _{0-∞, norm} (kg・h/L)
日本人	5 ^a	8	289 (25.1)	3670 (23.4)	3.19 (20.0)	40.5 (19.8)
	10 ^a	8	472 (30.6)	6170 (29.9)	3.02 (27.5)	39.6 (28.2)
外国人	5 ^b	9	185 (30.6)	2230 (28.8)	3.18 (21.9)	38.2 (18.8)
	10 ^b	8	310 (25.6)	3840 (25.2)	2.76 (26.4)	34.1 (26.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 試験 15836 の成績を参照、b : 試験 15357 の成績を参照

機構は、以下のように考える。申請者が提示した体重により補正された曝露量による比較では日本人と外国人で明らかな差異は認められていない。しかしながら、体重は本薬の PK パラメータに影響を及ぼす因子であることが示されており、体重による補正なしでの本薬の曝露量は、外国人と比較して日本人で 1.5～1.8 倍であること (表 32 及び表 33)、並びに解析 20964 でも日本人、日本人以外のアジア人、アジア人以外の慢性心不全患者の平均体重はそれぞれ 61.5、69.6 及び 82.4 kg と違いがあることを踏まえると、LVEF の低下した慢性心不全患者に本薬を同一の用量で投与した際の PK に国内外差がないとは判断できない。

国際共同第Ⅱ相試験 (試験 15371) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (試験 16493) において日本人と外国人に同一の用法・用量を適用したことの妥当性については、試験 15371 及び試験 16493 における有効性及び安全性の成績を踏まえて検討する必要がある (「7.R.5 用法・用量について」の項参照)。

6.R.3 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (試験 15813) では、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における本薬 (非結合形) の AUC_{0-∞, norm} は、腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 7.6、72.6 及び 143% 増加することが示された (「6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験」の項参照)。一方、解析 20964 の結果、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する慢性心不全患者における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、腎機能が正常な慢性心不全患者と比較して、それぞれ 5、13 及び 20% 増加することが示されたが、これは各集団における体重の差に起因する違いと考えられ、腎機能によらず本薬の曝露量への影響は認められなかった。

マスバランス試験の結果、本薬未変化体の尿中排泄率が低いことが示されており (「6.2.2.3 マスバランス試験」の項参照)、一般的に、尿中排泄率の低い薬物は PK に及ぼす腎機能の影響が小さいと考えられるが、*in vitro* 試験の結果から、本薬の体内からの消失において、腎臓は、糸球体濾過以外に、UGT1A9

を介した本薬未変化体から M-1 への代謝（「6.2.1.3.3 本薬のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種の同定」の項参照）、並びに尿細管分泌を介した本薬未変化体及び M-1 の排泄（「6.2.1.6 トランスポーターに関する検討」の項参照）にも関与することが示唆されている。したがって、試験 15813 において、腎機能障害の程度に応じて本薬（非結合形）未変化体の曝露量が増加した原因として、当該試験の腎機能障害患者では糸球体濾過能、並びに腎臓での本薬の代謝能及び尿細管分泌能が低下していた可能性が考えられる。なお、試験 15813 と PPK 解析（解析 20964）で腎機能障害の程度による本薬未変化体の曝露量への影響の程度が異なった原因として、試験 15371 及び試験 16493 に組み入れられた腎機能障害患者では糸球体濾過能の低下ほどにはその他の腎機能（本薬から M-1 への代謝、本薬及び M-1 の尿細管分泌）は低下していなかった可能性、慢性心不全患者では心不全に起因したうっ血性肝障害により本薬の肝臓における代謝能及び胆汁中への排泄能が低下し、腎機能低下による本薬の PK への影響が検出されにくかった可能性、食事の規定等の試験デザインの違いが影響を及ぼした可能性等が考えられるが、明確な要因は不明である。

臨床薬理試験と PPK 解析から示される結論が異なった理由は明確にはできないものの、慢性心不全患者を対象とした試験 15371 及び試験 16493 に基づく解析 20964 の結果は、試験 15813 の結果と比較してより臨床使用に近い状況での PK を示したものと考えることから、解析 20964 の結果に基づき、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する注意喚起の要否を判断することが妥当と考える。また、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 以上の慢性心不全患者を対象とした試験 16493 において、腎機能障害の程度により、本薬群とプラセボ群で有害事象の発現状況に臨床的に問題となる違いは認められなかった（「7.R.3.4 腎機能障害患者への投与について」の項参照）。以上より、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 以上の慢性心不全患者においては本薬の用量調節は不要と考える。

また、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の慢性心不全患者については、当該患者を対象とした本薬の臨床試験は実施していないが、以下の点を踏まえると、当該患者に対する本薬の投与は禁忌とはせず、投与可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧等の患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

- 臨床使用に近い状況での PK を反映していると考えられる解析 20964 の結果、心不全患者では eGFR の低下に伴って本薬の曝露量が著しく増加する傾向は認められなかったこと
- 試験 16493 においてベースライン時の eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満であった患者が 4 例組み入れられ、このうち PK データを有する 3 例について、定常状態における本薬の AUC_{0-24h}（PPK モデルに基づく推定値）はそれぞれ 5210、11700 及び 6300 µg·h/L であり、いずれの患者も解析 20964 における慢性心不全患者の本薬の曝露量の範囲内であったこと
- 本薬の用法・用量は、低用量（2.5 mg）から開始し、患者の状態に応じて用量調節、投与中止又は中断が可能な設定であること

機構は、以下のように考える。臨床薬理試験（試験 15813）及び腎機能障害を有する慢性心不全患者が含まれている PPK 解析（解析 20964）のいずれにおいても、eGFR の低下に伴い本薬の曝露量が増加する傾向があり、その増加の程度は解析 20964 と比較して試験 15813 で大きい結果であった。

試験 15813 と解析 20964 での、eGFR の低下に伴う本薬の曝露量の増加の程度に差異が認められた理由について、申請者より科学的合理性のある説明がなされなかったことから、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 以上の腎機能障害を有する慢性心不全患者では本薬の曝露量が試験 15813 で認められた程度に増加する可能性は否定できない。また、試験 16493 においてベースライン時の eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満であ

った3例において著しい本薬の曝露量の上昇は認められていないものの、現時点までに得られたデータから、eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の慢性心不全患者での本薬の曝露量の変動の程度を推測することにも限界がある。

以上より、腎機能障害により本薬の曝露量が増加するおそれがあることを添付文書で情報提供する必要がある。腎機能障害を有する慢性心不全患者における本薬の用量調節や注意喚起の要否については、慢性心不全患者を対象とした試験 16493 における腎機能障害を有する患者での安全性の結果等も踏まえて判断する必要があることから、引き続き「7.R.3.4 腎機能障害患者への投与について」の項で検討する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 15840）では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における本薬（非結合形）の AUC_{0-∞,norm} は、肝機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 20.9 及び 47.1%増加した（「6.2.3.3 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）。一方で、試験 15371 及び試験 16493 のデータに基づき実施した PPK 解析（解析 20964）における共変量探索の結果、肝機能の指標であるアルブミン（2.6～5.4 g/dL）及びビリルビン（0.2～6.4 mg/dL）は検討された範囲で本薬の PK に影響を及ぼさないことが示唆された。なお、試験 15371 では Child-Pugh 分類 B 及び C の患者、試験 16493 では肝性脳症を伴うような重度の肝機能不全を有する患者が除外されていたこと、並びにこれらの試験では Child-Pugh 分類に関する情報を収集していなかったことから、PPK 解析では本薬の PK に及ぼす Child-Pugh 分類に基づく肝機能の影響を評価できなかった。慢性心不全患者を対象とした試験 15371 及び試験 16493 に基づく解析 20964 の結果は、試験 15840 の結果と比較してより臨床使用に近い状況での PK を示していると考えられることから、解析 20964 の結果に基づき、軽度及び中等度肝機能障害患者に対する注意喚起の要否を判断することは妥当と考える。また、肝機能障害の重症度を示す指標である ALBI スコア⁴⁾を用いて試験 16493 における肝機能別の安全性を評価した結果、ALBI grade⁵⁾ I、II 及び III に分類される患者はそれぞれ 3889、1056 及び 4 例であり、すべての有害事象の発現割合（プラセボ群及び本薬群、以下同順）は、ALBI grade I で 80.7%（1554/1926 例）及び 80.3%（1577/1963 例）、ALBI grade II で 82.2%（454/552 例）及び 81.5%（411/504 例）、低血圧に関連する有害事象の発現割合は、ALBI grade I で 14.4%（278/1926 例）及び 15.8%（311/1963 例）、ALBI grade II で 16.7%（92/552 例）及び 18.1%（91/504 例）であり、ALBI grade の増加に応じた明らかな安全性上の懸念は認められないと考える。

以上より、これら肝機能障害を有する慢性心不全患者に対する本薬の用量調節は不要であると考え。また、重度の肝機能障害患者における本薬の PK データは得られていないが、本薬の主代謝酵素が UGT1A1 及び UGT1A9 であり、UGT1A9 は肝臓のみでなく腎臓にも発現していることから、腎臓での代謝が肝機能の低下を代替する可能性もあること、本薬は 2.5 mg の低用量から開始し患者の状態に応じて用量調節、投与中止又は中断が可能な用法・用量であること等を考慮すると、重度の肝機能障害患者を禁忌とする必要はないと考える。しかしながら、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、当該患者に対する投与可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧等の患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨を添付文書で注意喚起する。

4) 肝予備能を評価する指標であり、以下の算出式に従って算出される。

ALBI スコア = $\log [10] \left(\text{総ビリルビン濃度} (\mu\text{mol/L}) \right) \times 0.66 + \text{アルブミン濃度} (\text{g/L}) \times -0.085$

5) ALBI スコアに応じて分類される（ALBI grade I：-2.60 以下、ALBI grade II：-2.60 超 -1.39 以下、ALBI grade III：-1.39 超）。

機構は、以下のように考える。試験 15840 で認められた軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の肝機能障害を有する被験者における本薬の曝露量の増加の程度、並びに試験 16493 において肝機能の悪化に伴う明らかな安全性の懸念が認められていないことを踏まえると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する慢性心不全患者に対する本薬の用量調節は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する慢性心不全患者については、当該患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、本薬の体内からの消失には、肝臓での代謝以外に腎臓での糸球体濾過及び代謝、胆汁中への排泄等の複数の経路が存在すること、日本人健康成人に本薬 10 mg で投与開始して 1 日 1 回反復投与したときの忍容性が確認されていること（「7.1.1 国内第 I 相試験」の項参照）、並びに本薬が低用量から開始し患者の状態を観察しながら漸増可否及び用量調節を行う薬剤であることを踏まえると、本薬の投与対象から除外することまではせず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合には本薬を投与することは可能であると判断する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.5 プロトンポンプ阻害剤又は制酸剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とプロトンポンプ阻害剤又は制酸剤との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明した。薬物相互作用試験（試験 15811）において、オメプラゾール及び制酸剤との併用時に本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が本薬単独投与時と比較してそれぞれ 45.7%～49.6%及び 27.1%～32.2%低下することが示された。本薬の溶解性は、酸性 pH 環境下で高く、中性 pH 環境下では低いことから、これらの薬剤との併用時では pH 上昇による本薬の溶解度が低下したことが曝露量低下の要因と考えられた。一方で、絶対的 BA 試験（試験 17114）では、本薬の食後投与では高い BA が示されたことを踏まえると（「6.1.1 絶対的 BA 試験」の項参照）、食事により胆汁酸や食物に含まれる水との親和性が改善することによる本薬の溶解性上昇の程度は、食事により消化管内環境が変動（pH が上昇）することによる溶解性低下の程度よりも大きいことを示唆しており、本薬の用法・用量を食後投与と規定していた試験 15371 及び試験 16493 ではプロトンポンプ阻害剤及び制酸剤の併用は禁止しなかった。その結果、解析 20964 において、モデルにより推定された定常状態における本薬の曝露量は、本薬とプロトンポンプ阻害剤又は制酸剤との併用の有無別（併用あり：1140 例、併用なし：785 例）でいずれも同様の分布を示し、本薬の曝露量にこれら薬剤との併用投与による影響は認められなかった。

以上より、本薬とプロトンポンプ阻害剤及び制酸剤との併用に関して注意喚起は不要と判断する。

機構は、以下のように考える。試験 15811 の結果から、空腹時投与の条件ではオメプラゾール又は制酸剤との併用により本薬の溶解度が低下し、曝露量が低下することが示された。しかしながら、試験 17114 の結果から pH が上昇する食後の消化管内環境下であっても本薬の溶解性及び吸収は低下しないことが示唆されたこと、並びに本薬の投与タイミングを食後と規定していることを踏まえると、本薬とプロトンポンプ阻害剤又は制酸剤との併用投与に関して注意喚起を不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 34 に示す 3 試験が提出された。また、LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第 II 相試験が参考資料として提出された。

表 34 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	試験 15836	I	健康成人	48	単回：プラセボ又は本薬 1.25、5、7.5 若しくは 10 mg を空腹時経口投与 反復：プラセボ又は本薬 1.25、5、7.5 若しくは 10 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時経口投与（投与 5 日目のみ食後投与）	安全性 PK
	国際共同	試験 15371	II	LVEF の低下した慢性心不全患者	456	プラセボ又は本薬を 1 日 1 回食後経口投与。増量間隔はいずれも 2 週間。 用量： ① 本薬 1.25 mg ② 本薬 2.5 mg ③ 本薬 2.5 mg→5 mg ④ 本薬 2.5 mg→5 mg→10 mg	有効性 安全性 PK
	国際共同	試験 16493	III	LVEF の低下した慢性心不全患者	5050	プラセボ又は本薬を 1 日 1 回食後経口投与。増量間隔はいずれも 2 週間。 用量： 本薬 2.5 mg→5 mg→10 mg	有効性 安全性
参考	国際共同	試験 19334	II	LVEF の保たれた慢性心不全患者	789	プラセボ又は本薬を 1 日 1 回食後経口投与。増量間隔はいずれも 2 週間。 用量： ① 本薬 2.5 mg→5 mg→10 mg ② 本薬 2.5 mg→5 mg→10 mg→15 mg	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（試験 15836、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 2011 年 11 月～2012 年 5 月）

日本人健康成人男性を対象に、本薬の安全性及び PK を検討する目的で、プラセボ又は本薬 1.25、5、7.5 若しくは 10 mg を第 1 日目に空腹時単回経口投与し、第 5～11 日目まで 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（第 5 日目のみ食後投与、第 6 日目以降は空腹時投与）するプラセボ対照無作為化単盲検群間比較試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：48 例）。

被験者は用量群ごとに、各 12 例（プラセボ群 3 例、本薬群 9 例）が割り付けられ、治験薬が投与された 48 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、プラセボ、本薬 1.25、5、7.5 及び 10 mg 投与群（以下同順）でそれぞれ 6/12、3/9、6/9、3/9 及び 4/9 例に認められ、このうち、プラセボ群の 4/12 例（腹痛・下痢・咳嗽、血中トリグリセリド増加、頭痛、起立性低血圧、各 1 例）、本薬 1.25 mg 群の 3/9 例（腎クレアチニン・クリアランス減少 2 例、尿中蛋白陽性 1 例）、本薬 5 mg 群の 3/9 例（腹痛・下痢、ALT 増加、血中トリグリセリド増加、各 1 例）、本薬 7.5 mg 群の 3/9 例（ALT 増加 2 例、尿中蛋白陽性 1 例）、本薬 10 mg 群の 3/9 例（紅斑、頭痛、起立性低血圧、各 1 例）は、治験薬との関連ありとされた。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 国際共同第 II 相試験（試験 15371、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2013 年 11 月～2015 年 6 月）

心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む国内外 144 施設で実施された（目標被験者数：無作為化症例として 410 例）。

主な選択基準及び除外基準は、表 35 のとおりであった。

表 35 試験 15371 の主な選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
・入院又は入院を要さない静注用利尿薬の投与を必要とする成人年齢に達した慢性心不全患者 ・NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度 ・LVEF が 45%未満 ・入院又は静注用利尿薬投与時に心不全の急性増悪^aが認められる患者 ・無作為割付け前に静注用血管拡張薬が 24 時間超、静注用利尿薬が 12 時間超投与されていない、かつ無作為割付け時における SBP 値が 110 mmHg 以上 160 mmHg 未満、安静時の心拍数が 50 bpm 以上 100 bpm 未満	・入院から無作為割付けまでのいずれかの時点において静注用強心薬を投与した患者 ・虚血性心疾患又は心不全に対する治療として硝酸薬（投与経路を問わない、頓用での使用を含む）を併用している又は使用が見込まれる患者 ・eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者 ・Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能不全患者 ・PDE5 阻害薬又は sGC 刺激薬を併用している患者

a：①洞調律の心不全の場合は NT-proBNP が 1000 pg/mL 以上若しくは BNP が 300 pg/mL 以上（国内では 192 pg/mL 以上）、又は心房細動を合併した心不全の場合は NT-proBNP が 1600 pg/mL 以上若しくは BNP が 500 pg/mL 以上（国内では 319 pg/mL 以上）、かつ②うっ血の症状及び徴候（臨床所見、若しくは通常診療での胸水、肺うっ血又は心拡大を示す徴候）

用法・用量は、本薬又は対応するプラセボを 1 日 1 回 12 週間朝食後経口投与することとされ、①本薬 1.25 mg（本薬 1.25 mg 群）、②本薬 2.5 mg（本薬 2.5 mg 群）、③本薬 2.5 mg から開始し、投与 2 週間後に表 36 に示す用量調節基準に従い、本薬 5 mg を 1 日 1 回に増量（本薬 5 mg 群）、④本薬 2.5 mg から開始し、2 週間間隔で表 36 に示す用量調節基準に従い、本薬 10 mg を 1 日 1 回まで増量（本薬 10 mg 群）して投与することとされた。

表 36 試験 15371 の用量調節基準

項目	用量の調節
SBP 値 ^a が 100 mmHg 以上の場合	2 倍用量に増量
SBP 値 ^a が 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満の場合	用量を維持
SBP 値 ^a が 90 mmHg 未満で低血圧の症状がない場合	半量に減量 ^b

a：投与前の測定値（2 分間隔で 3 回測定）の平均値

b：安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも半量に減量してよいこととされた。ただし、2 回目の減量又は本薬 1.25 mg から減量が必要となった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

無作為化された 456 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本薬 2.5 mg 群）を除く 455 例（プラセボ群 92 例（日本人 5 例）、本薬 1.25 mg 群 91 例（日本人 8 例）、本薬 2.5 mg 群 90 例（日本人 5 例）、本薬 5 mg 群 91 例（日本人 4 例）、本薬 10 mg 群 91 例（日本人 8 例））が安全性の解析対象集団とされた。また、無作為化された 456 例のうち、ベースライン及び投与 12 週間後の NT-proBNP の測定値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 351 例（プラセボ群 69 例（日本人 4 例）、本薬 1.25 mg 群 69 例（日本人 8 例）、本薬 2.5 mg 群 73 例（日本人 5 例）、本薬 5 mg 群 67 例（日本人 2 例）、本薬 10 mg 群 73 例（日本人 8 例））が PPS とされ、主要な有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 94 例（プラセボ群 19 例（日本人 1 例）、本薬 1.25 mg 群 21 例、本薬 2.5 mg 群 15 例、本薬 5 mg 群 22 例（日本人 2 例）、本薬 10 mg 群 17 例、以下同順）に認められ、主な中止理由の内訳は、有害事象 42 例（7 例、10 例、9 例、8 例（日本人 1 例）、8 例）、同意撤回 18 例（5 例、2 例、1 例、7 例、3 例）、死亡 10 例（3 例、2 例、2 例、1 例、2 例）、中止基準に該当 8 例（0 例、5 例、0 例、2 例（日本人 1 例）、1 例）、治験実施計画書からの逸脱 8 例（2 例（日本人 1 例）、0 例、1 例、3 例、2 例）、コンプライア

ンス不良 5 例（1 例、2 例、2 例、0 例、0 例）であった。投与 12 週間後における治験薬投与例の本薬の最終投与量は、本薬 1.25 mg 群で 1.25 mg 70/70 例（日本人 8/8 例）、本薬 2.5 mg 群で 1.25 mg 1/75 例、2.5 mg 74/75 例（日本人 5/5 例）、本薬 5 mg 群で 2.5 mg 9/69 例、5 mg 60/69 例（日本人 2/2 例）、本薬 10 mg 群で 1.25 mg 3/74 例（日本人 1/8 例）、2.5 mg 7/74 例（日本人 1/8 例）、5 mg 11/74 例（日本人 1/8 例）、10 mg 53/74 例（日本人 5/8 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週間後の NT-proBNP のベースラインからの変化量（対数変換値）は表 37 のとおりであり、主解析とされた本薬併合群とプラセボ群の群間比較において統計学的に有意な差は認められなかった。また、探索的評価項目とされた投与 12 週間後までに発現した心血管死又は心不全による入院（初回）及びその構成要素、並びに全死亡に関する結果は表 38 のとおりであった。

表 37 NT-proBNP の投与 12 週間後におけるベースラインからの変化量（試験 15371、PPS）

NT-proBNP (pg/mL)	ベースライン	投与 12 週間後のベース ラインからの変化量	投与 12 週間後 のベースライン からの変化量 (対数変換値)	プラセボ群との 群間差 (対数変換値)	P 値 ^b
全体集団					
プラセボ群 (69 例)	6189.499±6256.048	−1480.941±4716.245	−0.280±0.8197	−0.1220 [−0.32, 0.07]	0.1506
本薬併合群 ^a (213 例)	4789.407±6649.006	−1008.481±5298.565	−0.402±0.8603		
1.25 mg 群 (69 例)	5212.968±5695.436	−731.329±3362.653	−0.265±0.7658	0.0151 [−0.21, 0.24]	—
2.5 mg 群 (73 例)	4908.649±5378.969	−1286.767±4445.398	−0.320±0.7799	−0.0396 [−0.26, 0.18]	—
5 mg 群 (67 例)	3047.533±2221.021	−248.249±2138.386	−0.353±0.8404	−0.0731 [−0.31, 0.16]	—
10 mg 群 (73 例)	6268.870±9573.900	−1427.942±7610.304	−0.529±0.9475	−0.2494 [−0.50, −0.00]	—
日本人集団					
プラセボ群 (4 例)	2809.475±1710.632	−1258.350±1197.267	−0.857±0.6887	0.1032 [−0.59, 0.79]	—
本薬併合群 ^a (15 例)	6665.820±8321.190	−3594.127±7550.579	−0.754±0.7065		
1.25 mg 群 (8 例)	4278.725±5740.808	−1241.488±3697.455	0.121±0.7614	0.9794 [0.16, 1.80]	—
2.5 mg 群 (5 例)	12197.060±13025.988	−7787.840±12606.736	−0.929±0.8100	−0.0717 [−1.04, 0.89]	—
5 mg 群 (2 例)	2661.150±119.855	−1731.850±363.806	−1.124±0.5010	−0.2664 [−1.46, 0.93]	—
10 mg 群 (8 例)	4209.963±2862.896	−1438.625±2079.287	−0.553±0.6930	0.3049 [−0.46, 1.07]	—

平均値±標準偏差、平均値の群間差 [90%CI]、—：該当なし

a：本薬 2.5 mg 群、本薬 5 mg 群及び本薬 10 mg 群の併合群

b：t 検定、片側有意水準 5%

表 38 投与 12 週間後までの有効性の各イベントの発現状況（試験 15371、FAS）

全体集団	プラセボ群 (92 例)	本薬 1.25 mg 群 (91 例)	本薬 2.5 mg 群 (91 例)	本薬 5 mg 群 (91 例)	本薬 10 mg 群 (91 例)
心血管死又は心不全による入院（初回）	19.6 (18)	18.7 (17)	19.8 (18)	12.1 (11)	11.0 (10)
心血管死	3.3 (3)	4.4 (4)	2.2 (2)	2.2 (2)	2.2 (2)
心不全による入院（初回）	17.4 (16)	17.6 (16)	17.6 (16)	9.9 (9)	9.9 (9)
全死亡	3.3 (3)	4.4 (4)	3.3 (3)	3.3 (3)	2.2 (2)
日本人集団	プラセボ群 (5 例)	本薬 1.25 mg 群 (8 例)	本薬 2.5 mg 群 (5 例)	本薬 5 mg 群 (4 例)	本薬 10 mg 群 (8 例)
心血管死又は心不全による入院（初回）	40.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)
心血管死	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心不全による入院（初回）	40.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)
全死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

安全性について、全体集団の有害事象⁶⁾の発現割合はプラセボ群で 71.7%（66/92 例）、本薬 1.25 mg 群で 65.9%（60/91 例）、本薬 2.5 mg 群で 68.9%（62/90 例）、本薬 5 mg 群で 68.1%（62/91 例）、本薬 10 mg 群で 61.5%（56/91 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 39 のとおりであった。日本人集団の有害事象の発現割合はプラセボ群で 80.0%（4/5 例）、本薬 1.25 mg 群で 50.0%（4/8 例）、本薬 2.5 mg 群で 60.0%（3/5 例）、本薬 5 mg 群で 75.0%（3/4 例）、本薬 10 mg 群で 37.5%（3/8 例）であった。日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象は、貧血（1.25 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）、慢性心不全（プラセボ群 1 例、2.5mg 群 1 例）、心室性頻脈（1.25 mg 群 1 例、5 mg 群 1 例）、便秘（プラセボ群 1 例、1.25 mg 群 1 例、5 mg 群 1 例）、鼻咽頭炎（5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）、感覚鈍麻（1.25 mg 群 1 例、2.5 mg 群 1 例）、低血圧（2.5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）であった。

⁶⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現した有害事象（TEAE）。死亡に至った有害事象については試験期間中に発現したすべての事象について提示した。試験 15371 では、データベースの最終固定後にエラーが発覚し、治験薬投与開始前に発現した有害事象 23 件が TEAE として取り扱われ、本来 TEAE として取り扱われるべき有害事象 5 件が TEAE として取り扱われなかった。当該エラーは評価に影響しないと判断され、最終固定時のデータベースに基づく解析結果が提示された。本来 TEAE として取り扱うべき有害事象のうち、提示された解析結果に含まれなかった有害事象は、プラセボ群の 1 例 3 件（蜂巣炎・上気道感染・慢性心不全）であった。

表 39 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象
(試験 15371、安全性解析対象集団 (全体集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (92 例)	本薬 1.25 mg 群 (91 例)	本薬 2.5 mg 群 (90 例)	本薬 5 mg 群 (91 例)	本薬 10 mg 群 (91 例)
貧血	2.2 (2)	3.3 (3)	0 (0)	3.3 (3)	5.5 (5)
心不全	9.8 (9)	15.4 (14)	15.6 (14)	3.3 (3)	3.3 (3)
慢性心不全	7.6 (7)	3.3 (3)	11.1 (10)	5.5 (5)	4.4 (4)
上腹部痛	2.2 (2)	5.5 (5)	2.2 (2)	1.1 (1)	0 (0)
消化不良	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	1.1 (1)	5.5 (5)
悪心	3.3 (3)	5.5 (5)	3.3 (3)	1.1 (1)	1.1 (1)
無力症	3.3 (3)	0 (0)	2.2 (2)	5.5 (5)	2.2 (2)
末梢性浮腫	3.3 (3)	2.2 (2)	2.2 (2)	1.1 (1)	5.5 (5)
尿路感染	2.2 (2)	5.5 (5)	3.3 (3)	1.1 (1)	1.1 (1)
高尿酸血症	1.1 (1)	0 (0)	2.2 (2)	5.5 (5)	0 (0)
低カリウム血症	3.3 (3)	6.6 (6)	2.2 (2)	2.2 (2)	5.5 (5)
浮動性めまい	5.4 (5)	3.3 (3)	2.2 (2)	2.2 (2)	5.5 (5)
急性腎不全	3.3 (3)	5.5 (5)	2.2 (2)	1.1 (1)	3.3 (3)
咳嗽	6.5 (6)	8.8 (8)	4.4 (4)	4.4 (4)	4.4 (4)
呼吸困難	5.4 (5)	2.2 (2)	3.3 (3)	3.3 (3)	5.5 (5)
低血圧	6.5 (6)	5.5 (5)	5.6 (5)	4.4 (4)	15.4 (14)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 5.4% (5/92 例：心不全 2 例、心停止、呼吸不全・心原性ショック、突然死、各 1 例)、本薬 1.25 mg 群で 6.6% (6/91 例：心不全、慢性心不全、死亡、各 2 例)、本薬 2.5 mg 群で 4.4% (4/90 例：死亡 2 例、慢性閉塞性肺疾患、肺炎球菌性敗血症、各 1 例)、本薬 5 mg 群で 2.2% (2/91 例：多臓器不全・肺炎、突然死、各 1 例) 及び本薬 10 mg 群で 4.4% (4/91 例：心不全、突然死、うっ血性心不全、慢性心不全、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群で 32.6% (30/92 例)、本薬 1.25 mg 群で 28.6% (26/91 例)、本薬 2.5 mg 群で 28.9% (26/90 例)、本薬 5 mg 群で 22.0% (20/91 例)、本薬 10 mg 群で 27.5% (25/91 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、心不全 (プラセボ群 8.7%、本薬 1.25 mg 群 14.3%、本薬 2.5 mg 群 11.1%、本薬 5 mg 群 3.3%、本薬 10 mg 群 3.3%、以下同順)、慢性心不全 (5.4%、2.2%、5.6%、3.3%、4.4%)、うっ血性心不全 (1.1%、2.2%、3.3%、2.2%、3.3%)、急性腎不全 (3.3%、4.4%、2.2%、1.1%、3.3%) であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、プラセボ群で 3.3% (3/92 例：心不全、水分過負荷、急性腎不全、各 1 例)、本薬 1.25 mg 群で 1.1% (1/91 例：転倒)、本薬 2.5 mg 群で 1.1% (1/90 例：関節痛)、本薬 5 mg 群で 1.1% (1/91 例：胃腸出血)、本薬 10 mg 群で 4.4% (4/91 例：腹痛、メレナ、胆管炎・胆嚢炎、低血圧、各 1 例) に認められた。日本人集団では、重篤な有害事象はプラセボ群で 20.0% (1/5 例：慢性心不全)、本薬 2.5 mg 群で 40.0% (2/5 例：慢性心不全、尿閉、各 1 例)、本薬 5 mg 群で 25.0% (1/4 例：急性心不全)、本薬 10 mg 群で 12.5% (1/8 例：胃癌) に認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 7.6% (7/92 例)、本薬 1.25 mg 群で 9.9% (9/91 例)、本薬 2.5 mg 群で 10.0% (9/90 例)、本薬 5 mg 群で 7.7% (7/91 例)、本薬 10 mg 群で 8.8% (8/91 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、心不全 (1.1%、2.2%、2.2%、0%、0%)、急性腎不全 (3.3%、0%、0%、1.1%、1.1%)、発疹 (0%、0%、2.2%、0%、1.1%)、代謝性アシドーシス (2.2%、0%、0%、0%、0%) であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（試験 19334、CTD 5.3.5.1.11（参考資料）、実施期間 2018 年 6 月～2019 年 11 月）

LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む国内外 178 施設で実施された（目標被験者数：無作為化症例として約 735 例）。

主な選択基準及び除外基準は、表 40 のとおりであった。

表 40 試験 19334 の主な選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
・ 45 歳以上の慢性心不全患者 ・ 無作為割付け前 6 カ月以内に非代償性心不全（心不全による入院、又は入院を要しない心不全に対する静注用利尿薬の投与経験がある）が認められた患者 ・ NYHA 心機能分類Ⅱ又はⅢ度 ・ LVEF が 45%以上 ・ 無作為割付け前 30 日以内の洞調律の心不全の場合は NT-proBNP が 300 pg/mL 以上若しくは BNP が 100 pg/mL 以上、又は心房細動を合併した心不全の場合は NT-proBNP が 600 pg/mL 以上若しくは BNP が 200 pg/mL 以上	・ 無作為割付け時に臨床的に不安定な状態^aにある患者 ・ 過去に LVEF が 40%未満と診断された患者 ・ インデックスイベントから無作為割付けまでのいずれかの時点で静注用強心薬を投与された患者 ・ eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者 ・ Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能不全患者 ・ 長時間又は短時間作用型硝酸薬又は NO 供与体^bを併用している又は使用が見込まれる患者 ・ PDE5 阻害薬^cを併用している又は使用が見込まれる患者

a：①無作為割付け前の 24 時間以内に静注用治療薬（静注用利尿薬又は静注用輸液等）が投与された、②無作為割付け時に SBP が 160 mmHg 以上、③無作為割付け時に SBP が 110 mmHg 未満、DBP が 40 mmHg 未満若しくは症候性低血圧が認められる、又は④無作為割付け時に安静時心拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 以上

b：硝酸イソソルビド、5-一硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、ニコランジル、ニトログリセリン、molsidomine 等

c：バルデナフィル、タダラフィル、シルデナフィル等

用法・用量は、プラセボ又は本薬を 1 日 1 回 24 週間食後経口投与することとされ、本薬群では、①本薬 2.5 mg より投与を開始し、投与 2 週間後に 5 mg、投与 4 週間後に 10 mg に増量（本薬 10 mg 群）、又は②本薬 2.5 mg より投与を開始し、投与 2 週間後に 5 mg、投与 4 週間後に 10 mg、投与 6 週間後に 15 mg に増量（本薬 15 mg 群）することとされた。すべての来院時に表 41 に示す用量調節基準に従い用量調節することとされ、投与 6 週間後に 15 mg に達していない場合、又は投与中断後、治験責任（分担）医師が投与再開を医学的に妥当と判断した場合は、以降の来院で、治験責任（分担）医師の判断により、増量を検討することとされた。治験薬に対する不応容により投与を中断した場合は、表 42 に示す投与再開基準に従い、治験責任（分担）医師が医学的に妥当と判断した時点で投与を再開することとされた。

表 41 試験 19334 の用量調節基準

項目	用量の調節
最高用量に到達しておらず、SBP 値が 100 mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20 mmHg 以下の場合	用量を 1 段階増量する。 • 2.5 mg を投与していた場合 5 mg • 5 mg を投与していた場合 10 mg • 10 mg を投与していた場合 15 mg
SBP 値が 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満の場合、SBP 値が 100 mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20 mmHg を超える場合、又は最高用量に到達している場合（3 回増量後）	用量を維持する。
5、10 又は 15 mg 投与中に、SBP 値が 90 mmHg 未満で低血圧の症状がない場合	用量を減量する。 • 5 mg を投与していた場合 2.5 mg • 10 mg を投与していた場合 5 mg • 15 mg を投与していた場合 5 mg
2.5 mg 投与中に（開始用量又は減量後）、SBP 値が 90 mmHg 未満で低血圧の症状がない場合、又は SBP 値が 90 mmHg 未満で低血圧の症状がある場合	投与を中断する。

表 42 試験 19334 の投与再開基準

投与中断時の 用量	投与中断期間	再開時の用量	1 回目増量時 （再開後 2 週間） の用量	2 回目増量時 （再開後 4 週間） の用量	3 回目増量時 （再開後 6 週間） の用量
2.5 mg	特に規定しない	2.5 mg	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg
5 mg	特に規定しない	2.5 mg	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg
10 mg	5 日超	2.5 mg	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg
	5 日以内	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg	—
10 又は 15 mg	5 日超	2.5 mg	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg
	5 日以内	5 mg	10 mg	10 mg 又は 15 mg	—

—：2 回目増量で最高用量に到達

用量調節期（投与 6 週間後まで）に投与中断した場合は規定来院に投与を再開、投与 6 週間後以降に投与中断した場合は可能な限り早期に（必要に応じ規定外来院を実施）投与を再開し、表 41 の用量調節基準に従い用量調節した。

無作為化された 789 例（日本人 41 例）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本薬 10 mg 群）を除く 788 例（プラセボ群 262 例（日本人 15 例）、本薬 10 mg 群 262 例（日本人 13 例）、本薬 15 mg 群 264 例（日本人 13 例）、以下同順）が、安全性の解析対象集団とされた。無作為化された 789 例全例が FAS とされ、このうち、少なくとも 1 つの KCCQ PLS の測定値があるすべての被験者が主な有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 117 例（32 例（1 例）、45 例（2 例）、40 例（0 例））に認められ、主な中止理由の内訳は、同意撤回 41 例（10 例、12 例、19 例）、有害事象 37 例（10 例、16 例、11 例）、死亡 22 例（4 例、11 例、7 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週間後の KCCQ PLS のベースラインからの変化量のプラセボ群と本薬 10 又は 15 mg 群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。探索的評価項目とされた試験期間中に発現した全死亡の発現割合は、全体集団のプラセボ群 2.7%（7/262 例）、本薬 10 mg 群 5.7%（15/263 例）、本薬 15 mg 群 3.8%（10/264 例）、心血管死の発現割合は、プラセボ群 1.5%（4/262 例：脳卒中 2 例、心不全、その他、各 1 例）、本薬 10 mg 群 4.6%（12/263 例：心不全 6 例、突然死 5 例、脳卒中 1 例）、本薬 15 mg 群 3.0%（8/264 例：突然死 5 例、心不全 3 例）であった。

安全性について、全体集団の有害事象⁷⁾の発現割合はプラセボ群で 65.6% (172/262 例)、本薬 10 mg 群で 62.2% (163/262 例)、本薬 15 mg 群で 65.2% (172/264 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 43 のとおりであった。日本人集団の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 73.3% (11/15 例)、本薬 10 mg 群で 69.2% (9/13 例)、本薬 15 mg 群で 61.5% (8/13 例) であった。

表 43 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (試験 19334、安全性解析対象集団 (全体集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (262 例)	本薬 10 mg 群 (262 例)	本薬 15 mg 群 (264 例)
貧血	3.4 (9)	3.1 (8)	5.7 (15)
心房細動	2.7 (7)	3.4 (9)	3.8 (10)
悪心	0.8 (2)	3.4 (9)	1.5 (4)
便秘	1.5 (4)	0.8 (2)	3.0 (8)
末梢性浮腫	3.1 (8)	6.1 (16)	3.8 (10)
気管支炎	3.1 (8)	1.9 (5)	1.9 (5)
上咽頭炎	2.7 (7)	3.1 (8)	2.7 (7)
肺炎	3.4 (9)	1.9 (5)	3.4 (9)
気道感染	1.9 (5)	1.9 (5)	3.0 (8)
高カリウム血症	4.6 (12)	1.9 (5)	2.7 (7)
高尿酸血症	1.1 (3)	2.7 (7)	3.0 (8)
低カリウム血症	3.1 (8)	1.9 (5)	2.7 (7)
関節痛	3.1 (8)	0.4 (1)	2.3 (6)
浮動性まめい	4.2 (11)	3.1 (8)	2.7 (7)
頭痛	4.2 (11)	1.9 (5)	2.3 (6)
急性腎障害	4.2 (11)	2.3 (6)	1.9 (5)
呼吸困難	5.3 (14)	2.7 (7)	1.9 (5)
高血圧	4.6 (12)	1.9 (5)	4.2 (11)
低血圧	6.1 (16)	6.9 (18)	9.5 (25)
発現割合% (発現例数)			

死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 2.7% (5/262 例：視床出血、喉頭蓋炎、急性呼吸不全・肺塞栓症、食道静脈瘤、低血圧、各 1 例)、本薬 10 mg 群で 5.7% (11/263 例：急性肝不全、肺水腫、視床出血、心血管障害、心不全、肺炎、突然死、肺敗血症、細菌性肺炎・急性腎障害、死亡、菌血症、各 1 例)、本薬 15 mg 群で 3.8% (5/264 例：大動脈瘤・大動脈狭窄、死亡、骨盤腔内腫瘍・低血糖・低ナトリウム血症、敗血症性ショック・肺炎、心突然死、各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の低血圧、本薬 10 mg 群の肺水腫は治験薬との関連ありとされた。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群で 18.3% (48/262 例)、本薬 10 mg 群で 17.6% (46/262 例)、本薬 15 mg 群で 20.5% (54/264 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、貧血 (プラセボ群：0.4%、本薬 10 mg 群：1.1%、本薬 15 mg 群：0.8%、以下同順)、心房細動 (0.4%、1.5%、1.5%)、蜂巣炎 (0%、0%、1.1%)、肺炎 (1.5%、1.1%、2.7%)、尿路感染 (1.1%、0%、0.4%)、急性腎障害 (1.5%、1.1%、1.1%)、慢性閉塞性肺疾患 (0.4%、0.4%、1.5%)、低血圧 (1.5%、0.8%、1.1%) であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、プラセボ群で 1.1% (3/262 例：低血圧 2 例、腎不全 1 例)、本薬 10 mg 群で 1.5% (4/262 例：低血圧、低血圧・失神、急性腎障害、肺水腫、各 1 例)、本薬 15 mg 群で 1.1% (3/264 例：失神、急性腎障害、低血圧、各 1 例) に認められた。

⁷⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現した有害事象。死亡に至った有害事象については試験期間中に発現したすべての事象について提示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 2.7% (7/262 例)、本薬 10 mg 群で 3.4% (9/262 例)、本薬 15 mg 群で 4.5% (12/264 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、肺炎 (0.4%、0.8%、0%)、低血圧 (0%、0.4%、1.1%) であった。

日本人集団では、死亡に至った有害事象がプラセボ群 6.7% (1/15 例)、本薬 10 mg 群 7.7% (1/13 例)、本薬 15 mg 群 0% (0/13 例) (以下同順)、重篤な有害事象が 20.0% (3/15 例)、7.7% (1/13 例)、23.1% (3/13 例) に認められたが、すべて治験薬との関連なしと判断された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (試験 16493、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 9 月～2019 年 6 月)

心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む国内外 694 施設で実施された (目標被験者数：無作為化症例として約 4872 例、心血管死の必要イベント数は 782 件⁸⁾)。

主な選択基準及び除外基準は、表 44 のとおりであった。

表 44 試験 16493 の主な選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
・ 18 歳以上の慢性心不全患者 ・ 無作為割付け前 6 カ月以内に心不全による入院の既往又は無作為割付け前 3 カ月以内に入院を要しない静注用利尿薬の投与経験がある患者 ・ NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度 ・ LVEF が 45%未満 ・ 無作為割付け前 30 日以内の洞調律の心不全の場合は NT-proBNP が 1000 pg/mL 以上若しくは BNP が 300 pg/mL 以上 (国内では 192 pg/mL 以上)、又は心房細動を合併した心不全の場合は NT-proBNP が 1600 pg/mL 以上若しくは BNP が 500 pg/mL 以上 (国内では 319 pg/mL 以上)	・ 無作為割付け前の 24 時間以内に静注用治療薬が投与された、又は無作為割付け時に SBP 値が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧が認められる患者 ・ eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は長期間透析を受けている患者 ・ 重度の肝機能不全患者 ・ 長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体^aを併用している若しくは使用が見込まれる患者 ・ PDE5 阻害薬^bを併用している若しくは使用が見込まれる患者

a：硝酸イソソルビド、5-一硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、ニコランジル、経皮用ニトログリセリンパッチ剤、molsidomine 等

b：バルデナフィル、タダラフィル、シルデナフィル等

用法・用量は、プラセボ又は本薬を 1 日 1 回食後に経口投与することとされ、本薬は 2.5 mg より投与を開始し、投与 2 週間後に 5 mg、投与 4 週間後に目標用量の 10 mg に増量することとされた。すべての来院時に表 45 に示す用量調節基準に従い用量調節することとされ、目標用量に達していない場合は、すべての来院時に治験責任 (分担) 医師の判断により増量を検討することとされた。治験薬に対する不耐容により投与を中断した場合は、表 46 に示す投与再開基準に従い、治験責任 (分担) 医師が医学的に妥当と判断した時点で投与を再開することとされた。治験薬の目標用量に対して忍容性がない場合、心不全の転帰に影響しない併用薬 (利尿薬等) の用量調節が優先された。

治験薬の曝露期間 (平均値 (範囲)) は、全体集団のプラセボ群で 374.7 (1～966) 日間、本薬群で 375.5 (1～964) 日間、日本人集団のプラセボ群で 369.4 (5～885) 日間、本薬群で 407.7 (13～894) 日間であった。目標用量である 10 mg まで 1 度でも増量した被験者の割合は、全体集団のプラセボ群で 84.1%、

⁸⁾ 必要イベント数を満たした時点でフォローアップ期間の中央値が 10 カ月未満であった場合は、フォローアップ期間の中央値が 10 カ月以上となるまで試験を継続することとされた。

本薬群で 81.9%、日本人集団のプラセボ群で 83.4%、本薬群で 83.9%、投与 8 週間後までに 10 mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、全体集団のプラセボ群で 63.8%、本薬群で 61.6%、日本人集団のプラセボ群で 56.7%、本薬群で 63.4%であった。

表 45 試験 16493 の用量調節基準

項目	用量の調節
2.5 又は 5 mg 投与中に、SBP 値が 100 mmHg 以上の場合	用量を 1 段階増量する。 ・ 2.5 mg を投与していた場合 5 mg ・ 5 mg を投与していた場合 10 mg
10 mg 投与中に、SBP 値が 100 mmHg 以上の場合、又は SBP 値が 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満の場合	用量を維持する。
5 又は 10 mg 投与中に、SBP 値が 90 mmHg 未満で低血圧の症状がない場合	用量を 1 段階減量する。 ・ 5 mg を投与していた場合 2.5 mg ・ 10 mg を投与していた場合 5 mg
2.5 mg 投与中に、低血圧の症状の有無にかかわらず SBP 値が 90 mmHg 未満	投与を中断する。

表 46 試験 16493 の投与再開基準

投与中断時の用量	投与中断期間	再開時の用量	1 回目増量時（再開後 2 週間）の用量	2 回目増量時（再開後 4 週間）の用量
2.5 mg	特に規定しない	2.5 mg	5 mg	10 mg
5 mg	特に規定しない	2.5 mg	5 mg	10 mg
10 mg	5 日超	2.5 mg	5 mg	10 mg
	5 日以内	5 mg	10 mg	10 mg

用量調節期（投与 4 週間後まで）に投与中断した場合は規定来院に投与を再開、投与 4 週間後以降に投与中断した場合は可能な限り早期に（必要に応じ規定外来院を実施）投与を再開し、表 45 の用量調節基準に従い用量調節した。

組み入れられた被験者は、地域及び人種⁹⁾を因子とした層別割付けによりプラセボ群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為化された。無作為化された 5050 例（プラセボ群 2524 例（日本人 158 例）、本薬群 2526 例（日本人 161 例））が ITT 集団とされ、主要な有効性の解析対象集団とされた。このうち、少なくとも治験薬が 1 回投与された 5034 例（プラセボ群 2515 例（日本人 157 例）、本薬群 2519 例（日本人 161 例））が安全性の解析対象集団とされた。治験中止例は、1161 例（プラセボ群 587 例（日本人 18 例）、本薬群 574 例（日本人 30 例））であり、主な中止理由の内訳は死亡 1093 例（プラセボ群 552 例（日本人 15 例）、本薬群 541 例（日本人 30 例））であった。

有効性について、主要評価項目は心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間とされた。有効性の主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡に関する結果は表 47 のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して有意に主要評価項目のイベント発現が少なかった（無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）で層別した Log-rank 検定、 $p=0.019$ ）。また、心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 1（全体集団）及び図 2（日本人集団）のとおりであった。

⁹⁾ 東ヨーロッパ（イスラエル及び南アフリカを含む）/西ヨーロッパ/北米（黒人）/北米（黒人以外）/ラテンアメリカ及び南米/アジア太平洋（オーストラリアを含む）。

表 47 有効性の各イベントの発現状況（試験 16493、ITT 集団）

全体集団	プラセボ群 (2524 例)	本薬群 (2526 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死又は心不全による入院（初回）	38.5 (972)	35.5 (897)	0.90 [0.82, 0.98]
心血管死	17.5 (441)	16.4 (414)	0.93 [0.81, 1.06]
心不全による入院（初回）	29.6 (747)	27.4 (691)	0.90 [0.81, 1.00]
全死亡	21.2 (534)	20.3 (512)	0.95 [0.84, 1.07]
日本人集団	プラセボ群 (158 例)	本薬群 (161 例)	ハザード比 ^b [95%CI]
心血管死又は心不全による入院（初回）	31.0 (49)	30.4 (49)	0.93 [0.63, 1.39]
心血管死	7.0 (11)	14.3 (23)	2.01 [0.98, 4.12]
心不全による入院（初回）	27.8 (44)	23.6 (38)	0.82 [0.53, 1.26]
全死亡	9.5 (15)	15.5 (25)	1.60 [0.85, 3.04]

発現割合%（発現例数）

a：無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

b：無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

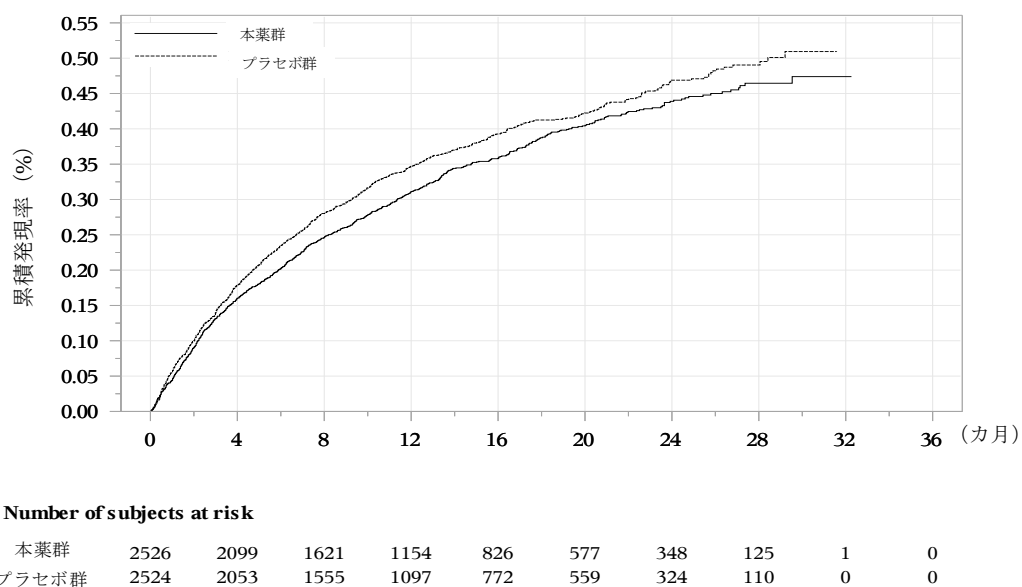
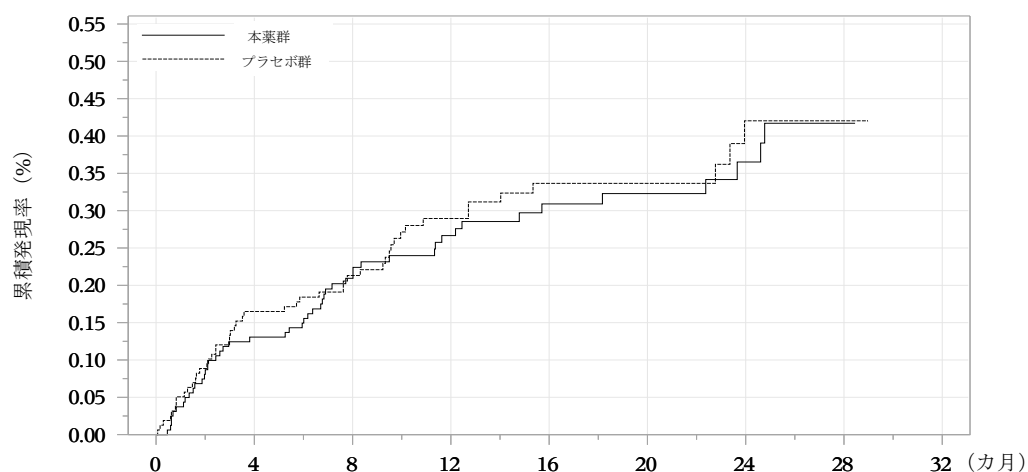


図 1 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間
（Kaplan-Meier 曲線：試験 16493、ITT 集団（全体集団））



Number of subjects at risk

本薬群	161	139	108	79	57	42	26	1	0
プラセボ群	158	130	104	71	45	33	18	3	0

図2 心血管死又は心不全による入院の初回発現までの期間
(Kaplan-Meier 曲線：試験 16493、ITT 集団（日本人集団）)

安全性について、全体集団の有害事象¹⁰⁾の発現割合はプラセボ群で 81.0% (2036/2515 例)、本薬群で 80.5% (2027/2519 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 48 のとおりであった。日本人集団の有害事象の発現割合はプラセボ群で 89.8% (141/157 例)、本薬群で 90.1% (145/161 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 49 のとおりであった。

¹⁰⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日までに発現した有害事象。

表 48 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象
(試験 16493、安全性解析対象集団 (全体集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (2515 例)	本薬群 (2519 例)
低血圧	14.1 (354)	15.4 (388)
心不全	9.9 (250)	8.9 (224)
貧血	5.7 (143)	7.6 (192)
浮動性めまい	6.0 (150)	6.7 (169)
肺炎	7.2 (180)	6.4 (161)
急性腎障害	5.0 (127)	5.3 (134)
呼吸困難	5.1 (129)	5.3 (133)
下痢	4.9 (124)	5.2 (130)
上咽頭炎	5.0 (127)	4.8 (121)
上気道感染	4.6 (115)	4.8 (120)
咳嗽	4.2 (105)	4.4 (111)
高カリウム血症	5.6 (140)	4.4 (111)
失神	3.5 (88)	4.0 (101)
末梢性浮腫	3.8 (95)	3.9 (98)
悪心	2.7 (67)	3.8 (96)
低カリウム血症	3.5 (87)	3.7 (94)
腎不全	3.5 (89)	3.7 (92)
気管支炎	4.5 (112)	3.5 (87)
尿路感染	3.9 (98)	3.5 (89)
心房細動	3.8 (96)	3.5 (89)
慢性腎臓病	3.6 (90)	3.5 (88)
頭痛	2.4 (61)	3.4 (86)
痛風	3.8 (96)	3.3 (83)
高尿酸血症	2.9 (72)	3.1 (77)
慢性閉塞性肺疾患	2.3 (58)	3.0 (76)
便秘	3.1 (77)	2.9 (74)

発現割合% (発現例数)

表 49 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象
(試験 16493、安全性解析対象集団 (日本人集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (157 例)	本薬群 (161 例)
上咽頭炎	28.0 (44)	24.8 (40)
心不全	12.7 (20)	10.6 (17)
便秘	10.2 (16)	10.6 (17)
下痢	7.0 (11)	8.7 (14)
高カリウム血症	3.8 (6)	8.1 (13)
背部痛	5.7 (9)	8.1 (13)
脱水	10.8 (17)	6.8 (11)
低血圧	10.2 (16)	6.8 (11)
貧血	6.4 (10)	6.8 (11)
肺炎	8.9 (14)	5.6 (9)
悪心	3.8 (6)	5.6 (9)
不眠症	3.8 (6)	5.6 (9)
咳嗽	3.2 (5)	5.6 (9)
そう痒症	3.2 (5)	5.0 (8)
白内障	5.1 (8)	5.0 (8)
肝機能異常	3.8 (6)	5.0 (8)
皮膚擦過傷	1.9 (3)	5.0 (8)
浮動性めまい	7.0 (11)	3.7 (6)
高尿酸血症	5.7 (9)	3.7 (6)
糖尿病	7.0 (11)	3.1 (5)
鼻出血	5.1 (8)	3.1 (5)
気管支炎	5.7 (9)	2.5 (4)
歯周炎	5.1 (8)	1.2 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で 3.4% (85/2515 例)、本薬群で 3.3% (83/2519 例) に認められ、いずれかの群で 4 例以上に発現した事象は、心不全 (プラセボ群 0.6%、本薬群 0.4%、以下同順)、肺炎 (0.6%、0.3%)、急性腎障害 (0.2%、0.2%)、敗血症 (0.2%、0.2%)、敗血症ショック (0.1%、0.2%)、うっ血性心不全 (0.2%、0.0%) であった。このうち、本薬群の急性腎障害 1 例は治験薬との関連ありとされた。日本人集団では、死亡に至った有害事象はプラセボ群で 0.6% (1/157 例：くも膜下出血)、本薬群で 2.5% (4/161 例：肺炎 2 例、細菌性肺炎、マラスムス、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群で 34.8% (876/2515 例)、本薬群で 32.8% (826/2519 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、心不全 (4.4%、3.2%)、肺炎 (4.5%、4.0%)、急性腎障害 (2.0%、2.5%) であった。このうち、プラセボ群の 0.8% (20/2515 例：低血圧 7 例、急性腎障害 3 例、失神 2 例、認知障害、全身性強直性間代性発作、腎不全、血管浮腫、水疱性皮膚炎、痛風性関節炎・痛風、低血圧・起立性低血圧、急性腎障害・心不全・低血圧、各 1 例)、本薬群の 1.2% (30/2519 例：低血圧 7 例、急性腎障害 4 例、心室性頻脈、浮動性めまい、失神、各 2 例、歯肉出血、上部消化管出血、肝損傷、血中クレアチニン増加、腱付着部症・痛風、軸索型ニューロパチー、血尿、腎症、慢性腎臓病、失神寸前の状態、低血圧・腎不全、転倒・低血圧、急性腎障害・慢性腎臓病・高カリウム血症・代謝性アシドーシス、各 1 例) は治験薬との関連ありとされた。日本人集団では、重篤な有害事象はプラセボ群で 36.3% (57/157 例)、本薬群で 31.7% (51/161 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、心不全 (3.8%、3.7%)、白内障 (2.5%、2.5%)、肺炎 (6.4%、2.5%) であった。このうち、本薬群の心室性頻脈 1 例は治験薬との関連ありとされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で6.3%（158/2515例）、本薬群で6.6%（167/2519例）に認められ、いずれかの群で0.2%以上に発現した事象は、心不全（0.2%、0.2%）、消化不良（0.1%、0.2%）、悪心（0.0%、0.2%）、肺炎（0.2%、0.1%）、浮動性めまい（0.1%、0.4%）、失神（0.2%、0.0%）、急性腎障害（0.4%、0.4%）、慢性腎臓病（0.6%、0.3%）、腎不全（0.4%、0.2%）、低血圧（1.3%、1.9%）、血中クレアチニン増加（0.0%、0.2%）であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で3.8%（6/157例）、本薬群で5.0%（8/161例）に認められ、いずれかの群で2例以上に発現した事象は、低血圧（1.3%、0%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本邦の慢性心不全の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。慢性心不全の治療においては、 β 遮断薬、ACE阻害薬、ARB及びMRAが標準治療として確立されている。これらの既存治療が行われているにもかかわらず、依然として心不全の非代償性イベントの発現が一定数認められることから、既存治療に追加して心不全イベントの発現を抑制する新たな治療法が必要とされている。近年実施された左室駆出率の低下した慢性心不全患者を対象とした臨床試験（N Engl J Med 2014; 371: 993-1004、N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008、JAMA 2013; 309: 1125-35）においても、心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイントの発現リスクは、状態の安定した患者と比較して、増悪がみられる患者で特に高く、現在の国内ガイドラインに沿った慢性心不全の標準治療を受けている患者にアンメットメディカルニーズがあることが示されている。

cGMP は、心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリングといった重要な生理学的プロセスを調節するシグナル分子であるが、心不全においては NO 合成の障害及び sGC の活性低下により sGC を介した cGMP の産生が不足し、心筋及び血管機能不全が生じると考えられている（J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1455-69、Nitric Oxide 2018; 76: 105-12 等）。本薬は、sGC を直接刺激することで細胞内 cGMP 濃度を増加させ、cGMP の欠乏を回復させることで慢性心不全に対する有効性を示すという、慢性心不全の治療において既存の薬剤とは異なる作用機序を有する薬剤であると考ええる。

本薬の有効性及び安全性は、心不全による入院後 6 カ月以内又は入院を必要としないが心不全に対する利尿薬の静脈内投与が 3 カ月以内に行われた、慢性心不全の標準治療を実施している LVEF が 45%未満の慢性心不全患者を対象とした試験 16493 において示された。また、日本人集団においては、主要評価項目について全体集団と一貫した本薬の有効性が示され、安全性についても、全体集団と比較して特に問題となる事象は認められなかった。

以上より、本薬は、利用可能な慢性心不全の標準治療を実施している LVEF の低下した慢性心不全に対して標準治療に上乘せして使用することが想定される。

機構は、以下のように考える。慢性心不全に対する標準治療を実施している LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした試験 16493 では、有効性の主要評価項目（心血管死又は心不全による入院（初回）からなる主要複合エンドポイント）の発現抑制効果についてプラセボに対する本薬の優越性が示され、臨床的に許容可能な安全性が示された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、慢性心不全の標準治療を実施している日本人患者においても、臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性を示すことが示唆されている（「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項参照）。したがって、LVEF の低下した慢性心不全患者に、RAAS 阻害薬や β 遮断薬を主とした標

準治療を実施した上で上乗せ投与する新たな作用機序を有する治療選択肢として、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。試験 16493 の結果、「心血管死、心不全による入院(初回)」からなる主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は 0.90 [0.82, 0.98] であり、主要複合エンドポイントの発現抑制効果について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。また、主要複合エンドポイントの構成要素別のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 0.93 [0.81, 1.06]、心不全による入院では 0.90 [0.81, 1.00] であった。さらに、副次評価項目とされた全死亡のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.95 [0.84, 1.07] であった。これらのイベント毎の結果についても、概ね主要評価項目と一貫した有効性が認められた。以上より、LVEF の低下した慢性心不全患者における本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、試験 16493 の結果から示された主要評価項目のプラセボ群に対する本薬群のハザード比(0.90)が、試験計画時の想定とは異なる結果であったことを踏まえても臨床的意義のある本薬の有効性が示されたとと言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16493 は、他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験 (JAMA 2013; 309: 1125-35) 及び本薬の国際共同第Ⅱ相試験である試験 15371 の結果から、主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.8 を達成することで臨床的意義のある有効性が示されることを想定して計画した。また、状態の安定した慢性心不全患者と比較して、増悪がみられる心不全のイベント発現リスクの高い慢性心不全患者で特にアンメットメディカルニーズが存在すると考えたため、試験 16493 では、心不全による入院から割付けまでの期間が 6 カ月以内の患者、又は 3 カ月以内に外来で利尿薬の静脈内投与が行われた、慢性心不全の増悪の既往を有する患者を対象とした。試験計画時点ではプラセボ群の年間イベント発現率は主要評価項目で 23%、心血管死で 11%と想定していたのに対し、結果として、プラセボ群の年間イベント発現率は主要評価項目で 37.8%、心血管死で 13.9%と、想定よりも高かった。試験 16493 におけるインデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間(中央値(範囲))は 32.0 (2~621) 日と、インデックスイベント発現からの期間の短い患者が多く組み入れられ、他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験の対象患者と比較して、NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣ度の被験者割合が高く、ベースライン時の NT-proBNP も高値であった。このような患者背景が、プラセボ群に対する本薬群のハザード比が想定よりも大きくなった原因の一つと考えた。なお、試験 16493 のベースライン時点の慢性心不全の標準治療薬の使用割合は高く、試験期間中を通じて両群で概ね維持されていた。以上より、結果として想定よりも心不全のイベント発現リスクの高い患者が組み入れられたことによって試験 16493 の有効性の結果は想定とは異なったものの、心不全増悪の既往を有し、心不全のイベント発現リスクの高い集団において、適切な標準治療下で、心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイント、及び心血管死のリスク低減効果が示されたことから、臨床的意義のある本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、試験 16493 において対象とされなかった、より状態の安定した患者を含む慢性心不全患者に対する本試験成績の一般化可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16493 において、事前に規定した主要評価項目におけるインデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間別の部分集団解析において、本薬の有効性は部分集団間で概ね一貫していた（表 50）。

表 50 インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間別の主要評価項目のイベント発現状況
(試験 16493、ITT 集団)

	プラセボ群 2524 例	本薬群 2526 例	ハザード比 ^a [95%CI]
3 カ月以内の心不全による入院	41.1 (701/1705)	39.5 (660/1673)	0.93 [0.84, 1.04]
3～6 カ月以内の心不全による入院	36.2 (151/417)	31.1 (141/454)	0.85 [0.67, 1.07]
3 カ月以内の心不全治療のための静注用利尿薬の投与(心不全による入院なし)	29.9 (120/402)	24.1 (96/399)	0.78 [0.60, 1.02]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 無作為割付け時の層別因子、投与群、部分集団、投与群と部分集団の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

検討した範囲では心不全による入院から割付けまでの期間の長い集団で本薬の有効性が減弱する傾向は認められていないことから、試験 16493 には組み入れられなかった、より状態の安定した（心不全による入院から 6 カ月以上経過した）慢性心不全患者においても本薬の効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。試験 16493 では、主要評価項目である「心血管死、心不全による入院（初回）」からなる主要複合エンドポイントにおいて、プラセボ群と比較して本薬群では有意なイベント発現抑制効果が認められ、主要評価項目の構成要素である心血管死、心不全による入院、及び副次評価項目である全死亡のいずれについても、本薬群でプラセボ群と比較してイベント発現リスクが低い結果であった（表 47）。主要評価項目のプラセボ群に対する本薬群のハザード比が計画時の想定よりも大きかったものの、イベント発現リスクが高い集団が想定より多く組み入れられたことが影響した可能性があるとの申請者の説明には一定の妥当性があり、インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間が 3 カ月以内の集団においてもハザード比は 1 を下回ったこと（表 50）、インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間が比較的長い集団ではハザード比が試験計画時の想定と大きく異なる値であったこと等を踏まえると、LVEF の低下した慢性心不全患者において、本薬により臨床的意義のある有効性が得られることを示す成績であると判断する。また、心不全による入院から割付けまでの期間の長い集団で本薬の有効性が減弱する傾向は認められていないことから、標準治療が適切に実施されている慢性心不全患者であれば、試験 16493 には組み入れられなかった、より状態の安定した慢性心不全患者においても本薬の効果は期待できるとの申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について

機構は、国際共同治験である試験 16493 に日本が参加したことの妥当性について、内因性及び外因性民族的要因に関する検討も示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国際共同治験に日本が参加することを検討するにあたり、慢性心不全に関する国内外のガイドラインを比較した結果、本邦で未承認であった一部の薬剤を除き、心不全の診断及び推奨される標準治療に明らかな国内外差は認められなかった。本薬の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、直近に急性増悪を呈した慢性心不全患者を対象としたことから、急性心不全患者を対象とし

た国内外のレジストリから患者特性を検討した結果（Am Heart J 2010; 159: 949-55、J Am Coll Cardiol 2006; 47: 76-84 等）、基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合が国内で低いことを除き、大きな違いはないと考えた。本薬の PK の国内外差について、試験 16493 では、試験 15371 に基づく PPK 解析の結果、日本人慢性心不全患者における投与量あたりの AUC 及び C_{max} の推定値の平均値が非アジア人と比較してそれぞれ約 20%及び約 10%高かったものの、90%CI がほぼ重複しており、慢性心不全患者において大きな国内外差は認められないと判断した。以上より、内因性及び外因性民族的要因について、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る明らかな国内外差は認められず、試験 16493 に日本が参加することに大きな問題はないと判断した。

試験 16493 における患者背景について、全体集団と日本人集団の間で、年齢の平均値（全体集団：67.3 歳、日本人集団：73.0 歳、以下同順）、体重の平均値（78.9 kg、60.3 kg）、無作為割付け時の eGFR の平均値（61.5 mL/min/1.73 m²、55.8 mL/min/1.73 m²）、LVEF が 30%未満の被験者割合（49.3%、38.6%）、NYHA 心機能分類Ⅲ度の被験者割合（39.7%、20.7%）、及びインデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間の中央値（32.0 日、43.0 日）に差異が認められた。これら差異が認められた因子別に有効性及び安全性の部分集団解析を実施した結果、年齢別（65 歳未満／65 歳以上、75 歳未満／75 歳以上）、体重別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）及び腎機能別（eGFR（mL/min/1.73 m²）30 以下、30 超 60 以下、60 超）の有効性について、全体集団では各部分集団間で大きな違いはなかった（LVEF、NYHA 心機能分類及びインデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間別の有効性については、「7.R.2.5 LVEF が本薬の有効性に及ぼす影響について」、「7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について」及び「7.R.2.1 有効性の評価結果について」の項参照）。

慢性心不全に対する基礎治療薬及びデバイスの使用割合は表 51 のとおりであり、試験 16493 実施時にサクビトリルバルサルタン及びイバブラジンが本邦で未承認であったことに加え、MRA、3 剤併用療法（β 遮断薬＋RAS 阻害薬＋MRA）及び ICD を使用していた被験者割合に全体集団と日本人集団の間で差異が認められた。これら差異が認められた各治療の有無別の部分集団解析を実施した結果、部分集団間で有効性が異なる傾向は認められなかった（表 52）。

以上より、一部の背景因子に国内外で違いが認められたものの、有効性の結果に影響を及ぼすほどの違いではなく、国際共同治験である試験 16493 に日本が参加したことは妥当と考える。

表 51 慢性心不全に対する基礎治療の使用割合（試験 16493、ITT 集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (2524 例)	本薬群 (2526 例)	合計 (5050 例)	プラセボ群 (158 例)	本薬群 (161 例)	合計 (319 例)
ACE 阻害薬又は ARB	73.6 (1853)	73.3 (1847)	73.4 (3700)	81.0 (128)	81.4 (131)	81.2 (259)
サクビトリルバルサルタン	14.7 (371)	14.3 (360)	14.5 (731)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
β 遮断薬	93.0 (2432)	93.2 (2349)	93.1 (4691)	92.4 (146)	95.7 (154)	94.0 (300)
MRA	71.4 (1798)	69.3 (1747)	70.3 (3545)	53.8 (85)	52.8 (85)	53.3 (170)
イバブラジン	5.7 (143)	6.4 (161)	6.0 (304)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 剤以上併用	91.7 (2309)	91.2 (2300)	91.4 (4609)	86.7 (137)	89.4 (144)	88.1 (281)
3 剤併用 ^a	60.7 (1529)	58.7 (1480)	59.7 (3009)	41.1 (65)	40.4 (65)	40.8 (130)
利尿薬（MRA を除く） ^b	89.7 (2257)	88.5 (2230)	89.1 (4487)	93.0 (146)	90.1 (145)	91.5 (291)
ICD	27.9 (703)	27.6 (696)	27.8 (1399)	15.2 (24)	18.0 (29)	16.6 (53)
両心室ペースメーカー	14.6 (369)	14.7 (370)	14.7 (739)	12.7 (20)	16.8 (27)	14.7 (47)

使用割合%（例数）

a：β 遮断薬＋RAS 阻害薬（ACE 阻害薬、ARB 又はサクビトリルバルサルタン）＋MRA

b：安全性解析対象集団

表 52 慢性心不全の基礎治療の使用の有無別の主要複合エンドポイントの発現状況
（試験 16493、ITT 集団）

		プラセボ群 (2524 例)	本薬群 (2526 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
MRA	あり	37.7 (677/1798)	33.5 (586/1747)	0.86 [0.77, 0.96]
	なし	40.8 (294/721)	39.8 (308/774)	0.98 [0.83, 1.15]
サクビトリルバルサルタン	あり	41.2 (153/371)	37.2 (134/360)	0.88 [0.70, 1.11]
	なし	38.1 (818/2148)	35.2 (760/2161)	0.90 [0.81, 0.99]
イバブラジン	あり	44.0 (70/159)	38.7 (67/173)	0.87 [0.62, 1.21]
	なし	38.1 (902/2365)	35.3 (830/2353)	0.90 [0.82, 0.99]
3 剤併用 ^b	あり	35.6 (545/1529)	31.5 (466/1480)	0.85 [0.75, 0.96]
	なし	42.9 (427/995)	41.2 (431/1046)	0.95 [0.83, 1.09]
ICD 使用	あり	46.7 (328/703)	40.8 (284/696)	0.85 [0.72, 0.99]
	なし	35.4 (644/1821)	33.5 (613/1830)	0.92 [0.83, 1.03]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：無作為割付け時の層別因子、投与群、部分集団、投与群と部分集団の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

b：β 遮断薬＋RAS 阻害薬（ACE 阻害薬、ARB 又はサクビトリルバルサルタン）＋MRA

続いて、申請者は、日本人における本薬の有効性について以下のように説明した。試験 16493 の日本人集団において、主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、0.93 [0.63, 1.39] であり、本薬群ではプラセボ群と比較して、主要複合エンドポイントの発現が少なかった（表 47）。主要複合エンドポイントの各構成要素について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、心血管死では 2.01 [0.98, 4.12]、心不全による入院（初回）では 0.82 [0.53, 1.26]、副次評価項目である全死亡では 1.60 [0.85, 3.84] であった。

日本人集団の本薬群でプラセボ群と比較して心血管死及び全死亡の発現割合が高かったことについて、以下の検討を行った。なお、全死亡の群間差は主に心血管死の群間差により生じていると考え、主に心血管死について考察した。

① 投与群間における患者背景の偏りの影響

ESC ガイドライン 2016 において、心不全の予後に関わるリスク因子として言及されている項目のうち、割付け時に投与群間で偏りが生じていた背景因子が心血管死の発現の群間差に影響を及ぼしていたか検討した。試験 16493 で評価されたリスク因子の分布に関して、日本人集団の投与群間で 3%以上の差が認められた項目数について、本薬群に不利な方向に差がみられた項目は 10 個（NYHA 心機能分類 III/IV 度、LVEF、心室性頻脈、心筋梗塞、睡眠時無呼吸症候群、心臓再同期療法、狭心症、NT-proBNP、心不全罹患期間、慢性腎臓病）、プラセボ群に不利な方向に差が認められた項目は 4 個（eGFR、心房細動、心房粗動、糖尿病）であった。なお、試験 16493 の全体集団では、投与群間で 3%以上の差が認められた項目は 2 項目（心筋梗塞、冠動脈疾患）のみであり、投与群間でこれらのリスク因子の分布に大きな違いはなかった。また、全体集団では、日本人集団の投与群間で差が認められた項目の多くについて、リスク因子を有する被験者で心血管死の発現割合が高く、日本人集団においても同様の傾向が認められた。特に、NT-proBNP が中央値超であった被験者での心血管死の発現割合（プラセボ群 24.8%（297/1198 例）、本薬群 26.5%（318/2102 例）、以下同順）は、中央値以下の被験者（11.1%（133/1193 例）、9.3%（113/1212 例））と比較して高く、日本人集団における NT-proBNP が本薬群（3005.0 pg/mL）でプラセボ群（2707.0 pg/mL）よりも高かったことが影響した可能性があると考ええる。以上より、日本人集団では治療開始時に心不全の予後に関わるリスク因子を有する被験者が本薬群でプラセボ群と比較して多く認められたことが、心血管死の発現の群間差の原因の一つである可能性が示唆されている。

② 既存データとの比較に基づく死亡率の考察

試験 16493 の日本人集団と本邦の心不全レジストリにおける全死亡の発現率を表 53 に示す。

表 53 試験 16493 の日本人集団と本邦における心不全レジストリにおける死亡率

レジストリ /試験	対象者	解析対象 例数	BNP (中央値)	1 年時 ^c の 累積死亡率
KCHF ^a	心不全による入院の既往	1321 例	757 pg/ml	29.3%
ATTEND ^b	急性心不全により入院	4842 例	706 pg/ml	14.5%
WET-HF ^b	急性心不全により入院	2551 例	676 pg/ml	15.3%
REALITY-AHF ^b	急性心不全により入院	1682 例	744 pg/ml	17.7%
試験 16493 (本薬群)	日本人集団	161 例	746.5 pg/ml	13.5%
試験 16493 (プラセボ群)		158 例		6.9%

a : Circ Rep 2019; 1: 517-24、b : J Am Heart Assoc 2018; 7: e008687

c : KCHF については入院後 1 年時点までの累積死亡率、ATTEND、WET-HF 及び REALITY-AHF については入院後 30 日時点から入院後 1 年時点までの累積死亡率を算出した。

表 53 の心不全レジストリ及び臨床試験間では、対象集団や評価期間、死亡率の概算方法は異なることから結果の解釈には注意を要するものの、試験 16493 の日本人集団の本薬群で認められた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は、日本における 4 つの心不全レジストリとほぼ同程度であったのに対し、プラセボ群で認められた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は低い傾向であった。これは、試験 16493 の日本人集団において本薬群でプラセボ群と比較して心血管死の発現割合が高かったことが、限られた症例数に起因する偶発的な結果である可能性に加えて、上記①で検討したように被験者が有する心不全の予後に関わるリスク因子の投与群間の偏りが原因である可能性を支持するものと考ええる。

③ 心血管死と治験薬投与との関連

試験 16493 の最終来院時まで発現したすべての心血管死の発現割合は、全体集団のプラセボ群で 18.3% (463/2524 例)、本薬群で 17.7% (448/2526 例)、日本人集団のプラセボ群で 7.0% (11/158 例)、本薬群で 17.4% (28/161 例) であった。このうち、治験薬投与終了後 15 日以降に発現した心血管死は、全体集団のプラセボ群で 45.8% (212/463 例)、本薬群で 47.8% (214/448 例)、日本人集団のプラセボ群で 63.6% (7/11 例)、本薬群で 67.9% (19/28 例) であり、全体集団と比較して日本人集団で高く、日本人集団では、特に治験薬投与終了後 15 日以降に発現した心血管死がプラセボ群と比較して本薬群で多かった。以上より、治験薬投与終了後 15 日以降に発現した心血管死が日本人集団における心血管死の群間差に寄与している可能性が示唆されたが、治験薬投与終了からの時間経過を考慮すると本薬投与が治験薬投与終了後 15 日以降に発現した心血管死の増加に影響した可能性は低いと考える。

全体集団及び日本人集団における心血管死の死因の内訳は表 54 のとおりであり、日本人集団での心血管死の死因の半数以上を「心不全」が占めていた。日本人集団のうち心血管死に至った各被験者について、血圧、NYHA 心機能分類、NT-proBNP の推移、心血管イベントの発現状況、標準治療の投与状況、治験薬の投与状況、合併症、有害事象の発現状況等を評価した結果、いずれも心不全予後に関連する危険因子を有していた。

表 54 心血管死の内訳 (試験 16493、ITT 集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2524 例)	本薬群 (2526 例)	プラセボ群 (158 例)	本薬群 (161 例)
心血管死	17.5 (441)	16.4 (414)	7.0 (11)	14.3 (23)
心不全	7.6 (191)	6.5 (165)	4.4 (7)	8.1 (13)
心筋梗塞	0.4 (11)	0.4 (10)	0 (0)	0 (0)
脳卒中	0.6 (16)	0.3 (7)	0.6 (1)	0 (0)
その他の心血管イベント	0.4 (9)	0.5 (13)	0 (0)	0 (0)
突然死	4.5 (113)	4.2 (107)	1.3 (2)	0.6 (1)
不明	4.0 (101)	4.4 (112)	0.6 (1)	5.6 (9)

発現割合% (発現例数)

また、心血管死発現例において、低血圧はプラセボ群の 0/11 例、本薬群の 2/28 例、失神はプラセボ群の 1/11 例、本薬群の 2/28 例に認められたが、いずれも致死的な転帰には至っていなかった。その他の死亡の原因となるような有害事象に、本薬群に特化して発現している所見は認められなかった。

以上より、心血管死発現例は、高い心不全リスクを有しており、本薬投与により心血管死が増加することは考えにくく、また本薬の薬理作用に基づく有害事象を含め、死亡の原因となる特定の有害事象の発現が本薬群で多い傾向は認められなかった。

上記①～③の検討について、日本人集団の被験者数が限られており、有効性評価項目として設定した各イベントの発現状況に基づく評価に限界があることから、申請者は、試験 16493 における NT-proBNP 変化と心血管死抑制効果との関連について、以下のように説明した。試験 16493 の全体集団及び日本人集団における心血管死の発現有無別の各部分集団における NT-proBNP の変化量を表 55 に示す。

表 55 全体集団及び日本人集団における心血管死の発現の有無別の NT-proBNP 変化量
(試験 16493、ITT 集団)

	プラセボ群			本薬群		
	例数	NT-proBNP (pg/ml)	ベースラインから の変化量 (pg/ml)	例数	NT-proBNP (pg/ml)	ベースラインから の変化量 (pg/ml)
全体集団						
心血管死非発現例						
ベースライン	2183	2724.0	—	2210	2670.0	—
16 週	2026	2173.0	－223.0	2023	1942.0	－465.0
32 週	1673	1996.0	－297.0	1688	1777.5	－478.0
48 週	1244	1930.5	－313.0	1251	1678.0	－558.5
96 週	425	1622.0	－208.0	432	1546.0	－593.0
144 週	1	1133.0	287.0	2	2866.5	1292.5
心血管死発現例						
ベースライン	208	4624.0	—	204	5357.0	—
16 週	123	4142.0	233.0	111	4283.0	－84.5
32 週	76	4237.5	333.5	67	3523.0	10.0
48 週	46	4101.5	8.0	43	3722.0	168.0
96 週	6	6857.0	3205.0	4	7758.0	4243.0
日本人集団						
心血管死非発現例						
ベースライン	152	2695.0	—	148	2814.5	—
16 週	147	2582.0	6.5	142	1873.5	－459.0
32 週	118	2280.5	－226.5	118	1803.0	－526.5
48 週	89	2361.0	－208.0	93	1732.0	－583.5
96 週	27	1943.0	－303.0	37	1757.0	－793.0
心血管死発現例						
ベースライン	5	3202.0	—	11	5353.0	—
16 週	3	2904.0	734.0	10	6990.5	90.0
32 週	3	4054.0	1266.0	7	4890.0	453.0
48 週	2	2921.5	1334.5	5	3722.0	409.0
96 週	1	4209.0	3205.0	2	7146.0	3486.5

中央値、－：該当なし

全体集団について、いずれの投与群においても、心血管死発現例と比較して、心血管死非発現例で NT-proBNP のベースライン値が低く、NT-proBNP のベースラインからの低下量も大きい傾向が認められた。また、プラセボ群と比較して本薬群で NT-proBNP の低下量が大きい又は増加量が小さい傾向が認められた。日本人集団においても、全体集団と同様の傾向が認められ、全体集団及び日本人集団で本薬投与による NT-proBNP の改善と心血管死イベント抑制効果との関連が示唆された。

試験 16493 の日本人集団における各イベントの発現状況に加えて、これらの検討結果を踏まえると、日本人集団においても全体集団と同様に、臨床的意義のある本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、国際共同治験である試験 16493 に日本が参加するにあたっての PK 以外の内因性民族的要因及び外因性民族的要因に関する事前検討において、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因に大きな国内外差は認められないと判断する。本薬の PK に国内外差が示唆され（「6.R.2 PK の国内外差について」の項参照）、試験 16493 に組み入れられた全体集団と日本人集団との間で、一部の慢性心不全の標準治療の使用割合や患者背景に差異が認められたが、試験 15371 及び試験 16493 の結果に基づく検討（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）、並びに申請者が提示した患者背景別の部分集団解析の結果から、本薬の PK 及び患者背景の国内外差は本薬の有効

性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと判断する。その上で、試験 16493 の主要複合エンドポイントの発現抑制効果については、全体集団においてプラセボに対する本薬の優越性が検証されており、日本人集団においても全体集団と一貫した成績が得られている。主要複合エンドポイントの各構成要素及び全死亡の発現状況に着目した場合、日本人集団では臨床的に重要な心血管死においてプラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回ったものの、複合エンドポイントの各構成要素の発現状況の一貫性について十分に検討可能な例数であったとは言い難く、日本人集団では治療開始時に心不全の予後に関わるリスク因子を有する被験者がプラセボ群よりも本薬群で多く組み入れられたことが、死亡の発現割合に全体集団との一貫性が認められなかった原因である可能性があるとの申請者の説明に一定の合理性があると考ええる。以上の検討内容を踏まえて総合的に、全体集団で認められた有効性が日本人患者においても期待できると判断する。なお、日本人集団で認められた心血管死のほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されていること、全体集団及び日本人集団における NT-proBNP 変化量の結果等から、本薬の投与が心血管死の発現を惹起する明確なシグナルは示されていないと判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について

申請者は、慢性心不全の重症度が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。試験 16493 における主要評価項目の NYHA 心機能分類別の成績は、表 56 のとおりであった。

表 56 NYHA 心機能分類別の主要複合エンドポイントの発現状況（試験 16493、ITT 集団）

NYHA 心機能分類	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団			
II	32.2 (482/1497)	30.1 (445/1478)	0.92 [0.81, 1.04]
III	46.9 (466/993)	42.4 (428/1010)	0.87 [0.76, 0.99]
IV	67.7 (21/31)	65.7 (23/35)	0.90 [0.46, 1.78]
日本人集団			
II	31.5 (40/127)	28.2 (35/124)	0.85 [0.54, 1.34]
III	26.7 (8/30)	38.9 (14/36)	1.43 [0.60, 3.42]
IV	100 (1/1)	0 (0/0)	0.00 [0.00, -]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、－：算出せず

a：全体集団については、無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

日本人集団については、無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

全体集団において、NYHA 心機能分類別の部分集団間で本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。日本人集団においては、各部分集団における少数例の結果の解釈に限界がある。なお、安全性については、全体集団において部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

また、試験 16493 における主要評価項目のベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）別の成績は、表 57 のとおりであった。

表 57 NT-proBNP 値（四分位点ごと）別の主要複合エンドポイントの発現状況
(試験 16493、ITT 集団)

NT-proBNP (pg/mL)	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団			
Q1 (≤1556)	26.7 (161/604)	21.4 (128/599)	0.78 [0.62, 0.99]
Q2 (1556-2816)	34.1 (201/589)	26.9 (165/613)	0.73 [0.60, 0.90]
Q3 (2816-5314)	41.9 (257/613)	36.3 (213/586)	0.82 [0.69, 0.99]
Q4 (>5314)	51.6 (302/585)	73.6 (355/616)	1.16 [0.99, 1.35]
日本人集団			
Q1 (≤1556)	22.2 (10/45)	26.2 (11/42)	1.14 [0.48, 2.69]
Q2 (1556-2816)	23.5 (8/34)	14.7 (5/34)	0.53 [0.17, 1.63]
Q3 (2816-5314)	39.0 (16/41)	34.0 (16/47)	0.80 [0.40, 1.61]
Q4 (>5314)	40.5 (15/37)	47.2 (17/36)	1.25 [0.63, 2.51]

発現割合% (発現例数)

a: 全体集団については、無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。日本人集団については、無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

全体集団の NT-proBNP 値が Q1、Q2 及び Q3 の集団では、主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬群の有効性が示された一方、Q4 の集団ではプラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回った。NT-proBNP（四分位点ごと）の各部分集団間の人口統計学的特性及び疾患特性については全体的に一貫していたものの、NT-proBNP 値が高い集団では低い集団と比較して、年齢及び NYHA 心機能分類に基づく重症度が高く、BMI 及び eGFR が低く、インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間が短い傾向であった。NT-proBNP 高値 (Q4) の集団の中には、心不全の増悪がみられイベント発現リスクの高い本試験の対象患者の中でも、特に重症度が高く治療抵抗性を示す患者が含まれていたことが考えられ、これが NT-proBNP 高値 (Q4) の集団で本薬の有効性が明瞭ではなかった原因の一つである可能性が示唆された。しかしながら、NT-proBNP が変動しやすい指標であること、NT-proBNP の高値と関連する可能性のある複数の背景因子が想定されること、試験 16493 の被験者における NT-proBNP の分布に基づき事後的に設定したカットオフ値に基づく部分集団解析の結果の解釈には限界があることを踏まえると、NT-proBNP 高値の患者に対しても、本薬を使用することは可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。試験 16493 において、全体集団では、NYHA 心機能分類別の部分集団解析で NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度のいずれの集団においても本薬の有効性が大きく異なる傾向は認められず、本薬の有効性を示唆する結果が得られている。日本人集団においては、NYHA 心機能分類Ⅱ度の部分集団での有効性は全体集団と同様の傾向であったのに対し、Ⅲ度以上では主要複合エンドポイント発現に関するハザード比が 1 を上回っていたが、解析対象例数及び発現イベント数が極めて少なく結果の解釈には限界がある。日本人集団のプラセボ群では NYHA 心機能分類に基づく重症度に伴い主要複合エンドポイントの発現割合が増加する傾向が認められず、「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項で検討したように、日本人集団における投与群間の患者背景の偏りが影響した可能性があり、上記少数例の検討結果を基に、日本人においてのみ、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者で本薬の有効性が得られないと結論付けることは妥当ではないと判断する。

試験 16493 の全体集団のベースライン時の NT-proBNP 別の部分集団解析では、NT-proBNP 高値の集団において主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1 を上回っており、日本人集団においては Q2 以上で全体集団と同様の傾向を示した。NT-proBNP 高値の集団で本薬の有効性が減弱する可能性は否定できないものの、試験 16493 の全体集団において NYHA 心機能分類別の解析で

の重症度に応じた有効性の減弱が認められない傾向とは一致せず、心不全の重症度に関する指標と本薬の有効性について、一貫した関係が示されたとは言い難い。また、解析に用いられた NT-proBNP のカットオフ値は臨床的意義のある数値とは考えられないこと等も踏まえると、当該部分集団解析に基づき NT-proBNP の閾値を設けて本薬の投与対象を限定する必要はないと判断する。

以上より、上記部分集団解析の結果を基に慢性心不全の重症度により本薬の投与対象を制限する必要はないと判断する。ただし、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の日本人患者への本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後に本薬が投与された NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者における情報を収集する必要がある。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 心不全の基礎疾患別の有効性について

申請者は、心不全の基礎疾患が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。試験 16493 における主要評価項目の心不全の基礎疾患別の成績は、表 58 のとおりであった。

表 58 心不全の基礎疾患別の主要複合エンドポイントの発現状況（試験 16493、ITT 集団）

基礎疾患	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団			
虚血性	40.9 (649/1586)	38.9 (645/1657)	0.92 [0.82, 1.02]
非虚血性	34.4 (323/938)	29.0 (252/869)	0.82 [0.70, 0.97]
日本人集団			
虚血性	29.5 (26/88)	34.7 (33/95)	1.18 [0.71, 1.98]
非虚血性	32.9 (23/70)	24.2 (16/66)	0.63 [0.33, 1.20]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：全体集団については、無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

日本人集団については、無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

全体集団において、心不全の基礎疾患別の部分集団間で本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。日本人集団においては、各部分集団の少数例の結果の解釈に限界がある。本薬は NO 非依存的に及び NO を介して sGC を刺激し、細胞内 cGMP を増加させることで、血圧低下作用等の血行動態の改善を介して心負荷を軽減すると考えられており、作用機序の観点からは心不全の基礎心疾患によらず本薬の有効性が期待できると考える。なお、安全性については、全体集団において部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。試験 16493 において、全体集団では、心不全の基礎疾患別の部分集団解析でいずれの基礎疾患においても本薬の有効性が期待できると判断した。日本人集団においては、主要複合エンドポイント発現に関するハザード比が、非虚血性心疾患の部分集団では 1 を下回り、虚血性心疾患の部分集団では 1 を上回ったものの、各部分集団の解析対象例数及び発現イベント数が少なく結果の解釈には限界があること、並びに本薬の作用機序を踏まえると有効性が心不全の基礎疾患により異なる可能性は低いことを考慮すると、日本人患者においても全体集団と同様に心不全の基礎疾患によらず、「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項で判断した本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.2.5 LVEF が本薬の有効性に及ぼす影響について

申請者は、LVEF が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。試験 16493 における主要評価項目の LVEF 別の成績は、表 59 のとおりであった。

表 59 LVEF 別の主要複合エンドポイントの発現状況（試験 16493、ITT 集団）

LVEF	プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
全体集団			
30%未満	41.3 (529/1280)	36.8 (445/1210)	0.84 [0.74, 0.95]
30%以上 35%未満	37.7 (174/461)	37.3 (192/515)	1.00 [0.81, 1.23]
35%以上 40%未満	35.5 (148/417)	31.4 (136/433)	0.89 [0.70, 1.12]
40%以上 45%未満	32.3 (117/362)	33.2 (119/358)	1.05 [0.81, 1.36]
日本人集団			
30%未満	35.0 (21/60)	31.7 (20/63)	0.85 [0.46, 1.57]
30%以上 35%未満	24.1 (7/29)	27.8 (10/36)	1.20 [0.46, 3.17]
35%以上 40%未満	28.6 (10/35)	27.8 (10/36)	0.93 [0.38, 2.24]
40%以上 45%未満	30.3 (10/33)	34.6 (9/26)	1.04 [0.42, 2.57]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：全体集団については、無作為割付け時の層別因子を含む Cox 比例ハザードモデルにより推定した。日本人集団については、無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

全体集団において、LVEF 40%以上 45%未満の部分集団では、主要複合エンドポイントに関するハザード比の点推定値が 1 を上回ったものの、LVEF 40%未満の各部分集団間で LVEF が高いほど有効性が減弱するといった一貫した傾向は認められず、LVEF 40%以上 45%未満の部分集団のみ有効性が期待できないとは考えにくい。日本人集団においては、各部分集団の少数例の結果の解釈に限界があるが、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。なお、安全性については、全体集団において部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、LVEFの低下した日本人慢性心不全患者においても、LVEFの程度にかかわらず、「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項で判断した本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、慢性心不全患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイルの国内外差

申請者は、本薬の安全性プロファイルの国内外差について、以下のように説明した。試験 16493 における全体集団及び日本人集団における有害事象等の発現状況は、表 60 のとおりであった。

表 60 有害事象等の発現状況（試験 16493^a）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2515 例)	本薬群 (2519 例)	プラセボ群 (157 例)	本薬群 (161 例)
有害事象	81.0 (2036)	80.5 (2027)	89.8 (141)	90.1 (145)
治験薬と関連のある有害事象	11.7 (294)	14.6 (367)	5.7 (9)	8.1 (13)
死亡に至った有害事象	3.4 (85)	3.3 (83)	0.6 (1)	2.5 (4)
重篤な有害事象	34.8 (876)	32.8 (826)	36.3 (57)	31.7 (51)
投与中止に至った有害事象	6.3 (158)	6.6 (167)	3.8 (6)	5.0 (8)
投与中断に至った有害事象	18.3 (460)	19.2 (484)	12.7 (20)	14.9 (24)
減量に至った有害事象	2.5 (62)	2.9 (72)	3.2 (5)	0.6 (1)
	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2524 例)	本薬群 (2526 例)	プラセボ群 (158 例)	本薬群 (161 例)
少なくとも 1 回の来院で投与中断に至った被験者	16.4 (403)	17.0 (419)	28.2 (44)	22.4 (36)
少なくとも 1 回の来院で減量に至った被験者	7.4 (181)	8.9 (218)	14.1 (22)	13.0 (21)

発現割合%（発現例数）

a: 有害事象については安全性解析対象集団、少なくとも 1 回の来院で投与中断又は減量に至った被験者については ITT 集団（症例報告書に Dose modification assessment の記録がある被験者）における結果を提示した。

全体集団及び日本人集団において、有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と概ね類似しており、臨床的に意義のある差は認められないと考える。日本人集団では、死亡に至った有害事象の発現割合が本薬群で高い傾向が認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断されている。また、日本人集団では少なくとも 1 回の来院で投与中断又は減量に至った被験者割合が全体集団と比較して高い傾向が認められたが、投与群間で大きな違いはなかった。全体集団と日本人集団で差異が認められた患者背景（「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項参照）別の部分集団解析の結果、各部分集団間で安全性に大きな違いは認められなかった。

機構は、日本人集団と全体集団で臨床的に問題となる安全性プロファイルの違いは認められていないと考える。試験 16493 で注目すべき有害事象とされた症候性低血圧及び失神、並びに全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高かった、貧血、消化不良、悪心及び頭痛については、次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 低血圧に関する事象について

申請者は、本薬による低血圧に関するリスクについて、以下のように説明した。本薬は血管拡張作用を介した血圧低下作用を有することから、試験 16493 においては、症候性低血圧及び失神を注目すべき有害事象とするとともに、投与開始時に SBP が 100 mmHg 未満の患者又は症候性低血圧が認められる患者は除外した。試験 16493 における治験責任（分担）医師の判断による症候性低血圧及び失神、低血圧に関連する有害事象¹¹⁾、失神に関連する有害事象¹²⁾の発現状況は、表 61 のとおりであった。

¹¹⁾ MedDRA PT：低血圧、拡張期低血圧、起立性低血圧、血圧低下、収縮期血圧低下、拡張期血圧低下、外来血圧低下、吸気時収縮期血圧低下

¹²⁾ MedDRA PT：失神、失神寸前の状態、意識消失、循環虚脱

表 61 症候性低血圧及び失神、並びに低血圧及び失神に関連する有害事象の発現状況
(試験 16493、安全性解析対象集団)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (2515 例)	本薬群 (2519 例)	プラセボ群 (157 例)	本薬群 (161 例)
症候性低血圧		7.9 (198)	9.1 (229)	3.8 (6)	5.0 (8)
治験薬と関連のある事象		3.7 (92)	4.3 (108)	0.6 (1)	1.2 (2)
重篤な事象		1.5 (37)	1.2 (30)	0.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った事象		0.8 (20)	1.1 (27)	0.6 (1)	0 (0)
減量に至った事象		0.6 (16)	0.8 (19)	0.6 (1)	0.6 (1)
投与中断に至った事象		3.0 (75)	4.0 (102)	2.5 (4)	1.9 (3)
重症度	軽度	2.4 (61)	4.0 (102)	0.6 (1)	2.5 (4)
	中等度	3.8 (95)	3.7 (93)	2.5 (4)	2.5 (4)
	重度	1.7 (42)	1.3 (34)	0.6 (1)	0 (0)
低血圧に関連する有害事象		14.9 (375)	16.4 (412)	10.8 (17)	8.1 (13)
失神		3.5 (87)	4.0 (101)	1.9 (3)	3.1 (5)
治験薬と関連のある事象		0.4 (11)	0.3 (7)	0 (0)	0.6 (1)
重篤な事象		1.3 (33)	1.7 (43)	0.6 (1)	0.6 (1)
投与中止に至った事象		0.2 (6)	0.0 (1)	0 (0)	0 (0)
減量に至った事象		0.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中断に至った事象		0.5 (12)	0.7 (17)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	0.8 (19)	0.9 (22)	0.6 (1)	2.5 (4)
	中等度	1.4 (35)	1.3 (34)	0.6 (1)	0 (0)
	重度	1.3 (33)	1.8 (45)	0.6 (1)	0.6 (1)
失神に関連する有害事象		3.8 (95)	4.4 (111)	1.9 (3)	3.1 (5)

発現割合% (発現例数)

症候性低血圧の発現割合は、本薬群でプラセボ群と比べてやや高かったが、主に重症度が軽度の事象の発現割合が本薬群で多かったことに起因すると考える。また、死亡に至った事象は認められず、重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。症候性低血圧の結果として発現する可能性のある事象として、症候性低血圧の発現後 2 日以内に認められた転倒又は骨折¹³⁾の発現割合は、プラセボ群で 0.3%、本薬群で 0.2%であり、投与群間で違いはなかった。失神について、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、投与中止に至った有害事象の発現はわずかであった。失神の結果として発現する可能性のある事象として、失神の発現後 2 日以内に認められた転倒又は骨折¹³⁾の発現割合は、プラセボ群で 0.6%、本薬群で 0.5%であり、投与群間で違いはなかった。

低血圧に関連する有害事象又は失神に関連する有害事象の発現例及び非発現例における患者背景を比較した結果、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても特筆すべき患者背景は認められなかった。また、各併用薬 (ACE 阻害薬/ARB、 β 遮断薬、MRA、MRA 以外の利尿薬、サクビトリルバルサルタン、硝酸薬) との併用の有無別の低血圧に関連する有害事象の発現割合を確認した結果、全体集団でいずれの併用薬についても併用ありの部分集団の本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたものの、その差はわずかであり、併用なしの部分集団では投与群間で大きな違いはなかった。

以上より、試験 16493 においてプラセボ群と比較して本薬群で症候性低血圧及び低血圧に関連する有害事象の発現割合は高かったものの、本薬の作用機序に基づいて予測される事象であること、ほとんど

¹³⁾ ①MedDRA の高位グループ語：骨及び関節損傷、骨折、②MedDRA の高位語：脳損傷 NEC、③MedDRA PT：転倒、背部損傷、顔面損傷、頭部損傷、四肢損傷、口唇損傷、口腔内損傷、鼻部損傷、頸部損傷、口腔挫傷、歯牙破折、歯牙損傷

の事象は非重篤であり、失神が認められた症例も全例で回復が認められたことから、これらは許容可能なリスクと考える。ただし、添付文書では血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往、降圧剤又は硝酸剤投与中といった症候性低血圧のリスクを背景に持つ患者への本薬の投与の際には、症候性低血圧を起こすおそれがあること、症候性低血圧が認められた場合には、利尿薬の用量調節、血液量減少等の他の要因に対する治療を検討し、それでも症候性低血圧が継続する場合には本薬の減量又は休薬を検討することを注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序を踏まえると、低血圧に関する症状及び失神は本薬投与により発現が想定されるリスクであり、試験 16493 において、症候性低血圧、失神及びそれぞれに関連する有害事象の発現割合はいずれも本薬群でプラセボ群より高い傾向が認められたことから、本薬投与時には低血圧及び失神の発現に注意する必要がある。一方で、臨床試験で認められた事象の重篤性や転帰等を踏まえると、これらのリスクは管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容できると考える。試験 16493 では SBP 及び低血圧症状に基づき本薬の増量の可否等が判断されていたことを踏まえると、本薬の投与中には血圧を定期的に観察し、本薬の増量可否や減量の判断を行う旨、過度の血圧低下や失神が発現した場合は、本薬の減量や投与中止を含め適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると判断する。特に注意を要する患者背景として、試験 16493 で除外された SBP が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧の患者を含め、低血圧リスクの要因を有する患者に本薬を投与する際には、血圧低下が起こる可能性がより高くなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨等を注意喚起するとの申請者の対応は概ね妥当であると判断する。なお、硝酸薬及び PDE5 阻害薬との併用時の安全性については、「7.R.3.5 併用薬について」の項で引き続き検討する。添付文書での注意喚起については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。また、症候性低血圧及び失神等を含む低血圧に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3 その他の有害事象について

申請者は、本薬群及びプラセボ群のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象のうち、発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かった、貧血、消化不良、悪心及び頭痛に着目し、当該事象に関連する貧血に関連する有害事象、消化管障害に関連する有害事象及び頭痛の発現状況について、以下のよう

に説明した（表 62）。

表 62 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の高かった有害事象の発現状況
(試験 16493、安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2515 例)	本薬群 (2519 例)	プラセボ群 (157 例)	本薬群 (161 例)
貧血に関連する有害事象	7.4 (185)	9.6 (243)	7.0 (11)	7.5 (12)
治験薬と関連のある事象	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な事象	1.1 (28)	1.9 (48)	0.6 (1)	1.2 (2)
投与中止に至った事象	0.3 (8)	0.4 (11)	0 (0)	0 (0)
消化管障害に関連する有害事象	11.2 (281)	13.0 (327)	19.1 (30)	21.7 (35)
治験薬と関連のある事象	1.0 (24)	1.6 (60)	0 (0)	1.2 (2)
重篤な事象	0.4 (10)	0.5 (12)	0.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った事象	0.7 (18)	1.4 (36)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2.4 (61)	3.4 (86)	2.5 (4)	4.3 (7)
治験薬と関連のある事象	0.4 (9)	0.4 (10)	0 (0)	0 (0)
重篤な事象	0.0 (1)	0.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

貧血に関連する有害事象、消化管障害に関連する有害事象及び頭痛のいずれについても、投与群間の差は小さく、ほとんどの事象は非重篤であった。貧血に関連する臨床検査値変動について、「ヘマトクリット 10%以上かつ正常下限値への低下」及び「ヘモグロビン 3.0 g/dL 以上かつ正常下限値への低下」の発現割合についても、本薬群でプラセボ群よりやや高く、同様の傾向が認められた。本薬投与により貧血が発現する機序は十分に分かっていないが、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトにおいても貧血の発現が報告されている。重篤な貧血に関連する有害事象及び投与中止に至った貧血に関連する有害事象が本薬群でプラセボ群と比較してわずかに多く認められたが、すべての事象について治験薬との関連はなしと判断された。重篤な貧血に関連する有害事象の約 8 割は治験薬投与の変更を必要とせず、約 7 割で転帰は回復/消失又は軽快であった。投与中止に至った貧血に関連する有害事象の 2/3 例が回復していた。さらに、貧血に関連する有害事象を発現した被験者のうち、輸血を受けた被験者はプラセボ群で 13/28 例、本薬群で 31/49 例であり投与群間で大きく異ならなかった。消化不良、悪心及び頭痛については本薬の作用機序に関連する事象と考えられ、いずれも既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトにおいても報告されている。添付文書では、その他の副作用としてこれらの事象の発現状況を情報提供することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。試験 16493 において、発現割合がプラセボ群と比べて本薬群で高かった消化管障害に関する有害事象及び頭痛はいずれも本薬の作用機序から想定される事象であり、これらの有害事象の発現に注意する必要がある。また、貧血に関する有害事象に関しては明確な機序は不明であるものの、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトにおいても報告されており、貧血の発現に関して注意喚起する必要がある。一方で、臨床試験で認められたこれらの有害事象の多くが非重篤であり、治験薬の投与中止に至った症例も少数であったことから、得られる有効性を考慮すればこれらのリスクは臨床的に許容可能であると判断する。添付文書のその他の副作用の項において、これらの有害事象の発現状況を情報提供するとの申請者の対応は妥当であると考え、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について以下のように説明した。試験 16493 におけるベースライン時の腎機能別の有害事象の発現状況は、表 63 のとおりであった。なお、試験 16493 において、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は長期間透析を受けている患者は除外された。

表 63 腎機能別の主な有害事象の発現状況（試験 16493、安全性解析対象集団）

全体集団						
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以下		30 超 60 以下		60 超	
	プラセボ群 (246 例)	本薬群 (259 例)	プラセボ群 (1064 例)	本薬群 (1054 例)	プラセボ群 (1172 例)	本薬群 (1161 例)
有害事象	85.4 (210)	86.5 (224)	83.5 (888)	82.8 (873)	77.8 (912)	77.3 (897)
治験薬と関連のある有害事象	11.8 (29)	19.7 (51)	12.8 (136)	14.4 (152)	10.3 (121)	13.5 (157)
死亡に至った有害事象	6.5 (16)	6.2 (16)	3.7 (39)	3.6 (38)	2.4 (28)	2.3 (27)
重篤な有害事象	47.2 (116)	42.1 (109)	39.8 (423)	36.9 (389)	27.6 (324)	27.2 (316)
減量に至った有害事象、 投与中断に至った有害事象	35.8 (88)	30.1 (78)	26.3 (280)	28.8 (304)	19.3 (226)	22.1 (257)
投与中止に至った有害事象	13.4 (33)	11.6 (30)	7.0 (74)	7.6 (80)	4.0 (47)	4.6 (53)
低血圧に関連する有害事象 ^a	14.6 (36)	18.9 (49)	16.9 (180)	17.7 (187)	13.0 (152)	14.6 (170)
症候性低血圧 ^b	8.9 (22)	11.2 (29)	9.2 (98)	10.2 (108)	6.1 (72)	7.5 (87)
失神 ^b	4.1 (10)	4.2 (11)	3.6 (38)	4.6 (48)	3.2 (37)	3.5 (41)
消化管障害に関連する有害事象 ^c	15.4 (38)	13.9 (36)	12.7 (135)	14.8 (156)	9.0 (105)	11.1 (129)
頭痛	1.6 (4)	3.5 (9)	2.6 (28)	3.9 (41)	2.4 (28)	3.0 (35)
貧血に関連する有害事象 ^d	11.8 (29)	15.1 (39)	8.9 (95)	11.5 (121)	5.2 (61)	6.9 (80)
日本人集団						
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以下		30 超 60 以下		60 超	
	プラセボ群 (22 例)	本薬群 (19 例)	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (86 例)	プラセボ群 (53 例)	本薬群 (56 例)
有害事象	86.4 (19)	89.5 (17)	91.5 (75)	89.5 (77)	88.7 (47)	91.1 (51)
治験薬と関連のある有害事象	4.5 (1)	5.3 (1)	8.5 (7)	7.0 (6)	1.9 (1)	10.7 (6)
死亡に至った有害事象	4.5 (1)	10.5 (2)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	36.4 (8)	47.4 (9)	40.2 (33)	32.6 (28)	30.2 (16)	25.0 (14)
減量に至った有害事象、 投与中断に至った有害事象	36.4 (8)	21.1 (4)	19.5 (16)	22.1 (19)	9.4 (5)	17.9 (10)
投与中止に至った有害事象	9.1 (2)	10.5 (2)	3.7 (3)	4.7 (4)	1.9 (1)	3.6 (2)
低血圧に関連する有害事象 ^a	13.6 (3)	0 (0)	15.9 (13)	10.5 (9)	1.9 (1)	7.1 (4)
症候性低血圧 ^b	9.1 (2)	0 (0)	4.9 (4)	5.8 (5)	0 (0)	5.4 (3)
失神 ^b	0.0 (0)	5.3 (1)	1.2 (1)	2.3 (2)	3.8 (2)	3.6 (2)
消化管障害に関連する有害事象 ^c	18.2 (4)	26.3 (5)	22.0 (18)	18.6 (16)	15.1 (8)	25.0 (14)
頭痛	4.5 (1)	5.3 (1)	3.7 (3)	2.3 (2)	0 (0)	7.1 (4)
貧血に関連する有害事象 ^d	13.6 (3)	21.1 (4)	7.3 (6)	5.8 (5)	3.8 (2)	5.4 (3)

発現割合%（発現例数）

a：MedDRA PT：低血圧、拡張期低血圧、起立性低血圧、血圧低下、収縮期血圧低下、拡張期血圧低下、外来血圧低下、吸気時収縮期血圧低下

b：治験責任（分担）医師が該当性を判断した。

c：MedDRA PT：下痢、悪心、嘔吐、消化不良、便秘

d：MedDRA PT：貧血、大球性貧血、慢性疾患の貧血、鉄欠乏性貧血、小球性貧血、自己免疫性溶血性貧血、失血性貧血、溶血性貧血、低色素性貧血、腎性貧血、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、汎血球減少症、悪性貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少

全体集団では、本薬群のいずれの有害事象についても、eGFR の低下に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが、いずれの部分集団においても投与群間で大きな違いはなかった。また、日本人集団でも全体集団と同様の傾向であった。eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以下の腎機能障害を有する集団で低血圧に関連する有害事象及び貧血に関連する有害事象の発現割合が、本薬群でプラセボ群と比較してやや高かったが、低血圧に関連する有害事象について、重篤又は重症度が重度と判断された事象の割合に投与群間で大きな違いはなく、治験薬投与を継続したまま又は投与中断/中止等により、約 9 割の被験者で回復/軽快していた。貧血に関連する有害事象について、重篤又は重症度が重度と判断された事象が本薬群で多かったが、すべての事象で治験薬との関連なしと判断されており、約 7～8 割の被験者で治験薬の投与変更を必要とせず、回復/軽快していたことから、臨床的に許容可能と考える。

なお、ベースラインの eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の被験者が本薬群の 4 例（ベースラインの eGFR がそれぞれ 11.0、12.8、14.5 及び 14.9 mL/min/1.73 m²）に認められた。全例が試験期間中に死亡したが、いずれも治験薬の投与終了後に原疾患の悪化又は敗血症により死亡しており、投与 16 日後（本薬 5 mg 投与時）に治験薬の投与を中止した 1 例を除き全例が 10 mg まで増量され、治験薬の投与期間中に減量に至った有害事象や低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 以上の腎機能障害患者に対する安全性について明確な懸念は認められなかったことから、現時点でこれらの集団に関する用量調節及び添付文書上の注意喚起は不要と考える。一方で、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の患者については、試験 16493 で除外され、有効性及び安全性が検討されていないことから、投与可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧等の患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者では、本薬の曝露量が上昇する傾向が認められている（「6.R.3 腎機能障害患者への投与について」の項参照）。加えて、試験 16493 では本薬群での eGFR の低下に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、この傾向はプラセボ群でも概ね同様であった。低血圧に関連する有害事象及び貧血に関連する有害事象の発現割合が、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者集団の本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたが、発現した事象の重症度及び転帰等を踏まえると、臨床試験で検討された eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 以上の腎機能障害患者において用量調節及び注意喚起が必要となるような安全性上の懸念は示されていないと考える。一方、「6.R.3 腎機能障害患者への投与について」の項で検討したとおり、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の患者については、曝露量がどの程度上昇するのか明らかではないが、以下の点等を踏まえると、禁忌とする必要はないと判断する。

- 少数ではあるものの、試験 16493 に組み入れられた eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の症例においては曝露量が著しく上昇する傾向は認められず、また当該患者集団で本薬と関連のある重大な安全性の懸念は認められていないこと
- 本薬の体内からの消失には腎臓での糸球体濾過以外に、腎臓及び肝臓での代謝や胆汁中への排泄等の複数の経路が存在すること
- 本薬は低用量から開始し患者の状態を観察しながら漸増可否及び用量調節を行う薬剤であること
- 日本人健康成人に本薬 10 mg で開始して 1 日 1 回反復投与したときの忍容性が確認されていること（「7.1.1 国内第 I 相試験」の項参照）

ただし、本薬を投与した経験は極めて限られていることから、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の患者における安全性について結論付けることはできず、当該患者集団における投与可否を慎重に

判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察しながら投与するべきであると判断する。また、製造販売後に本薬が投与された腎機能障害患者における安全性を情報収集する必要がある。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.5 併用薬について

7.R.3.5.1 硝酸薬及び NO 供与体との併用について

機構は、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトでは、硝酸薬及び NO 供与体（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）が併用禁忌とされていることを踏まえ、本薬と硝酸薬及び NO 供与体との併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。短時間作用型硝酸薬に分類されるニトログリセリンについては、慢性心不全患者でよくみられる併存疾患である冠動脈疾患の対症療法として用いられることが多いことから、試験 16493 の開始時まで、外国人健康成人及び安定冠動脈疾患患者を対象とした薬物相互作用試験（試験 17115 及び試験 17849）（「6.2.4.6.1 健康成人を対象とした試験」及び「6.2.4.6.2 安定冠動脈疾患患者を対象とした試験」の項参照）において薬力学的薬物相互作用及び安全性・忍容性を確認した。

健康成人を対象とした試験 17115 において、本薬 5 mg 単回経口投与 4 時間後にニトログリセリン 0.2 mg を単回舌下投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は -11.34 mmHg、ニトログリセリン 0.2 mg 単独投与時で -11.72 mmHg、群間差（最小二乗平均値 [90%CI]）は -0.74 [$-4.38, 2.89$] mmHg であり、併用による明らかな影響は認められなかった。

冠動脈疾患患者を対象とした試験 17849 において、本薬 10 mg を反復経口投与した定常状態で、本薬投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4 mg を単回併用投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は -8.9 mmHg、ニトログリセリン単独投与時で -6.0 mmHg、群間差（最小二乗平均値 [90%CI]）は -4.44 [$-9.80, 0.91$] mmHg であり、併用による明らかな影響は認められなかった。有害事象は、本薬とニトログリセリン併用投与時で 91.7%（22/24 例）、ニトログリセリン単独投与時で 91.7%（11/12 例）に認められ、重篤な有害事象は本薬とニトログリセリン併用投与時の 2/24 例（便秘、症候性の洞房ブロック）、ニトログリセリン単独投与時の 1/12 例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10 mg とニトログリセリン併用投与時の 1/21 例（体位性めまい）及びニトログリセリン単独投与時の 1/12 例（起立不耐性）に認められた。

以上の結果を踏まえ、試験 16493 では狭心症発作に対するニトログリセリン舌下錠又は舌下用スプレー剤の併用を可能とし、試験期間中にこれら短時間作用型硝酸薬を使用した被験者の割合はプラセボ群で 12.9%（319/2474 例）、本薬群で 10.8%（269/2487 例）であった。短時間作用型硝酸薬の併用例のほとんどで治験担当医師により忍容性は良好と判断され、症候性低血圧又は失神により忍容性がないと判断された被験者はいなかった。

長時間作用型硝酸薬について、安定冠動脈疾患患者を対象とした本薬と長時間作用型硝酸薬（一硝酸イソソルビド）との薬物相互作用試験（試験 18582）において、一硝酸イソソルビド 60 mg を反復投与した定常状態で本薬 2.5、5 及び 10 mg を用量漸増してそれぞれ 14 日間反復併用投与し、各用量の初回及び最終投与日に一硝酸イソソルビド投与 1 時間後に本薬を投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は $-32.2 \sim -25.7$ mmHg、一硝酸イソソルビド単独投与時で $-30.2 \sim -21.0$ mmHg、群間差（最小二乗平均値 [90%CI]）は -5.08 [$-9.55, -0.61$] ~ -1.41 [$-6.65, 3.82$] mmHg であり、本薬併用により一硝酸イソソルビド単独投与時を上回る血圧低下が認められた。しかしながら、併用による SBP の低下の程度

は 2～5 mmHg と小さく、SBP 変化量に本薬の用量との明らかな関連性は認められなかった。安全性について、有害事象は、本薬と一硝酸イソソルビド併用時に 92.3% (24/26 例)、一硝酸イソソルビド単独投与時に 66.7% (8/12 例) に認められ、重篤な有害事象は本薬 2.5 mg と一硝酸イソソルビド併用時に 1 例 2 件（急性冠動脈症候群・不安定狭心症）に認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。SBP が 90 mmHg を下回る症候性の血圧低下又は低血圧の症状は認められず、本薬と一硝酸イソソルビド併用時の忍容性は良好であった。試験 18582 は試験 16493 と並行して実施したため、試験 16493 では長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体を併用禁止としていたが、結果としてプラセボ群で 96 例、本薬群で 67 例において、プロトコルを逸脱して長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体が併用されており、本薬群における併用期間（中央値（範囲））は、一硝酸イソソルビドの経口剤で 109.0 (1～1518) 日 (25 例)、ニトログリセリンの注射剤で 3.0 (1～19) 日 (17 例)、貼付剤で 13.0 (1～790) 日 (8 例)、二硝酸イソソルビドの経口剤で 36.0 (1～302) 日 (8 例) 等であった。試験 16493 における長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 64 のとおりであり、これらの被験者集団における症候性低血圧/失神やその他の有害事象の発現割合に本薬群とプラセボ群で違いはなく、また、長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体を併用していた集団と併用していない集団との比較においても、明らかな違いは認められなかった。

表 64 長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体の併用の有無別の有害事象の発現状況
(試験 16493、安全性解析対象集団)

	あり		なし	
	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (67 例)	プラセボ群 (2419 例)	本薬群 (2452 例)
有害事象	93.8 (90)	95.5 (64)	80.4 (1946)	80.1 (1963)
治験薬に関連する有害事象	14.6 (14)	11.9 (8)	11.6 (280)	14.6 (359)
重篤な有害事象	53.1 (51)	55.2 (37)	34.1 (825)	32.2 (789)
減量に至った有害事象、 投与中断に至った有害事象	26.0 (25)	31.3 (21)	24.0 (581)	25.8 (632)
投与中止に至った有害事象	6.3 (6)	9.0 (6)	6.3 (152)	6.6 (161)
症候性低血圧/失神	17.7 (17)	16.4 (11)	10.3 (250)	12.3 (301)
症候性低血圧	14.6 (14)	10.4 (7)	7.6 (184)	9.1 (222)
失神	5.2 (5)	6.0 (4)	3.4 (82)	4.0 (97)

発現割合% (発現例数)

本邦における心不全レジストリ (JCARE-CARD) では硝酸薬の使用割合は約 23%と報告されており (J Cardiol 2013; 62: 95-101)、虚血性心疾患を基礎疾患とする慢性心不全患者において、狭心症を合併した際に一時的又は一定の期間硝酸薬及び NO 供与体の投与が必要となる場合が想定され、本薬と硝酸薬及び NO 供与体の併用投与の選択肢を提供することは重要であると考ええる。

以上より、本薬と硝酸薬又は NO 供与体はいずれも血圧低下作用を有しており、硝酸薬との併用時には症候性低血圧が発現するおそれがある旨、及び本薬と長時間作用型硝酸薬の併用経験は限られている旨を適切に注意喚起する必要があるが、現時点で本薬と硝酸薬又は NO 供与体の併用による重篤なリスクは認められていないことから、併用禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。短時間作用型硝酸薬について、試験 17115 及び試験 17849 における併用による血圧低下の程度は必ずしも大きくなく、試験 16493 における併用例で安全性上特段の懸念は示

されていない。長時間作用型硝酸薬について、試験 18582 において、併用による血圧低下の程度は必ずしも大きくないこと、SBP が 90 mmHg を下回る症候性の血圧低下又は低血圧の症状は認められなかったこと等を踏まえると、検討された範囲で本薬との併用時に忍容性に明らかな問題は認められていないと判断する。加えて、試験 16493 において本薬と長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体を併用したときの安全性に特段の懸念は示唆されていないこと、及び慢性心不全患者において併存疾患の治療のために硝酸薬が使用されている実態があることも踏まえると、現時点で長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体を併用禁忌とはしないことが妥当と判断する。ただし、作用機序の観点からは血圧低下作用の増強が想定されること、慢性心不全患者に本薬と長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体を長期間併用した経験は限られていること等から、硝酸薬との併用については併用注意とした上で、併用の必要性を慎重に判断し、併用期間中は「7.R.3.2 低血圧に関する事象について」の項で検討したとおり血圧及び患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与する旨注意喚起する必要があると判断する。また、製造販売後に本薬と硝酸薬又は NO 供与体併用時の安全性について情報収集する必要がある。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.5.2 PDE5 阻害薬との併用について

機構は、既承認の sGC 刺激薬であるリオシグアトでは、PDE5 阻害薬（シルデナフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）が併用禁忌とされていることを踏まえ、本薬と PDE5 阻害薬との併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした、本薬と PDE5 阻害薬であるシルデナフィルとの薬物相互作用試験である試験 17743（「6.2.4.8 シルデナフィルとの薬物相互作用試験」の項参照）において、本薬 10 mg を反復投与した定常状態でシルデナフィルを 25、50 及び 100 mg をそれぞれ単回併用投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は－15.8～－9.5 mmHg、シルデナフィル単独投与時の SBP の最大低下量は－11.0～－10.2 mmHg であり、群間差（最小二乗平均 [90%CI]）はそれぞれ－4.8021 [－8.0878, －1.5164]、－0.5991 [－3.3596, 2.1614] 及び－5.3642 [－9.3076, －1.4209] mmHg で、本薬併用によりシルデナフィル単独投与時を上回る血圧低下が認められた。また、有害事象は、本薬とシルデナフィル併用投与時で 100%（16/16 例）、シルデナフィル単独投与時で 43.8%（7/16 例）に認められ、重篤な有害事象の発現は認められなかった。本薬とシルデナフィル併用投与時に、頭痛や頭部不快感の発現割合が高かったが、重症度は概ね軽度であった。SBP の低下に伴う有害事象が本薬とシルデナフィル 25 mg 併用投与時の 2 例に認められ、1 例は失神（発現時の血圧：87/60 mmHg）、もう 1 例は頭痛（発現時の血圧：85/46 mmHg）であり、いずれも治験薬との関連はありと判断された。試験 16493 では PDE5 阻害薬を併用禁止としていたが、結果として、プラセボ群の 6 例及び本薬群の 2 例において、プロトコルを逸脱して PDE5 阻害薬が併用されており、本薬群の 2 例（1 例はシルデナフィル 50 mg/日を 81 日間、もう 1 例はシルデナフィル 25 mg/日を 63 日間）において、PDE5 阻害薬を併用していた期間中に症候性低血圧又は失神の発現は認められなかった。なお、DPC データ¹⁴⁾の調査結果に基づき、本邦における心不全患者での PDE5 阻害薬の使用実態を確認した結果、肺動脈性肺高血圧症又は前立腺肥大症に伴う排尿障害のいずれかに対して、タダラフィル及びシルデナフィルを使用した患者の割合は 0.07%～0.26%であった。

¹⁴⁾ 急性期入院医療を対象とした診療報酬の包括評価制度。対象期間：2019 年 1 月～12 月（データ最終更新日：2020 年 7 月 28 日）、対象施設：399 施設（対象期間のうち、すべての期間でデータ提供があった施設）、対象疾患（ICD-10）：I50 心不全、対象疾患該当患者数：898319 名。

以上より、本薬と PDE5 阻害薬はいずれも血圧低下作用を有し、PDE5 阻害薬との併用時には血圧低下作用が増強するおそれがあることを注意喚起する必要があるが、現時点で本薬と PDE5 阻害薬の併用による重篤なリスクは認められていないことから、PDE5 阻害薬を併用禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。試験 17743 において認められた、併用による血圧低下の程度は、長時間作用型硝酸薬との併用時と同程度であり、異なる試験間の比較に限界はあるものの、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられること（「7.R.3.5.1 硝酸薬及び NO 供与体との併用について」の項参照）、及び試験 16493 で検討された範囲で PDE5 阻害薬併用時の忍容性に明らかな問題は認められていないことから、現時点で併用禁忌とする必要はないと判断する。しかしながら、作用機序の観点からは血圧低下作用の増強が想定されること、試験 16493 における本薬と PDE5 阻害薬を併用した経験は極めて限られていること、慢性心不全患者において PDE5 阻害薬の併用が必要となる特段の状況が想定しにくいこと等から、本薬と PDE5 阻害薬との併用については、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ投与する旨注意喚起することが妥当と判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果及び対象患者について

申請者は、本薬の効能・効果及び対象患者について、以下のように説明した。心不全に対する標準治療を受けている LVEF 45%未満の慢性心不全患者を対象とした試験 16493 において、本薬の有効性及び安全性が示された。本申請において、LVEF の保たれた慢性心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討したデータは得られていないことから、本薬の投与対象は、試験 16493 と同様の慢性心不全患者とすることが適切と考える。以上より、本薬の申請効能・効果は「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とした上で、その中で推奨できる投与対象を明確にするため、効能・効果に関連する注意において、臨床試験に組み入れられた患者の背景（左室駆出率）を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨注意喚起することとした。

機構は、LVEF の保たれた慢性心不全患者に対する本薬の投与について、LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象とした本薬の臨床試験成績を踏まえた注意喚起や情報提供を行う必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第 IIb 相試験である試験 19334 では、24 週間の本薬投与期間及び 4 週間の安全性フォローアップ期間が設定され、全死亡が、プラセボ群で 2.7%（7/262 例）、本薬 10 mg 群で 5.7%（15/263 例）、本薬 15 mg 群で 3.8%（10/264 例）に認められた。全死亡は本薬群でプラセボ群と比較して多く認められたが、用量依存性は認められなかった。LVEF の保たれた慢性心不全患者は、死亡リスクに影響を及ぼす多くの併存疾患を有する多様な集団であることが知られており、レジストリデータでは、LVEF の保たれた慢性心不全患者における死亡の危険因子として、「高齢、NYHA 心機能分類 III/IV 度、大動脈狭窄、末梢動脈疾患、心房細動、慢性腎臓病」が報告されている（Eur J Heart Fail 2017; 19: 1574-85）。試験 19334 におけるほとんどの死亡症例は、これらの危険因子を 1 つ以上有していたが、疾患特性及び併存疾患の割合等を含む被験者背景に投与群間で大きな違いはなかった。試験 19334 の試験期間は短く、また少数例での検討であったことから、LVEF の保たれた慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性を検討する上で利用可能な情報は現時点で限られており、個々の死亡例の包括的評価、及び現時点の本薬に関する知見からは、本薬と LVEF の保たれた慢性心不全患者の死亡リスク上昇との因果関係は確認できない。推奨さ

れる本薬の投与対象は LVEF の低下した慢性心不全であることも踏まえると、LVEF に基づく更なる注意喚起や試験 19334 の成績についての情報提供は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本申請で本薬の有効性及び安全性の主たる根拠とされた試験 16493 において、慢性心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者において本薬の上乗せ投与による有効性が示され、安全性についても臨床的に許容可能と判断した（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。LVEF の保たれた慢性心不全患者に対する本薬の投与に関しては、本薬の有用性が適切に評価可能な規模の検証的試験が実施されていないことから、本薬の有効性及び安全性は不明と言わざるを得ない。以上より、現時点で本薬の投与対象として推奨できる集団を明確にするため、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のようにした上で、LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象とした試験 19334 の結果については、医療従事者向け資料で情報提供することが適切と判断する。本薬の適切な投与対象、効能・効果、効能・効果に関連する注意等の具体的な記載内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[効能又は効果に関連する注意]

- ・ 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。心不全の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（試験 15371）において、本薬群として 4 つの用法・用量（本薬 1.25、2.5、5 及び 10 mg 群）を設定して薬力学的作用及び安全性等を検討した。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群については、最小有効用量と推測され健康成人において血圧低下が認められなかった 2.5 mg を開始用量とし、2 週間間隔で SBP 及び臨床症状に基づき目標用量まで漸増することとした。その結果、心不全の重症度を示すバイオマーカーとして臨床使用されている NT-proBNP の変化量（対数変換値）について用量依存的な低下傾向が示され、本薬 10 mg 群での低下が最も大きかった（表 37）。また、探索的評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の複合イベントを発現した被験者割合についても同様の傾向が認められた（表 38）。安全性について、低血圧の疑いのある事象¹⁵⁾の発現割合は、プラセボ群及び本薬 10 mg 群以外の本薬群で 4.4%～6.7%であったのに対し、本薬 10 mg 群で 15.4%であり、失神（MedDRA PT）の発現割合は、プラセボ群及び本薬 10 mg 群以外の本薬群では 0%～2.2%であったのに対し、本薬 10 mg 群で 4.4%（4/91 例）と、いずれも本薬 10 mg 群での発現割合が高かったが、治験薬との因果関係、重症度及び転帰等を踏まえると、本薬 10 mg 群にお

¹⁵⁾ MedDRA の下位語：症候性低血圧、低血圧エピソード、低血圧、起立性低血圧、非症候性低血圧

る忍容性は良好であり、本薬 10 mg 群の 71.8%の被験者が投与 12 週間後までに目標用量まで増量可能であった。これらの結果に基づき、試験 16493 における本薬の用法・用量として、開始用量を本薬 2.5 mg とし、10 mg を目標用量として 2 週間間隔で段階的に増量し、治験薬の服用前の座位 SBP の平均値及び低血圧症状の有無に基づき用量調節を行うこととした（表 45）。

なお、試験 15371 に日本が参加するにあたり、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験において、日本人では外国人と比較して本薬の曝露量が高かったが、日本人を含む健康成人で良好な忍容性が認められた本薬 10 mg の 1/8～1/4 量から開始し、SBP や臨床症状を踏まえて用量漸増する計画としたこと等から、安全性の観点から試験 15371 で日本人にも外国人と同一の用法・用量を適用することは可能と判断した。その結果、日本人集団では、NT-proBNP の変化量（対数変換値）について明確な用量反応性は認められなかったが、各投与群の症例数が限られており結果の解釈は困難である。しかしながら、安全性について、本薬群における有害事象の発現割合にプラセボ群と大きな違いはなく、本薬 10 mg 群で投与 12 週間後までに目標用量に増量可能であった被験者割合は 62.5%と全体集団と同程度であったことから、試験 16493 における日本人の用法・用量として、外国人と同様の用法・用量を設定することは可能と判断した。

試験 16493 の結果、目標用量である 10 mg まで増量した本薬群の被験者の割合は 81.9%、投与 8 週間後までに 10 mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、61.6%であった。日本人集団においても、目標用量である 10 mg まで増量した被験者の割合（83.9%）及び投与 8 週間後までに 10 mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合（63.4%）は全体集団と同様であった。また、本薬の漸増投与及び長期間における用量維持期を通じて忍容性は良好であった（「7.R.3 安全性について」の項参照）。以上より、試験 16493 において、本薬 10 mg を目標として被験者ごとの血圧、忍容性に応じた維持用量が決定された上で、本薬の有効性及び安全性が示されており、日本人集団においても、全体集団と同様の用量分布、有効性及び安全性が確認されたことから、開始用量、目標用量、増量幅及び漸増間隔を試験 16493 と同一とした申請用法・用量は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。用量設定試験である試験 15371 の結果に基づいて設定された本薬の開始用量、目標用量及び目標用量までの漸増方法で実施された試験 16493 において、SBP 等に基づいて漸増した目標用量が 6 割以上の被験者で継続され、本薬の有効性及び安全性が示された（「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。「6.R.2 PK の国内外差について」の項で検討したとおり、本薬の PK に国内外差が示唆されており、また、試験 15371 において日本人集団における至適用量が示されたとはいえないものの、試験 16493 の日本人集団において全体集団と同程度の被験者が目標用量に増量でき、認められた有効性及び安全性の結果を踏まえると（「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、日本人においても申請者が提案する本薬の開始用量、目標用量、並びに目標用量までの漸増方法を設定することは妥当であると判断する。ただし、試験 16493 では SBP 等の患者の状態に応じて漸増可否及び用量調節を実施していたことから、SBP 等の患者の状態に応じて漸増可否及び用量調節を行う旨を添付文書に記載する必要がある。「6.R.1 食事の影響について」の項、及び本項における検討結果を踏まえ、用法・用量は以下のようにした上で、用法・用量に関連する注意において臨床試験で用いられた用量調節基準について情報提供することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人にはベルイシグアトとして、1回 2.5 mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5 mg 及び 10 mg に段階的に増量する。なお、血圧、患者の状態に応じて適宜減量する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の作用機序及び試験 16493 における症候性低血圧の発現状況を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）において「症候性低血圧」を安全性検討事項とし、本薬の製造販売後においては実臨床下における症候性低血圧を含む低血圧関連事象の発現状況及び患者背景要因等を確認する製造販売後調査を実施する。

機構は、以下のように考える。本薬の使用実態下における低血圧関連事象の発現状況等を確認する製造販売後調査を実施するとの申請者の方針は妥当と判断する。また、NYHA心機能分類Ⅲ度以上の心不全患者、肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者に投与したときの安全性、並びに長時間作用型硝酸薬及びNO供与体との併用投与時の安全性に関する情報は限られていること等から、実施予定の製造販売後調査では、これらの患者集団における安全性に関する情報等も収集する必要がある。以上を踏まえて、本調査の目的、調査症例数及び観察期間について検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は sGC 刺激薬であり、慢性心不全に対する新たな作用機序の治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和3年2月3日

申請品目

[販 売 名] ベリキューボ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ベルイシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和2年6月5日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

LVEFの低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(試験16493)における有効性について、専門委員より、主要評価項目の複合イベントの本薬群のプラセボ群に対するハザード比の95%CIの下限(0.82)が、計画時点で想定していたハザード比の点推定値(0.8)を上回っており、想定通りの頑健な有効性が示されたとは考えにくい旨の意見が出された。しかしながら、主要評価項目についてプラセボ群と比較して本薬群で有意な発現抑制効果が認められ、その結果に臨床的意義があると考えられること(審査報告(1)「7.R.2.1 有効性の評価結果について」の項参照)、臨床的に重要と考えられる心血管死及び全死亡のイベントいずれについても、本薬群でプラセボ群と比較して発現リスクが低い傾向が示されたこと等(審査報告(1)表47)、主要評価項目以外で示された有効性も含め総合的にLVEFの低下した慢性心不全患者において、本薬により臨床的意義のある有効性が得られることは示されているとの機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

試験16493の日本人集団において、「心血管死」の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったことについて、専門委員より、主要評価項目の複合イベントの各構成要素の発現状況の一貫性を十分に検討可能な例数ではないことに留意する必要があるものの、日本人集団における心血管死の内訳(審査報告(1)表54)において、本薬群でプラセボ群と比較して原因不明の死亡が多く認められており、この中に本薬の影響による突然死が含まれる可能性が懸念されることから、以下の点についても考察した上で、少なくとも本薬が心血管死を増加させないことを説明できる必要があるとの意見が出された。

- ・ 日本人の心血管死発現例の症例経過を踏まえた、本薬投与との因果関係
- ・ 本薬が血管拡張作用を有するにも関わらず血圧低下の程度が小さいことの機序に代償性の交感神経の活性化が関与しているのであれば、それに伴う催不整脈作用により突然死が生じる可能性
- ・ 日本人集団で全体集団と比較して、ICDの植込み率が低いこと及びβ遮断薬の用量が低いこと等の患者背景の違いが、日本人集団での突然死の群間差に影響した可能性

機構は、申請者に本薬による心血管死に関する説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

本薬の催不整脈リスクについて、安全性薬理試験において、hERG 電流阻害の IC₅₀ はヒトに本薬を臨床最大用量投与したときの血中濃度（非結合形）の 553 倍であったこと、また、*in vivo* では、本薬を臨床最大用量投与したときの血中濃度（非結合形）の約 26 倍に相当する用量まで心電図異常は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時の催不整脈作用は懸念されない。また、健康被験者、安定冠動脈疾患患者及び LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした臨床試験において、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長又は本薬に起因する心室再分極への有害な影響は認められなかった。試験 15371 及び試験 16493 における心室性頻脈及び心室細動の発現状況は表 65 のとおりであり、心室性不整脈に関連する有害事象の発現が本薬群で多く発現する傾向は認められず、本薬に催不整脈作用は示唆されていないと考える。

表 65 試験 15371 及び試験 16493 における心室性頻脈及び心室細動の発現状況

	試験 15371					試験 16493	
	プラセボ群 (92 例)	本薬 1.25 mg 群 (91 例)	本薬 2.5 mg 群 (90 例)	本薬 5 mg 群 (91 例)	本薬 10 mg 群 (91 例)	プラセボ群 (2515 例)	本薬 10 mg 群 (2519 例)
心室性頻脈	2.2 (2)	3.3 (3)	0 (0)	2.2 (2)	2.2 (2)	2.4 (60)	1.7 (42)
心室細動	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0.5 (12)	0.5 (13)

発現割合%（発現例数）

試験 16493 の日本人集団における心血管死発現例 39 例（プラセボ群 11 例、本薬群 28 例）のうち、時間経過の観点から治験薬との関連性が否定できないと考えられる治験薬投与終了後 14 日以内に発現した心血管死 13 例（プラセボ群 4 例、本薬群 9 例）について、症例毎の詳細な経過を検討した。心血管死の発現時期は、プラセボ群で投与 18～693 日後、本薬群で投与 65～749 日後であり、投与群間に偏りは認められなかった。また、本薬群で認められた心血管死の内訳（MedDRA PT）は、心不全 4 例、肺炎¹⁶⁾、急性心不全、うっ血性心筋症、心室性頻脈、死亡各 1 例であり、症例経過の詳細が不明であった急性心不全及び死亡を除く 7 例については、治験担当医師により本薬との関連なしと判断された。このうち、本薬群の心室性頻脈は「突然死」、プラセボ群のうっ血性心不全、本薬群の急性心不全、うっ血性心筋症及び死亡は「原因不明の死亡」に分類され、いずれも突然死である可能性は否定できないが、どの症例においても心室頻拍及び心室細動の既往や試験期間中の発現は報告されておらず、また本薬群の 4 例については、試験期間中の血圧、心拍数、β 遮断薬の推移とイベント発現との関連性並びに QTcF 間隔の延長は認められなかった。

試験 16493 の全体集団及び日本人集団における ICD の使用の有無別の主要複合エンドポイント及びその構成要素の発現状況は表 66 のとおりであった。全体集団において、ICD の使用なしの集団では、心血管死のうち突然死及び原因不明の死亡の発現割合は投与群間で同程度であった。日本人集団では、ICD の使用なしの集団の本薬群で原因不明の死亡が 9 例発現しており、プラセボ群及び ICD の使用ありの集団と比較して数値的に大きかったものの、このうち 6 例は治験薬投与終了 15 日後以降に発現しており、本薬投与との関連性は低いと考えられ、また治験薬投与終了後 14 日以内に死亡した症例では試験期間中に心室頻拍及び心室細動の発現は認められなかった。なお、ICD 作動による介入の有無については情報が収集されていなかった。

¹⁶⁾ 第 720 日に入院し、胸部 X 線検査で肺うっ血、胸水及び肺炎の存在を示す所見が認められ、心不全、肺炎と診断され、両疾患の治療が継続されたが、第 743 日に死亡した。治験担当医師は最終死因を肺炎と診断したが、臨床イベント判定委員会において心血管死（心不全）と判定された。

表 66 ICD 使用の有無別の主要複合エンドポイント及びその構成要素の発現状況
(試験 16493、ITT 集団)

全体集団			プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
ICD 使用	あり	主要複合エンドポイント	46.7 (328/703)	40.8 (284/696)	0.85 [0.72, 0.99]
		心血管死 ^c	23.2 (163/703)	16.7 (116/696)	0.69 [0.55, 0.88]
		心不全	13.8 (97/703)	8.8 (61/696)	—
		突然死	4.1 (29/703)	2.3 (16/696)	—
		原因不明	3.7 (26/703)	4.5 (31/696)	—
		心不全入院	37.1 (261/703)	36.1 (251/696)	0.94 [0.79, 1.12]
	なし	主要複合エンドポイント	35.4 (643/1816)	33.4 (610/1825)	0.92 [0.82, 1.03]
		心血管死 ^c	15.3 (277/1816)	16.2 (295/1825)	1.06 [0.90, 1.24]
		心不全	5.1 (93/1816)	5.5 (101/1825)	—
		突然死	4.6 (84/1816)	5.0 (91/1825)	—
		原因不明	4.1 (75/1816)	4.4 (81/1825)	—
		心不全入院	26.7 (485/1816)	23.9 (437/1825)	0.87 [0.77, 1.00]
日本人集団			プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^b [95%CI]
ICD 使用	あり	主要複合エンドポイント	37.5 (9/24)	31.0 (9/29)	0.76 [0.30, 1.91]
		心血管死 ^c	8.3 (2/24)	13.8 (4/29)	1.10 [0.19, 6.31]
		心不全	4.2 (1/24)	10.3 (3/29)	—
		突然死	4.2 (1/24)	3.4 (1/29)	—
		心不全入院	33.3 (8/24)	27.6 (8/29)	0.77 [0.29, 2.06]
	なし	主要複合エンドポイント	29.9 (40/134)	30.3 (40/132)	0.97 [0.63, 1.50]
		心血管死 ^c	6.7 (9/134)	14.4 (19/132)	2.18 [0.99, 4.82]
		心不全	4.5 (6/134)	7.6 (10/132)	—
		突然死	0.7 (1/134)	0 (0/132)	—
		原因不明	0.7 (1/134)	6.8 (9/132)	—
		心不全入院	26.9 (36/134)	22.7 (30/132)	0.82 [0.50, 1.33]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出せず

a: 無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

b: 無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

c: 心血管死のうち、心不全、突然死、原因不明の死亡の内訳を記載した。

試験 16493 の β 遮断薬併用例において、国内外で使用可能な β 遮断薬の種類並びに ESC ガイドライン 2016 及び国内ガイドラインで推奨されている目標用量には国内外差が存在することが知られている。このため、国内外の心不全のガイドラインで推奨されている薬剤の目標用量に対する使用割合 (%目標用量) を指標に β 遮断薬の使用状況を確認した結果¹⁷⁾、表 67 のとおりであり、%目標用量の分布に国内外差はなかった。β 遮断薬の%目標用量別の主要複合エンドポイント及びその構成要素の発現状況を確認した結果は表 68 のとおりであり、β 遮断薬の使用なしの部分集団で、主要複合エンドポイント及び心血管死の本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を上回ったが、いずれも 95%CI が 1 をまたいでいた。また、β 遮断薬の使用なし及び%目標用量が 0%超 25%以下の部分集団では、%目標用量が高い部分集団と比較してプラセボ群におけるイベント発現割合が高く、当該部分集団でベースライン時の NT-proBNP 値 (中央値) が高い傾向が認められ、%目標用量が低値の集団では心不全の重症度が高く治療抵抗性を示す患者が多く含まれた可能性が示唆された。

¹⁷⁾ 全体集団については ESC ガイドライン 2016 で推奨されている β 遮断薬 (ビソプロロール、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール、メトプロロール酢酸塩、Nebivolol、Nebivolol hydrochloride) 及び目標用量、日本人集団については国内ガイドラインで推奨されている β 遮断薬 (ビソプロロール、ビソプロロールフマル酸塩、カルベジロール) 及び目標用量を対象とした。また、ベースライン時に β 遮断薬を 2 剤使用している患者及び同一薬剤で薬剤名/単位等の標記が異なっている場合、明らかに同じと考えられるもの以外については解析から除外した。なお、%目標用量が 100%超の集団については、少数例であったこと、目標用量を超えた投与の目的が明らかでないことから、結果の解釈は困難であると判断し、評価の対象から除外した。

表 67 β 遮断薬併用例における%目標用量の分布（試験 16493、ITT 集団）

β 遮断薬の%目標用量	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (1929 例)	本薬群 (1924 例)	プラセボ群 (141 例)	本薬群 (148 例)
0%超 25%以下	48.2 (929)	48.0 (923)	48.9 (69)	44.6 (66)
25%超 50%以下	30.8 (594)	32.0 (616)	27.7 (39)	35.1 (52)
50%超 100%以下	19.5 (377)	18.4 (354)	20.6 (29)	19.6 (29)
100%超	1.5 (29)	1.6 (31)	2.8 (4)	0.7 (1)

使用割合%（使用例数）

表 68 β 遮断薬の%目標用量別の主要複合エンドポイント及びその構成要素の発現状況
(試験 16493、ITT 集団)

全体集団		プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^a [95%CI]
0% (使用なし)	主要複合エンドポイント	41.8 (74/177)	44.2 (76/172)	1.07 [0.77, 1.48]
	心血管死 ^c	21.5 (38/177)	27.9 (48/172)	1.42 [0.92, 2.19]
	心不全	11.3 (20/177)	14.0 (24/172)	—
	突然死	5.1 (9/177)	7.0 (12/172)	—
	原因不明	3.4 (6/177)	5.2 (9/172)	—
	心不全入院	32.8 (58/177)	31.4 (54/172)	0.93 [0.63, 1.36]
0%超 25%以下	主要複合エンドポイント	42.0 (390/929)	41.0 (378/923)	0.97 [0.84, 1.12]
	心血管死 ^c	20.1 (187/929)	20.3 (187/923)	0.99 [0.81, 1.22]
	心不全	9.1 (85/929)	8.8 (81/923)	—
	突然死	5.0 (46/929)	4.8 (44/923)	—
	原因不明	4.2 (39/929)	5.3 (49/923)	—
	心不全入院	32.5 (302/929)	31.0 (286/923)	0.95 [0.81, 1.12]
25%超 50%以下	主要複合エンドポイント	36.0 (214/594)	29.2 (180/616)	0.78 [0.64, 0.95]
	心血管死 ^c	14.8 (88/594)	11.2 (69/616)	0.76 [0.55, 1.04]
	心不全	5.9 (35/594)	3.9 (24/616)	—
	突然死	4.7 (28/594)	3.6 (22/616)	—
	原因不明	3.2 (19/594)	3.2 (20/616)	—
	心不全入院	27.4 (163/594)	23.4 (144/616)	0.81 [0.65, 1.02]
50%超 100%以下	主要複合エンドポイント	38.7 (146/377)	28.0 (99/354)	0.64 [0.50, 0.83]
	心血管死 ^c	17.5 (66/377)	11.0 (39/354)	0.58 [0.39, 0.87]
	心不全	6.1 (23/377)	3.4 (12/354)	—
	突然死	4.8 (18/377)	1.7 (6/354)	—
	原因不明	5.6 (21/377)	4.8 (17/354)	—
	心不全入院	29.2 (110/377)	22.6 (80/354)	0.69 [0.51, 0.92]
日本人集団		プラセボ群	本薬群	ハザード比 ^b [95%CI]
0% (使用なし)	主要複合エンドポイント	33.3 (4/12)	42.9 (3/7)	1.71 [0.38, 7.73]
	心血管死 ^c	16.7 (2/12)	42.9 (3/7)	3.72 [0.61, 22.74]
	心不全	8.3 (1/12)	28.6 (2/7)	—
	原因不明	0 (0/12)	14.3 (1/7)	—
	心不全入院	25.0 (3/12)	14.3 (1/7)	0.66 [0.07, 6.31]
0%超 25%以下	主要複合エンドポイント	36.2 (25/69)	34.8 (23/66)	0.96 [0.54, 1.68]
	心血管死 ^c	10.1 (7/69)	18.2 (12/66)	1.91 [0.75, 4.84]
	心不全	5.8 (4/69)	12.1 (8/66)	—
	原因不明	1.4 (1/69)	4.5 (3/66)	—
	心不全入院	30.4 (21/69)	27.3 (18/66)	0.89 [0.48, 1.68]
25%超 50%以下	主要複合エンドポイント	20.5 (8/39)	26.9 (14/52)	1.34 [0.56, 3.20]
	心血管死 ^c	2.6 (1/39)	5.8 (3/52)	2.24 [0.23, 21.57]
	心不全	2.6 (1/39)	1.9 (1/52)	—
	原因不明	0 (0/39)	3.8 (2/52)	—
	心不全入院	20.5 (8/39)	23.1 (12/52)	1.15 [0.47, 2.82]
50%超 100%以下	主要複合エンドポイント	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	0.87 [0.32, 2.33]
	心血管死 ^c	3.4 (1/29)	13.8 (4/29)	3.64 [0.40, 32.73]
	心不全	3.4 (1/29)	6.9 (2/29)	—
	原因不明	0 (0/29)	6.9 (2/29)	—
	心不全入院	27.6 (8/29)	24.1 (7/29)	0.76 [0.27, 2.11]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—: 算出せず

a: 無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

b: 無作為割付け時の層別因子を含めない Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

c: 心血管死のうち、心不全、突然死、原因不明の死亡の内訳を記載した

以上より、ICD の使用の有無が突然死及び原因不明の死亡に影響した可能性は低く、β 遮断薬の%目標用量が低い集団で本薬の有効性が減弱する傾向が認められたものの、各地域で推奨される%目標用量

の分布は国内外で同様であり、ICD 植込み率及び β 遮断薬の用量分布の国内外差が日本人集団における突然死の増加につながっている可能性は低いと考える。

以上の議論を踏まえ、日本人患者において少なくとも本薬が催不整脈作用を介して突然死を増加させる可能性は低いと考えられること、主要評価項目とした複合イベントについて全体集団との一貫性が示されていること等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できるとする機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

なお、機構は、適合性書面調査の結果、試験 16493 において根拠資料の不備が認められた海外の治験実施医療機関 1 施設から得られたデータを除いた感度分析の結果を提示するよう申請者に求め（「3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照）、ITT 集団における結果（審査報告（1）表 47）と明らかに異なるものではないことを確認し（表 69）、試験 16493 の ITT 集団を対象に本薬の有効性を評価することに大きな問題はないと判断した。

表 69 有効性の各イベントの発現状況
(試験 16493、根拠資料の不備が認められた 1 施設のデータを除く集団)

	プラセボ群 (2520 例)	本薬群 (2522 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死又は心不全による入院（初回）	38.5 (970)	35.6 (897)	0.90 [0.82, 0.99]
心血管死	17.5 (440)	16.4 (414)	0.93 [0.81, 1.06]
心不全による入院（初回）	29.6 (745)	27.4 (691)	0.90 [0.82, 1.00]
全死亡	21.2 (533)	20.3 (512)	0.95 [0.84, 1.07]

発現割合%（発現例数）

a：無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

1.2 安全性について

1.2.1 低血圧に関する有害事象について

試験 16493 における低血圧及び失神の発現状況について、期待される有効性を踏まえれば臨床的に許容可能であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、低血圧リスクの要因を有する患者に本薬を投与する際には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること、血圧を定期的に観察し、血圧等患者の状態に応じて用量調節を行うこと、血圧低下等が発現した場合の対応等について注意喚起するとともに、低血圧に関する有害事象の発現状況等については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

1.2.2 その他の有害事象について

試験 16493 における貧血に関連する有害事象、消化管障害に関連する有害事象及び頭痛の発現状況について、期待される有効性を踏まえれば臨床的に許容可能であり、現時点では添付文書のその他の副作用の項において発現状況を情報提供することが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2.3 腎機能障害患者への投与について

試験 16493 における eGFR 別の有害事象の発現状況を踏まえ、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 以上の腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起は不要であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の患者については、本薬の薬物動態特性、本薬の用法・用量、本薬の忍容性が確認された用量範囲等を踏まえると、投与対象から除外する必要はないとの機構

の判断、添付文書では腎機能障害により本薬の曝露量が増加するおそれがある旨、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満又は透析中の患者における投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起し、製造販売後に本薬が投与された腎機能障害患者における安全性を情報収集する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

1.2.4 肝機能障害患者への投与について

試験 16493 における肝機能別の有害事象の発現状況を踏まえ、軽度及び中等度の肝機能障害患者における用量調節及び注意喚起は不要であるとの機構の判断、重度の肝機能障害患者については、本薬の薬物動態特性、本薬の用法・用量、本薬の忍容性が確認された用量範囲等を踏まえ、投与対象から除外せず、添付文書では重度肝機能障害患者における投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起し、製造販売後に本薬が投与された肝機能障害患者における安全性を情報収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2.5 併用薬について

硝酸薬及び NO 供与体との併用並びに PDE5 阻害薬との併用について、作用機序の観点から血圧低下作用の増強が想定されること、これらの薬剤との併用経験が限られていること等から、添付文書において併用注意とした上で、製造販売後にこれらの薬剤との併用時の安全性について情報収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 効能・効果及び対象患者について

LVEF の低下した慢性心不全患者に RAAS 阻害薬や β 遮断薬を主とした標準治療を実施した上で、さらに上乗せ投与する新たな作用機序を有する治療選択肢として、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

LVEF の保たれた慢性心不全患者に対する本薬の投与に関しては、国際共同第Ⅱ相試験（試験 19334）において、本薬群でプラセボ群と比較して全死亡の発現割合が高い結果が認められたことから（審査報告（1）「7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）、当該患者における本薬の有効性及び安全性は不明と言わざるを得ず、現時点で本薬の投与対象として推奨できる集団を明確にするため、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のとおりとした上で、LVEF の保たれた慢性心不全患者を対象とした試験 19334 の結果については、医療従事者向け資材で情報提供することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

[効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[効能又は効果に関連する注意]

- ・ 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.4 用法・用量について

用量設定試験である試験 15371 の結果に基づいて設定された本薬の開始用量、目標用量、目標用量までの漸増方法及び用量調節基準で実施された試験 16493 における用量分布、有効性及び安全性の結果を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

[用法・用量]

通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5 mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5 mg 及び 10 mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

[用法・用量に関連する注意]

定期的に血圧測定を行い、臨床試験で用いられた以下の基準を参考に本剤の用量を調節すること。

臨床試験で用いられた用量調節基準

収縮期血圧 (mmHg) ・ 低血圧症状	1 回投与量の調節
収縮期血圧が 100 mmHg 以上	・ 2.5 mg 又は 5 mg の場合：1 段階増量する。 ・ 10 mg の場合：用量を維持する。
収縮期血圧が 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満	用量を維持する。
収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状を示さない場合	・ 2.5 mg の場合：投与を中断する。 ・ 5 mg 又は 10 mg の場合：1 段階減量する。
収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状がある場合	投与を中断する。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 70 に示す安全性検討事項を設定すること、表 71 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 72 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 低血圧	・ 硝酸剤又は NO 供与体との併用 ・ PDE5 阻害剤との併用	・ 腎機能障害患者への投与時の安全性 ・ 肝機能障害患者への投与時の安全性 ・ 血圧が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 71 医薬品リスク管理計画（案）における
追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって）の作成・配布 ・患者向け資材（ベリキューボ錠を服用される方へ）の作成・配布

表 72 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された慢性心不全患者
観察期間	2年間
予定症例数	安全性解析対象として 600 例
主な調査項目	低血圧の発現状況、患者背景（NYHA 心機能分類、腎機能、肝機能、血圧等）、慢性心不全に対する薬剤の使用状況、心不全イベント（心血管死、心不全による入院等）等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	1	表 10 単回投与毒性試験 b: <u>ポリソルベート</u> 400	表 10 単回投与毒性試験 b: <u>ポリエチレングリコール</u> 400
49	8～12	死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で <u>2.7%</u> （5/262 例：視床出血、喉頭蓋炎、急性呼吸不全・肺塞栓症、食道静脈瘤、低血圧、各 1 例）、本薬 10 mg 群で <u>5.7%</u> （11/263 例：急性肝不全、肺水腫、視床出血、心血管障害、心不全、肺炎、突然死、肺敗血症、細菌性肺炎・急性腎障害、死亡、菌血症、各 1 例）、本薬 15 mg 群で <u>3.8%</u> （5/264 例：大動脈瘤・大動脈狭窄、死亡、骨盤腔内腫瘍・低血糖・低ナトリウム血症、敗血症性ショック・肺炎、心突然死、各 1 例）に認められ、	死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群で <u>1.9%</u> （5/262 例：視床出血、喉頭蓋炎、急性呼吸不全・肺塞栓症、食道静脈瘤、低血圧、各 1 例）、本薬 10 mg 群で <u>4.2%</u> （11/262 例：急性肝不全、肺水腫、視床出血、心血管障害、心不全、肺炎、突然死、肺敗血症、細菌性肺炎・急性腎障害、死亡、菌血症、各 1 例）、本薬 15 mg 群で <u>1.9%</u> （5/264 例：大動脈瘤・大動脈狭窄、死亡、骨盤腔内腫瘍・低血糖・低ナトリウム血症、敗血症性ショック・肺炎、心突然死、各 1 例）に認められ、
60	3	表 52 慢性心不全の基礎治療の使用の有無別の主要複合エンドポイントの発現状況（試験 16493、ITT 集団） ・ 3 剤併用なし プラセボ群： <u>42.9</u> (<u>427/995</u>) 本薬群： <u>41.2</u> (<u>431/1046</u>) ハザード比： <u>0.95</u> [<u>0.83, 1.09</u>] ・ ICD 使用なし プラセボ群： 35.4 (<u>644/1821</u>) 本薬群： <u>33.5</u> (<u>613/1830</u>) ハザード比： 0.92 [<u>0.83, 1.03</u>]	表 52 慢性心不全の基礎治療の使用の有無別の主要複合エンドポイントの発現状況（試験 16493、ITT 集団） ・ 3 剤併用なし プラセボ群： <u>43.0</u> (<u>426/990</u>) 本薬群： <u>41.1</u> (<u>428/1041</u>) ハザード比： <u>0.94</u> [<u>0.82, 1.08</u>] ・ ICD 使用なし プラセボ群： 35.4 (<u>643/1816</u>) 本薬群： <u>33.4</u> (<u>610/1825</u>) ハザード比： 0.92 [<u>0.82, 1.03</u>]

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、治験依頼者は CTD 5.3.5.1.5 の治験実施医

療機関 1 施設において、適格性判定に係る資料の改ざん、署名の偽造、ALCOA の不徹底といった根拠資料の不備があったことを把握していたにもかかわらず、当該施設から得られたデータを除いた場合の評価への影響を確認していなかったことが認められた。当該施設で作成された資料の信頼性に影響する可能性があることから、解析結果の頑健性を保証するために、当該施設における診療録の閲覧を行い採用データとの整合性を確認するのみならず、総括報告書に記載された解析結果への影響を確認する等の措置を治験依頼者に講じさせた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[用法・用量]

通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5 mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5 mg 及び 10 mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALBI	Albumin-bilirubin	－
ALCOA	Attributable-Legible-Contemporaneous-Original-Accurate	帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANP	Atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-∞,norm}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した AUC _{0-∞}
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to time t	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC _τ	Area under the concentration-time curve for the actual dosing interval	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain (B-type) natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排泄ポンプ
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,norm}	Maximum plasma concentration divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した C _{max}
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{max}
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度

CNGA2	Cyclic nucleotide-gated channel alpha 2	環状ヌクレオチド感受性チャネル 2
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DEA/NO	Diethylamine/nitric oxide complex	ジエチルアミン/一酸化窒素複合体
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
+dP/dt	First derivative of ventricular Pressure (Left ventricular contractility)	左室圧一次微分値 (左室収縮性)
+dP/dt _{max}		左室圧最大一次微分値
EC ₅₀	Median/half maximum effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC ガイドライン 2016	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200)	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-A	Receptor guanylyl cyclase GC-A	グアニル酸シクラーゼ受容体 A
GC-B	Receptor guanylyl cyclase GC-B	グアニル酸シクラーゼ受容体 B
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₂₀	20% inhibitory concentration	20%阻害濃度
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関する ガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention-to-treat	—
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
KCCQ PLS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Physical limitation score	カンザスシティ心筋症質問票 身体制限スコア
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデ ム質量分析
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma pork kidney cell line	ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細 胞株
L-NAME	NG-nitro-L-arginine methyl ester	NG-ニトロ-L-アルギニンメチル エステル

LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVDP	Left ventricular developed pressure	最大左心室圧
LVEDP	Left ventricular enddiastolic pressure	左室拡張末期圧
MATE	Multidrug and toxic compound	多剤・毒性化合物排出輸送体
MDCK	Madin Darby canine kidney cell line	イヌ腎細胞尿細管上皮細胞由来株
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NEC	Not Elsewhere Classified	ー
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ODQ	1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one	1H-[1,2,4]オキサジアゾロ [4,3-a]キノキサリン-1-オン
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PE	Polyethylene	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPi	Pyrophosphoric acid	ピロリン酸
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PTP	Press through packaging	ー
PTZ	Pentylene-tetrazol	ペンチレンテトラゾール
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
RAS	Renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系

SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SCHH	Sandwich-cultured human hepatocytes	サンドイッチ培養ヒト肝細胞
SD	Sprague-Dawley	—
SDS-PAGE	Poly-Acrylamide Electrophoresis Gel	ポリアクリルアミドゲル電気泳動
Ser	Serine	セリン
sGC	Soluble guanylate/guanylyl cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SNAP	S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamine	S-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシラミン
SNP	Sodium nitroprussid	ニトロプルシドナトリウム
SVO ₂	Oxygen saturation in the coronary sinus	冠静脈洞血酸素飽和度
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRAP-6	Thrombin receptor activator Peptide 6	トロンビン受容体活性化ペプチド 6
TXA ₂	Thromboxane A ₂	トロンボキサン A ₂
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV/VIS	Ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein	血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積
含量違い BE ガイドライン	—	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付 薬食審査発 0319 第 1 号により一部改正）
国内ガイドライン	—	急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会/日本心不全学会）
サクビトリルバルサルタン	—	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
シルデナフィル	—	シルデナフィルクエン酸塩
モキシフロキサシン	—	モキシフロキサシン塩酸塩
ワルファリン	—	ワルファリンカリウム
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、令和 2 年 3

		月 19 日付 薬食審査発 0319 第 1 号により一部改正)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構
本薬	—	ペルイシグアト