2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2

2.7.1.1　背景及び概観 3

2.7.1.1.1　緒言 3

2.7.1.1.2　製剤開発 4

2.7.1.1.2.1　原薬 4

2.7.1.1.2.2　製剤 4

2.7.1.1.2.3　*In-vitro* 生物学的同等性試験 4

2.7.1.1.3　溶出特性 5

2.7.1.1.4　バイオアベイラビリティ 5

2.7.1.1.5　分析法 6

2.7.1.1.5.1　臨床薬理試験における薬物動態試料採取の一般的な実施法 6

2.7.1.1.5.2　ベルイシグアト及び M-1 の生体試料分析法 6

2.7.1.1.5.3　薬物動態の評価 9

2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する試験（試験 15356） 11

2.7.1.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17114） 12

2.7.1.2.3　食後経口投与時における相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16440） 13

2.7.1.2.4　食事の影響及び用量比例性を検討するピボタル試験（試験 18580） 15

2.7.1.2.5　小児用製剤及び粉砕した錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の種類の影響試験（試験 18581） 18

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20

2.7.1.3.1　ベルイシグアトの溶解性、膜透過性、生物薬剤学的分類システム分類 20

2.7.1.3.2　食事の影響 21

2.7.1.3.3　用量比例性の評価 24

2.7.1.3.4　様々なバッチの即放錠を投与したときのベルイシグアト曝露量の比較– 全試験を通した探索的な比較検討結果 25

2.7.1.4　付録 27

参考文献一覧 27

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
$A_{E,ur}$	amount excreted into urine	尿中排泄量
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除したAUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したAUC
BCRP (ABCG2)	breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette subfamily G member 2)	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
BDDCS	biopharmaceutics drug disposition classification system	-
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除したC_{max}
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したC_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
FaSSIF	fasted state simulated intestinal fluid	空腹時人工腸液
FeSSIF	fed state simulated intestinal fluid	摂食時人工腸液
iv	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography - tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma pork kidney cell line	ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限

MDCKII	Madin Darby canine kidney strain II	Madin-Darby イヌ腎細胞
[redacted]	[redacted]	[redacted]
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp (ABCB1)	P-glycoprotein (ATP-binding cassette subfamily B member 1)	P-糖タンパク
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
QC	quality control	品質管理
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
Vz	volume of distribution during terminal phase	終末相における分布容積
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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

ベルイシグアトは、慢性心不全を適応症として開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤である。本項 2.7.1 では、臨床開発に使用されたベルイシグアト錠の *in vitro* 及び *in vivo* の生物薬剤学的特性として、ベルイシグアト即放錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、吸収特性及び吸収に影響を与える可能性のある因子（溶出特性及び食事の影響など）を示す。

臨床試験で使用された製剤については 2.7.1.1.2、臨床試験で使用された製剤の溶出特性に関する成績については 2.7.1.1.3 にそれぞれ示す。本剤の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響並びに用量比例性に関する成績を 2.7.1.1.4 に示す。ヒト生体試料中ベルイシグアトの定量に用いた分析法及び薬物動態の評価に用いた方法を 2.7.1.1.5 に示す。生体試料分析報告書及びバリデーション報告書は一覧にして表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 に示す。

生物薬剤学試験の結果を試験別に 2.7.1.2、複数の試験を通して得られた生物薬剤学的特性の概要を 2.7.1.3 に示す。

2.7.1.1.2　製剤開発

2.7.1.1.2.1　原薬

原薬はベルイシグアトである。薬物の溶出を促進するため、ベルイシグアトは微粉化して使用する。

ベルイシグアトの構造式、化学名、分子式及び分子量は 2.3.S.1.1 及び 2.3.S.1.2、溶解特性を含むベルイシグアトの一般特性は 2.3.S.1.3 に示す。

2.7.1.1.2.2　製剤

ベルイシグアトの臨床試験では、経口液剤、静脈注射剤及びフィルムコーティング錠（即放錠）を用いた。

- 経口液剤（0.5mg/mL）：ベルイシグアトをヒトに対して最初に投与した用量漸増試験及び 1.25mg 錠及び 5mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験で使用した〔試験 15355/P004（2.7.6.6）及び試験 15356/P005（2.7.6.2）〕
- 放射性静脈注射剤（［^{14}C］ベルイシグアト 1μg/mL）：ベルイシグアトの絶対的バイオアベイラビリティの検討に使用した〔試験 17114/P021（2.7.6.1）〕
- 放射性経口液剤（［^{14}C］ベルイシグアト 0.5mg/mL）：ヒトでのマスバランス試験で使用した〔試験 15817/P012（2.7.6.10）〕
- 小児用[redacted]錠（[redacted]）：小児用製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験で使用した〔試験 18581/P031（2.7.6.5）〕。1 錠中にベルイシグアト[redacted]mg を含有する高用量錠と[redacted]mg を含有する低用量錠の 2 種類の小児用製剤を用いた。なお、小児用製剤は本申請の対象外である。
- フィルムコーティング錠：1.25mg 錠、2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠は、それぞれ 1 錠中にベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を含有する即放錠（以下、錠剤）である。上記以外の臨床試験では錠剤のみを用いて実施した。

含量にかかわらず、いずれの錠剤も円形、両凸であり、[redacted]色でコーティングされている。1.25mg 錠、2.5mg 錠及び 5mg 錠は直径 7mm で、10mg 錠は直径 9mm である。臨床試験用の錠剤はいずれも[redacted]色であるが、市販予定の 2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠は、それぞれ白色、褐赤色及び黄橙色となる。[redacted]部分については、臨床試験用製剤から処方の変更はない。

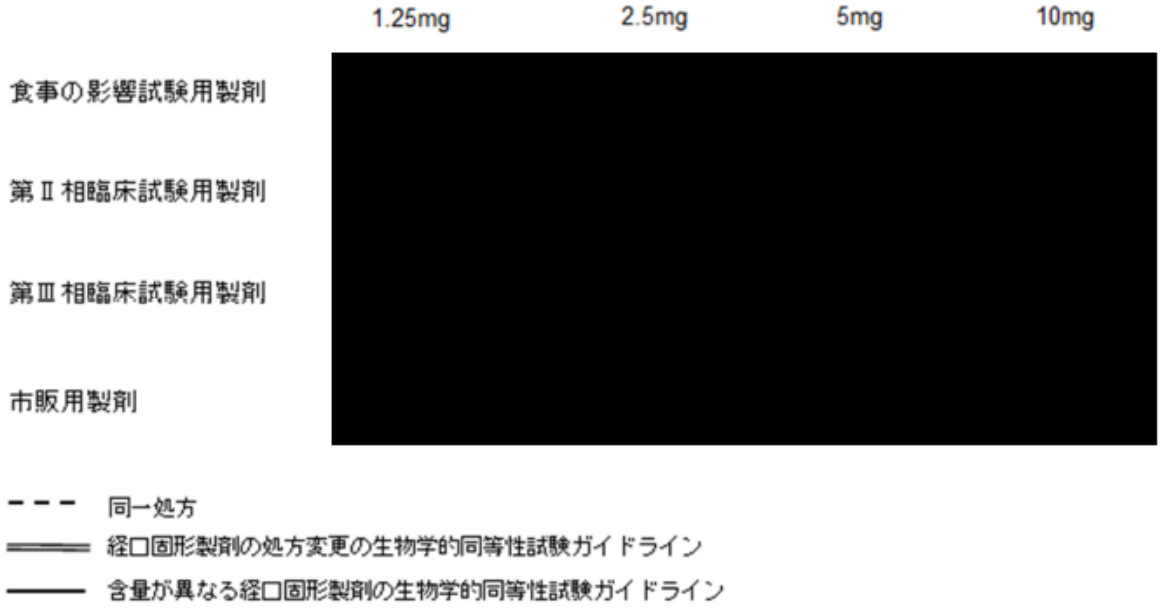
臨床試験用製剤及び市販予定製剤の処方、並びに製剤開発の詳細は、2.3.P.1 及び 2.3.P.2.2 に記載している。

2.7.1.1.2.3　*In-vitro* 生物学的同等性試験

臨床試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性を図 2.7.1.1.2-1 に示す。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 1）、「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」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 3）及び「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」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2）に従い、製剤の同等性を確認した。溶出試験の結果は、2.3.P.2.2 に示す。

図 2.7.1.1.2-1　臨床試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性



Source: 図 2.3.P.2.2-1

2.7.1.1.3　溶出特性

ベルイシグアトの錠剤（2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠）は、いずれの含量でも *in vitro* の試験条件下で速やかに溶出する特性をもつ固形経口製剤である。

異なる粒子径の原薬を用いて製剤した錠剤の溶出プロファイルを比較したところ、規格に適合する原薬（[redacted]：[redacted]μm 以下）を用いた場合、錠剤からの溶出は速やかに完了したが、規格に適合しない原薬（[redacted]：[redacted]μm 超）を用いた場合、錠剤の溶出速度の遅延が認められた（2.3.P.2）。

溶出試験法（第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験用製剤、並びに、市販予定製剤の出荷試験時に使用された方法）の詳細は 2.3.P.5、本試験方法の開発の経緯及び識別性については 2.3.P.5.3 に示す。

2.7.1.1.4　バイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.1.2.2
2.7.1.2.3
2.7.1.2.4
2.7.1.2.5

ベルイシグアトの生物薬剤学試験は、いずれも外国人健康成人男性被験者を対象として実施した。

試験 15356 では、ベルイシグアト 1.25 及び 5mg を錠剤（1.25mg 錠及び 5mg 錠）として空腹時に単回経口投与したときの経口液剤投与時に対する相対的バイオアベイラビリティを検討した。錠剤を空腹時に単回投与したときの t_{max}（中央値）は 1.00～1.50 時間であり、いずれの投与量でもベルイシグアトの体内への吸収は速やかであった。ベルイシグアト 1.25mg を錠剤として単回投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は、経口液剤として投与したときとほぼ等しかったが、5mg を

錠剤として投与したときの AUC 及び C_{max} は経口液剤として投与したときの約 70%及び 60%であった。

試験 17114 では、ベルイシグアト 10mg を錠剤（5mg 錠 2 錠）として単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、静脈注射剤として投与したときと比較し検討した。ベルイシグアトを食後に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 93.0%であった。

ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の影響を 3 試験（試験 15356、試験 18580/P028 及び試験 18581）で検討した。ベルイシグアト 5 及び 10mg を錠剤（5mg 錠及び 10mg 錠各 1 錠）として空腹時に単回経口投与したときと比較して、高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときにはベルイシグアトの吸収に遅延がみられたが、曝露量は増加し被験者間変動は低下した。ベルイシグアト 10mg を標準食及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与し、食事の種類がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討したが、いずれの薬物動態パラメータでも臨床的に有意な差はみられなかった。

試験 16440/P019 ではベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg 並びに試験 18580 ではベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を錠剤としてそれぞれ食後に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。その結果、いずれの試験でも、検討した投与量の範囲で投与量に比例した曝露量の増加がみられた。

2.7.1.1.5　分析法

2.7.1.1.5.1　臨床薬理試験における薬物動態試料採取の一般的な実施法

健康被験者を対象とした臨床薬理試験では、血漿中ベルイシグアト濃度を測定する目的で頻回に血漿検体を採取した。一部の臨床薬理試験では、ベルイシグアトの尿中排泄を検討する目的で蓄尿を実施した。また、患者を対象とした試験では、少数点採血法により血漿検体の採取を実施した。

2.7.1.1.5.2　ベルイシグアト及び M-1 の生体試料分析法

ヒト血漿中及び尿中のベルイシグアト濃度測定のために定量的な液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を確立した。ヒト血漿中及び尿中のベルイシグアトの主代謝物（M-1）濃度測定のための分析法も確立した。ヒト血漿中のベルイシグアトと M-1 の同時測定法は臨床開発プログラムの後期に使用された。

表 2.7.1.1-1　生体試料中ベルイシグアト及び M-1 濃度測定法

Matrix	Analyte	Method	Method ID	Duration method in use	Testing Facility	Report No. Location
Plasma	Vericiguat	Protein precipitation after addition of stable internal standard, with analysis via LC-MS/MS	TM 1296	12/2013 – 04/2015	[redacted], USA	R-9885/05DGG3 5.3.1.4.6
			ANI 10956	05/2015 – 10/2016	[redacted], Canada	R-9887/05DGHB 5.3.1.4.16
			ANI 10980	07/2015 – 12/2018	[redacted], Canada	R-9887/05DGHB 5.3.1.4.16
			MW 1477	08/2011 – 08/2017	Bayer AG, Germany	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17
Urine	Vericiguat	Sample dilution via addition of stable label internal standard, with analysis via LC-MS/MS	TM 1299	12/2013 – 02/2015	[redacted], USA	R-9863/05DGCT 5.3.1.4.7
			ANI 10973	11/2015 – 07/2017	[redacted], Canada	R-11120/05DGDX 5.3.1.4.15
			MW 1477	10/2011 – 09/2013	Bayer AG, Germany	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17
Plamsa	BAY1222707 (M-1)	Protein precipitation after addition of stable internal standard, with analysis via LC-MS/MS	TM 1395	09/2014 – 11/2014	[redacted], USA	R-9992/05DGK2 5.3.1.4.9
			TM 1492	01/2015 – 05/2015	[redacted], USA	R-9992/05DGK2 5.3.1.4.9
			ANI 11004	11/2015	[redacted], Canada	R-9715/05DGDL 5.3.1.4.10
			MW 1511	10/2012 – 12/2012	Bayer AG, Germany	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17
Urine	BAY1222707 (M-1)	Sample dilution via addition of stable label internal standard, with analysis via LC-MS/MS	TM 1396	10/2014 – 05/2015	[redacted], USA	R-9793/05DGGB 5.3.1.4.8
			ANI 11005	11/2015	[redacted], Canada	R-11035/05DGFW 5.3.1.4.12
			MW 1891	02/2017	Bayer AG, Germany	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17
Plasma	Vericiguat and BAY1222707 (M-1)	Protein precipitation after addition of stable internal standard, with analysis via LC-MS/MS	MW 1890	11/2016-12/2016	Bayer AG, Germany	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17

血漿中濃度は、除タンパク、高速液体クロマトグラフィーで分離後にタンデム質量計で検出し、安定同位体標識の内部標準物質を用いた加重線形回帰により測定した。尿中濃度は血漿中濃度と同様に測定した。分析法のバリデーション及び検体分析は関連するガイドラインに従って適切に行われた[1, 2]。包括的なバリデーション報告書を作成した。また、以下の通り、いずれの測定施設間においてもクロスバリデーションを実施し、あらかじめ規定した判定基準の範囲内であることを確認した。

表 2.7.1.1-2　生体試料中ベルイシグアト及び M-1 濃度測定法における QC 試料のバリデーションにおける真度及び精度の範囲

Matrix Analyte	Method ID	Report No. Location	Working range [µg/L]	Accuracy [%]	Precision [%]
Plasma Vericiguat	TM 1296	R-9885/05DGG3 5.3.1.4.6	0.200 – 200	-6.31 to -0.143%	2.86 to 7.30%
	ANI 10956	R-9887/05DGHB 5.3.1.4.16	0.200 – 200	0.64 to 2.47%	3.44 to 6.45%
	ANI 10980	R-9887/05DGHB 5.3.1.4.16	1.00 – 1000	-0.31 to 3.73%	2.91 to 5.21%
	MW 1477	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17	0.200 – 200	-1.02 to 3.23%	1.75 to 2.52%
Urine Vericiguat	TM 1299	R-9863/05DGCT 5.3.1.4.7	0.200 – 200	-7.95 to -0.312%	2.59 to 5.76%
	ANI 10973	R-11120/05DGDX 5.3.1.4.15	1.00 – 1000	-3.41 to 4.92%	3.49 to 5.14%
	MW 1477	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17	0.200 – 200**	-4.78 to -1.27%	3.32 to 5.46%
Plasma BAY1222707 (M-1)	TM 1395	R-9992/05DGK2 5.3.1.4.9	1.00 – 250	1.63 to 12.3%	5.56 to 9.64%
	TM 1492	R-9992/05DGK2 5.3.1.4.9	1.00 – 250	5.56 to 8.48%	7.87 to 10.0%
	ANI 11004	R-9715/05DGDL 5.3.1.4.10	2.00 – 1000	-2.72 to 2.42%	2.72 to 5.95%
	MW 1511	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17	1.00 – 1000	-2.9 to 5%	2.32 to 6.42%
	MW 1890	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17	5.00 – 1000	-0.787 to 1.18%	4.18 to 8.63%*
Urine BAY1222707 (M-1)	TM 1396	R-9793/05DGGB 5.3.1.4.8	1.00 – 250	-11.6 to -4.54%	7.66 to 11.9%
	ANI 11005	R-11035/05DGFW 5.3.1.4.12	5.00 – 5000	-5.86 to 4.13%	2.76 to 4.38%
	MW 1891	PH-41135/05DGJC 5.3.1.4.17	5.00 – 1000	-2.13 to -0.54%	3.85 to 8.07%

*: Precision for LLOQ: 15.3%, Precision for QCs (range from low to high): 4.18 - 8.63%
**: 0.200 to 200 µg/L after 1:10 dilution of urine sample. Effecive concentration range 2 to 2000 µg/L.

ヒト血漿中濃度測定用の 63 検体を用いたヒト血漿中ベルイシグアト濃度測定法 MW1477（Bayer 社で使用）と TM1296〔[redacted]社（[redacted]、米国）〕のクロスバリデーションで得られた良好な結果を 5.3.1.4.6 R-9885 に示す。2 つの方法／施設間の測定結果の相対誤差の平均は 3%未満であり、相対誤差が 10%を超えたのは 2 検体のみであった（−10.10%及び−15.31%）。

更に、ヒト血漿中濃度測定の 36 検体及び[redacted]社（[redacted]）で調製された低、中及び高濃度の品質管理（QC）検体の各 6 回反復測定によるヒト血漿中ベルイシグアト濃度測定法 TM1296 と ANI10956〔[redacted]社（[redacted]、カナダ）〕のクロスバリデーションで得られた良好な結果を 5.3.1.4.16 R-9887/05DGHB に示す。2 つの方法／施設間の測定結果の相対誤差の平均は 2%未満であり、相対誤差が 10%を超えたのは 3 検体のみであった（−12.39%、17.97%及び−13.14%）。QC 検体の結果はいずれもバイアスが 11%以内、精度が 4.0%未満であり、判定基準の範囲内であった。

ヒト尿中濃度測定用の 48 検体〔うち 40 検体は定量下限（LLOQ）以上〕を用いたヒト尿中ベルイシグアト濃度測定法 TM1299〔[redacted]社（[redacted]、米国）〕と ANI10973〔[redacted]社（[redacted]、カナダ）〕のクロスバリデーションで得られた良好な結果を 5.3.1.4.15 R-11120/05DGDX に示す。2 つの方法／施設間の測定結果の相対誤差の平均は 6%未満であり、1 検体で 20%を超える相対誤差がみられた（21.93%）。

測定された検体中の分析対象物質の濃度は、それぞれの分析対象物質をブランクマトリックスへ添加した既知濃度の QC 検体を測定することにより検証された。LLOQ を上回る濃度での測定の精度は 15%より良好で、真度は 85%～115%の範囲内であった。LLOQ 濃度での測定の精度は 20%より良好で、真度は 80%～120%の範囲内であった。

－15℃以下で凍結保存した場合、ベルイシグアトはヒト血漿中及び尿中でそれぞれ 651 及び 372 日間、M-1 はそれぞれ 181 及び 182 日間の長期安定性が確認されている。これらの期間内に各ベルイシグアト検体中の分析対象物質の測定が行われた。

ベルイシグアト及び M-1 以外の分析対象物質の測定に関しても、薬物相互作用試験ではバリデートされた方法を用いた関連するバリデーション報告書（5.3.1.4.2 R-9460/05DGCP、5.3.1.4.11 R-9987/05DGBG 、 5.3.1.4.13 R-11254/05DG9H 、 5.3.1.4.1 R-9426/05DG94 、5.3.1.4.14 R-11933/05DG8G 、 5.3.1.4.3 R-9646/05DG7Q 、 5.3.1.4.4 R-9647/05DG7G 及び 5.3.1.4.5 R-9886/05DG6J）並びに生体試料分析試験の報告書（それぞれの治験総括報告書）に示す。

2.7.1.1.5.3　　薬物動態の評価

ベルイシグアト及び M-1 に関する薬物動態パラメータは、以下の通り算出した。

AUC、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は WinNonlin ソフトウェア（Pharsight Corporation、マウンテンビュー／カリフォルニア、米国）によるノンコンパートメント法を用いて算出された。AUC は対数線形台形法を用いて算出し、$t_{1/2}$ は終末相濃度の対数変換後、線形最小二乗回帰により算出した。そのほかの血漿中薬物動態パラメータは必要に応じて示した。

尿中排泄を検討した試験では、ベルイシグアト及び M-1 の尿中濃度及び尿量を用いて $A_{E,ur}$ や CL_R を算出した。

血漿中ベルイシグアト濃度推移は、測定時点のデータ数の 2/3 以上が LLOQ 値を超える濃度であった時点について、幾何平均値及び幾何標準偏差（SD）を用いて示した。薬物動態パラメータ（t_{max} 及び $A_{E,ur}$ を除く）は幾何平均値、幾何変動係数（CV%）及び範囲で示した。また、t_{max} は中央値及び範囲で、$A_{E,ur}$ は算術平均値及び算術 CV%で示した。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

ベルイシグアトの生物薬剤学的特性を明らかにするため、健康男性被験者を対象とした表 2.7.1.2-1 に示す試験を実施し、その結果を記載した。その他の薬物動態、薬物代謝及び薬力学成績を含む試験結果を 2.7.2.2 に示す。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験の概要

相	試験番号/計画書番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
第Ⅰ相	15356/P005 PH-37306/0559C3 5.3.1.2.1 2.7.6.2	参考	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性、忍容性及び薬力学	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	健康男性被験者	16例	投与方法A：空腹時にベルイシグアト1.25mgを錠剤として単回経口投与 投与方法B：空腹時にベルイシグアト5mgを錠剤として単回経口投与 投与方法C：空腹時にベルイシグアト5mgを経口液剤として単回経口投与 投与方法D：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト5mgを錠剤として単回経口投与
第Ⅰ相	17114/P021 PH-39515/0563TK 5.3.1.1.1 2.7.6.1	参考	絶対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	非盲検	健康男性被験者	10例	投与方法A：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト10mgを錠剤として単回経口投与 投与方法B：投与方法Aでの食後単回経口投与4時間後に［^{14}C］ベルイシグアト20μgを30分間静脈内投与
第Ⅰ相	16440/P019 PH-37657/055B0K 5.3.1.2.2 2.7.6.3	参考	相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	健康男性被験者	16例	投与方法A、B、C及びD：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト1.25、2.5、5及び10mgを錠剤として単回経口投与
第Ⅰ相	18580/P028 PH-39598/0563TK 5.3.1.2.3 2.7.6.4	参考	用量比例性、食事の影響、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	健康男性被験者	30例	投与方法A、B及びC：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト2.5、5及び10mgを錠剤として単回経口投与 投与方法D：空腹時にベルイシグアト10mgを錠剤として単回経口投与
第Ⅰ相	18581/P031 PH-40087/056RGD 5.3.1.2.4 2.7.6.5	参考	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性、忍容性、製剤の味及び舌触り（嗜好性）	無作為化、非盲検、6期クロスオーバー	健康男性被験者	30例	投与方法A：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト10mgを錠剤（小児用高用量錠[redacted]mg[redacted]錠）として単回経口投与 投与方法B：空腹時にベルイシグアト10mgを錠剤（小児用高用量錠[redacted]mg[redacted]錠）として単回経口投与 投与方法C：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト2.5mgを錠剤（小児用低用量錠[redacted]mg[redacted]錠）として単回経口投与 投与方法D：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト10mgを錠剤（即放錠10mg）として単回経口投与 投与方法E：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト10mgを粉砕した錠剤（即放錠10mg）として単回経口投与 投与方法F：標準食摂取後にベルイシグアト10mgを錠剤（即放錠10mg）として単回経口投与

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する試験（試験 15356）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 PH-37306

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者 16 例（年齢 24～45 歳）を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験であった。ベルイシグアト 1.25mg を錠剤として、5mg を錠剤及び経口液剤としてそれぞれ空腹時に単回経口投与し、そのときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討した。ベルイシグアト 5mg（5mg 錠 1 錠）については、ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、高脂肪・高カロリー食摂取後にも単回経口投与した。各投与間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。

薬物動態の結果

各投与方法でベルイシグアトを単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す。

ベルイシグアト 1.25 及び 5mg を空腹時に単回投与したとき、ベルイシグアトは速やかに吸収され、いずれの投与方法でも、t_{max}（中央値）は 1.00～1.50 時間であった。ベルイシグアト 5mg を錠剤として単回投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は、経口液剤として単回投与したときと比較して低かった。ベルイシグアト 5mg を錠剤として食後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は 4.00 時間であり、空腹時に投与したときと比較して吸収の遅延がみられたが、AUC 及び C_{max} はいずれも食後に投与したときの方が高く、被験者間のばらつきは小さかった。

表 2.7.1.2-2　各投与方法でベルイシグアトを単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）（試験 15356）

Parameter	Unit	Vericiguat tablet 1.25 mg fasted N=15	Vericiguat tablet 5 mg fasted N=15	Vericiguat solution 5 mg fasted N=15	Vericiguat tablet 5 mg fed N=15
AUC	µg·h/L	754/21.7 (542-1150)	2300/33.0 (1380-4490)	3260/21.9 (2330-4990)	2730/14.6 (2200-3470)
AUC/D	h/L	0.603/21.7 (0.434-0.918)	0.460/33.0 (0.275-0.898)	0.651/21.9 (0.467-0.997)	0.547/14.6 (0.439-0.694)
C_{max}	µg/L	41.0/29.7 (25.9-66.0)	106/44.9 (58.6-258)	176/17.5 (139-260)	115/16.9 (78.2-160)
C_{max}/D	1/L	0.0328/29.7 (0.0207-0.0528)	0.0213/44.9 (0.0117-0.0517)	0.0351/17.5 (0.0279-0.0519)	0.0231/16.9 (0.0156-0.0319)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.733-4.00)	1.50 (0.733-4.03)	1.00 (0.500-1.50)	4.00 (0.733-15.0)
$t_{1/2}$	h	18.8/12.4 (14.4-22.9)	20.4/22.7 (14.5-33.5)	21.4/19.6 (15.9-32.5)	18.9/17.2 (14.1-22.9)

a: median (range)
Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.4/2, 14.4/3

ベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値（最小二乗平均）及び両側 90%信頼区間（CI）を表 2.7.1.2-3 に示す。

ベルイシグアト 5mg を空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max} の比（錠剤／経口液剤）の点推定値は 0.706 及び 0.599 であった。ベルイシグアト 1.25mg を空腹時に単回投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D の比（錠剤／経口液剤）は 0.924 及び 0.929 であった。

ベルイシグアト 5mg を食後に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時に単回投与したときと比較してそれぞれ 18.8%及び 9.23%高かった。

表 2.7.1.2-3　ベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値（最小二乗平均）及び両側 90%CI（PKS）（試験 15356）

Ratio	Parameter	N	Estimated Ratio	90% CI	CV%
5 mg tablet fasted /	AUC	15	0.7056	[0.6409 ; 0.7768]	16
5 mg solution fasted	C_{max}	15	0.5994	[0.5069 ; 0.7088]	28
5 mg tablet fed /	AUC	15	1.1876	[1.0787 ; 1.3074]	16
5 mg tablet fasted	C_{max}	15	1.0923	[0.9238 ; 1.2915]	28
1.25 mg tablet fasted /	AUC/D	15	0.9238	[0.8391 ; 1.0170]	16
5 mg solution fasted	C_{max}/D	15	0.9285	[0.7853 ; 1.0979]	28

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.4/5～14.4/8

結論

ベルイシグアト 5mg を錠剤として空腹時に単回経口投与したときの経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは 70.6%であった。ベルイシグアト 1.25mg を錠剤として空腹時に単回経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は、いずれも経口液剤として投与したときの 90%以上であり、大きな差異はみられなかった。

ベルイシグアト 5mg を錠剤として食後に単回経口投与したときでは、空腹時に単回経口投与したときと比較してベルイシグアトの吸収に遅延がみられたが、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 18.8%及び 9.23%増加し、被験者間変動は低下した。

2.7.1.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17114）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-39515

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者 10 例（年齢 19～50 歳）を対象とした単施設、非盲検試験であった。ベルイシグアト 10mg を錠剤として（5mg 錠 2 錠）高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときと、マイクロドーズ（20μg）の［^{14}C］ベルイシグアトを 30 分間かけて静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 10mg 食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す。

ベルイシグアト 10mg を食後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は 4.85 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 37.6 時間であった。［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの t_{max}（中央値）は 0.450 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 21.2 時間であった。いずれの投与経路でも、投与後 192 時間までに投与量の約 8%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.1.2-4　ベルイシグアト 10mg 食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝10）（試験 17114）

Parameter	Unit	Single oral dose of 10 mg vericiguat in fed state	Single, ^{14}C-labeled micro-dose of 20 µg vericiguat administered as a 30 min iv infusion
AUC/D	h/L	0.575 / 33.1 (0.403 - 1.19)	0.618 / 35.8 (0.413 - 1.29)
C_{max}/D	1/L	0.0255 / 17.4 (0.0196 - 0.0337)	0.0599 / 22.3 (0.0426 - 0.0847)
t_{max}[a]	h	4.85 (2.00 - 5.25)	0.450 (0.450 - 0.583)
$t_{1/2}$	h	37.6 / 41.6 (20.2 - 80.3)	21.2 / 44.5 (14.2 - 48.8)
CL	L/h	1.74 / 33.1 (0.840 - 2.48)[b]	1.62 / 35.8 (0.774 - 2.42)
V_{ss}	L	n.a.	43.7 / 8.23 (39.8 - 50.7)
V_z	L	94.4 / 30.0 (62.1 - 163)[c]	49.4 / 15.3 (42.3 - 71.5)
$A_{E,ur}$(0-192)[d]	%	7.59 / 19.6 (5.68 - 10.6)	8.25 / 19.7 (6.33 - 11.4)
CL_R	L/h	0.132 / 21.7 (0.093 - 0.192)	0.132 / 22.5 (0.093 - 0.197)

n.a.=not applicable
a: median (range); b: CL/F; c: Vz/F; d: arithmetic mean/arithmetic CV%
Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/10, 14.4/11, 14.4/13, 14.4/14, 14.4/25, 14.4/27

ベルイシグアト 10mg を食後に単回経口投与したときと［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの AUC/D はそれぞれ 0.575 及び 0.618h/L であり、両投与方法の AUC/D の比（経口投与／静脈内投与）の点推定値（最小二乗平均値）は 0.930、両側 90%CI は 0.8986～0.9631（幾何 CV%：4.23%）であった。

結論

ベルイシグアト 10mg を錠剤として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 93.0%であり、ベルイシグアトは食後投与時においてほぼ完全に吸収されることが示された。

2.7.1.2.3　食後経口投与時における相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16440）

参照項目：2.7.6.3
5.3.1.2.2 PH-37657

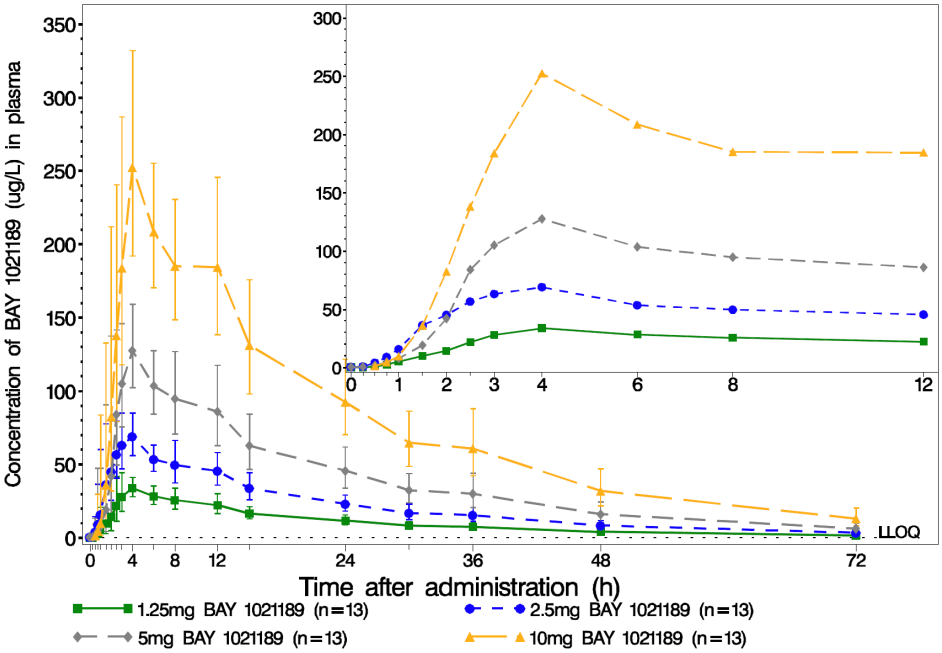
試験デザイン

本試験は、健康男性被験者 16 例（年齢 22～45 歳）を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験であった。ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を錠剤として（1.25mg 錠 1 又は 2 錠並びに 5mg 錠 1 又は 2 錠）を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を検討した。各投与間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.1.2.3-1、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

図 2.7.1.2.3-1　ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 16440）



Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/1

表 2.7.1.2-5　ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）（試験 16440）

Parameter	Unit	Vericiguat 1.25 mg fed N=13	Vericiguat 2.5 mg fed N=13	Vericiguat 5 mg fed N=13	Vericiguat 10 mg fed N=13
AUC	µg·h/L	769/22.0 (541 - 983)	1570/22.6 (1100 - 2400)	2900/27.6 (2180 - 5360)	5860/26.2 (4150 - 10100)
AUC/D	h/L	0.615/22.0 (0.433 - 0.786)	0.629/22.6 (0.439 - 0.960)	0.581/27.6 (0.435 - 1.07)	0.586/26.2 (0.415 - 1.01)
C_{max}	µg/L	36.7/14.0 (29.3 - 45.7)	74.7/18.5 (58.7 - 119)	136/19.5 (95.6 - 176)	266/20.2 (194 - 364)
C_{max}/D	1/L	0.0293/14.0 (0.0234 - 0.0366)	0.0299/18.5 (0.0235 - 0.0476)	0.0273/19.5 (0.0191 - 0.0353)	0.0266/20.2 (0.0194 - 0.0364)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.00 - 8.00)	4.00 (1.50 - 8.00)	4.00 (1.00 - 8.00)	4.00 (4.00 - 6.00)
$t_{1/2}$	h	18.2/14.1 (13.7 - 22.5)	18.2/17.5 (13.8 - 24.9)	17.2/13.5 (13.4 - 21.7)	17.1/23.4 (11.0 - 24.0)

a: median (range)
Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/4

ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときの t_{max}（中央値）は、いずれの投与量でも 4.00 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 17.1～18.2 時間であった。AUC 及び C_{max} はベルイシグアトの投与量に伴い増加した。AUC/D は 0.581～0.629h/L 及び C_{max}/D は 0.0266～0.0299/L（いずれも幾何平均値の範囲）であり、いずれのパラメータも本試験で検討した投与量の範囲内でほぼ一定であった。

ベルイシグアトの AUC/D 及び C_{max}/D の比（2.5mg／1.25mg、5mg／1.25mg 及び 10mg／1.25mg）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-6 に示す。AUC/D では 0.942～1.022、C_{max}/D では 0.906～1.027（いずれも比の点推定値の範囲）であり、両側 90%CI はいずれも標準的な生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。

表 2.7.1.2-6　ベルイシグアトの AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）（試験 16440）

Ratio	Parameter	N	Estimated ratio	90% CI	CV%
2.5 mg vericiguat / 1.25 mg vericiguat	AUC/D	13	1.0218	[0.9643 ; 1.0826]	9
	C_{max}/D	13	1.0268	[0.9480 ; 1.1122]	12
5 mg vericiguat / 1.25 mg vericiguat	AUC/D	13	0.9422	[0.8892 ; 0.9983]	9
	C_{max}/D	13	0.9308	[0.8593 ; 1.0081]	12
10 mg vericiguat / 1.25 mg vericiguat	AUC/D	13	0.9537	[0.9007 ; 1.0097]	9
	C_{max}/D	13	0.9063	[0.8376 ; 0.9807]	12

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/5, 14.4/7

結論

ベルイシグアトを 1.25～10mg の用量範囲で錠剤として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態は線形であり、ベルイシグアトの曝露量に用量比例性が認められた。

2.7.1.2.4　食事の影響及び用量比例性を検討するピボタル試験（試験 18580）

参照項目：2.7.6.4
5.3.1.2.3 PH-39598

試験デザイン

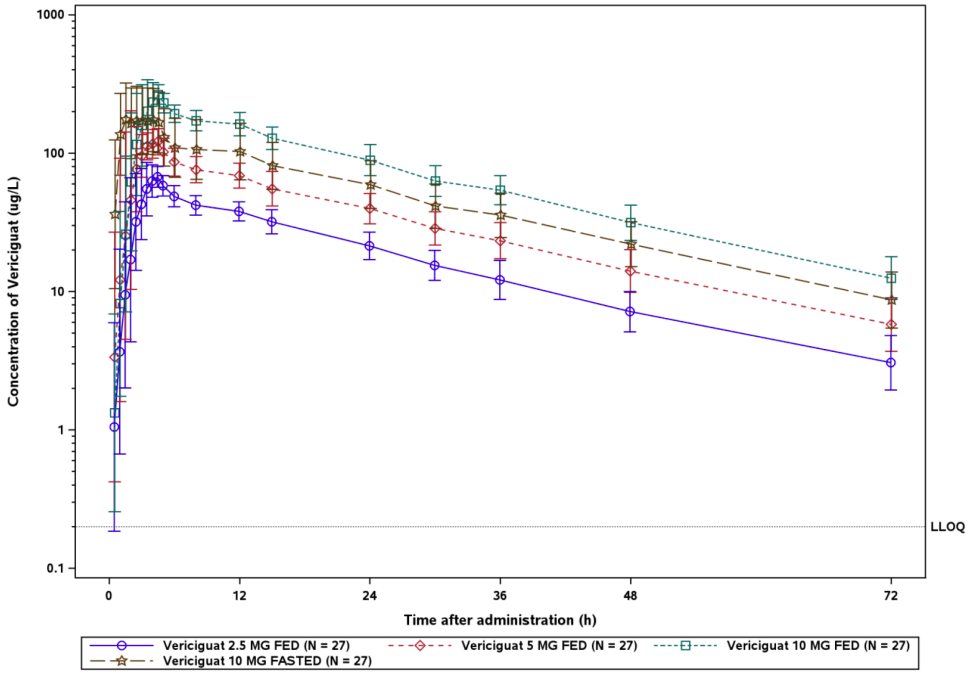
本試験は、健康男性被験者 30 例（年齢 19～45 歳）を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験であった。ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を錠剤として（それぞれ 2.5mg 錠 1 錠、5mg 錠 1 錠及び 10 mg錠 1 錠）高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態、用量比例性、安全性及び忍容性を検討した。ベルイシグアト 10mg については最終製剤での食事の影響を検討する目的で、空腹時にも単回経口投与した。各投与間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を錠剤として単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.1.2.4-1、ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に示す。

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときの t_{max}（中央値）は 4.00～4.47 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 17.6～18.5 時間であった。AUC/D は 0.505～0.548h/L 及び C_{max}/D は 0.0257～0.0288 1/L（いずれも幾何平均値の範囲）であり、検討した投与量の範囲内でほぼ一定であった。

図 2.7.1.2.4-1　ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を錠剤として単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS1）（試験 18580）



Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figure 14.4/1

表 2.7.1.2-7　ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を錠剤として食後に単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS1）（試験 18580）

Parameter	Unit	Vericiguat 2.5 mg fed N=27	Vericiguat 5 mg fed N=27	Vericiguat 10 mg fed N=27
AUC	μg·h/L	1360 / 20.1 (920 - 2180)	2520 / 22.9 (1310 - 4070)	5480 / 18.0 (3870 - 7900)
AUC/D	h/L	0.542 / 20.1 (0.368 - 0.871)	0.505 / 22.9 (0.261 - 0.814)	0.548 / 18.0 (0.387 - 0.790)
C_{max}	μg/L	72.0 / 17.3 (48.4 - 103)	129 / 22.8 (66.8 - 189)	279 / 12.5 (207 - 338)
C_{max}/D	1/L	0.0288 / 17.3 (0.0194 - 0.0413)	0.0257 / 22.8 (0.0134 - 0.0379)	0.0279 / 12.5 (0.0207 - 0.0338)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.47 - 5.00)	4.02 (1.50 - 4.53)	4.47 (2.98 - 5.00)
$t_{1/2}$	h	18.5 / 17.6 (13.3 - 24.3)	18.1 / 16.4 (13.7 - 27.5)	17.6 / 15.5 (12.8 - 23.3)

a: median (range)
Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/7

ベルイシグアトの薬物動態パラメータの傾きパラメータ（β）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-8 に示す。

用量比例性を検討するため、対数変換した AUC 及び C_{max} と対数投与量を用いた直線回帰分析を行った。傾き「β」が 1 に近く、その両側 90%CI が 0.84～1.16 の範囲内の場合に用量比例性が示されるものとあらかじめ規定した。

AUC 及び C_{max} の傾き「β」の点推定値はそれぞれ 1.008 及び 0.9779 で、いずれについても傾き「β」は 1 に近く、その両側 90%CI はあらかじめ規定した用量比例性の基準範囲（0.84～1.16）内であった。したがって、ベルイシグアトを 2.5～10mg の用量範囲で食後に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} に用量比例性が認められた。

表 2.7.1.2-8　ベルイシグアトの薬物動態パラメータの傾きパラメータ（β）の点推定値及び両側 90%CI（PKS1）（試験 18580）

Parameter	N	Point estimate for beta (β)	90% CI
AUC	27	1.008	[0.941 ; 1.075]
C_{max}	27	0.9779	[0.9176 ; 1.0382]

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figures 14.4/7, 14.4/8

ベルイシグアト 10mg を錠剤として食後又は空腹時に単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に示す。

表 2.7.1.2-9　ベルイシグアト 10mg を錠剤として食後又は空腹時に単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS2）（試験 18580）

Parameter	Unit	Vericiguat 10 mg fasted N=29	Vericiguat 10 mg fed N=29
AUC	μg·h/L	3890 / 41.4 (1920 - 6850)	5600 / 19.3 (3870 - 8430)
C_{max}	μg/L	195 / 60.4 (76.2 - 474)	274 / 15.5 (166 - 338)
t_{max}[a]	h	1.98 (0.967 - 4.52)	4.47 (2.98 - 7.93)
$t_{1/2}$	h	18.9 / 23.5 (12.7 - 40.4)	18.0 / 18.3 (12.8 - 29.8)

a: median (range)
Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/8

分散分析（ANOVA）モデルより得られたベルイシグアトの薬物動態パラメータの比（10mg 食後投与／10mg 空腹時投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-10 に示す。

表 2.7.1.2-10　ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比（10mg 食後投与／10mg 空腹時投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS2）（試験 18580）

Parameter	Unit	N	Estimated ratio	90% CI	Geo.CV (%)
AUC	μg·h/L	29	1.4379	[1.2708 ; 1.6269]	28.02
C_{max}	μg/L	29	1.4067	[1.1883 ; 1.6652]	38.91

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/9, 14.4/10

結論

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を錠剤として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの曝露量に用量比例的な増加が認められた。

ベルイシグアト 10mg を錠剤として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 43.8%及び 40.7%増加した。

2.7.1.2.5　小児用製剤及び粉砕した錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の種類の影響試験（試験 18581）

参照項目：2.7.6.5
5.3.1.2.4 PH-40087

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者 30 例（年齢 19～44 歳）を対象とした単施設、無作為化、非盲検、6 期クロスオーバー試験であった。ベルイシグアト小児用製剤の薬物動態、10mg 錠に対する相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を検討した。また、ベルイシグアト 10mg を錠剤として標準食（低脂肪高炭水化物食）及び高脂肪・高カロリー食摂取後にそれぞれ単回経口投与し、ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の種類の影響を検討した。更に、ベルイシグアト 10mg を粉砕した錠剤として投与したときと、粉砕せずに投与したときの曝露量の比較も行った。なお、各投与間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。

本試験で検討された小児用製剤はいずれも [redacted] で、1 錠あたりベルイシグアトを [redacted]mg 含有する高用量錠（小児用[redacted]mg 錠）と [redacted]mg 含有する低用量錠（小児用[redacted]mg 錠）がある。

投与方法は以下のとおり。

- ベルイシグアト 10mg を錠剤（小児用[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与
- ベルイシグアト 10mg を錠剤（小児用[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）として空腹時に単回経口投与
- ベルイシグアト 2.5mg を錠剤（小児用[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与
- ベルイシグアト 10mg を錠剤（10mg 錠 1 錠）として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与
- ベルイシグアト 10mg を粉砕した錠剤（粉砕した 10mg 錠 1 錠）高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与
- ベルイシグアト 10mg を錠剤（10mg 錠 1 錠）として標準食（低脂肪高炭水化物食）摂取に単回経口投与

薬物動態の結果

ベルイシグアト 10mg を 10mg 錠、粉砕した 10mg 錠及び小児用高用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）並びにベルイシグアト 2.5mg を小児用低用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted]錠）として単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.1.2.5-1、ベルイシグアトの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-11 に示す。

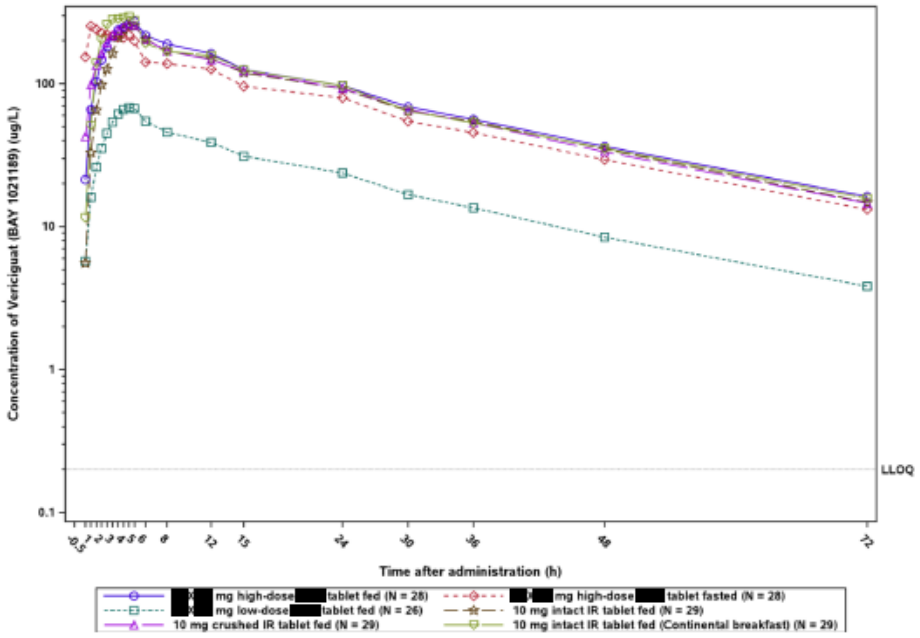
小児用高用量錠として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与したときの AUC/D は、空腹時に単回投与したときと比較して 17%増加したが、C_{max}/D に変化はなかった。

ベルイシグアト 10mg を 10mg 錠として標準食摂取後に単回投与したときと高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与したときの AUC/D 比及び C_{max}/D 比の点推定値はそれぞれ 1.08 及び 1.19 であり、食事の種類はベルイシグアトの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

小児用製剤として単回投与したときと 10mg 錠として単回投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値は、高用量錠では 1.06～1.08、低用量錠では 1.04～1.07 であり、両側 90%CI は標準的な生物学的同等性の基準範囲内であった。したがって、いずれの小児用製剤についても 10mg 錠と生物学的に同等であることが示された。

粉砕した 10mg 錠として単回投与したときと粉砕せずにそのままの錠剤として単回投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値は 1.01 及び 1.02 であり、いずれの両側 90%CI も標準的な生物学的同等性の基準範囲内であった。

図 2.7.1.2.5-1　ベルイシグアト 10mg を 10mg 錠、粉砕した 10mg 錠及び小児用高用量錠 10mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）並びに 2.5mg を小児用低用量錠（[redacted]mg 錠[redacted]錠）として単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値）（PKS1）（試験 18581）



LLOQ=0.2μg/L
Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Figure 14.4.1/6

表 2.7.1.2-11 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側90%CI（PKS1）（試験 18581）

Ratio	Parameter	N	Estimated ratio	90% CI	CV(%)
Assessment of food effect					
[redacted] fed /	AUC/D	28	1.1733	[1.0980; 1.2538]	15.058
[redacted] fasted	C_{max}/D	28	0.9981	[0.9027; 1.1035]	22.958
10 mg IR tablet fed (low-fat, high-carbohydrate meal) / 10 mg IR tablet fed (high-fat, high-calorie meal)	AUC/D	29	1.0826	[1.0143; 1.1556]	15.058
	C_{max}/D	29	1.1886	[1.0769; 1.3118]	22.958
Assessment of bioavailability of crushed tablet					
Crushed 10 mg IR tablet fed /	AUC/D	29	1.0110	[0.9472; 1.0791]	15.058
10 mg IR tablet fed	C_{max}/D	29	1.0225	[0.9265; 1.1286]	22.958
Assessment of bioavailability of pediatric formulations					
[redacted] fed /	AUC/D	28	1.0776	[1.0088; 1.1511]	15.058
10 mg IR tablet fed	C_{max}/D	28	1.0565	[0.9561; 1.1674]	22.958
[redacted] fed /	AUC/D	26	1.0431	[0.9750; 1.1159]	15.058
10 mg IR tablet fed	C_{max}/D	26	1.0690	[0.9652; 1.1839]	22.958

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.4.1/5, 14.4.1/6

結論

ベルイシグアトを小児用高用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）又は小児用低用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）として単回経口投与したときの投与量あたりの曝露量は、10mg 錠として投与したときとほぼ等しかった。

ベルイシグアト 10mg を小児用高用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの曝露量は、空腹時に投与したときと比較して約 17%増加した。C_{max} は食事の影響を受けなかった。

ベルイシグアト 10mg を粉砕した錠剤として高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの曝露量は、粉砕せずに投与したときの曝露量とほぼ等しかった。

ベルイシグアト 10mg を錠剤として標準食摂取後に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときと比較して 8%及び 19%増加したが、これらの差は臨床的に重要とは考えられなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 ベルイシグアトの溶解性、膜透過性、生物薬剤学的分類システム分類

参照項目：2.6.4.7.4.1
2.6.4.7.4.2
2.7.1.2.2

ベルイシグアトは非吸湿性である。ベルイシグアトは logP が 2.99（オクタノール／水、計算値）と脂溶性であるため、酸性媒体中で高い溶解性を示す。緩衝系（pH1～6.8）での溶解性を 2.3.P.5.3.4 及び 2.3.S.1.3.9 に示す。

酸性媒体（pH1 又は 2）中又は 0.1%ラウリル硫酸ナトリウムを含む酢酸緩衝液中を除いて、ベルイシグアトの溶解性は 250mL〔生物薬剤学的分類システム（BCS）での高溶解性薬剤のカットオフ値〕を超え、中性 pH の緩衝液で最も低かった〔リン酸緩衝液 pH6.8[3]（37℃）中で

0.0009mg/mL〕。したがって、BCS 分類基準に従うとベルイシグアトは低溶解性化合物として分類される[4, 5, 6]。

ベルイシグアトの膜透過性は、バリデートされた Caco-2 細胞試験を使用して、ベルイシグアト（2μM）の頂端膜（A）側から基底膜（B）側及び B 側から A 側の方向で測定された。ベルイシグアトは高膜透過性を示し、Caco-2 細胞を透過する際の見かけの透過係数（P_{app}）値はそれぞれ A 側から B 側の方向では 111±22nm/s 及び B 側から A 側の方向では 464±37nm/s であった。これらのデータに基づき、排出比は 4.21 と算出され、能動的排出が示唆された。この排出を、P-糖タンパク〔P-gp（ABCB1）〕又は乳癌耐性タンパク〔BCRP（ABCG2）〕が過剰発現した細胞を用いてより詳細に検討した。

P-gp 又は BCRP のいずれかが過剰発現した細胞〔ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株（LLC-PK1）又は Madin-Darby イヌ腎細胞（MDCKII）〕で、ベルイシグアトは P-gp 及び BCRP の基質であることが確認された。

以上より、ベルイシグアトは低溶解性、高膜透過性の BCS クラス 2 に分類される薬剤と位置付けられる。

なお、ヒトでベルイシグアト 10mg 錠を食後投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 93%であったことから、ベルイシグアトの *in vivo* 膜透過性は高く、ほぼ完全に体内に吸収され、初回通過効果の影響はわずかであることが示唆された。

2.7.1.3.2　　食事の影響

参照項目：2.3.P.2.2
2.7.1.2.1
2.7.1.2.4
2.7.1.2.5
2.7.2.2.4.1.1.1
2.7.2.2.6.3

多くの BCS／biopharmaceutics drug disposition classification system（BDDCS）クラス 2 薬剤で知られているように、食後に投与したときにベルイシグアトのバイオアベイラビリティ（AUC）は増加する[7, 8, 9]。

ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験では、食事の影響の大きさはベルイシグアトの用量に伴って増加した。健康成人男性被験者を対象としてベルイシグアト 5mg を錠剤として単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した試験 15356 では、ベルイシグアト 5mg 錠 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食後に投与したときの AUC は、空腹時に投与したときと比較して 19%増加したのに対して、試験 18580 では、ベルイシグアト 10mg 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時投与にしたときよりもそれぞれ 44%及び 41%高かった。

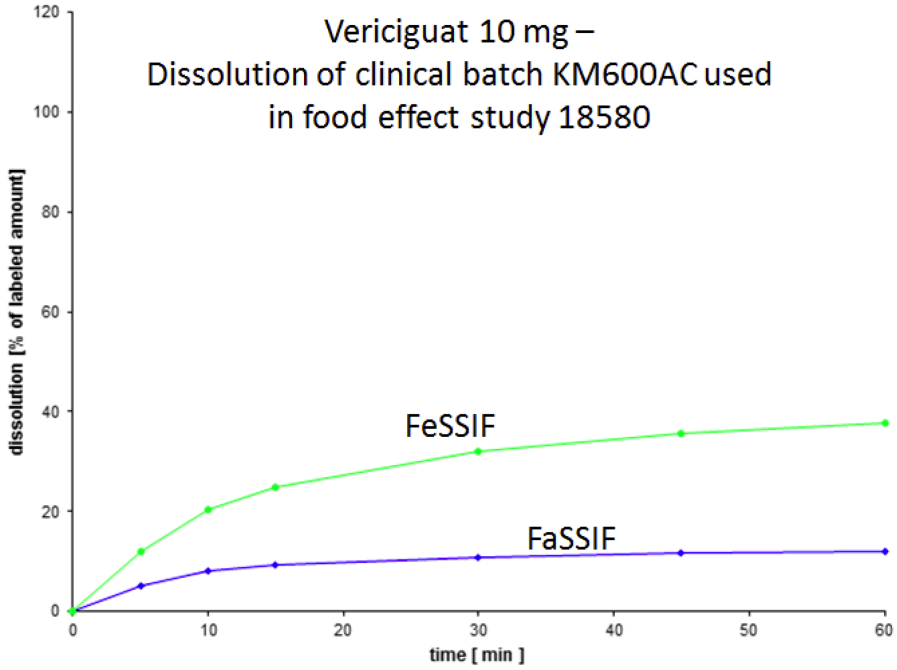
食後に投与したときのベルイシグアトのバイオアベイラビリティが増加した理由としては、胆汁酸あるいは食物成分によってベルイシグアトと水との親和性が増し、それによりベルイシグアトの溶解及び溶出が促進された可能性が高いと考えられた。*in vivo* の薬物動態を定性的に反映する空腹時人工腸液（FaSSIF）及び摂食時人工腸液（FeSSIF）など生体関連溶媒を用いた *in vitro* 溶出試験成績もこの結論を支持している。2.5、5 及び 10mg のいずれの含量の錠剤においても FaSSIF と比較して FeSSIF で溶出性の増加が認められた。

FaSSIF 及び FeSSIF 中におけるベルイシグアト 10mg 錠の溶出プロファイルを図 2.7.1.3.2-1、ベルイシグアト 10mg を錠剤として食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.1.3 1 に示す。

胃内容排出の遅延をもたらす食物の生理学的影響と一致して、ベルイシグアト 5 及び 10mg を食後に投与したときの吸収速度は空腹時に投与時と比較して低下し、t_{max} には遅延が認められた〔食後投与：約 4.0 時間、空腹時投与：約 1.0 時間（いずれも中央値）〕（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.5/5）。

試験 15356 では、ベルイシグアト 5mg を錠剤として食後に投与したときでは、AUC の被験者間変動の低下が認められ〔幾何 CV%（食後投与：14.6%、空腹時投与：33%）〕、C_{max} の CV%は 28%低下し、t_{max} の遅延（食後投与：4.00 時間、空腹時投与：1.50 時間）がみられた。この作用はベルイシグアト 10mg を錠剤として投与したときにより顕著で、ベルイシグアトを食後に投与したときでは、C_{max} の被験者間変動は空腹時投与時と比較して 48%低下し（空腹時投与：61%、食後投与：13%）、曝露量（AUC）の被験者間変動は約 1/2 となった（空腹時投与：43%、食後投与：18%）。

図 2.7.1.3.2-1　FaSSIF 及び FeSSIF 中におけるベルイシグアト 10mg 錠の溶出プロファイル（N＝6 の平均値）



Source: 5.3.1.3.1 P.2.2.02#021039968-02/Figure 12

表 2.7.1.3-1　ベルイシグアト 10mg を錠剤として食後又は空腹時に単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS1）（試験 18580）

Parameter	Unit	Vericiguat 10 mg fed N=27	Vericiguat 10 mg fasted N=27
AUC	μg·h/L	5480 / 18.0 (3870 - 7900)	3890 / 42.9 (1920 - 6850)
C_{max}	μg/L	279 / 12.5 (207 - 338)	202 / 60.8 (76.2 - 474)
t_{max}[a]	h	4.47 (2.98 - 5.00)	1.98 (0.967 - 4.52)
$t_{1/2}$	h	17.6 / 15.5 (12.8 - 23.3)	18.2 / 17.8 (12.7 - 27.0)

a: median (range)
Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/7

ベルイシグアトの臨床薬理試験では、小児用製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験以外にも薬物相互作用試験などで標準食摂取後にベルイシグアトを経口投与したときの薬物動態が検討されている。そこで、ベルイシグアトを単回経口投与したときの食事及び食事の種類の影響について、全臨床薬理試験の成績を統合して探索的な検討を行った。その結果を表 2.7.1.3-2 に示す。

試験 18581 で示したように、高脂肪・高カロリー食又は低脂肪高炭水化物食摂取後にベルイシグアトを投与したときのバイオアベイラビリティを比較したところ、食事の種類はベルイシグアトのバイオアベイラビリティに影響しなかった（AUC 比：約 1）。これらの結果は全試験を通した食事の影響の評価によって確認された。

表 2.7.1.3-2　ベルイシグアトを錠剤として単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトについて全試験を通した食事の種類の影響の探索的比較

	Parameter	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
Low-fat, high-carbohydrate meal	AUC/D	1.0113	0.9645	1.0605
vs	AUC_{norm}	1.0407	0.9958	1.0877
High-fat, high-calorie meal	C_{max}/D	1.0998	1.0389	1.1644
	$C_{max,norm}$	1.1390	1.0826	1.1983

Only healthy subjects included.
or crossover studies, subjects are counted for each treatment period receiving treatment.
Analysis is restricted to formulation group 'IR tablet'.
Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.5/7

結論として、物理化学的特性並びに BCS 及び BDDCS 分類に一致して、空腹時に pH を上昇させる薬剤と併用投与したときにベルイシグアトのバイオアベイラビリティの減少が認められたが、食後に投与したときはバイオアベイラビリティは増加した。食事の影響は、胆汁酸及び食物成分の存在下でベルイシグアトと水との親和性の改善及び溶解性の上昇によるものであり、その影響は制酸剤又は食事摂取による胃内 pH の上昇の影響よりも強いものであった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、制酸薬又はプロトンポンプ阻害薬の併用は、食後に投与したときのベルイシグアトの曝露量に影響しなかった。したがって、ベルイシグアトは食後に投与することが適切であると考えられた。また、ベルイシグアトと制酸薬の併用投与は臨床的特に問題とはならないと考えられた。

2.7.1.3.3　　用量比例性の評価

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.1.2.3
2.7.1.2.4
2.7.2.3.1.5
2.7.2.2.6.3

同一の健康被験者を対象としてクロスオーバー法により複数の用量のベルイシグアトを錠剤として単回経口投与した3試験での AUC/D 及び C_{max}/D の比較を表 2.7.1.3-3 に示す。

試験 15356 では、ベルイシグアト 5mg を空腹時に単回経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D はそれぞれ 0.460h/L 及び 0.0213/L であり、1.25mg を投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D（0.603h/L 及び 0.0328/L）と比較して著しい低下がみられた。

試験 16440 では、ベルイシグアトを 1.25～10mg の用量範囲で食後に単回経口投与したときの AUC/D は 0.581～0.629h/L、C_{max}/D は 0.0266～0.0299/L であった。試験 18580 では、ベルイシグアトを 2.5～10mg の用量範囲で食後に単回経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は、それぞれ 0.505～0.548h/L 及び 0.257～0.288/L（いずれも幾何平均値）であり、いずれの試験においても投与量で除した曝露量に大きな差異はみられず、健康被験者にベルイシグアトを錠剤として食後に単回経口投与したときの曝露量は、10mg までの用量範囲では用量比例的に増加することが示された。

表 2.7.1.3-3　同一の健康被験者を対象としてクロスオーバー法により複数の用量のベルイシグアトを錠剤として単回経口投与した3試験での AUC/D 及び C_{max}/D の比較〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕

Study No.	Dose (mg)	Formulation	AUC/D (h/L)	C_{max}/D (/L)
15356 fast (N=15)	1.25	1.25 mg tablet x 1	0.603 / 21.7 (0.434 – 0.918)	0.0328 / 29.7 (0.0207 – 0.0528)
	5	5 mg tablet x 1	0.460 / 33.0 (0.275 – 0.898)	0.0213 / 44.9 (0.0117 – 0.0517)
16440 fed (N=13)	1.25	1.25 mg tablet x 1	0.615 / 22.0 (0.433 – 0.786)	0.0293 /14.0 (0.0234 – 0.0366)
	2.5	1.25 mg tablet x 2	0.629 / 22.6 (0.439 – 0.960)	0.0299 / 18.5 (0.0235 – 0.0476)
	5	5 mg tablet x 1	0.581 / 27.6 (0.435 – 1.07)	0.0273 / 19.5 (0.0191 – 0.0353)
	10	5 mg tablet x 2	0.586 / 26.2 (0.415 – 1.01)	0.0266 / 20.2 (0.0194 – 0.0364)
18580 fed (N=27)	2.5	2.5 mg tablet x 1	0.542 / 20.1 (0.368 – 0.871)	0.0288 / 17.3 (0.0194 – 0.0413)
	5	5 mg tablet x 1	0.505 / 22.9 (0.261 – 0.814)	0.0257 / 22.8 (0.0134 – 0.0379)
	10	10 mg tablet x 1	0.548 / 18.0 (0.387 – 0.790)	0.0279 / 12.5 (0.0207 – 0.0338)

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.4/4
5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/4
5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/7

健康被験者を対象としたすべての臨床薬理試験を通した薬物動態の統合解析では、様々な用量のベルイシグアトを錠剤として食後に投与したとき、ベルイシグアトの投与量で除した曝露量（AUC/D 及び C_{max}/D）はいずれの投与量でも同程度であり、食事の種類の影響はみられなかった。

第Ⅱ相試験（SOCRATES-reduced）及び第Ⅲ相試験（VICTORIA）の成績を併合した母集団薬物動態解析の結果、ベルイシグアト 5 及び 10mg を投与したときのバイオアベイラビリティは 2.5mg を投与したときの約 84%及び 73%と推定され、用量がバイオアベイラビリティの有意な共変量として認められた。しかしながら、この原因として、健康成人を対象とした臨床薬理試験と慢性心不全患者を対象とした後期臨床試験との実施方法〔薬物動態評価用検体の採取方法（多数点採血と少数点採血）、食事量と食事の種類及び食事時間の管理、試験デザイン（クロスオーバー法と用量漸増法）及び試験対象（健康被験者と慢性心不全患者）など〕の違いに起因したものと考えられた。

以上、健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験では、ベルイシグアトを 2.5～10mg の用量範囲で錠剤として食後に経口投与したときのベルイシグアトの曝露量から、用量比例性が示された。慢性心不全患者では、母集団解析の結果、ベルイシグアトのバイオアベイラビリティは用量比よりわずかに小さいという結果であった。

2.7.1.3.4　様々なバッチの即放錠を投与したときのベルイシグアト曝露量の比較– 全試験を通した探索的な比較検討結果

ベルイシグアトは、[redacted]フィルムコーティングした即放錠として投与された。ベルイシグアト即放錠の 3 つの含量 2.5、5 及び 10mg が開発された。[redacted]は臨床開発中に変更されておらず、市販予定製剤の[redacted]と同一である。臨床開発中、錠剤の[redacted]及び[redacted]に関する変更点は以下の 3 点であった（2.3.P.2.2.1.2）。

- 第Ⅲ相臨床試験開始前：[redacted]
- 第Ⅲ相臨床試験中：[redacted]（[redacted]：2.3.S.2.6.1）による[redacted]
- 市販用製剤：フィルムコーティングの色の変更

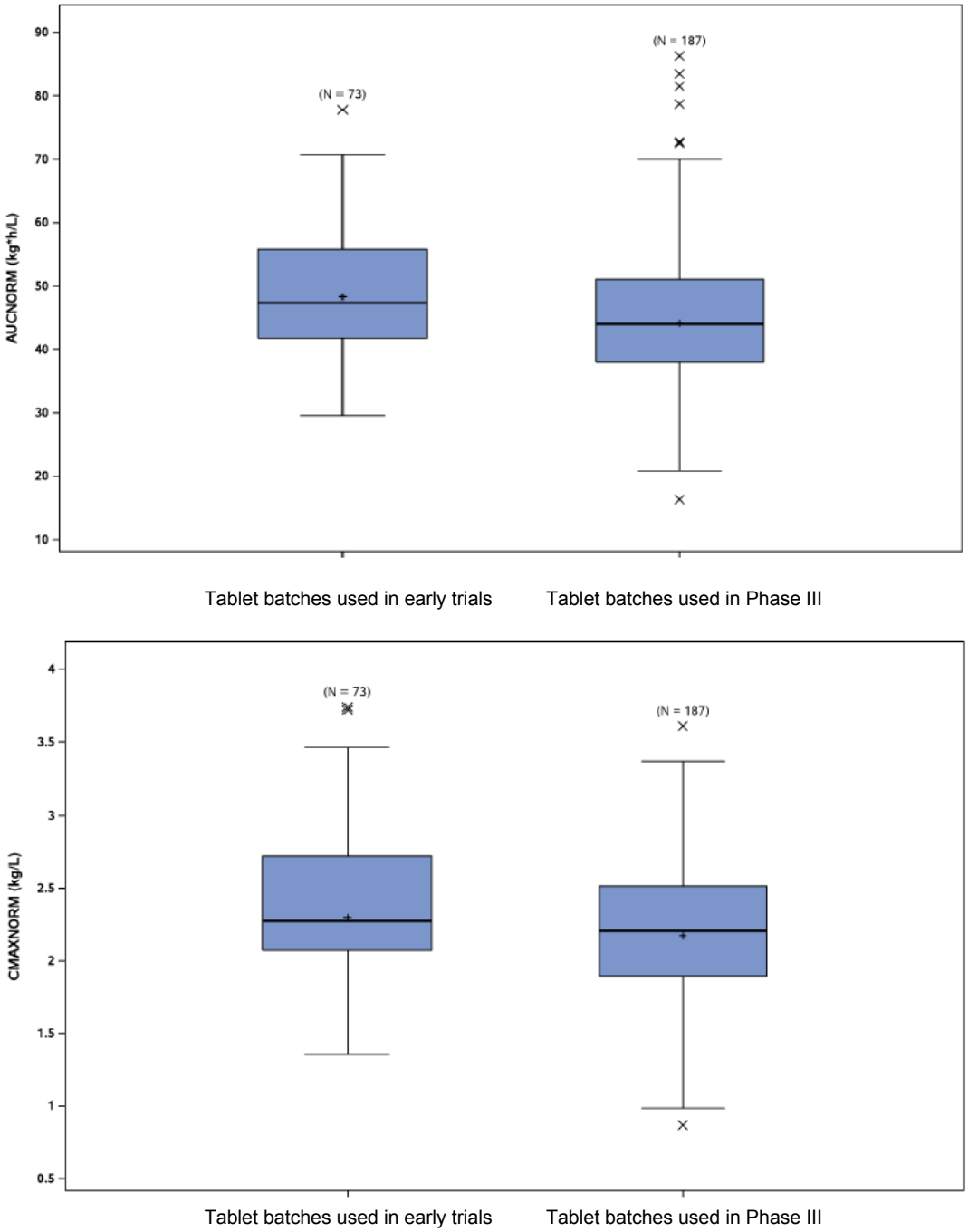
初期の臨床薬理試験で使用したバッチと第Ⅲ相試験で使用したバッチのベルイシグアトの曝露量を探索的に比較した。しかしこの比較にはいくつかの限界がみられた。まず、被験者の異なる試験間での比較であること、また初期の臨床薬理試験では複数の錠剤を用いた投与（例えばベルイシグアト 5mg を投与するのに 5mg 錠 1 錠ではなく、1.25mg 錠 4 錠を用いて投与するなど）が行われていたことから、錠数の違いの影響も含まれている可能性がある。

ベルイシグアトの臨床開発の初期の過程で使用したバッチと第Ⅲ相試験で使用したのと同じバッチを投与したときの AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の分布を図 2.7.1.3.4-1 に示す。

バッチの異なる錠剤を投与したときの AUC_{norm} と $C_{max,norm}$ の分布は重複しており、初期の臨床試験で使用したバッチと第Ⅲ相試験（VICTORIA）で検討したバッチのバイオアベイラビリティに大きな違いはないことが示された。

開発初期のバッチと後期のバッチの曝露量を ANOVA を用いて比較したが、両者の曝露量に大きな差異は認められなかった。投与量及び体重で標準化した薬物動態パラメータの比の両側 90% CI は、標準的な生物学的同等性の基準範囲内であった。すなわち、初期の臨床試験で使用したバッチと第Ⅲ相試験で使用したバッチの間に差異はなかった〔AUC_{norm} の比の点推定値（90% CI）:1.1381（1.0536～1.2294）、$C_{max,norm}$ の比の点推定値（90%CI）：1.0939（1.0255～1.1668）（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.9/3）〕。

図 2.7.1.3.4-1　試験間の探索的比較：開発過程で使用したバッチの異なる即放錠を投与したときの AUC_{norm} 及び $C_{max,\,norm}$ の分布



Box: 25th to 75th; percentile horizontal line: median: cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately.
Only healthy subjects included.
For crossover studies, subjects are counted for each treatment period receiving treatment.
Analysis is restricted to formulation group 'IR tablet' under fed conditions. Analysis is also restricted to treatments in which the targeted dose is given as one tablet and white subjects aged 18-45 years.
Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.9/3, 14.4.9/5

初期の臨床試験で使用した臨床バッチと第Ⅲ相試験で使用した臨床バッチの薬物動態パラメータの探索的試験間比較を表 2.7.1.3-4 に示す。

これらの薬物動態パラメータを用量別に比較した結果、各用量レベルの被験者数が少なかったことから比の 90%CI の上限が 1.25 を超える比較もみられた。しかしながら、ベルイシグアトの予定臨床用量である 10mg を投与したときの比較では、初期の臨床試験で使用したバッチと第Ⅲ相試験で使用したバッチはいずれのパラメータも生物学的同等性の基準範囲内であった。

表 2.7.1.3-4　初期の臨床試験で使用した臨床バッチと第Ⅲ相試験で使用した臨床バッチの薬物動態パラメータの探索的試験間比較

Dose [mg]	Comparison (N)	PK Parameter	Estimated Ratio	90%CI
2.5	2 x 1.25 mg early clinical trials (N=17) vs. 2.5 mg phase III (N=27)	AUC_{norm}	1.1715	[1.0164 - 1.3503]
		$C_{max,norm}$	1.0729	[0.9902 - 1.1626]
5	5 mg early clinical trials (N=46) vs. 5 mg phase III (N=28)	AUC_{norm}	1.2053	[1.0922 - 1.3302]
		$C_{max,norm}$	1.1675	[1.0678 - 1.2765]
10	2 x 5 mg early clinical trials (N=21) vs. 10 mg phase III (N=102)	AUC_{norm}	1.0057	[0.8977 - 1.1267]
		$C_{max,norm}$	0.9136	[0.8232 - 1.0138]

Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.9/7～14.4.9/9

以上、臨床薬理的検討を行った試験全体で探索的解析を行った結果、ベルイシグアト錠の曝露量はバッチの違いによらず同等であることが示された。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, CDER, May 2001

2) EMA, Guideline on Bioanalytical Method Validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, July 2011

3) Tripos, St. Louis, MO, Biobyte Software ClogP/CRMTM <http://www.biobyte.com/> (Accessed 2020 May 12)

4) ICH Harmonised Guideline: Biopharmaceutics Classificated System-based Biowaivers (M9), draft version endorsed 07 Jun 2018

5) FDA, Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER, December 2017

6) EMA, Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, January 2010

7) Benet LZ, J Pharm Sci 2013 Jan:102(1):34-42

8) Benet LZ et al., AAPS J 2011 Dec:13(4):519-547

9) Hosey CM et al., AAPS J 2016 Jan:18(1):251-260