2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 5

2.7.2.1 背景及び概観..... 10
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.7.2.1.2 臨床薬理試験..... 10

2.7.2.2 個々の試験結果の要約..... 21
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 21
2.7.2.2.1.1 *In vitro* 血漿タンパク結合..... 21
2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血液／血漿分配..... 21
2.7.2.2.1.3 *In vitro* 代謝..... 21
2.7.2.2.1.4 ベルイシグアトの酸化的代謝に関わるチトクローム P450 分子種の同定..... 22
2.7.2.2.1.5 ベルイシグアトのグルクロン酸抱合に関わる UGT 分子種の同定..... 22
2.7.2.2.1.6 UGT 阻害薬がベルイシグアトのグルクロン酸抱合に与える影響..... 23
2.7.2.2.1.7 薬物代謝酵素の阻害..... 23
2.7.2.2.1.8 CYP 酵素の誘導..... 24
2.7.2.2.1.9 Caco-2 細胞におけるベルイシグアト及び M-1 の細胞膜透過性..... 24
2.7.2.2.1.10 ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターに対する基質特性..... 24
2.7.2.2.1.11 ベルイシグアト及び M-1 の取込みトランスポーターに対する基質特性..... 25
2.7.2.2.1.12 ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターに対する阻害作用..... 25
2.7.2.2.1.13 ベルイシグアト及び M-1 の取込みトランスポーターに対する阻害作用..... 26
2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性..... 26
2.7.2.2.2.1 日本人被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験 15836）..... 26
2.7.2.2.2.2 単回投与用量漸増試験（試験 15355）..... 31
2.7.2.2.2.3 反復投与用量漸増試験（試験 15357）..... 34
2.7.2.2.2.4 中国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15837）..... 38
2.7.2.2.2.5 中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験 16964）..... 40
2.7.2.2.2.6 健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 15817）..... 43

2.7.2.2.3 内因性要因（特定の集団） 44
2.7.2.2.3.1 健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響を検討した単回投与試験（試験 15816） 44
2.7.2.2.3.2 腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験 15813） 46
2.7.2.2.3.3 肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験 15840） 51
2.7.2.2.4 相互作用試験（外因性要因の影響） 54
2.7.2.2.4.1 他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用 54
2.7.2.2.4.1.1 吸収に関する薬物動態相互作用 54
2.7.2.2.4.1.2 ベルイシグアトの代謝及び排泄に関する薬物動態相互作用 55
2.7.2.2.4.2 ベルイシグアトが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用 57
2.7.2.2.4.2.1 MDZ との薬物相互作用試験（試験 15815） 57
2.7.2.2.4.3 抗血栓薬との相互作用を検討する試験 58
2.7.2.2.4.3.1 アスピリンとの薬物相互作用試験（試験 15838） 58
2.7.2.2.4.3.2 ワルファリンとの薬物相互作用試験（試験 15839） 60
2.7.2.2.4.4 一酸化窒素又は cGMP シグナル伝達経路に作用する薬物との相互作用を検討する試験 62
2.7.2.2.4.4.1 健康被験者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験 17115） 62
2.7.2.2.4.4.2 安定冠動脈疾患患者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験 17849） 64
2.7.2.2.4.4.3 安定冠動脈疾患患者を対象とした一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験（試験 18582） 66
2.7.2.2.4.4.4 シルデナフィルとの薬物相互作用試験（試験 17743） 68
2.7.2.2.4.5 心不全患者に一般的に処方される他の薬物との相互作用を検討する試験 70
2.7.2.2.4.5.1 サクビトリル・バルサルタン合剤との薬物相互作用試験（試験 17745） 70
2.7.2.2.4.5.2 ジゴキシンとの薬物相互作用試験（試験 15841） 73
2.7.2.2.5 その他の試験 74
2.7.2.2.5.1 QT/QTc 評価試験（試験 18979） 74
2.7.2.2.6 患者集団における母集団薬物動態－薬力学の評価 75
2.7.2.2.6.1 初期ベルイシグアト開発における母集団薬物動態－薬力学解析 75
2.7.2.2.6.2 第Ⅱ相試験（試験 15371）における HFrEF 患者における母集団薬物動態－薬力学解析（解析 17401） 75

2.7.2.2.6.3 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）における HFrEF 患者を対象とした併合母集団薬物動態モデル（解析 20964）..... 79
2.7.2.2.6.4 第Ⅲ相試験（試験 16493）の HFrEF 患者における母集団薬物動態－安全性及び母集団薬物動態－有効性（解析 20965）..... 81
2.7.2.2.6.4.1 有害事象に関する安全性の曝露量－応答解析..... 82
2.7.2.2.6.4.2 SBP に関する安全性の曝露量－応答解析..... 83
2.7.2.2.6.4.3 有効性に関する曝露量－応答解析：心血管死又は心不全による入院の心血管イベントの最初の発現までの時間..... 85
2.7.2.2.6.5 薬力学相互作用試験における冠動脈疾患患者を対象とした母集団薬物動態－薬力学（解析 20410）..... 87
2.7.2.2.6.6 冠動脈疾患患者における濃度 - QTc モデリング（解析 21160）..... 90
2.7.2.2.6.7 成人におけるベルイシグアト及び M-1 の PBPK モデリング（解析 17457）..... 91
2.7.2.2.6.8 内因性及び外因性要因を評価するための PBPK シミュレーション（解析 20871）..... 93
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 95
2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態成績の要約..... 96
2.7.2.3.1.1 吸収..... 96
2.7.2.3.1.2 血漿タンパクとの結合及び分布..... 97
2.7.2.3.1.3 代謝..... 98
2.7.2.3.1.3.1 M-1 の薬物動態..... 99
2.7.2.3.1.4 消失及び排泄..... 100
2.7.2.3.1.5 用量依存性及び時間依存性..... 101
2.7.2.3.1.5.1 個体内変動及び個体間変動..... 102
2.7.2.3.1.6 健康被験者と対象患者における薬物動態データの比較..... 102
2.7.2.3.2 全試験を通しての薬力学データの要約..... 102
2.7.2.3.2.1 バイタルサイン..... 103
2.7.2.3.2.2 インピーダンスカルジオグラフィー..... 104
2.7.2.3.2.3 血管作動性ホルモン及び cGMP..... 106
2.7.2.3.2.4 全試験を通しての薬力学データの結論..... 109
2.7.2.3.2.5 QT/QTc 延長の可能性の評価..... 109
2.7.2.3.3 薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響..... 111
2.7.2.3.3.1 体重..... 112
2.7.2.3.3.2 性別..... 113
2.7.2.3.3.3 年齢..... 114
2.7.2.3.3.4 人種..... 115

2.7.2.3.3.5　腎機能障害 118
2.7.2.3.3.6　肝機能障害 119
2.7.2.3.4　薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性要因の影響 120
2.7.2.3.4.1　他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用 122
2.7.2.3.4.1.1　吸収に関する薬物動態相互作用 122
2.7.2.3.4.1.2　代謝及び消失に関する薬物動態相互作用 123
2.7.2.3.4.2　ベルイシグアトが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用 124
2.7.2.3.4.3　抗凝固薬及び抗血栓薬との相互作用 124
2.7.2.3.4.3.1　ワルファリンとの相互作用 124
2.7.2.3.4.3.2　アスピリンとの相互作用 124
2.7.2.3.4.4　一酸化窒素又は環状グアノシン一リン酸（cGMP）シグナル伝達経路に作用する薬物との相互作用 125
2.7.2.3.4.4.1　有機硝酸塩との相互作用 125
2.7.2.3.4.4.2　シルデナフィルとの相互作用 126
2.7.2.3.4.5　心不全患者に一般的に処方される他の薬物との相互作用 127
2.7.2.3.4.5.1　サクビトリル・バルサルタン合剤との相互作用 127
2.7.2.3.5　患者集団を対象とした母集団薬物動態－薬力学解析 128
2.7.2.3.6　用量、用量漸増法及び目標用量の設定根拠 129
2.7.2.4　特別な試験 130
参考文献一覧 130

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
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 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_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
$AUC(t_1-t_2)$	area under the concentration vs. time curve from time t_1 to t_2	投与 t_1 時間後から t_2 時間後までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与0時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(t_1-t_2)_{md}$	$AUC(t_1-t_2)$ after multiple dosing	反復投与後の $AUC(t_1-t_2)$
$AUC(t_1-t_2)_{norm}$	$AUC(t_1-t_2)$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した $AUC(t_1-t_2)$
$AUC(0-t_{last})_{norm}$	$AUC(0-t_{last})$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した $AUC(0-t_{last})$
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
AUCR	AUC ratio	AUC 変化率
AUC_u	AUC of unbound drug	非結合型薬物の AUC
$AUC_{u,norm}$	AUC of unbound drug divided by dose per body weight	投与量及び体重で標準化した AUC_u
AUC_τ	AUC for the actual dosing interval	投与間隔 τ における AUC
$AUC_{\tau,md}$	AUC_τ after multiple dosing	反復投与後の AUC_τ
$AUC_{\tau,md}/D$	$AUC_{\tau,md}$ divided by dose	投与量で除した $AUC_{\tau,md}$
$AUC_{\tau,md,norm}$	$AUC_{\tau,md}$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した $AUC_{\tau,md}$
$AUC_{\tau,ss}$	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔 τ あたりの AUC
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
BA/FE	bioavailability/food effect	バイオアベイラビリティ/食事の影響

略語	英語名称	日本語名称
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排泄ポンプ
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL_{md}	CL after multiple dosing	反復投与後のCL
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_{md}/F、CL/F_{md}	CL/F after multiple dosing	反復投与後のCL/F
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
CL_u	total body clearance of unbound drug	非結合型薬物の全身クリアランス
CL_u/F	CL_u calculated after extravascular administration	非結合型薬物の見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} devided by dose	投与量で除したC_{max}
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dosing	反復投与後のC_{max}
$C_{max,md}/D$	$C_{max,md}$ devided by dose	投与量で除した$C_{max,md}$
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したC_{max}
$C_{max,md,norm}$	$C_{max,md}$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した$C_{max,md}$
$C_{max}R$	C_{max} ratio	C_{max}変化率
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態におけるC_{max}
$C_{max,u}$	C_{max} of unbound drug	非結合型薬物のC_{max}
$C_{max,u,norm}$	$C_{max,norm}$ for unbound drug	非結合型薬物の$C_{max,norm}$
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧

略語	英語名称	日本語名称
ECG	electrocardiogram	心電図
EC_{50}	median effective concentration	50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果/ベースライン値に対する最大変動
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_u	fraction of unbound drug	非結合型分率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go -go -related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
HR	heart rate	心拍数
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
I_{gut}	estimated maximum gastrointestinal concentration	推定消化管内最高濃度
$I_{in,max,u}$	estimated maximum blood concentration at the inlet to the liver	肝臓入り口血液中の推定非結合型最高濃度
IIV	interindividual variability	個体間変動
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
$K_{i,u}$	K_i of unbound drug	非結合型薬物の K_i
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリスメンテン定数
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-MDR1	cell line expressing MDR1 transporter protein	MDR1 発現細胞
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSmean	least-square mean	最小二乗平均
MATE	multidrug and toxic compound	多剤・毒性化合物排出輸送体

略語	英語名称	日本語名称
	extrusion	
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II	Madin-Darbyイヌ腎細胞
MDZ	midazolam	ミダゾラム
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	静的薬物速度論
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NO	nitric oxide	一酸化窒素
NONMEM	nonlinear mixed effects model	非線形混合効果モデル
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transpoter	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
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
%PTF	peak to trough fluctuation percentage	ピーク値トラフ値変動(%)
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PDS	pharmacodynamic set	薬力学解析対象集団
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pK_a	acid dissociation constant	解離定数
PKS	pharmacokinetic set	薬物動態解析対象集団
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
QD,qd	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT間隔
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正QT間隔 (Bazett法)
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔 (Fridericia法)

略語	英語名称	日本語名称
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
RAF	relative activity factor	－
RIF	rifampicin	リファンピシン
RIS	relative induction score	－
R_{LIN}	linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration of identical doses	反復投与後の AUC_τ と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数
RSE	relative standard error	相対標準偏差
RV	residual variability	残差変動
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
$t_{1/2,md}$	$t_{1/2}$ after multiple dosing	反復投与後の $t_{1/2}$
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,md}$	t_{max} after multiple dosing	反復投与後の t_{max}
TQT	thorough QT	綿密な QT
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_c/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V/F	volume of distribution after extravascular administration	見かけの分布容積
VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex subunit 1	ビタミン K エポキシド還元酵素複合体サブユニット 1
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
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
$V_{z,u}/F$	V_z/F of unbound drug	非結合型薬物の終末相における見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理試験では、若年健康被験者、高齢被験者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、冠動脈疾患患者を対象として、ベルイシグアトの薬物動態、薬力学、薬物相互作用及び薬物動態－薬力学の関係について評価した。

個々の試験の概要を 2.7.2.2、全試験を通した結果の比較及び解析結果を 2.7.2.3 に示す。

健康被験者を対象としたベルイシグアト錠の生物薬剤学的特性については、2.7.1 に示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ベルイシグアト及びその主代謝物〔ベルイシグアトの N－グルクロン酸抱合体（M-1）〕について、血漿タンパク結合、血液／血漿分配、代謝プロファイル、代謝酵素が関わる薬物相互作用（ベルイシグアトの消失に関わる代謝酵素の同定、UGT 阻害薬がベルイシグアトのグルクロン酸抱合に与える影響、代謝酵素の阻害及び誘導）、トランスポーターが関わる薬物相互作用（細胞膜透過性、トランスポーターに対する基質特性及び阻害作用）を *in vitro* において検討した。各 *in vitro* 試験については、2.6.4 及び 2.6.5 を参照のこと。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本申請の評価に用いた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

ベルイシグアトの薬物動態、薬力学及び薬物相互作用について、健康被験者、高齢被験者、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び冠動脈疾患患者を対象として国内外で実施した 28 試験で評価した。

2.7.2.2 に記載した個々の試験のうち、外国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15355/P004）ではベルイシグアトの経口液剤を、マスバランス試験（試験 15817/P012）では[^{14}C]で標識したベルイシグアトを用いた経口液剤をそれぞれ用いて実施した。それ以外の試験はベルイシグアト即放錠（以下、錠剤）のみを用いて実施した。

試験 15836/P013 では、日本人健康成人被験者にベルイシグアトを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。外国人にベルイシグアトを単回又は反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学は 8 試験（試験 15355、試験 15357/P006、試験 15356/P005、試験 16440/P019、試験 18580/P028、試験 18581/P031、試験 15837/P014 及び試験 16964/P020）で検討した（生物薬剤学試験を含む）。

内因性要因として年齢、性別、腎機能障害及び肝機能障害がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、特殊集団を対象とした薬物動態試験を実施した（試験 15816/P011、試験 15813/P009 及び試験 15840/017）。

ベルイシグアトと他の薬剤との薬物相互作用試験は、健康成人被験者及び冠動脈疾患患者を対象として 13 試験実施した。その内容は、他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験として、オメプラゾール及び制酸剤（試験 15811/P007）、ケトコナゾール（試験 15812/P008）、メフェナム酸（試験 17116/P023）及びリファンピシン（RIF）（試験 17746/P026）の 4 試験を実施した。ベルイシグアトが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験として、ミダゾラム（MDZ）との薬物相互作用試験を実施した（試験 15815/P010）。ベルイシグアトが他の薬剤の薬力学に相加的な影響を及ぼす可能性を検討する薬

物相互作用試験として、アスピリン（試験 15838/P015）、ワルファリン（試験 15839/P016）、ニトログリセリン（試験 17115/P022、17849/P027）、一硝酸イソソルビド（試験 18582/P029）及びシルデナフィル（試験 17743/P024）の 6 試験を実施した。また、サクビトリル・バルサルタン合剤及びジゴキシンとベルイシグアトの薬物相互作用試験（試験 17745/P025 及び 15841/P018）を実施し、これらを併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。

その他の臨床薬理試験として、冠動脈疾患患者を対象として QT/QTc 評価試験（試験 18979/P030）を実施した。

更に、冠動脈疾患患者を対象として実施された臨床薬理試験 3 試験（試験 17849、18582 及び 18979）、左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（試験 15371/PN002/SOCRATES-REDUCED）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493/PN001/VICTORIA）から得られたデータは、それぞれ母集団薬物動態解析又は母集団薬物動態－薬力学解析に用いた。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧

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／投与期間
健康被験者を対象とした薬物動態及び初期の忍容性							
国内 第Ⅰ相	15836/P013 PH-37442/055WSH 5.3.3.1.4 2.7.6.9	評価	安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	日本人健康男性被験者	48 例	第 1 日の空腹時にベルイシグアト 1.25、5、7.5 及び 10mg 又はプラセボを単回経口投与 第 5 日の食後、第 6 日～第 11 日の空腹時にベルイシグアト 1.25、5、7.5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
国外 第Ⅰ相	15355/P004 PH-37029/05468V 5.3.3.1.1 2.7.6.6	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	健康男性非喫煙及び喫煙被験者（5mg 用量のみ）	69 例	空腹時にベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 及び 15mg 又はプラセボを液剤として単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15357/P006 PH-37952/0559CL 5.3.3.1.2 2.7.6.7	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	健康男性被験者	43 例	空腹時にベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 空腹時にベルイシグアト 5mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与
国外 第Ⅰ相	15837/P014 PH-37362/057J48 5.3.3.1.3 2.7.6.8	参考	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	中国人健康男性被験者	36 例	空腹時にベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 又はプラセボを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	16964/P020 PH-40150/056L8J 5.3.3.1.6 2.7.6.11	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（食事の影響を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	中国人健康男性被験者	46 例	第 0 日の高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 又はプラセボを単回経口投与、第 4 日～第 10 日の標準食摂取後にベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与
国外 第Ⅰ相	15817/P012 PH-38476/055TZQ 5.3.3.1.5 2.7.6.10	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	非無作為化、非盲検、非対照	健康男性被験者	6 例	空腹時に［^{14}C］ベルイシグアト 5mg〔3.7MBq（100μCi）〕を経口液剤として単回経口投与

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／投与期間
生物薬剤学試験（2.7.1 に記載）							
国外 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、薬物動態及び薬力学	無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー	健康男性被験者	16 例	投与方法 A 及び B：空腹時にベルイシグアト 1.25、5mg を単回経口投与 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 を単回経口投与
国外 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、忍容性及び薬物動態	無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー	健康男性被験者	16 例	投与方法 A～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 単回経口投与
国外 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、忍容性及び薬物動態	非盲検、非対照	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 を単回経口投与 投与方法 B：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト 10mg を単回経口投与し、その 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を単回静脈内投与
国外 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、非対照、4 期クロスオーバー	健康男性被験者	30 例	投与方法 A～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 を単回経口投与 投与方法 D：空腹時にベルイシグアト 10mg を単回経口投与
国外 第Ⅰ相	18581/P031 PH-40087/056RGD 5.3.1.2.4 2.7.6.5	参考	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、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性及び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、C～E：高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアト 10mg（即放錠 1 錠、粉砕した即放錠 1 錠又は小児用高用量錠[redacted]錠）及びベルイシグアト 2.5mg（小児用低用量錠[redacted]錠）を単回経口投与 投与方法 B：空腹時にベルイシグアト 10mg（小児用高用量錠[redacted]錠）を単回経口投与 投与方法 F：標準食摂取後にベルイシグアト 10mg を単回経口投与

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／投与期間
内因性要因（特定の集団）							
国外 第Ⅰ相	15816/P011 PH-37944/0559Q7 5.3.3.3.1 2.7.6.12	参考	薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響、安全性及び忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	健康男女被験者（非高齢及び高齢被験者）	56 例	食後にベルイシグアト 5mg 又はプラセボを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15840/P017 PH-38645/055MQP 5.3.3.3.3 2.7.6.14	参考	薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす肝機能障害の影響	非無作為化、非盲検、群間比較	軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた正常な肝機能を有する被験者	27 例	食後にベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15813/P009 PH-38785/05BJG9 5.3.3.3.2 2.7.6.13	参考	薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学に及ぼす腎機能障害の影響	非無作為化、非盲検、群間比較	軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた正常な腎機能を有する被験者	39 例	食後にベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与

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／投与期間
外因性要因（薬物相互作用）							
国外 第Ⅰ相	15811/P007 PH-37185/055TXL 5.3.3.4.1 2.7.6.15	参考	薬物動態、安全性及び忍容性〔オメプラゾール及び水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で900mg）・水酸化マグネシウム600mgとの相互作用〕	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	健康男性被験者	10例	投与方法A：第0日の空腹時にベルイシグアト5mgを単回経口投与 投与方法B：第－4日～第－1日の空腹時にオメプラゾール40mgを1日1回5日間反復経口投与し、第0日の空腹時にオメプラゾール40mgを経口投与し、その2時間後にベルイシグアト5mgを単回経口投与 投与方法C：第0日の空腹時に水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で900mg）・水酸化マグネシウム600mgを単回経口投与し、その後すぐにベルイシグアト5mgを併用単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15812/P008 PH-37817/0570QM 5.3.3.4.2 2.7.6.16	参考	薬物動態、安全性及び忍容性（ケトコナゾールとの相互作用）	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	健康男性被験者	15例	投与方法A：第0日の食後にベルイシグアト1.25mg単回経口投与 投与方法B：第－2日～第0日の朝と夕の食後にケトコナゾール200mgを1日2回反復経口投与し、第0日の朝食後にケトコナゾール200mgと共にベルイシグアト1.25mgを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	17116/P023 PH-38616/056DJQ 5.3.3.4.4 2.7.6.19	参考	薬物動態、安全性及び忍容性（メフェナム酸との相互作用）	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	健康男性被験者	16例	投与方法A：第1日の食後にベルイシグアト2.5mgを単回経口投与 投与方法B：第－1日の食後にメフェナム酸500mgを経口投与し、第2日の朝まで6時間ごとにメフェナム酸250mgを反復経口投与 第1日の食後にベルイシグアト2.5mgを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15815/P010 PH-38702/055R8J 5.3.3.4.5 2.7.6.20	参考	薬物動態、安全性及び忍容性（MDZとの相互作用）	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	健康男性被験者	32例	投与方法A：第0日の食後にMDZ 7.5mgを単回経口投与 投与方法B：第－3日～第－1日の食後にベルイシグアト10mgを1日1回3日間反復経口投与し、第0日の食後にMDZ 7.5mg及びベルイシグアト10mgを単回経口投与

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／投与期間
国外 第Ⅰ相	15841/P018 PH-39190/0558XL 5.3.3.4.7 2.7.6.22	参考	薬物動態、安全性及び忍容性（ジゴキシンとの相互作用）	無作為化、非盲検、非対照、2期クロスオーバー（投与方法Aを実施後、投与方法BとCをクロスオーバー）	健康男性被験者	25例	投与方法A：食後にベルイシグアト10mgを単回経口投与 投与方法B：食後にジゴキシン0.375mg を1日1回14日間反復経口投与 投与方法C：食後にジゴキシン0.375mgを1日1回14日間並びにベルイシグアト10mgを第1日に単回及び第3日～第10日に1日1回8日間反復経口投与
国外 第Ⅰ相	17746/P026 PH-39917/055PMD 5.3.3.4.10 2.7.6.26	参考	薬物動態、安全性及び忍容性（RIFとの相互作用）	非無作為化、非盲検、投与順序固定	健康男性被験者	16例	投与方法A：第0日の食後にベルイシグアト10mgを単回経口投与 投与方法B：第－6日～第2日の食後にRIF 600mgを1日1回9日間反復経口投与 第0日には、食後にベルイシグアト10mgを単回経口投与し、その投与後5分以内にRIF 600mgを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15838/P015 PH-38592/0558XS 5.3.3.4.3 2.7.6.17	参考	パイロットパート 安全性、忍容性及び薬物動態 メインパート 薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（アスピリンの影響の検討）	パイロットパート 非無作為化、非盲検、非対照 メインパート 無作為化、非盲検、非対照、 3期クロスオーバー	健康男性被験者	25例（パイロットパート11例、メインパート14例）	パイロットパート 第1日の空腹時にベルイシグアト15mgを単回経口投与 メインパート 投与方法A：第1日の空腹時にベルイシグアト15mgを単回経口投与 投与方法B：第－1日及び第1日の空腹時にアスピリン500mgを1日1回2日間反復経口投与 投与方法C：第－1日の空腹時にアスピリン500mgを単回経口投与し、第1日の空腹時にベルイシグアト15mgとアスピリン500mgを単回経口投与

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／投与期間
国外 第Ⅰ相	15839/P016 PH-39361/055KKK 5.3.3.4.6 2.7.6.21	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（ワルファリンとの相互作用）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー	健康男性被験者	29例	第－21日にワルファリン25mgを単回経口投与 投与方法A：第1日～第9日の食後にベルイシグアト10mgを1日1回9日間反復経口投与し、第6日にワルファリン25mgを単回経口投与 投与方法B：第1日～第9日の食後にプラセボを1日1回9日間反復経口投与し、第6日にワルファリン25mgを単回経口投与
国外 第Ⅰ相	17115/P022 PH-38794/056ZBN 5.3.4.1.1 2.7.6.18	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（ニトログリセリンとの相互作用）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2コホート、クロスオーバー	健康男性被験者	39例（コホート1：18例、コホート2：21例）	コホート1 食後にベルイシグアト5mg又はプラセボを単回経口投与し、その6又は12時間後の空腹時にニトログリセリン0.2mgを単回舌下投与 コホート2 食後にベルイシグアト5mg又はプラセボを単回経口投与し、その4又は8時間後の空腹時にニトログリセリン0.2mgを単回舌下投与
国外 第Ⅰ相	17743/P024 PH-39419/055KXZ 5.3.3.4.8 2.7.6.24	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（シルデナフィルとの相互作用）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	健康男性被験者	32例	第0日～第15日の食後にベルイシグアト10mg又はプラセボを1日1回16日間反復経口投与 第13日、第14日及び第15日の食後にシルデナフィル25、50及び100mgを反復経口投与
国外 第Ⅰ相	17745/P025 PH-39559/055X2S 5.3.3.4.9 2.7.6.25	参考	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（サクビトリル・バルサルタン合剤との相互作用）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	健康男性被験者	32例	第1期：第0日の食後にベルイシグアト2.5mg又はプラセボを単回経口投与 第2期：第0日～第13日の食後にサクビトリル・バルサルタン49／51mg及び第14日～第40日の食後にサクビトリル・バルサルタン97／103mgを1日2回反復経口投与 第27日～第40日の食後にベルイシグアト2.5mg又はプラセボを1日1回反復経口投与

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／投与期間
国外 第Ⅰb相	17849/P027 PH-39300/055Z32 5.3.4.2.1 2.7.6.23	参考	薬力学、安全性及び忍容性（ニトログリセリンとの相互作用）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	安定冠動脈疾患（CAD）患者	36例	3回目のスクリーニング来院時にニトログリセリン0.4mgを単回舌下投与 第0日～第13日にベルイシグアト2.5mg（1.25mg錠2錠）又はプラセボを1日1回反復経口投与 第12日のベルイシグアト投与2.5時間前及び第13日のベルイシグアト投与4時間後にニトログリセリン0.4mgを単回舌下投与 第14日～第27日にベルイシグアト5mg（5mg錠1錠）又はプラセボを1日1回反復経口投与 第26日のベルイシグアト投与2.5時間前及び第27日のベルイシグアト投与4時間後にニトログリセリン0.4mgを単回舌下投与 第28日～第41日にベルイシグアト10mg（5mg錠2錠）又はプラセボを1日1回反復経口投与 第40日のベルイシグアト投与2.5時間前及び第41日のベルイシグアト投与4 時間後にニトログリセリン0.4mgを単回舌下投与

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／投与期間
国外 第Ⅰb相	18582/P029 PH-40368/059382 5.3.4.2.2 2.7.6.27	参考	薬力学、安全性及び忍容性（一硝酸イソソルビドとの相互作用）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	CAD 患者	41 例	第－14 日～第－8 日±2 日（5 日間以上）に一硝酸イソソルビド徐放錠 30mg（30mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与 第－7 日±2 日～第－1 日（5 日間以上）に一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与（忍容性が低い場合は、残りの全投与期は 30mg まで減量して投与） 第 0 日～第 13 日±3 日（11～17 日間）の空腹時に一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回経口投与し、食後にベルイシグアト 2.5mg（2.5mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を 1 日 1 回反復経口投与 第 14 日±3 日～第 27 日±3 日（11～17 日間）の空腹時に一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回経口投与し、食後にベルイシグアト 5mg（5mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を 1 日 1 回反復経口投与 第 28 日±3 日～第 41 日±3 日（11～17 日間）の空腹時に一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与し、食後にベルイシグアト 10mg（10mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を 1 日 1 回経口投与

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／投与期間
その他の試験							
国外 第Ⅰb相	18979/P030 PH-41049 5.3.4.2.3 2.7.6.28	評価	QT/QTc 延長に及ぼす影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	CAD 患者	74 例（各投与順序：37 例）	投与順序 1（A'-B-C-D） 第 1 期：食後にベルイシグアト 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与。第 8 日にモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与（投与方法 A'） 第 2 期：食後にベルイシグアト 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（投与方法 B） 第 3 期：食後にベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（投与方法 C） 第 4 期：食後にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与（投与方法 D） 投与順序 2（D-A-B-C'） 第 1 期：食後にモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与（投与方法 D） 第 2 期：食後にベルイシグアト 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（投与方法 A） 第 3 期：食後にベルイシグアト 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（投与方法 B） 第 4 期：食後にベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与。第 50 日にモキシフロキサシンプラセボを単回経口投与（投与方法 C'）

すべての試験は、GCP ガイドラインに従って実施した。

内因性要因及び外因性要因を検討する各試験並びにその他の試験ではベルイシグアトは錠剤として投与された。そのため、用法、用量／投与期間の欄に剤型に関する情報は記載しなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 血漿タンパク結合

参照項目：2.6.4.4.3

ベルイシグアトのヒト血漿中 f_u は 2.18%（ベルイシグアト濃度：92.3～936μg/L）であった。ベルイシグアトの濃度が約 10,000μg/L のときに、わずかに高い f_u（4.05%）がみられた。しかし、この濃度は、HFrEF 患者にベルイシグアトを 10mg の用量で 1 日 1 回投与したときの臨床有効濃度範囲〔C_{max}（幾何平均値）：350μg/L（2.7.2.3.1.6）、個別値の範囲：132～1,050μg（5.3.3.5.10 R-13341/Table 16）を上回っていた。

ベルイシグアトは、ヒト血漿において、主にヒト血清アルブミンと結合した。α1－酸性糖タンパク、α－グロブリン、γ－グロブリンのタンパク結合に対する寄与はわずかであった。

M-1 のヒト血漿中 f_u は 1.63%であった。

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血液／血漿分配

参照項目：2.6.4.4.4

ヘパリン添加新鮮ヒト血液を用いて、ベルイシグアトの血液／血漿分配を評価した。血液中と血漿中の濃度比（血液／血漿）はベルイシグアト濃度に依存せず、0.66 であった。血液中では、ベルイシグアトは主に血漿中に分布した。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* 代謝

参照項目：2.6.4.5.2.1

[^{14}C]ベルイシグアト（5μM）を、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でヒト肝ミクロソーム（プール）とインキュベーションし、酸化的代謝を評価した。代謝割合は低かった。みられた主要な代謝経路は、アミノ基に隣接するメチルカルバミン酸部分の異性化であった（M-9 を生成する）。しかし、この異性化代謝物は肝細胞とのインキュベーションや *in vivo* ではみられなかったことから、この反応は肝ミクロソームに特異的であると考えられる。また、M-2 を生成する N－脱アルキル化並びに M-3、M-4 及び M-5 を生成するフルオロベンジル基の一水酸化がみられた。

[^{14}C]ベルイシグアト（2.5μM）を、ヒト新鮮肝細胞懸濁液中で、4 時間インキュベーション（37℃）した。代謝割合は非常に低かった。M-1 の生成が、主要な代謝経路であった。N－脱アルキル化による M-2 の生成が副次的経路としてみられた。更に、代謝物 M-3（水酸化によって生成される）及び M-15（おそらく最初に脱メチル化され、その後脱カルボキシル化とそれに続くアセチル化によって生成される）が微量代謝物としてみられた。

[^{14}C]ベルイシグアトの *in vitro* 代謝において、ヒト特異的な代謝物はみられなかった。

2.7.2.2.1.4 ベルイシグアトの酸化的代謝に関わるチトクローム P450 分子種の同定

参照項目：2.6.4.7.1.1
2.7.2.2.4.1.2.1

ヒトにおいて、酸化的代謝はベルイシグアトの副次的な消失経路である（投与量の 4%以下）が、[^{14}C]ベルイシグアトを 21 種のヒトチトクローム P450（CYP）分子種発現系とインキュベーションし、ベルイシグアトの代謝に関わる CYP 分子種の同定試験を実施した。5 種の分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2J2、CYP3A4 及び CYP3A5）が、複数の代謝物を生成する分子種として同定された。これらの代謝物は、NADPH 存在下のヒト肝ミクロソームで生成されたものと一致した。

総クリアランスに対する酸化的代謝の寄与はわずかであることを考慮すると、CYP 阻害薬によってベルイシグアトの薬物動態は影響を受けないと考えられる。これに一致して、臨床薬物相互作用試験において、ケトコナゾール（CYP3A 阻害薬）のベルイシグアトの薬物動態に対する影響はわずかであった（AUC は 13%の増加であった）。

2.7.2.2.1.5 ベルイシグアトのグルクロン酸抱合に関わる UGT 分子種の同定

参照項目：2.6.4.7.1.2

ヒトにおいて、ベルイシグアトのグルクロン酸抱合は、主要な代謝経路である。ベルイシグアトのグルクロン酸抱合に関わる UGT 分子種の同定試験において、グルクロン酸抱合は複数の UGT 分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A7、1A8 及び 1A9）によって触媒された。UGT1A1 及び UGT1A9 発現系とのインキュベーションにおいて、最も顕著な M-1 生成がみられた。

ウリジン二リン酸グルクロン酸存在下のヒト肝、腎及び腸ミクロソームにおいて、ベルイシグアトのグルクロン酸抱合が触媒された。腎臓における UGT1A1 発現量は非常に低いことから、ヒト腎ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合は UGT1A9 を介している可能性が高い。

単一ドナー由来のヒト肝ミクロソーム（N＝20）を用いた試験において、M-1 の生成は、高選択性の UGT1A9 を介した経路であるプロポフォールのグルクロン酸抱合の程度と良い相関を示し（r^2＝0.73）、続いて、高選択性の UGT1A1 を介した経路であるエストラジオールのグルクロン酸抱合の程度とも良い相関を示した（r^2＝0.61）ことから、ベルイシグアトの代謝におけるこの二つの UGT 分子種の関与が裏付けられた。

酵素反応速度論解析において、ベルイシグアトの UGT1A9 に対するミカエリス-メンテン定数（K_m）は 1.8μM、UGT1A1 に対する K_mは 11.5μM であった。*In vitro* の酵素反応速度論解析及び relative activity factor（RAF）法による解析に基づくと、肝臓におけるベルイシグアトのグルクロン酸抱合に対する UGT 分子種の寄与率は、UGT1A1 が約 40%、UGT1A9 が約 60%であると推定された。これは、阻害薬を用いた *in vitro* 試験の結果と一致し、ヒト肝ミクロソームにおいて、UGT1A9 阻害薬ニフルム酸によるベルイシグアトのグルクロン酸抱合の阻害（5μM で 50%～60%の阻害）は、強力な UGT1A1 阻害薬アタザナビル（5μM で 25%～45%の阻害）よりもわずかに強かった。UGT1A9 は腎臓における発現が高いことを考慮すると、UGT1A9 は、肝臓だけでなく、腎臓においても M-1 生成に寄与していると考えられる。

2.7.2.2.1.6 UGT 阻害薬がベルイシグアトのグルクロン酸抱合に与える影響

参照項目：2.6.4.7.1.3
2.7.2.2.2.6
2.7.2.2.4.1.2.2

ベルイシグアトが被相互作用薬となる可能性を検討するために、複数の既知の UGT 阻害薬（アタザナビル、ダサチニブ、ジフルニサル、プロベネシド、ニフルム酸及びメフェナム酸）が、ベルイシグアトのグルクロン酸抱合を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。UGT1A9 阻害薬であるメフェナム酸及びニフルム酸は、ベルイシグアトのグルクロン酸抱合を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 26.1μM 及び 4.7μM であった。メフェナム酸及びニフルム酸の IC_{50} と非結合型 C_{max} に基づくと、メフェナム酸及びニフルム酸は、グルクロン酸抱合を阻害することにより、ヒトにおいてベルイシグアトの曝露量を増加させる可能性がある。しかし、メフェナム酸を用いた臨床薬物相互作用試験において、ベルイシグアトの AUC 増加はわずかであった〔AUC 変化率（AUCR）＝1.20〕ことから、UGT1A9 阻害薬の併用は、ベルイシグアトの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を与えないことが示唆された。このことは、ベルイシグアトが、複数の UGT 分子種（UGT1A9、UGT1A1）による代謝を含む、複数のクリアランス経路を介して消失することからも支持される。アタザナビル（UGT1A1 阻害薬）及びプロベネシド（非選択的 UGT 阻害薬）は、ヒト肝ミクロソームにおいてベルイシグアトのグルクロン酸抱合を阻害せず、IC_{50} はそれぞれ 100μM 超及び 2000μM 超であったことから、アタザナビル及びプロベネシドは、臨床においてベルイシグアトの薬物動態に影響を与えないと考えられる。

2.7.2.2.1.7 薬物代謝酵素の阻害

参照項目：2.6.4.7.2
2.7.2.2.4.2.1
2.7.2.2.4.3.2
2.7.2.3.1.6
2.7.2.3.1.3.1

ベルイシグアト及び M-1 は、ヒト CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 に対して可逆的阻害作用を示さなかった（IC_{50}＞50μM）。CYP1A1 に対しては可逆的阻害作用を示し、ベルイシグアトの IC_{50} は 2.9μM、M-1 の IC_{50} は 9.9μM であった。また、ヒト肝ミクロソームにおいてプレインキュベーション（30 分間）をした場合にも、ベルイシグアト及び M-1 の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する阻害作用は増加しなかった。

ベルイシグアトは、ヒト UGT1A1、1A4、1A6、2B4 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} ＞50μM）が、UGT1A9 に対しては阻害作用を示し、阻害定数（K_i）は 6.6μM であった。M-1は、検討したすべての UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7）に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50}＞50μM）。

ヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときのベルイシグアトの曝露量［総 C_{max}：0.8μM（＝350μg/L）、$C_{max,u}$：0.02μM、肝臓入り口血液中の推定非結合型最高濃度：0.03μM〔臨床データから得られた吸収速度定数（k_a）0.0212min^{-1} を用いて算出〕］及び M-1 の曝露量〔総 C_{max}：2.7μM（＝1,610μg/L）、$C_{max,u}$：0.04μM〕を用いて、カットオフ基準による評価〔$1+C_{max,u}/K_{i,u}$（又は $C_{max,u}/K_{i,u}$）〕、又は静的薬物速度論（MSPK）モデルによる評価において基準値を下回ったことから、ベルイシグアト及び M-1 が酵素阻害によって臨床薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。k_a の理論的最高値（0.1min^{-1}）を用いてベルイシグアトの肝臓入り口血液中の推定非結合型最高濃度を算出（0.066μM）した場合においても、MSPK モデルによる AUCR は 1.25 未満であった。更に、CYP3A4 の典型基質（MDZ）及び CYP2C9 の典型基質（ワル

ファリン）を用いた臨床薬物相互作用試験において、臨床的に意味のある薬物相互作用はみられなかった。

2.7.2.2.1.8 CYP 酵素の誘導

参照項目：2.6.4.7.3
2.7.2.3.1.6
2.7.2.3.1.3.1

3 例のドナー由来の初代培養ヒト肝細胞（凍結肝細胞）を用いて、ベルイシグアト及び M-1 の CYP 誘導作用を評価した。

ベルイシグアトは、検討した最高濃度 10,000μg/L（23.5μM）まで、CYP1A2 及び CYP2B6 に対して顕著な誘導作用を示さなかった。CYP3A4 については、3 例中 1 例のドナーで、検討した最高濃度でのみメッセンジャーRNA（mRNA）が 2.7 倍に増加した（陽性対照 RIF の 4%）。臨床において CYP3A4 の誘導による薬物相互作用の可能性を、relative induction score（RIS）法を用いて評価した。RIS 法には、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験のデータ〔mRNA に対する最大薬理効果/ベースライン値に対する最大変動（E_{max}）及び E_{max} の 50%有効濃度（EC_{50}）〕、及びヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときのベルイシグアトの曝露量〔総 C_{max}：0.8μM（＝350μg/L）、非結合型 C_{max}：0.02μM〕を用いた。RIS 法による評価において、MDZ の AUC の減少は 15%と推定されたことから、ベルイシグアトは臨床において CYP3A4 に対して誘導作用を示さないと考えられる。

M-1 は、検討した最高濃度 90,000μg/L（150μM）まで、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。ヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときの M-1 の曝露量〔総 C_{max}：2.7μM（＝1,610μg/L）、非結合型 C_{max}：0.04μM〕を考慮すると、臨床において M-1 の CYP 誘導を介した薬物相互作用は起こらないと考えられる。

2.7.2.2.1.9 Caco-2 細胞におけるベルイシグアト及び M-1 の細胞膜透過性

参照項目：2.7.1.3.1
2.6.4.7.4.1
2.7.2.2.1.10

Caco-2 細胞単層膜を用いてベルイシグアト及び M-1 の *in vitro* 膜透過性を検討した。ベルイシグアト（2μM）の頂端膜（A）側から基底膜（B）側方向への見かけの膜透過係数（P_{app} A-B）は 111nm/s、B 側から A 側方向への見かけの透過係数（P_{app} B-A）は 464nm/s で、排出比（efflux ratio）は 4.21 であった。このことはベルイシグアトが P-gp 基質であることと一致する。対照化合物の膜透過性データとの比較から、ベルイシグアトは米国食品医薬品局（FDA）の生物薬剤学的分類システム（BCS）に関するガイドラインにおいて、高膜透過性に分類される。

M-1（20μM）の Caco-2 細胞における膜透過性は低く、P_{app} A-B は 1.1nm/s、P_{app} B-A は 1.0nm/s で、排出比は 0.92 であった。

2.7.2.2.1.10 ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターに対する基質特性

参照項目：2.6.4.7.4.2

ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターP-gp 及び BCRP に対する基質特性を、P-gp 発現細胞及び BCRP 発現細胞を用いて検討した。特異的阻害薬の存在下及び非存在下でベルイシグアト及び M-1 の A 側から B 側方向への輸送、及び B 側から A 側方向への輸送を検討した。

MDR1 発現細胞（L-MDR1）（P-gp 発現細胞）におけるベルイシグアト（1μM）の排出比は 6.9 で、2 を上回った。更に、P-gp 阻害薬（イベルメクチン）の存在下で排出比が 1.3 に低下したことから、ベルイシグアトが P-gp の基質であることが確認された。MDCKII-BCRP 細胞（BCRP 発現細胞）におけるベルイシグアト（2μM）の排出比は 10.8 で、2 を上回った。更に、BCRP 阻害薬（Ko143）の存在下で排出比が 0.7 に低下したことから、ベルイシグアトは BCRP の基質であることが確認された。

L-MDR1 細胞（P-gp 発現細胞）における M-1（1～50μM）の排出比は 1.4～1.9 で、非発現細胞であるルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株（LLC-PK1）細胞では排出比が 0.9～1.1 であったことから、M-1 は P-gp の基質ではないと考えられる。MDCKII-BCRP 細胞（BCRP 発現細胞）における M-1（1～50μM）の排出比は 1.6～2.2 で、非発現細胞である MDCKII 細胞では排出比が 2.3～3.5 であったことから、M-1 は BCRP の基質ではないと考えられる。

2.7.2.2.1.11　ベルイシグアト及び M-1 の取込みトランスポーターに対する基質特性

参照項目：2.6.4.7.4.3

ベルイシグアト及び M-1 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質特性並びにベルイシグアトの OCT1 に対する基質特性を、各トランスポーターの発現細胞を用いて評価した。

ベルイシグアト（0.5 及び 5μM）の OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を介した能動的取込みはみられず、ベルイシグアトは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないと考えられる。

M-1（0.2 及び 2μM）の OATP1B1 及び OATP1B3 を介した能動的取込みはみられず、M-1 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられる。

2.7.2.2.1.12　ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターに対する阻害作用

参照項目：2.6.4.7.5.1
2.7.2.2.4.5.2

ベルイシグアト及び M-1 の排出トランスポーターに対する阻害作用を、各トランスポーターの発現細胞において、特異的プローブ基質を用いて評価した。

ベルイシグアト及び M-1 は、検討した最高濃度まで、P-gp（100μM まで）、MATE1（10μM まで）、MATE2-K（10μM まで）及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）（100μM まで）に対して阻害作用を示さなかった。更に、ジゴキシン（P-gp のプローブ基質）を用いた臨床薬物相互作用試験において、ベルイシグアトはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

ベルイシグアトは BCRP に対して阻害作用を示し、IC_{50} は 26μM（基質：トポテカン）及び 20μM（基質：フルバスタチン）であった。ヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときのベルイシグアトの $C_{max,u}$（＝0.02 μM）及び推定消化管内最高濃度（I_{gut}）（10mg／250mL＝94μM）を用いると、I_{gut}/K_i は 4.7、$C_{max,u}/K_i$ は 0.001 と算出された（プローブ基質の濃度がそれぞれの K_m に対して十分に低いことから $K_i＝IC_{50}$ とした）。これらの値はすべて、臨床薬物相互作用試験を考慮するべきカットオフ基準値（$I_{gut}/K_i \geqq 10$）より低かった。したがって、BCRP 基質と併用したときにベルイシグアトが臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は非常に低い。

以上をまとめると、ベルイシグアト及び M-1 は、検討した排出トランスポーターに対する阻害を介して、それらの基質と臨床的に意味のある薬物相互作用を起こさないと考えられる。

2.7.2.2.1.13 ベルイシグアト及び M-1 の取込みトランスポーターに対する阻害作用

参照項目：2.6.4.7.5.2

ベルイシグアト及び M-1 の取込みトランスポーターに対する阻害作用を、各トランスポーターの発現細胞において、特異的プローブ基質を用いて検討した。アッセイで用いたプローブ基質の濃度は、それぞれの K_m より十分に低め、競合阻害を仮定し、K_i は IC_{50} に等しいとした。

ベルイシグアト及び M-1 は、検討した濃度まで（OCT1 は 50μM まで、OAT1、OAT3 及び OCT2 は 5μM まで）、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示さなかった。ヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときのベルイシグアトの $C_{max,u}$（0.02μM）及び M-1 の $C_{max,u}$（0.04μM）を用いて算出した $C_{max,u}/K_i$ は 0.02 未満であった。

ベルイシグアトは、肝臓の取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ約 16μM 及び約 30μM であった。M-1 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} はそれぞれ 25.6μM 及び 16.6μM であった。OATP1B1 阻害について、ヒトにベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与したときのベルイシグアトの肝臓入り口血液中の推定非結合型最高濃度 $I_{in,max,u}$）（0.03μM、臨床データから得られた k_a＝0.0212min^{-1} を用いて算出）及び M-1 の $C_{max,u}$（0.04μM）を用いて算出した $I_{in,max,u}/K_i$（ベルイシグアト）は 0.0018、$C_{max,u}/K_i$（M-1）は 0.0017 であった。k_a の理論的最高値（0.1min^{-1}）を用いてベルイシグアトの $I_{in,max,u}$ を算出（0.068μM）した場合においても、$I_{in,max,u}/K_i$（ベルイシグアト）は 0.0041 であった。これらの値はすべて、臨床薬物相互作用試験を考慮するべきカットオフ基準値（$I_{in,max,u}/K_i$≧0.1）より十分低かった。したがって、OATP1B1 基質と臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は低い。同様に、ベルイシグアト及び M-1 の OATP1B3 に対する IC_{50} は OATP1B1 に対する IC_{50} と同程度であることから、ベルイシグアト及び M-1 が OATP1B3 阻害を介した薬物相互作用を起こす可能性も低い。

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性

2.7.2.2.2.1 日本人被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験 15836）

参照項目：2.7.6.9
5.3.3.1.4 PH-37442

試験デザイン

本試験は、日本人健康男性被験者を対象として、ベルイシグアトを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であった。ベルイシグアト 1.25、5、7.5 及び 10mg を第 1 日の空腹時に単回経口投与した後、3 日間の休薬期間を設けて、同じ用量で 1 日 1 回 7 日間（第 5 日～第 11 日）反復経口投与（第 5 日は高脂肪・高カロリー食摂取後に投与、第 6 日～第 11 日は空腹時に投与）した。各ステップ 12 例（ベルイシグアト 9 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けした。試験全体では 36 例にベルイシグアトを投与し、12 例にプラセボを投与した。

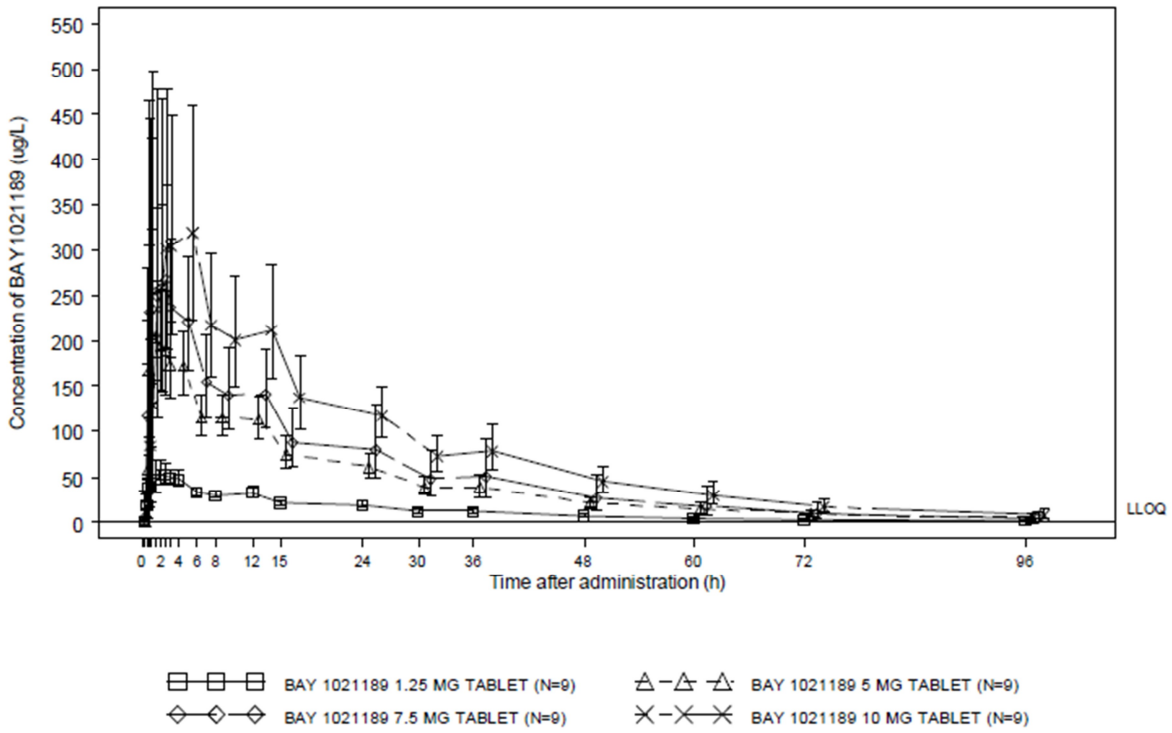
薬物動態の結果

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を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濃度推移を図 2.7.2.2-1、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

ベルイシグアトを空腹時に単回投与したときでは、ベルイシグアトは速やかに吸収され、いずれの投与量でも t_{max}（中央値）は 1.00～2.50 時間であった。その後 $t_{1/2}$（幾何平均値）17.9～

22.3 時間で血漿中から消失した。AUC 及び C_{max} に投与量に応じた増加がみられた。ベルイシグアト 5～10mg を投与したときと比較して、1.25mg を投与したときの AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ はやや高かった。単回投与後 96 時間までに投与量の 4.93%～5.65%が尿中に未変化体として排泄された。

図 2.7.2.2-1　ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を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濃度推移〔幾何平均値／幾何標準偏差(SD)〕：第 1 日（PKS）（試験 15836）



BAY 1021189=Vericiguat
Lower limit of quantification (LLOQ)=0.200μg/L
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Figure 14.4.1/1

表 2.7.2.2-1 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を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）〕：第 1 日（PKS）（試験 15836）

Parameter	Unit	1.25mg (N=9)	5mg (N=9)	7.5mg (N=9)	10mg (N=9)
AUC	μg·h/L	1190/17.5 (958-1660)	4140/21.1 (2900-5150)	5140/38.6 (2660-7710)	7410/30.5 (4840-11400)
AUC_{norm}	kg·h/L	60.7/15.9 (50.1-75.5)	47.2/19.0 (36.9-64.2)	45.1/30.9 (25.6-62.4)	47.6/29.9 (29.8-64.8)
AUC(0-24)	μg·h/L	703/16.6 (536-875)	2540/20.6 (1780-3070)	3230/30.7 (2110-4670)	4410/29.9 (2870-6490)
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	35.8/12.5 (29.8-41.2)	29.0/16.0 (22.5-36.3)	28.4/22.2 (20.5-35.6)	28.3/27.7 (19.1-36.8)
C_{max}	μg/L	61.8/28.5 (34.9-80.8)	236/28.9 (159-315)	324/39.6 (186-570)	365/37.1 (228-580)
$C_{max,\ norm}$	kg/L	3.14/22.8 (1.94-4.24)	2.69/19.0 (1.91-3.43)	2.84/28.2 (1.75-4.31)	2.34/36.2 (1.39-3.29)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-3.00)	1.00 (0.750-4.00)	1.00 (0.500-2.50)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$	h	22.3/18.2 (17.5-29.6)	21.1/31.0 (12.5-33.7)	17.9/17.9 (12.4-24.1)	18.3/20.1 (15.1-25.7)
V_Z/F	L	33.6/25.4 (26.7-55.6)	36.8/36.4 (25.2-70.4)	37.7/29.9 (24.9-56.1)	35.7/27.5 (23.7-47.4)
CL/F	L/h	1.05/17.5 (0.754-1.30)	1.21/21.1 (0.972-1.73)	1.46/38.6 (0.973-2.82)	1.35/30.5 (0.874-2.07)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.30/1.26 (3.52-7.46)	5.39/1.37 (3.53-7.28)	4.93/2.08 (2.40-7.59)	5.65/1.90 (3.07-8.60)
CL_R	L/h	0.0566/24.8 (0.0381-0.0731)	0.0661/15.4 (0.0469-0.0758)	0.0677/13.9 (0.0567-0.0874)	0.0744/16.2 (0.0607-0.0950)

CV: coefficient of variation
a: Median(range), b: Arithmetic mean±arithmetic SD
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/2～14.4.1/4

第 5 日の反復投与初日にはベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。そのときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-2 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を高脂肪・高カロリー食摂取後単回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）〕：第 5 日（PKS）（試験 15836）

Parameter	Unit	1.25mg (N=9)	5mg (N=8)	7.5mg (N=9)	10mg (N=9)
AUC(0-24)	μg·h/L	666/11.0 (578-792)	2370/13.0 (1990-2680)	3300/18.6 (2290-4140)	4340/13.9 (3760-5550)
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	33.9/9.68 (28.3-38.8)	26.2/8.48 (22.6-28.4)	29.0/11.6 (22.0-33.2)	27.8/14.4 (22.4-32.8)
C_{max}	μg/L	46.4/17.1 (36.9-58.1)	161/18.1 (126-213)	242/13.5 (209-312)	285/18.1 (236-378)
$C_{max,\ norm}$	kg/L	2.36/9.37 (2.10-2.89)	1.78/15.5 (1.35-2.24)	2.13/12.0 (1.74-2.61)	1.83/18.1 (1.39-2.29)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.00-6.00)	4.00 (0.750-6.00)	4.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.50-12.0)

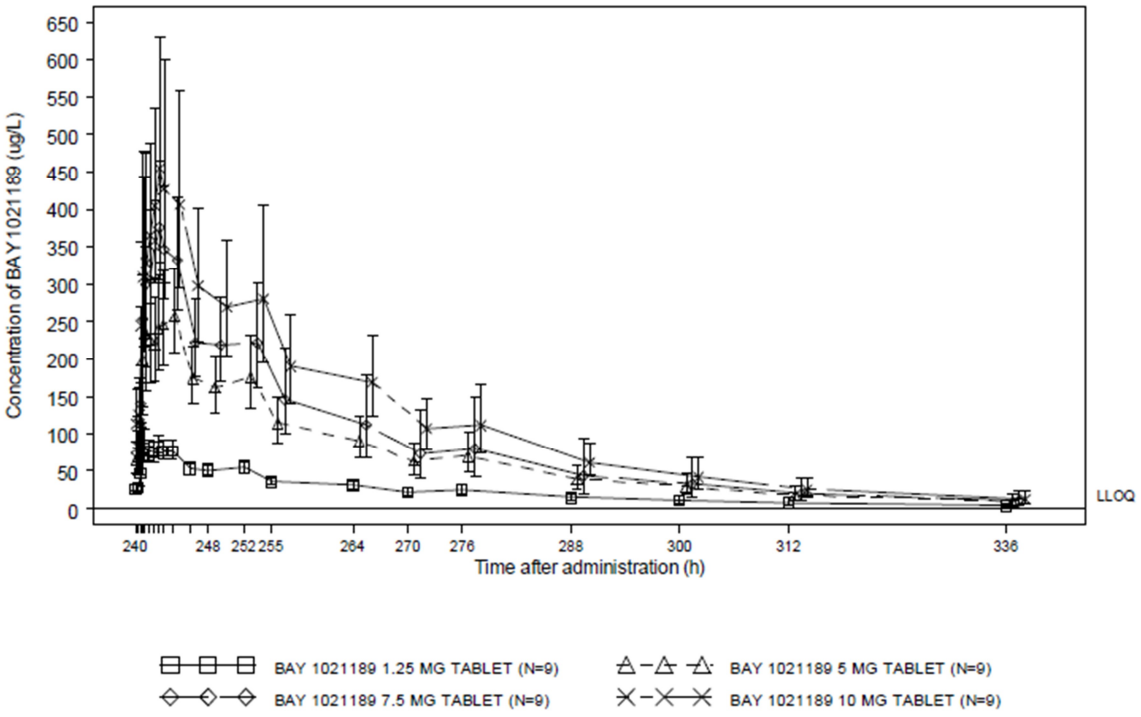
a: Median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/2, 14.4.1/4

ベルイシグアトを高脂肪・高カロリー食摂取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遅延がみられた。食後に投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ は空腹時に投与したときとほぼ等しかったが、$C_{max,norm}$ は空腹時投与時と比較してやや低かった。食後に投与したときの被験者間のばらつきは空腹時に投与したときと比較して小さかった。

その後、引き続いてベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復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 2.7.2.2-2、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

空腹時に投与したときでは、反復投与後においてもベルイシグアトの吸収は速やかで t_{max}（中央値）は 1.00～2.50 時間であった。その後、$t_{1/2}$（幾何平均値）20.7～27.0 時間で低下し、反復投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度は初回投与時と同様の推移を示した。7 日間反復投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は投与量に応じて増加した。初回投与時からの蓄積率を示す R_AAUC 及び R_AC_{max} はそれぞれ 1.40～1.66 及び 1.16～1.44 であった。線形係数（R_{LIN}）は 0.832～0.978 の範囲にあり、ベルイシグアトの薬物動態は時間非依存的であることが示された。

図 2.7.2.2-2　ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復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）：第 11 日（PKS）（試験 15836）



BAY 1021189=Vericiguat
LLOQ=0.200 μg/L
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Figure 14.4.1/1

表 2.7.2.2-3 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復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）〕：第 11 日（PKS）（試験 15836）

Parameter	Unit	1.25mg (N=9)	5mg (N=8)	7.5mg (N=9)	10mg (N=9)
$AUC_{T,ss}$	μg·h/L	1170/14.5 (978-1570)	3670/23.4 (2660-5130)	4810/27.6 (2790-6460)	6170/29.9 (4160-9790)
$AUC_{T,ss,norm}$	kg·h/L	59.4/14.7 (44.2-73.6)	40.5/19.8 (31.3-53.2)	42.2/20.2 (26.8-48.9)	39.6/28.2 (24.5-55.5)
$C_{max,ss}$	μg/L	89.2/18.6 (69.3-132)	289/25.1 (214-391)	407/24.2 (296-582)	472/30.6 (303-726)
$C_{max,ss,norm}$	kg/L	4.54/16.7 (3.63-5.64)	3.19/20.0 (2.31-4.27)	3.57/14.5 (2.87-4.41)	3.02/27.5 (1.79-4.11)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-2.50)	1.75 (0.750-4.00)	2.50 (0.750-2.50)	2.50 (0.750-2.50)
$t_{1/2}$	h	27.0/23.6 (17.6-37.4)	23.5/30.6 (15.8-34.4)	22.1/15.9 (17.5-27.3)	20.7/25.2 (16.3-31.4)
R_AAUC		1.66/13.3 (1.32-2.09)	1.44/13.1 (1.23-1.78)	1.49/19.1 (1.22-2.14)	1.40/27.2 (0.923-2.49)
R_AC_{max}		1.44/29.5 (0.977-2.65)	1.16/13.8 (0.903-1.42)	1.26/23.7 (0.940-2.02)	1.29/27.2 (0.855-2.40)
R_{LIN}		0.978/8.47 (0.882-1.13)	0.891/13.0 (0.749-1.14)	0.935/20.0 (0.723-1.28)	0.832/22.9 (0.629-1.41)

a: Median (range)
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/2, 14.4.1/4

薬力学の結果

投与後 4 時間までの心拍数（HR）（bpm）のベースライン日とプロファイル評価日の差の共分散分析（ANCOVA）結果を表 2.7.2.2-4 に示す。

ベルイシグアトを空腹時に単回及び反復経口投与後 4 時間までの HR（1 分間）（単回投与では第－1 日と第 1 日、反復投与では第－1 日と第 11 日を比較）に統計学的に有意な影響が認められた。この薬力学的作用は、単回投与と反復投与で同様に用量依存的に増加した。

表 2.7.2.2-4 投与後 4 時間までの HR（1 分間）（bpm）のベースライン日とプロファイル評価日の差の ANCOVA 結果（PDS）（試験 15836）

Differences	p-value of F-statistic	Treatment	LSmean for Differences "active-placebo" [95% Confidence Interval]
Day 1 - Day -1	0.0002	1.25 mg	2.5019 [0.1870 ; 4.8168]
		5 mg	3.5001 [1.1948 ; 5.8055]
		7.5 mg	3.6701 [1.3748 ; 5.9654]
		10 mg	5.8263 [3.5290 ; 8.1237]
Day 11 - Day -1	0.0084	1.25 mg	2.9510 [0.0566 ; 5.8454]
		5 mg	3.7464 [0.4111 ; 7.0817]
		7.5 mg	3.7517 [0.8518 ; 6.6515]
		10 mg	5.4223 [2.4217 ; 8.4228]

p-value of F-statistic: Test of equal treatments means.
LSmean: least-square mean
a:$p<0.05$
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.3/3

ベルイシグアト反復投与後の血漿レニン活性（PRA）（第 11 日と第－1 日の差）に統計学的に有意なベルイシグアトの影響が認められた。この効果は用量依存性を示し、10mg 1 日 1 回の用量で有意となった。5mg 以上の用量で単回投与したときでは有意な増加が認められたが、全体的には統計的有意水準に達しなかった。また、血漿中ノルアドレナリン濃度についても、7.5mg 単回投与後（第 1 日と第－1 日の差）及び反復投与後（第 11 日と第－1 日の差）に統計学的に有意な増加が認められたが、全体的な影響は認められなかった。血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）濃度についても、5 及び 10mg 反復投与後（第 11 日と第－1 日の差）に統計学的に有意な増加が認められたが、全体的な影響は認められなかった。

本試験では、ベルイシグアトの血管拡張作用に対応した用量依存的な薬力学的作用が認められ、5mg 以上の用量でより顕著となった。この作用は単回投与と反復投与の間で同様であった。

2.7.2.2.2.2 単回投与用量漸増試験（試験 15355）

参照項目：2.7.6.6
5.3.3.1.1 PH-37029

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 及び 15mg 又はプラセボをポリエチレングリコール（PEG）溶液として空腹時に単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であった。ベルイシグアト 15mg の投与ステップを除き、各投与ステップの 8～10 例をベルイシグアト群及びプラセボ群（ベルイシグアト 6～8 例、プラセボ 1 又は 2 例）に無作為に割付けた。15mg 投与ステップでは、ベルイシグアト群の 3／4 例に起立性反応が発現したことから、15mg 投与ステップについては途中で中止した。試験全体では 56 例にベルイシグアトを投与し、13 例にプラセボを投与した。

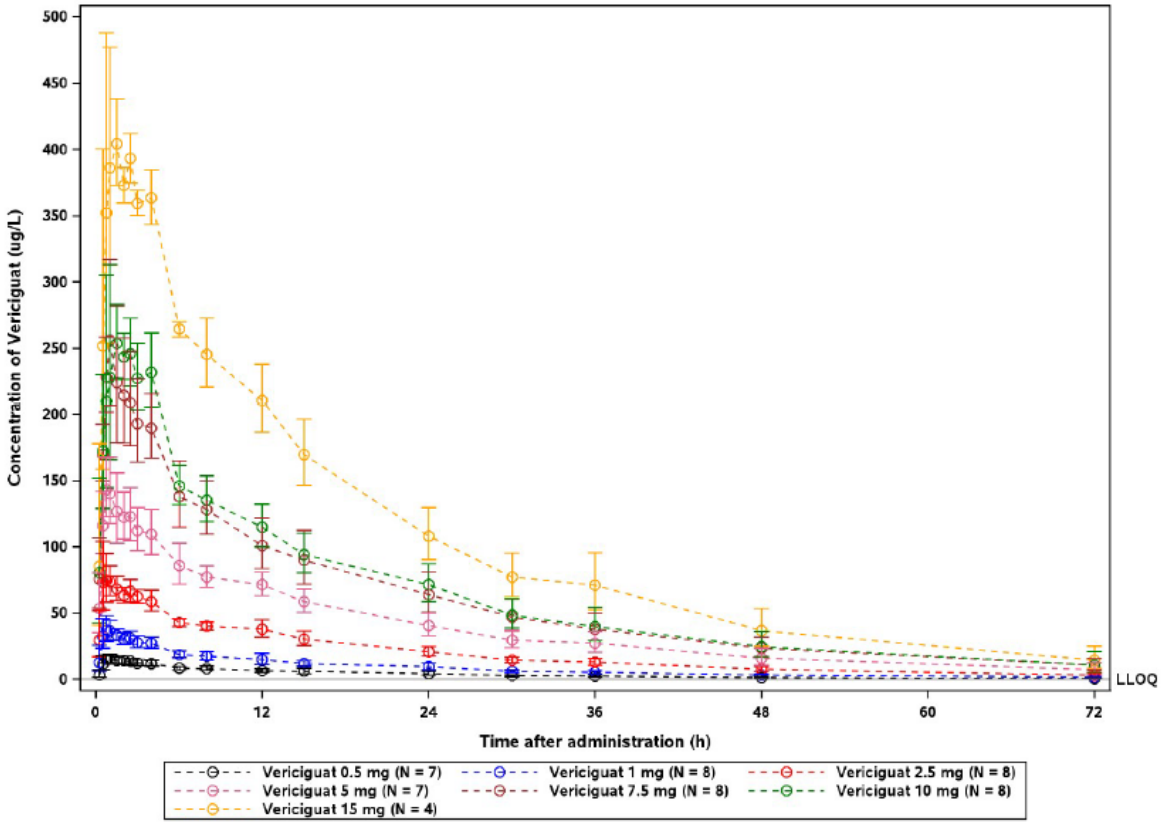
薬物動態の結果

非喫煙健康男性被験者にベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 又は 15mg を経口液剤として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濃度推移を図 2.7.2.2-3、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。また、薬物動態パラメータのベルイシグアト 0.5mg 投与に対する比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-6 に示す。

すべての投与ステップで、ベルイシグアトの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.750～1.75 時間であった。その後、血漿中濃度は、$t_{1/2}$（幾何平均値）約 18 時間で低下した。ベルイシグアトの曝露量の被験者間のばらつきは低～中程度であり〔幾何変動係数（幾何 CV%）：C_{max} で 8.90%～23.3%、AUC で 14.0%～26.9%〕、検討した 0.5～15mg の用量範囲で AUC は用量比例性を示した。C_{max} は、10mg 超の用量で用量比例性よりわずかに低い増加の傾向を示した。

0.5～15mg の用量範囲で、投与後 72 時間までの未変化体の$\%A_{E,ur}$（算術平均値）は投与量の 5.63%～7.65%であった。

図 2.7.2.2-3　非喫煙健康男性被験者にベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 又は 15mg を経口液剤として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濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 15355）



LLOQ=0.2, 0.4, 0.8, 1.0μg/L
Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/2

表 2.7.2.2-5　非喫煙健康男性被験者にベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 又は 15mg を経口液剤として空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS）（試験 15355）

Parameter	Unit	0.5mg (N=7)	1.0mg (N=8)	2.5mg (N=8)	5.0mg (N=7)	7.5mg (N=8)	10.0mg (N=8)	15.0mg (N=4)
AUC	μg·h/L	273/26.9	618/20.1	1450/14.0	2900/24.1	4460/21.9	4940/20.0	7900/16.2
AUC_{norm}	kg·h/L	44.5/23.6	51.4/19.8	45.8/21.9	47.7/24.3	45.0/14.3	41.8/19.6	43.8/22.7
C_{max}	μg/L	17.2/20.8	39.3/23.2	82.7/23.3	158/12.8	259/20.5	285/8.9	430/9.3
$C_{max,norm}$	kg/L	2.80/17.6	3.26/22.3	2.62/21.4	2.60/16.1	2.61/16.1	2.41/11.1	2.38/12.0
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-2.50)	0.750 (0.500-2.50)	0.867 (0.483-3.00)	1.00 (0.483-2.58)	1.00 (0.733-1.48)	1.25 (0.750-4.02)	1.75 (0.733-2.50)
$t_{1/2}$	h	17.2/19.8	19.4/13.9	19.4/16.9	19.8/24.4	19.8/15.9	20.7/43.9	17.2/27.8
V_Z/F	L	45.3/21.6	45.2/17.3	48.5/12.2	49.3/9.6	47.9/17.8	60.4/31.9	47.2/19.6
CL/F	L/h	1.83/26.9	1.62/20.1	1.73/14.0	1.72/24.1	1.68/21.9	2.02/20.0	1.90/16.2
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.63/1.09	5.97/1.73	5.98/0.931	7.44/1.16	7.65/1.35	6.88/1.57	6.77/0.443
CL_R	L/h	0.107/33.5	0.0994/35.7	0.110/23.5	0.138/17.1	0.137/14.2	0.149/17.4	0.136/17.6

a: Median (range)
b: Arithmetic mean/SD
Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/3～14.4/5

表 2.7.2.2-6 薬物動態パラメータのベルイシグアト 0.5mg 投与に対する比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（非喫煙者）（PKS）（試験 15355）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC_{norm}	1.0 mg / 0.5 mg	15	1.1531 [0.9639 ; 1.3795]	20.82
	2.5 mg / 0.5 mg	15	1.0277 [0.8591 ; 1.2294]	
	5.0 mg / 0.5 mg	14	1.0702 [0.8894 ; 1.2879]	
	7.5 mg / 0.5 mg	15	1.0104 [0.8446 ; 1.2087]	
	10.0 mg / 0.5 mg	15	0.9383 [0.7843 ; 1.1225]	
	15.0 mg / 0.5 mg	11	0.9824 [0.7908 ; 1.2206]	
$C_{max, norm}$	1.0 mg / 0.5 mg	15	1.1636 [1.0003 ; 1.3535]	17.51
	2.5 mg / 0.5 mg	15	0.9334 [0.8025 ; 1.0858]	
	5.0 mg / 0.5 mg	14	0.9287 [0.7945 ; 1.0856]	
	7.5 mg / 0.5 mg	15	0.9328 [0.8020 ; 1.0851]	
	10.0 mg / 0.5 mg	15	0.8583 [0.7379 ; 0.9984]	
	15.0 mg / 0.5 mg	11	0.8495 [0.7074 ; 1.0201]	

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/10, 14.4/12

薬力学の結果

全体的にベルイシグアト投与 4 時間後までの HR（1 分間）は、第－1 日と比較して第 1 日で増加した。5mg 群（非喫煙者）以上の投与量では有意な増加がみられ、これは血管拡張作用の代償に起因するものである。

したがって、ベルイシグアトを投与したときのインピーダンスカルジオグラフィーのパラメータ（第 1 日と第－1 日の差）では、5mg 以上の投与量で、HR（増加）、体血管抵抗（減少）並びに心拍出量（増加）及び心係数（増加）において、事前に設定した探索的な有意水準（$p<0.05$）で有意な差がみられた。1 回拍出量においては有意な増加はみられなかった。

HR（1 分間）及びインピーダンスカルジオグラフィーのパラメータに対する作用について、用量依存的な一貫性はみられなかったが、ベルイシグアト 15mg の最高用量で最も大きな作用がみられた。

全体として、観察された作用は血管拡張の作用機序と一致しており、これにより血漿中ベルイシグアト濃度の増加に伴い体血管抵抗の減少がみられた。

ベルイシグアトを投与したときの血漿中 cGMP、血漿中ノルアドレナリン及び PRA の変化量（第 1 日と第－1 日の差）に有意な差（すべて増加）がみられた（$p<0.05$）。ノルアドレナリン及び PRA には用量依存的な増加がみられた。ノルアドレナリンは 5mg 群とこれより高用量で、PRA は 10 及び 15mg 投与で有意な増加がみられた。

15mg 群では、3／4 例で立位血圧測定中に、薬力学的作用の増強（すなわち起立性反応）に起因する軽度から中等度の治験薬と関連のある有害事象が発現した。

全体として、関連する薬力学的作用は 5mg 以上の投与で観察された。

2.7.2.2.2.3　　反復投与用量漸増試験（試験 15357）

参照項目：2.7.6.7
5.3.3.1.2 PH-37952

試験デザイン

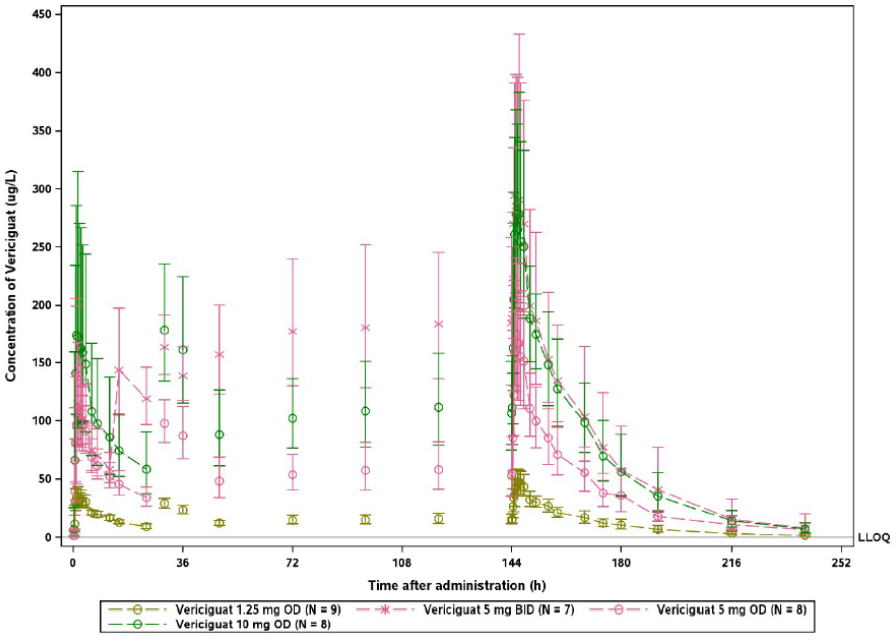
本試験は、白人健康男性被験者を対象として、ベルイシグアトを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であった。各用量ステップの 8～9 例をベルイシグアトに、3 例をプラセボに無作為割付けし、錠剤として、ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回、いずれも 7 日間反復経口投与した。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復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 2.7.2.2-4、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す。また、ベルイシグアトの相対的バイオアベイラビリティの探索的な分散分析（ANOVA）結果を表 2.7.2.2-8 に示す。

ベルイシグアトの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は初回投与時で投与約 1 時間後、最終投与時で投与後 1～2 時間後であった。1 日 1 回 7 日間投与したときの初回投与時と最終投与時の AUC_{τ} の比から求めたベルイシグアトの蓄積率（$R_{A}AUC$）は 155%～171%であった。ベルイシグアトの曝露量はほぼ用量に比例して増加した。最終投与後の $t_{1/2}$ は 19.9～25.7 時間(幾何平均値の範囲)で、用量によらずほぼ同様であった。最終投与後 24 時間までに投与量の 5.14～6.65%が未変化体として尿中に排泄された。

図 2.7.2.2-4　ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復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 15357）



LLOQ=0.2μg/L
Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/1

表 2.7.2.2-7 ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口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）〕：第 7 日（PKS）（試験 15357）

Parameter	Unit	Vericiguat			
		1.25mg QD (N=9)	5mg QD (N=8)	10mg QD (N=8)	5mg BID (N=7)
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	656/18.7 (519-933)	2230/28.8 (1700-3560)	3840/25.2 (2730-5350)	2600/33.8 (1860-5020)
$AUC_{\tau,md}/D$	h/L	0.525/18.7 (0.415-0.746)	0.445/28.8 (0.339-0.712)	0.384/25.2 (0.273-0.535)	0.520/33.8 (0.373-1.00)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	39.0/18.6 (30.3-51.9)	38.2/18.8 (31.5-52.8)	34.1/26.7 (24.3-48.0)	43.2/27.6 (30.6-71.3)
$C_{max,md}$	μg/L	51.4/21.1 (38.1-72.5)	185/30.6 (115-316)	310/25.6 (218-425)	312/38.5 (209-660)
$C_{max,md}/D$	/L	0.0411/21.1 (0.0305-0.0580)	0.0370/30.6 (0.0230-0.0632)	0.0310/25.6 (0.0218-0.0425)	0.0624/38.5 (0.0417-0.132)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	3.05/16.9 (2.32-3.65)	3.18/21.9 (1.98-3.92)	2.76/26.4 (1.94-3.72)	5.19/31.8 (3.56-9.37)
$t_{1/2}$	h	25.7/18.0 (20.4-33.2)	24.7/26.3 (17.0-42.3)	19.9/11.3 (17.5-24.3)	20.7/23.2 (15.0-26.9)
$t_{max,md}$[a]	h	1.98 (0.733-3.05)	1.48 (0.717-2.43)	1.00 (0.683-2.50)	0.983 (0.733-2.43)
CL/F_{md}	L/h	1.90/18.7 (1.34-2.41)	2.25/28.8 (1.40-2.95)	2.61/25.2 (1.87-3.66)	1.92/33.8 (0.995-2.68)
V_z/F	L	70.5/22.8 (57.1-115)	79.9/35.7 (48.5-141)	75.0/24.8 (49.0-92.7)	57.5/25.2 (38.6-86.0)
%PTF	%	129/29.1 (86.2-209)	137/32.9 (79.1-213)	129/17.9 (98.8-159)	72.7/17.5 (52.2-89.5)
R_AAUC		1.55/20.2 (1.12-2.36)	1.63/39.9 (1.10-3.51)	1.71/41.8 (1.09-3.94)	2.73/21.6 (1.92-3.43)
R_AC_{max}		1.33/28.4 (1.06-2.66)	1.62/51.6 (0.935-4.15)	1.55/54.5 (0.874-4.35)	2.29/29.0 (1.36-3.05)
CL_R	L/h	0.1249/15.0 (0.0964-0.1580)	0.1307/38.6 (0.0725-0.2228)	0.1452/22.1 (0.1151-0.1990)	0.1899/17.7 (0.1543-0.2399)

Note: 11 subjects received placebo
τ: dosing interval was 24 h for qd and 12 h for bid dosing
QD: quaque die
a: Median (range)
%PTF: peak to trough fluctuation percentage; R_AAUC: AUC accumulation ratio;
R_AC_{max}: observed peak concentration accumulation ratio
Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/2, 14.4/3, 14.4/6, 14.4/7, 14.4/8, 14.4/20

表 2.7.2.2-8 血漿中ベルイシグアトの相対的バイオアベイラビリティの探索的な ANOVA 結果（PKS の 1 日 1 回投与のみ）（試験 15357）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
Day 1				
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	5 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.933 [0.725 ; 1.201]	30.94
	10 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.793 [0.616 ; 1.021]	
	10 mg qd / 5 mg qd	25	0.850 [0.656 ; 1.102]	
$C_{max,norm}$	5 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.858 [0.612 ; 1.203]	42.27
	10 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.777 [0.554 ; 1.090]	
	10 mg qd / 5 mg qd	25	0.905 [0.639 ; 1.282]	
Day 7				
$AUC_{\tau,md,norm}$	5 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.980 [0.821 ; 1.171]	21.53
	10 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.875 [0.733 ; 1.045]	
	10 mg qd / 5 mg qd	25	0.892 [0.743 ; 1.071]	
$C_{max,md,norm}$	5 mg qd / 1.25 mg qd	25	1.041 [0.869 ; 1.246]	21.83
	10 mg qd / 1.25 mg qd	25	0.902 [0.754 ; 1.080]	
	10 mg qd / 5 mg qd	25	0.867 [0.720 ; 1.043]	

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/11, 14.4/13, 14.4/15, 14.4/17

薬力学の結果

各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）（bpm）の変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.2.2-9 に示す。

ベルイシグアトを反復投与したときには、血管拡張作用の代償反応と考えられる HR（1 分間）の増加がみられた（第 7 日と第－1 日の差）。この増加は、ベルイシグアト 1.25～10mg を 1 日 1 回及び 5mg を 1 日 2 回投与のすべての用量で統計学的に有意であり、用量依存性を示した。単回投与後にも HR（1 分間）の増加がみられたが（第 1 日と第－1 日の差）、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.2.2-9 各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）（bpm）の変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝43）（試験 15357）

Differences	p-value of F-statistics	Treatment	LSmean Differences “active – placebo” [95% Confidence Interval]
Day 1 - Day -1	0.2398	1.25 mg qd	4.9370 [-0.03; 9.90]
		5 mg qd	3.6593 [-1.38 ; 8.70]
		10 mg qd	4.7085 [-0.32 ; 9.74]
		5 mg bid	1.9984 [-3.39 ; 7.39]
Day 7 vs Day -1	0.0065	1.25 mg qd	5.0090 [0.60 ; 9.42]
		5 mg qd	6.5736 [2.10 ; 11.05]
		10 mg qd	8.4046 [3.93 ; 12.88]
		5 mg bid	5.1948 [0.40 ; 9.99]

Note: p-value of F-statistic treatment: Test of equal treatments means.
Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/3

プロファイル評価日（第 7 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのインピーダンスカルジオグラフィーの変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.2.2-10 に示す。

ベルイシグアトを反復投与したときでは、インピーダンスカルジオグラフィーのパラメータ（第 7 日と第－1 日の差）の心拍数（増加）、体血管抵抗（減少）、心拍出量（増加）及び心係数（増加）について有意な影響が認められたが、ベルイシグアトの用量依存性は認められなかった。1 回拍出量に有意な増加はみられなかった。本試験でベルイシグアトを単回投与したときでも（第 1 日と第－1 日の差）、顕著ではないものの同様の影響が示され、体血管抵抗についてのみすべての用量で有意な減少が認められた。

表 2.7.2.2-10 プロファイル評価日（第 7 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのインピーダンスカルジオグラフィーの変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝43）（試験 15357）

Parameter (Unit)	p-value of F-statistics	Treatment	LSmean Differences "active – placebo" 95% Confidence Interval
Cardiac output (L/min)	0.0172	1.25mg qd	0.7227 [0.25 ; 1.19]
		5mg qd	0.6999 [0.21 ; 1.19]
		10mg qd	0.5476 [0.07 ; 1.02]
		5mg bid	0.6589 [0.15 ; 1.17]
Cardiac index ($L/min/m^2$)	0.0223	1.25mg qd	0.3672 [0.13 ; 0.60]
		5mg qd	0.3226 [0.08 ; 0.57]
		10mg qd	0.2687 [0.03 ; 0.51]
		5mg bid	0.3190 [0.06 ; 0.58]
Heart rate (bpm)	0.0229	1.25mg qd	4.1629 [0.85 ; 7.48]
		5mg qd	3.9647 [0.55 ; 7.37]
		10mg qd	5.3817 [1.99 ; 8.78]
		5mg bid	4.1397 [0.53 ; 7.75]
Stroke volume (mL)	0.0692	1.25mg qd	7.2465 [1.68 ; 12.8]
		5mg qd	6.9984 [1.17 ; 12.8]
		10mg qd	2.0807 [-3.74 ; 7.90]
		5mg bid	5.1826 [-0.83 ; 11.2]
Systemic vascular resistance (mmHg·min/L)	0.0162	1.25mg qd	-2.7898 [-5.03 ; -0.55]
		5mg qd	-3.8351 [-6.19 ; -1.48]
		10mg qd	-2.6758 [-5.04 ; -0.31]
		5mg bid	-3.1743 [-5.61 ; -0.74]

Note: p-value of F-statistic treatment: Test of equal treatments means.
Source : 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/15

本試験では、ベルイシグアト単回投与後（第 1 日と第－1 日の差）及び反復投与後（第 7 日と第－1 日の差）に血漿中ノルアドレナリン濃度（増加）について有意な影響が認められた（$p < 0.05$）。この作用は用量依存性を示し、単回投与後は 5mg 1 日 1 回以上で、反復投与後は 10mg 1 日 1 回及び 5mg 1 日 2 回で有意となった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/24）。

また、血管拡張作用は、関連する有害事象の用量依存的な増加によっても示された。眼充血及び消化不良はよく知られている可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）関連有害事象であり、最高用量の 10mg 1 日 1 回投与後に、それぞれ 8 例中 5 例及び 4 例で発現した。

これらの作用は血管拡張の作用機序に一致している。

2.7.2.2.2.4　　中国人健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験（試験 15837）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.1.3 PH-37362

試験デザイン

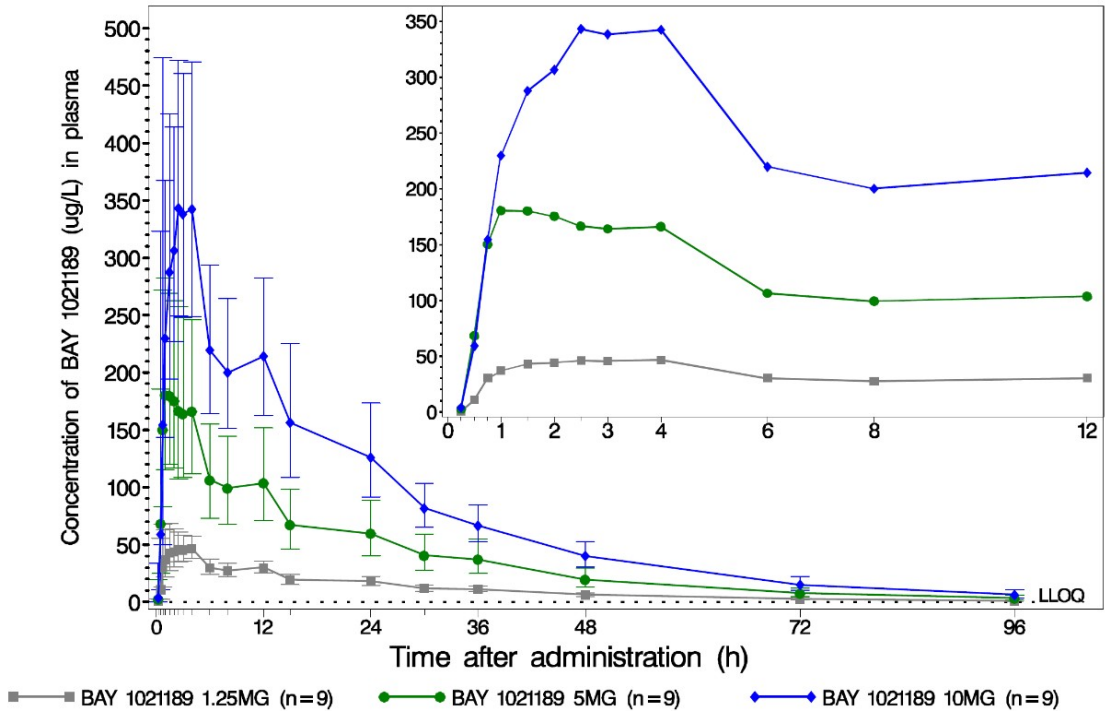
本試験は、中国人健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。各投与ステップにおいてベルイシグアト 9 例、プラセボ 3 例）に無作為に割付けた。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を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濃度推移を図 2.7.2.2-5、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。

ベルイシグアトはいずれの投与量でも t_{max}（中央値）1.00～2.50 時間で速やかに吸収された。ベルイシグアトは $t_{1/2}$（幾何平均値）18.0～20.2 時間で低下した。AUC 及び C_{max} は本試験で検討した投与量範囲でほぼ用量に比例して増加した。

図 2.7.2.2-5　ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を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濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 15837）



BAY 1021189=Vericiguat
Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Figure 14.4/1

表 2.7.2.2-11 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を空腹時に単回経口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）（試験 15837）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat N=9	5mg vericiguat N=9	10mg vericiguat N=9
AUC	µg·h/L	1100/21.3 (780-1540)	3720/39.7 (1700-4900)	7490/27.0 (5410-13600)
AUC_{norm}	kg·h/L	59.8/18.9 (41.3-76.4)	50.1/38.6 (21.3-73.8)	53.7/23.0 (38.0-80.3)
C_{max}	µg/L	58.6/28.0 (38.4-92.2)	210/44.0 (86.5-335)	389/26.2 (280-654)
$C_{max, norm}$	kg/L	3.19/26.4 (2.03-5.15)	2.83/42.2 (1.09-4.07)	2.79/24.7 (1.79-3.86)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-4.00)	1.00 (0.750-2.50)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$	h	20.2/25.7 (14.0-29.4)	19.0/19.5 (14.6-25.2)	18.0/17.5 (13.3-21.8)
V_Z/F	L	33.1/30.8 (21.3-46.3)	36.8/39.5 (21.5-66.6)	34.7/26.4 (21.4-48.9)
CL/F	L/h	1.14/21.3 (0.812-1.60)	1.35/39.7 (1.02-2.94)	1.34/27.0 (0.736-1.85)

a: Median(Range)
Source: 5.3.3.1.3 PH-37362 Table 14.4/4

薬力学の結果

プロファイル評価日（第 1 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）の変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.2.2-12 に示す。

HR（1 分間）に対するベルイシグアトの統計学的に有意な影響が認められた。この増加は、5 及び 10mg の用量では統計学的に有意であったが、用量に伴う増加は認められなかった。

表 2.7.2.2-12 プロファイル評価日（第 1 日）とベースライン日（第－1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）の変化量の差の ANCOVA 結果（PDS）（試験 15837）

Parameter (Unit)	p-value of F-statistic	Treatment	LSmean for Differences “active-placebo” [95% Confidence Interval]
Heart rate over 1 minute (bpm)	0.0007	1.25 mg	-0.819 [-3.58 ; 1.94]
		5 mg	4.22 [1.44 ; 7.00]
		10 mg	3.94 [1.18 ; 6.70]

p-value of F-statistic: Test of equal treatments means.
Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.2/3

全体として、本試験では、血管拡張作用機序による代償性の HR 増加に関して、5mg 以上の用量で明らかな薬力学的作用が認められた。

2.7.2.2.2.5 中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験16964）

参照項目：2.7.6.11
5.3.3.1.6 PH-40150

試験デザイン

本試験は、中国人健康男性被験者を対象として、ベルイシグアトを単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であった。46 例の中国人健康男性被験者にベルイシグアト 1.25、5 又は 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並びに標準食の摂取後に反復経口投与したときの安全性、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 群では肝酵素値の上昇がみられたため別の被験者で繰り返して実施したところ、肝酵素値の上昇は 5mg 群に追加された被験者では認められなかった。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食摂取後に単回及び反復経口投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13、高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に示す。

ベルイシグアトを標準食摂取後に単回及び反復投与したときの t_{max}（中央値）はいずれの投与群でも投与後 3.00～4.00 時間で、高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は投与後 4.00～8.00 時間であった。しかし、その後、血漿中濃度は食事の種類にかかわらず多指数関数的に低下した。

食事の種類は AUC(0-24)（高脂肪・高カロリー食摂取後投与/標準食摂取後投与比：0.9181、両側 90%CI：0.8849～0.9525）及び C_{max}（同比：0.8524、両側 90%CI：0.7975～0.9111）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。用量比例性の探索的解析では、非線形性を示唆するような薬物動態パラメータはなかった。

表 2.7.2.2-13 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食摂取後に単回及び反復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）〕：第 4 日及び第 10 日（プラセボを除いた PKS）（試験 16964）

Parameter	Unit	Vericiguat		
		1.25mg (N=8)	5mg (N=17)	10mg (N=9)
AUC(0-24)	µg·h/L	550/13.4 (413-620)	2360/16.5 (1740-3320)	5010/9.27 (4340-5570)
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	27.1/20.4 (17.9-34.2)	30.0/17.5 (23.3-41.2)	29.5/14.8 (23.0-38.3)
$AUC_{T,md}$	µg·h/L	820/20.6 (585-1210)	3710/26.9 (2360-7170)	7230/13.4 (6170-8970)
$AUC_{T,md,norm}$	kg·h/L	40.3/27.5 (25.8-65.5)	47.5/27.7 (33.6-90.3)	42.9/19.0 (32.9-56.1)
C_{max}	µg/L	45.6/19.1 (37.0-64.7)	184/22.9 (108-241)	421/12.8 (335-513)
$C_{max,\ norm}$	kg/L	2.25/22.0 (1.60-3.15)	2.33/22.1 (1.45-3.20)	2.48/16.1 (2.09-3.53)
$C_{max,md}$	µg/L	65.9/22.0 (51.0-93.3)	261/26.1 (152-406)	537/12.8 (434-663)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	3.24/24.2 (2.25-5.05)	3.34/27.0 (2.20-5.11)	3.19/20.2 (2.37-4.58)
t_{max}[a]	h	3.00 (1.50-4.00)	4.00 (2.50-6.00)	4.00 (2.50-4.00)
$t_{max,md}$[a]	h	4.00 (1.50-4.00)	4.00 (2.00-6.00)	4.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2,md}$	h	24.3/47.9 (11.9-57.4)	22.4/35.5 (13.1-48.0)	20.2/16.6 (15.2-25.1)
CL_{md}/F	L/h	1.53/20.6 (1.03-2.14)	1.35/26.9 (0.697-2.12)	1.38/13.4 (1.12-1.62)
R_AAUC		1.49/11.9 (1.31-1.95)	1.57/13.6 (1.28-2.16)	1.44/7.57 (1.26-1.61)
R_AC_{max}		1.45/15.4 (1.14-1.90)	1.42/14.9 (1.04-1.87)	1.27/12.0 (1.08-1.56)

a: Median(range)
N=number of subjects having available data of PK value
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/3, 14.4/5, 14.4/6

表 2.7.2.2-14 ベルイシグアト 1.25～10mg 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）〕：第 0 日（尿中は第 0 日～第 4 日）（プラセボを除いた PKS）（試験 16964）

Parameter	Unit	Vericiguat		
		1.25mg (N=8)	5mg (N=17)	10mg (N=9)
AUC	μg·h/L	849/19.7 (613-1140)	3880/26.0 (2630-8130)	7370/12.4 (5750-8480)
AUC_{norm}	kg·h/L	41.7/27.1 (26.3-63.2)	49.6/27.0 (36.2-100)	44.0/15.4 (35.8-57.1)
C_{max}	μg/L	39.7/13.9 (32.2-48.0)	169/22.0 (118-244)	306/16.3 (239-420)
$C_{max, norm}$	kg/L	1.95/16.3 (1.38-2.32)	2.16/22.0 (1.52-2.85)	1.83/20.1 (1.55-2.91)
t_{max}[a]	h	6.00 (1.50-8.00)	4.00 (1.00-12.0)	8.00 (0.75-12.0)
$t_{1/2}$	h	18.4/25.7 (11.0-25.3)	20.2/29.9 (10.9 -37.5)	21.4/20.1 (16.5-28.9)
V_z/F	L	39.1/19.9 (31.8-53.1)	37.6/18.2 (27.3-50.4)	42.0/20.7 (30.3-53.2)
CL/F	L/h	1.47/19.7 (1.09-2.04)	1.29/26.0 (0.615-1.90)	1.36/12.4 (1.18-1.74)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	7.40/1.76 (4.28-9.64)	7.46/2.73 (3.96-15.5)	6.97/1.51 (4.92-9.06)
CL_R	mL/h	109/28.2 (69.2-168)	96.4/20.2 (73.7-129)	96.5/21.5 (69.7-133)

a: Median(range)
b: arithmetic mean/SD(range)
N=number of subjects having available data of PK value
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/3, 14.4/5～14.4/7

薬力学の結果

各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.2.2-15 に示す。

ベルイシグアトを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与したとき（第 0 日）並びに標準食摂取後に単回及び反復投与したとき（第 4 日及び第 10 日）、統計学的に有意な HR（1 分間）の増加がみられた。これらの増加は、高脂肪・高カロリー食の摂取後に 10mg を単回投与したとき、標準食の摂取後に 5mg 及び 10mg を単回及び反復投与したときに有意となった。用量依存性は、反復投与と比較して単回投与でより顕著であった。

表 2.7.2.2-15 各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの HR（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝46）（試験 16964）

Day	p-value of F-statistic	Treatment	LSmean for Differences “active – placebo” 95% Confidence Interval
Day 0	0.0150	1.25mg qd	0.3042 [-4.1701 ; 4.7784]
		5mg qd	3.0107 [-0.6739 ; 6.6954]
		10mg qd	6.8082 [2.3917 ; 11.2247]
Day 4	0.0057	1.25mg qd	2.2413 [-2.9675 ; 7.4501]
		5mg qd	4.7446 [0.4041 ; 9.0852]
		10mg qd	9.0664 [4.0611 ; 14.0717]
Day 10	0.0077	1.25mg qd	3.2612 [-0.4854 ; 7.0078]
		5mg qd	4.9028 [1.7846 ; 8.0210]
		10mg qd	5.8689 [2.2313 ; 9.5065]

p-value of F-statistic: Test of equal treatments means.
Baseline for Day 0, Day 4 and Day 10 were the last measurements prior to vericiguat dosing on Day 0, Day 4 and Day 10, respectively.
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.2/7

作用機序、すなわち平滑筋細胞の弛緩と関連していることが知られている有害事象（消化不良、頭痛、鼻閉など）の発現率は、用量の増加に伴って高くなり、特に 10mg 投与時に顕著であった。

全体として、本試験では明らかな薬力学的作用が認められ、特に 5mg 以上の用量で顕著であった。単回投与と反復投与との間に重要な差はみられなかった。

2.7.2.2.2.6 健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 15817）

参照項目：2.7.6.10
5.3.3.1.5 PH-38476

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象として、［^{14}C］ベルイシグアト 5mg を経口液剤として空腹時に単回経口投与したときの代謝、排泄、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非無作為化、非盲検、非対照、マスバランス試験であった。6 例に［^{14}C］ベルイシグアト 5mg（3.7MBq）の経口液剤を単回経口投与した。治験薬の投与を受けた全例を PKS とした。

薬物動態の結果

血漿中［^{14}C］放射能の総曝露量〔AUC（幾何平均値）〕は、ベルイシグアトの曝露量と比較して約 3 倍高く、血漿中の総放射能の大部分がベルイシグアトの代謝物に基づくことが示された。血漿中放射能の AUC（幾何平均値）は全血中の約 2 倍であった（血漿中で 11,700 μg-eq·h/L 及び血液中で 6,560 μg-Eq·h/L）。血漿中の代謝物プロファイルに基づくと、M-1 はヒト循環血漿中の主代謝物であった（総放射能の AUC の 72.1%）。

尿中及び糞中には、［^{14}C］ベルイシグアト由来の放射能は投与 336 時間後（14 日間後）までに合計で平均 98.3%（95.6%～99.8%）回収され、投与された放射能がほぼ完全に回収された。投与量の約 53%が尿中に、約 45%が糞中に排泄された。M-1 は尿中の放射能の大部分を占めて

おり（投与量の 40.8%）、ベルイシグアトはわずか（投与量の 9.0%）であった。ベルイシグアトは糞中の放射能の大部分（投与量の 42.6%）を占めた。M-15 は尿中及び糞中にわずかに認められた（それぞれ投与量の 1.91%及び 1.61%）。

2.7.2.2.3 内因性要因（特定の集団）

2.7.2.2.3.1 健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響を検討した単回投与試験（試験 15816）

参照項目：2.7.6.12
5.3.3.3.1 PH-37944

試験デザイン

本試験は、白人健康被験者を対象として、ベルイシグアト 5mg 食後経口投与後の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験であった。被験者を年齢（非高齢：18～45 歳、高齢：65～75 歳及び 75 歳を超える）及び性別（男女）に基づく 6 グループに分け、非高齢及び 65～75 歳の高齢被験者については男女各 12 例を、75 歳を超える高齢被験者については男女各 4 例を、ベルイシグアト群とプラセボ群に 3：1 に無作為割付けした。ベルイシグアトの投与を受けた 42 例を PKS とした。

薬物動態の結果

非高齢者及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg 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 2.7.2.2-16、相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.2.2-17 に示す。

ベルイシグアトの C_{max} 及び AUC の「女性／男性」比の点推定値はそれぞれ 1.32 及び 1.37 であり、女性で高値を示した。投与量及び体重で標準化したパラメータ（$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm}）で比較すると、比の点推定値は 1.13 及び 1.17 と小さくなったことから、C_{max} 及び AUC における男女間の差は主に両者の体重差に起因したものと考えられた。

ベルイシグアトの C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の「高齢者／非高齢者」比の点推定値は 1.00～1.01 及び 1.07～1.08 であった（男女それぞれの点推定値の範囲）。AUC 及び AUC_{norm} の比の点推定値は男性で 1.05 及び 1.14、女性で 1.15 及び 1.22 であった。男性及び女性のいずれにおいても、臨床的に意味のあるような年齢の影響はみられなかった。

投与後 72 時間までに尿中に排泄されたベルイシグアトは、年齢及び性別にかかわらず、投与量の 8%未満で、CL_R は 0.1L/h 未満であった。いずれの被験者群においても尿中排泄はベルイシグアトの主要な排泄経路ではなかった。

表 2.7.2.2-16 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg 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 15816）

Age / Gender	C_{max} (μg/L)	$C_{max,norm}$ (kg/L)	t_{max}[a] (h)	AUC (μg·h/L)	AUC_{norm} (kg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	$\%A_{E,ur}$[b] (%)	CL_R (L/h)
Young Male (18-45 years) (N=9)	169/26.2 (120-234)	2.52/23.8 (1.86-3.74)	3.00 (0.50-4.00)	3190/28.2 (2180-4800)	47.7/28.7 (30.7-67.3)	22.4/22.1 (15.0-29.6)	5.65±1.17 (3.43-6.93)	0.0941/13.8 (0.0809-0.116)
Young Female (18-45 years) (N=9)	221/22.2 (165-309)	2.86/19.8 (2.18-3.72)	4.00 (0.75-4.00)	4160/20.5 (3290-6320)	53.8/19.2 (41.9-70.7)	23.6/24.1 (16.2-31.4)	7.28±1.78 (4.59-9.77)	0.0938/33.0 (0.0574-0.130)
Elderly Male (≥65-75 years) (N=9)	160/27.0 (104-205)	2.61/23.8 (1.63-3.35)	3.00 (0.75-6.00)	3150/19.8 (2260-4110)	51.2/17.7 (38.6-64.9)	23.1/20.3 (16.3-30.1)	4.94±1.42 (2.76-7.01)	0.0834/39.6 (0.0391-0.126)
Elderly Female (≥65-75 years) (N=9)	215/33.9 (149-389)	3.02/24.6 (2.24-4.48)	4.00 (2.50-8.00)	4620/34.6 (2920-7990)	64.9/30.6 (43.8-120)	25.9/28.4 (19.4-42.0)	5.81±2.21 (3.70-9.86)	0.0679/44.9 (0.0342-0.127)
Elderly Male (>75 years) (N=3)	194/8.81 (177-211)	3.14/7.65 (2.94-3.41)	4.00 (4.00-4.00)	4000/34.2 (2990-5750)	65.0/46.7 (41.7-101)	30.4/22.4 (26.6-39.3)	5.13±1.35 (3.60-6.16)	0.0739/13.7 (0.0662-0.0861)
Elderly Female (>75 years) (N=3)	251/6.82 (234-268)	3.19/2.74 (3.09-3.25)	4.00 (4.00-4.00)	5280/26.3 (4370-7090)	67.0/19.1 (56.2-81.8)	23.0/32.6 (17.6-32.7)	6.38±1.63 (5.13-8.22)	0.0663/42.9 (0.0444-0.101)

a: Median(range)
b: arithmetic mean±arithmetic SD(range)
Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/3, 14.4/5, 14.4/7, 14.4/8, 14.4/18

表 2.7.2.2-17 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（PKS）（試験 15816）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	Female[a] / Male[a]	21 / 21	1.373 [1.197 ; 1.575]	26.85
	Young Female[b] / Young	9 / 9	1.301 [1.054 ; 1.607]	27.00
	Elderly Female[c] / Elderly	12 / 12	1.429 [1.191 ; 1.716]	
	Elderly Male[c] / Young	12 / 9	1.046 [0.859 ; 1.274]	
	Elderly Female[c] / Young	12 / 9	1.149 [0.944 ; 1.400]	
AUC_{norm}	Female[a] / Male[a]	21 / 21	1.170 [1.021 ; 1.342]	26.73
	Young Female[b] / Young	9 / 9	1.126 [0.919 ; 1.380]	25.95
	Elderly Female[c] / Elderly	12 / 12	1.205 [1.011 ; 1.436]	
	Elderly Male[c] / Young	12 / 9	1.138 [0.941 ; 1.376]	
	Elderly Female[c] / Young	12 / 9	1.217 [1.007 ; 1.472]	
C_{max}	Female[a] / Male[a]	21 / 21	1.321 [1.160 ; 1.505]	25.43
	Young Female[b] / Young	9 / 9	1.310 [1.068 ; 1.606]	26.11
	Elderly Female[c] / Elderly	12 / 12	1.330 [1.114 ; 1.587]	
	Elderly Male[c] / Young	12 / 9	0.995 [0.822 ; 1.204]	
	Elderly Female[c] / Young	12 / 9	1.010 [0.835 ; 1.223]	
$C_{max,norm}$	Female[a] / Male[a]	21 / 21	1.126 [1.008 ; 1.258]	21.53
	Young Female[b] / Young	9 / 9	1.134 [0.955 ; 1.345]	21.75
	Elderly Female[c] / Elderly	12 / 12	1.121 [0.967 ; 1.300]	
	Elderly Male[c] / Young	12 / 9	1.082 [0.922 ; 1.270]	
	Elderly Female[c] / Young	12 / 9	1.070 [0.912 ; 1.256]	

a: all age groups; b: 18-45 years; c: ≥65 years
Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/11, 14.4/12

2.7.2.2.3.2 腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験 15813）

参照項目：2.7.6.13
5.3.3.3.2 PH-38785

試験デザイン

本試験は、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに年齢、体重及び性別を一致させた正常な腎機能を有する白人健康被験者を対象として、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、安全性、忍容性及び薬力学について検討する非無作為化、非盲検、非対照、層別化試験であった。

腎機能の分類は、治験薬投与前日に測定した CL_{CR} に基づいて定義した。

- 腎機能正常群（腎機能障害を有する被験者と年齢、性別及び体重を一致させた正常な腎機能を有する健康被験者）：80mL/min 超
- 軽度腎機能障害群（軽度の腎機能障害を有する被験者）：50mL/min 以上 80mL/min 以下
- 中等度腎機能障害群（中等度の腎機能障害を有する被験者）：30mL/min 以上 50mL/min 未満
- 重度腎機能障害群（重度の腎機能障害を有する被験者）：30mL/min 未満

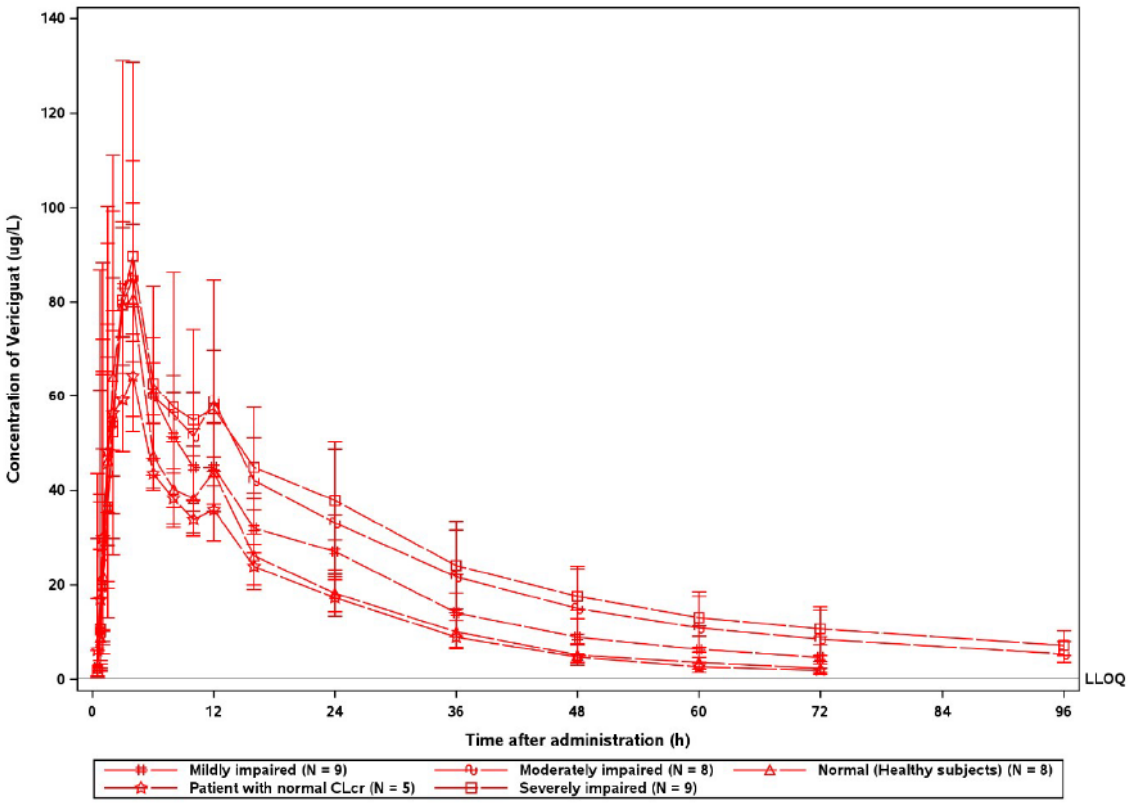
1 投与群あたり 8 例以上とし、各群に男性 2 例以上、女性 2 例以上を含めた。腎機能正常群と腎機能障害群（軽度～重度）の年齢及び体重の平均値の変動は、それぞれ 10 歳以内及び 10kg 以内とした。末期腎疾患（CL_{CR} が 15mL/min 未満）の被験者は試験から除外した。各群 8 例以上で計画され、ベルイシグアトの投与を受けた 39 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）濃度推移を図 2.7.2.2-6、血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す。また、ANOVA モデルから得られた非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-19 に示す。

中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者のベルイシグアトの $AUC_{u,norm}$ の平均値は、正常な腎機能を有する健康被験者と比較してそれぞれ 72.6%及び 143%増加した。軽度の腎機能障害を有する被験者の AUC_u 及び $C_{max,u}$ に影響は認められなかった。また、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者のベルイシグアトの AUC_{norm} の増加は、ベルイシグアトの $AUC_{u,norm}$ の増加と同程度であり、正常な腎機能を有する健康被験者と比較してそれぞれ約 13%、62%及び 136%高かった。

図 2.7.2.2-6　ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）濃度推移（幾何平均値／幾何 SD、線形目盛）（PKS）（試験 15813）



LLOQ=0.2μg/L
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/1

表 2.7.2.2-18 血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型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 15813）

Parameter	Unit	Normal (Healthy subjects) (N=8)	Mildly impaired (N=9)	Moderately impaired (N=14)	Severely impaired (N=8)
AUC	μg·h/L	1330/25.9 (930-1820)	1390/30.3 (823-2120)	2200/30.4 (1630-4800)	2940/19.5 (2240-3930)
AUC_{norm}	kg·h/L	41.8/22.6 (29.9-53.5)	47.4/23.7 (31.9-65.5)	67.6/30.8 (37.2-106)	98.5/19.0 (72.4-123)
AUC_u	μg·h/L	28.3/25.5 (19.7-38.3)	28.0/38.3 (16.8-55.8)	49.9/45.2 (32.7-126)	64.5/25.1 (48.9-92.7)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.890/23.9 (0.583-1.20)	0.957/32.1 (0.603-1.70)	1.54/47.2 (0.803-4.79)	2.16/23.6 (1.60-2.91)
C_{max}	μg/L	83.1/16.9 (66.0-100)	76.2/26.1 (48.6-113)	92.7/33.7 (43.2-169)	91.4/20.8 (58.7-108)
$C_{max,norm}$	10^{-3}kg/L·	2.61/15.0 (2.09-3.34)	2.60/18.2 (1.89-3.27)	2.85/28.3 (1.65-3.87)	3.07/16.1 (2.49-3.88)
$C_{max,u}$	μg/L	1.77/16.0 (1.47-2.17)	1.54/27.9 (1.22-2.49)	2.11/26.6 (1.41-3.80)	2.01/19.9 (1.41-2.53)
$C_{max,u,norm}$	10^{-3}kg/L·	55.6/16.4 (44.4-74.8)	52.6/19.1 (42.3-75.9)	64.8/22.8 (38.2-89.3)	67.4/13.2 (59.5-84.2)
t_{max}[a]	h	3.50 (1.50-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	4.00 (0.75-16.0)	4.00 (3.00-4.00)
$t_{1/2}$	h	20.7/36.7 (13.0-33.2)	17.1/24.8 (12.0-23.9)	32.1/23.0 (23.3-50.0)	36.9/20.6 (25.1-49.9)
CL_u/F	L/h	88.2/25.5 (65.4-127)	89.2/38.3 (44.8-149)	50.1/45.2 (19.9-76.5)	38.8/25.1 (27.0-51.1)
$V_{z,u}/F$	L	2630/38.1 (1550-3930)	2210/23.8 (1300-2890)	2320/52.2 (939-5330)	2060/26.4 (1510-2970)
f_u	%	2.13/12.2 (1.74-2.56)	2.02/22.0 (1.34-2.63)	2.27/23.4 (1.82-4.52)	2.20/13.2 (1.67-2.49)

a: median(range)
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/11, 14.4/12, 14.4/19

表 2.7.2.2-19 非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの点推定値及び両側 90%CI（PKS）（試験 15813）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC_u	Mildly impaired / Normal (Healthy subjects)	9/8	0.989 [0.740; 1.322]	36.48
	Moderately impaired / Normal (Healthy subjects)	14/8	1.762 [1.352; 2.296]	
	Severely impaired / Normal (Healthy subjects)	8/8	2.275 [1.688; 3.067]	
$AUC_{u,norm}$	Mildly impaired / Normal (Healthy subjects)	9/8	1.076 [0.810; 1.428]	35.56
	Moderately impaired / Normal (Healthy subjects)	14/8	1.726 [1.333; 2.235]	
	Severely impaired / Normal (Healthy subjects)	8/8	2.432 [1.817; 3.255]	
$C_{max,u}$	Mildly impaired / Normal (Healthy subjects)	9/8	0.869 [0.716; 1.054]	23.85
	Moderately impaired / Normal (Healthy subjects)	14/8	1.189 [0.997; 1.418]	
	Severely impaired / Normal (Healthy subjects)	8/8	1.134 [0.929; 1.383]	
$C_{max,u,norm}$	Mildly impaired / Normal (Healthy subjects)	9/8	0.945 [0.809; 1.104]	19.10
	Moderately impaired / Normal (Healthy subjects)	14/8	1.164 [1.011; 1.342]	
	Severely impaired / Normal (Healthy subjects)	8/8	1.211 [1.032; 1.421]	

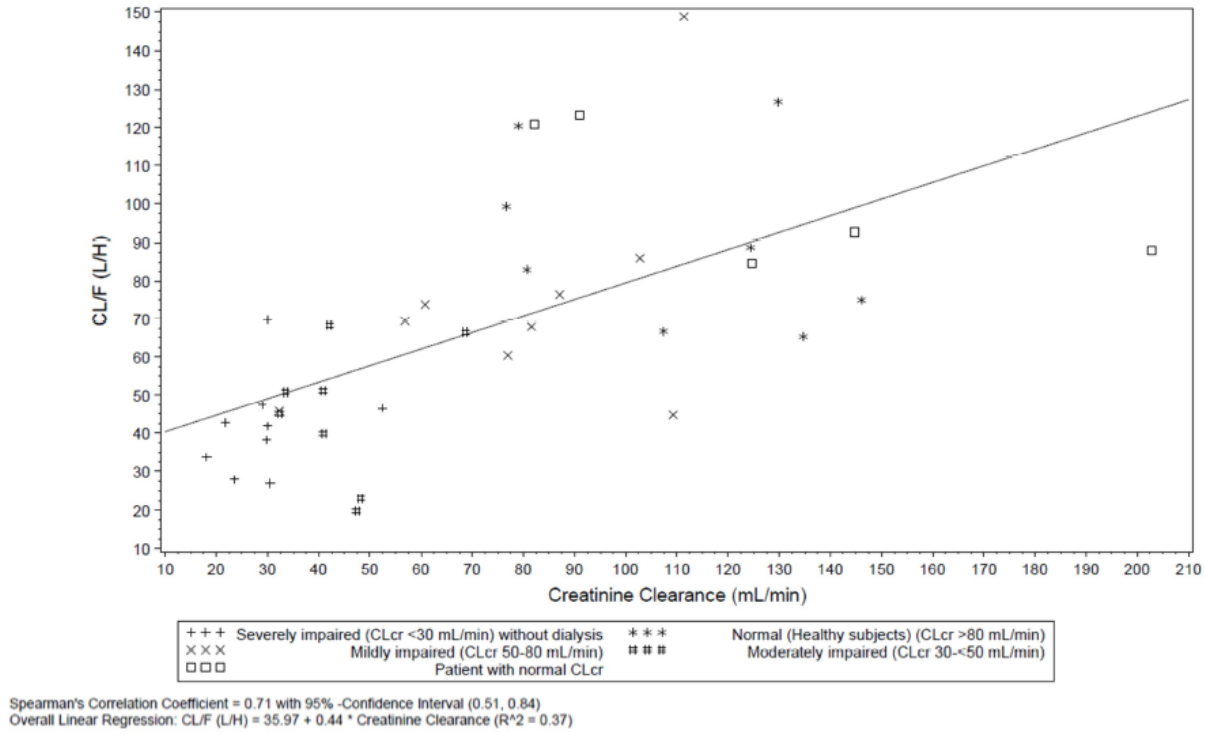
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/40～14.4/43

非結合型ベルイシグアトの CL/F と CL_{CR} の個別値を図 2.7.2.2-7 に示す。

非結合型ベルイシグアトの CL/F は CL_{CR} の減少に伴い減少する。ベルイシグアトのグルクロン酸抱合は主に UGT1A1 と UGT1A9 による代謝反応であるが、UGT1A9 は腎臓で高度に発現すること

から、腎機能障害を有する被験者におけるベルイシグアトの CL/F の低下は、腎臓でのベルイシグアトの代謝（グルクロン酸抱合）の低下及びベルイシグアトの腎排泄の低下によるものと考えられる。

図 2.7.2.2-7　非結合型ベルイシグアトの個々の CL/F と CL_{CR} の散布図（PKS、N＝39）（試験 15813）

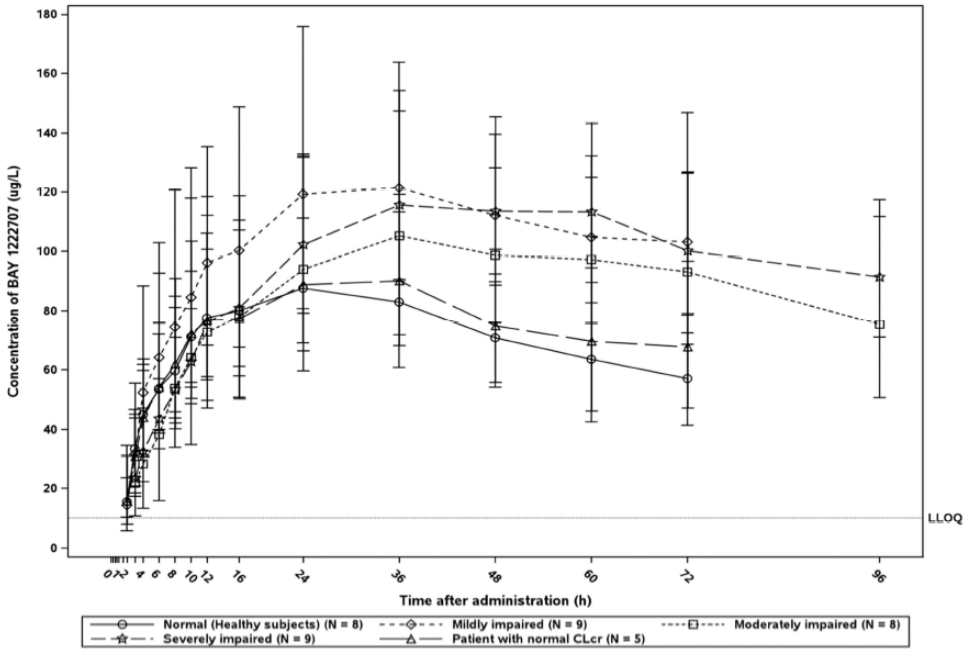


Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/44

ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1（結合型＋非結合型）濃度推移を図 2.7.2.2-8、血漿中 M-1（結合型＋非結合型）及び非結合型 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

M-1 の曝露量は、腎機能障害の重症度が高くなるのに伴い増加した。

図 2.7.2.2-8 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1（結合型＋非結合型）濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 15813）



LLOQ=10µg/L
BAY1222707=M-1
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/3

表 2.7.2.2-20 血漿中 M-1（結合型＋非結合型）及び非結合型 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕(PKS)（試験 15813）

Parameter (unit)	N	Normal (Healthy subjects)	N	Mildly impaired	N	Moderately impaired	N	Severely impaired
AUC (µg·h/L)	8	10800/48.2 (5090-17200)	5	17000/44.7 (11000-29500)	8	17300/43.0 (10900-36200)	5	21300/29.7 (13400-26600)
AUC_{norm} (kg·h/L)	8	241/52.7 (112-439)	5	373/31.9 (247-503)	8	388/58.3 (170-821)	5	520/42.2 (300-799)
AUC_u (µg·h/L)	8	138/49.4 (63.1-209)	5	182/54.3 (89.9-315)	8	199/38.6 (129-410)	5	273/34.7 (161-368)
$AUC_{u,norm}$ (kg·h/L)	8	3.06/53.4 (1.39-5.00)	5	4.00/39.0 (2.44-6.07)	8	4.46/52.6 (2.21-9.28)	5	6.69/47.9 (3.60-11.0)
C_{max} (µg/L)	8	91.8/27.3 (57.4-123)	9	110/36.3 (63.1-181)	14	122/27.4 (74.5-209)	8	123/26.5 (71.2-168)
$C_{max,norm}$ (10^{-3}kg/L)	8	2.04/30.8 (1.26-3.04)	9	2.66/34.4 (1.93-4.60)	14	2.66/30.2 (1.72-4.26)	8	2.92/31.7 (1.59-4.31)
$C_{max,u}$ (µg/L)	8	1.17/28.82 (0.712-1.57)	9	1.06/31.4 (0.581-1.66)	14	1.50/24.1 (1.00-2.13)	8	1.66/29.8 (0.854-2.30)
$C_{max,u,norm}$ (10^{-3}kg/L)	8	25.9/31.4 (15.6-39.9)	9	25.6/23.5 (15.0-31.8)	14	32.7/34.1 (15.4-53.9)	8	39.4/35.7 (19.1-59.0)
t_{max}[a] (h)	8	24.0 (12.0-36.2)	9	24.1 (24.0-60.0)	14	36.0 (16.0-96.0)	8	42.0 (36.0-60.1)
$t_{1/2}$ (h)	8	67.5/42.5 (41.8-125)	5	91.2/57.6 (48.5-178)	8	73.6/57.5 (34.3-178)	5	99.0/25.2 (73.5-135)
f_u (%)	8	1.27/5.98 (1.14-1.36)	9	0.964/23.6 (0.680-1.27)	14	1.23/29.5 (0.850-2.68)	8	1.35/11.8 (1.20-1.74)

a: median(range)
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/13, 14.4/14, 14.4/20

2.7.2.2.3.3 肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験 15840）

参照項目：2.7.6.14
5.3.3.3.3 PH-38645

試験デザイン

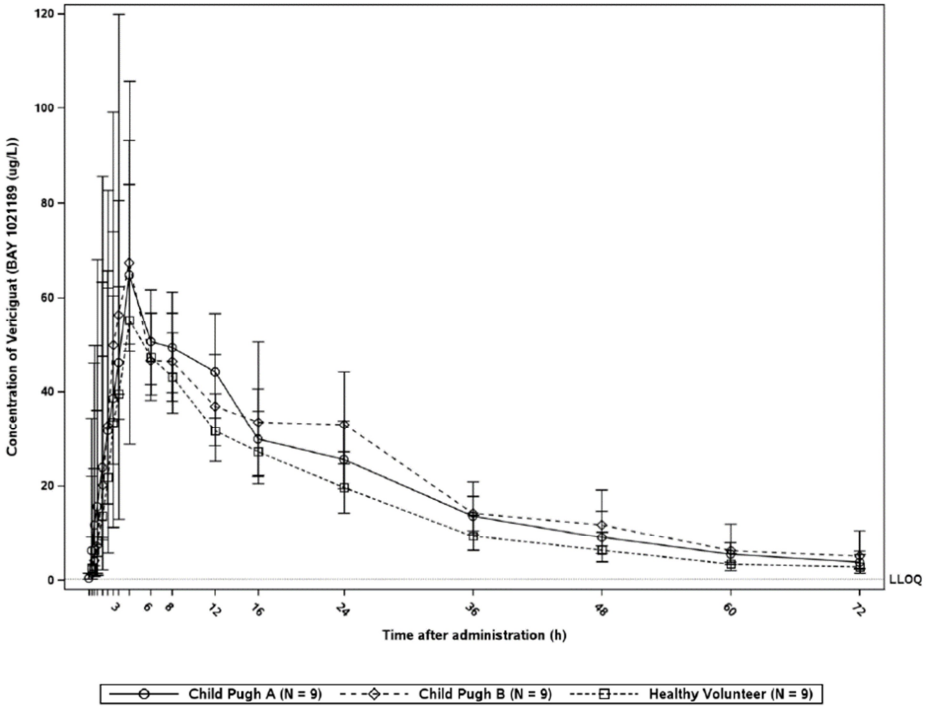
本試験は、肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する被験者並びに年齢、体重及び性別を一致させた白人健康被験者を対象として、ベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非無作為化、非盲検、非対照、層別化試験であった。それぞれ 9 例からなる 3 群〔軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）並びに年齢、体重及び性別を対応させた健康被験者〕にベルイシグアト 2.5mg を食後経口投与し、全例を PKS とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 2.5mg を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 2.7.2.2-9、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に示す。

肝機能障害の程度にかかわらず、血漿中ベルイシグアト濃度は投与 4.00 時間後（t_{max} の中央値）に最高濃度に達した後、健康被験者及び軽度肝障害患者では約 20 時間、中等度の肝機能障害患者では約 24 時間後（いずれも $t_{1/2}$ の幾何平均値）低下した。$\%A_{E,ur}$（算術平均値）及び CL_R（幾何平均値）は 5.97%～6.43%及び 0.0931～0.136L/h であった。軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるベルイシグアトの AUC_{norm}（幾何平均値）は健康被験者と比較してそれぞれ 39%及び 48%高かった。

図 2.7.2.2-9 ベルイシグアト 2.5mg を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 15840）



LLOQ=0.2μg/L
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Figure 14.4/1

表 2.7.2.2-21 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときのベルイシグアト（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）（試験 15840）

Parameter	Unit	Healthy subjects (N=9)	Child Pugh A (N=9)	Child Pugh B (N=9)
AUC	μg·h/L	1250/34.5 (798-2410)	1550/23.4 (1110-2050)	1780/34.6 (883-2660)
AUC_{norm}	kg·h/L	40.4/31.1 (30.1-79.1)	56.0/22.0 (39.1-73.8)	59.8/43.6 (29.7-101)
C_{max}	μg/L	68.7/29.2 (43.8-104)	66.6/27.2 (46.8-111)	69.5/34.4 (44.6-107)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.22/22.0 (1.38-2.78)	2.41/12.7 (1.95-2.86)	2.34/31.6 (1.50-3.43)
t_{max}[a]	h	4.00 (3.00-6.00)	4.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	20.2/26.4 (14.3-33.5)	19.8/16.9 (15.8-25.4)	23.7/39.5 (14.5-40.2)
CL/F	L/h	2.00/34.5 (1.04-3.13)	1.61/23.4 (1.22-2.26)	1.41/34.6 (0.939-2.83)
V_Z/F	L	58.3/14.4 (47.7-70.9)	46.1/15.7 (38.2-63.0)	48.1/23.6 (35.8-70.9)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	6.43/23.2 (5.06-10.0)	5.97/17.3 (4.30-7.26)	6.10/35.8 (3.53-10.3)
CL_R	L/h	0.136/26.0 (0.0938-0.214)	0.103/23.0 (0.0616-0.143)	0.0931/47.5 (0.0520-0.187)

a: median(range)
b: arithmetic mean
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/12, 14.4/14, 14.4/15, 14.4/17, 14.4/45, 14.4/46

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22、薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90％CI を表 2.7.2.2-23 に示す。

軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるベルイシグアトの AUC_u（幾何平均値）は健康被験者と比較して 8.04%及び 41.1%増加し、$AUC_{u,norm}$（幾何平均値）はそれぞれ 20.9%及び 47.1%増加した。$C_{max,u}$、$C_{max,u,norm}$ 及び f_u（いずれも幾何平均値）に肝機能障害の影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-22 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの非結合型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 15840）

Parameter	Unit	Healthy subjects N=9	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9
AUC_u	μg·h/L	30.3/33.3 (18.4-62.4)	32.7/17.9 (23.9-42.6)	42.7/41.2 (18.4-78.6)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.978/30.7 (0.736-2.05)	1.18/16.5 (0.950-1.51)	1.44/51.4 (0.618-2.99)
$C_{max,u}$	μg/L	1.66/21.3 (1.30-2.49)	1.40/25.9 (1.00-2.26)	1.67/30.3 (0.928-2.26)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0537/12.3 (0.0440-0.0672)	0.0508/10.3 (0.0413-0.0583)	0.0563/30.4 (0.0312-0.0784)
f_u	%	2.42/22.1 (1.84-3.44)	2.11/12.6 (1.74-2.64)	2.41/14.3 (2.08-3.06)

f_u was calculated as mean of the unbound fractions found in three different samples at 2h, 8h and 24 h after drug administration.
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/16, 14.4/17

表 2.7.2.2-23 非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS）（試験 15840）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV%
AUC_u	CP-A/healthy subjects	9 / 9	1.0804 [0.8396 ; 1.3902]	32.04
	CP-B/healthy subjects	9 / 9	1.4110 [1.0966 ; 1.8157]	
$AUC_{u,norm}$	CP-A/healthy subjects	9 / 9	1.2087 [0.9172 ; 1.5930]	35.25
	CP-B/healthy subjects	9 / 9	1.4712 [1.1164 ; 1.9389]	
$C_{max.u}$	CP-A/healthy subjects	9 / 9	0.8454 [0.6875 ; 1.0396]	26.06
	CP-B/healthy subjects	9 / 9	1.0057 [0.8178 ; 1.2367]	
$C_{max,u,norm}$	CP-A/healthy subjects	9 / 9	0.9459 [0.8083 ; 1.1069]	19.68
	CP-B/healthy subjects	9 / 9	1.0486 [0.8961 ; 1.2271]	

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/26～ 14.4/29

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの M-1（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-24 に示す。

M-1 の t_{max}（中央値）は健康被験者、軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ投与後 24.0 時間、36.0 時間及び 60.0 時間であり、肝機能障害の程度に応じた遅延がみられた。

表 2.7.2.2-24 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの M-1（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）（試験 15840）

Parameter	Unit	Healthy subjects N=9	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9
AUC(0-72h)	µg·h/L	4470/37.4 (2340-7530)	6150/34.9 (3430-10400)	5070/53.5 (2250-11800)
C_{max}	µg/L	84.8/32.6 (53.0-144)	107/36.0 (59.1-186)	93.0/50.3 (45.7-211)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.94/39.3 (1.23-3.75)	2.74/28.3 (1.72-4.79)	2.22/38.0 (1.35-3.73)
$C_{max,u}$	µg/L	0.935/28.2 (0.620-1.48)	1.32/35.5 (0.768-2.16)	1.37/54.4 (0.603-2.85)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0214/34.8 (0.0144-0.0387)	0.0337/32.6 (0.0224-0.0556)	0.0327/46.5 (0.0178-0.0752)
t_{max}[a]	h	24.0 (24.0-60.0)	36.0 (24.0-60.0)	60.0 (24.0-72.2)
f_u	%	1.10/10.1 (0.870-1.23)	1.23/15.7 (0.960-1.57)	1.47/20.9 (1.24-2.33)

a: median (range)
b: Due to %AUC(t_{last}-∞) >50% in most subjects and deviations in the time of last data available between subjects, AUC(0-72) was evaluated as relevant exposure parameter for M1.
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/13, 14.4/18, 14.4/20, 14.4/21

2.7.2.2.4 相互作用試験（外因性要因の影響）

2.7.2.2.4.1 他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用

2.7.2.2.4.1.1 吸収に関する薬物動態相互作用

2.7.2.2.4.1.1.1 オメプラゾール及び制酸剤との薬物相互作用試験（試験 15811）

参照項目：2.7.6.15
5.3.3.4.1 PH-37185

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。空腹時にベルイシグアト 5mg を水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg 懸濁剤と単回併用投与、及びオメプラゾール 40mg を 4 日間の前投与後に併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態、安全性、忍容性に及ぼす影響を検討した。被験者 12 例に対して 3 投与方法（ベルイシグアトの単独投与、水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg との併用投与、オメプラゾールとの併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与した。本試験を完了した 10 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg の併用投与／ベルイシグアト 5mg の単独投与又はベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg の併用投与／ベルイシグアト 5mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-25 に示す。

表 2.7.2.2-25 ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg の併用投与／ベルイシグアト 5mg の単独投与又はベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg の併用投与／ベルイシグアト 5mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）（試験 15811）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	vericiguat[a] + omeprazole[b] / vericiguat[a] alone	10	0.6780 [0.6078 ; 0.7563]	13.85
	vericiguat[a] + antacid[c] / vericiguat[a] alone	10	0.7291 [0.6536 ; 0.8133]	
C_{max}	vericiguat[a] + omeprazole[b] / vericiguat[a] alone	10	0.5037 [0.4262 ; 0.5952]	21.29
	vericiguat[a] + antacid[c] / vericiguat[a] alone	10	0.5430 [0.4595 ; 0.6417]	

a: Administration of 5 mg Vericiguat
b: Administration of 2x20 mg omeprazole
c: Administration of 10 mL antacid
Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.4/5, 14.4/6

オメプラゾールの前投与及び併用投与並びに水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与したときでは、ベルイシグアトの吸収速度及び吸収量は低下した。また、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用したときの AUC（平均値）は 27.1%、C_{max}（平均値）は 45.7%減少し、t_{max}（中央値）は 0.983 時間から 3.49 時間に遅延した。オメプラゾールと併用投与したときの AUC（平均値）は 32.2%、C_{max}（平均値）は 49.6%減少し、t_{max}（中央値）は 0.983 時間から 2.50 時間に遅延した。

ベルイシグアトを空腹時に胃内 pH を上昇させる薬剤と併用投与したとき、ベルイシグアトの曝露量は減少した。

2.7.2.2.4.1.2 ベルイシグアトの代謝及び排泄に関する薬物動態相互作用

2.7.2.2.4.1.2.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（試験 15812）

参照項目：2.7.6.16
5.3.3.4.2 PH-37817

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。ベルイシグアト 1.25mg を、ケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回 2 日間の前投与した翌日に併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。被験者 15 例に対して 2 投与方法（ベルイシグアトの単独投与、ケトコナゾールとの併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与した。本試験を完了した 14 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ケトコナゾールと併用したとき及びベルイシグアトを単独投与したときの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-26 に示す。

ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール併用で単回経口投与したときの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお、ケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回反復投与したときのケトコナゾールの曝露量は予測の範囲内であった。

表 2.7.2.2-26 ケトコナゾールと併用したとき及びベルイシグアトを単独投与したときのベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の点推定値及び両側 90%CI（PKS）（試験 15812）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	vericiguat[a] + ketoconazole[b] / vericiguat[a] alone	14	1.126 [1.057 ; 1.200]	9.33
C_{max}	vericiguat[a] + ketoconazole[b] / vericiguat[a] alone	14	1.109 [1.024 ; 1.200]	11.64

a: Administration of 1.25 mg Vericiguat
b: Administration of 200 mg ketoconazole bid
Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.4/12, 14.4/13

2.7.2.2.4.1.2.2 メフェナム酸との薬物相互作用試験（試験 17116）

参照項目：2.7.6.19
5.3.3.4.4 PH-38616

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、非対照、2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。ベルイシグアト 2.5mg を、メフェナム酸（初回 500mg、その後、250mg を 6 時間ごとに 1 回）を 1 日 4 回の前投与した翌日に併用投与したときのベルイシ

グアトの薬物動態、安全性、忍容性に及ぼす影響を検討した。被験者 16 例に対して 2 投与方法（ベルイシグアトの単独投与、メフェナム酸との併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与した。本試験を完了した 14 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与したとき及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの AUC 及び C_{max} 比（ベルイシグアト 2.5mg とメフェナム酸 250mg の併用投与／ベルイシグアト 2.5mg の単独投与）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-27 に示す。

メフェナム酸の併用投与は、ベルイシグアトの AUC（19.7%増加）及び C_{max}（3.31%低下）に対して大きな影響を及ぼさなかった。メフェナム酸との併用の有無にかかわらず、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 19～22 時間であり、ベルイシグアトの消失は同程度であった。ベルイシグアトの CL_R は、併用投与したときにも大きな変化はみられず、投与量の約 7%～9%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.2.2-27 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与したとき及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 2.5mg とメフェナム酸 250mg の併用投与／ベルイシグアト 2.5mg の単独投与）の点推定値及び両側 90%CI（PKS）（試験 17116）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	vericiguat[a] + mefenamic acid / vericiguat[a] alone	13	1.197 [1.129 ; 1.269]	8.30
C_{max}	vericiguat[a] + mefenamic acid / vericiguat[a] alone	13	0.967 [0.904 ; 1.035]	9.62

a: Administration of 2.5 mg Vericiguat
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/15, 14.4/16

M-1 の AUC（幾何平均値）は、ベルイシグアトを単独投与したとき（11,700μg·h/L）とメフェナム酸と併用投与したとき（11,000μg·h/L）で同程度であった。血漿中 M-1 濃度はベルイシグアトを単独投与したとき及びメフェナム酸の反復投与と併用したときのいずれにおいても投与 24.0 時間後に C_{max} に達した。ベルイシグアト単独投与時の C_{max}（幾何平均値）は 103μg/L であり、メフェナム酸との併用投与時で 114μg/L であった。

2.7.2.2.4.1.2.3 RIF との薬物相互作用試験（試験 17746）

参照項目：2.7.6.26
5.3.3.4.10 PH-39917

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、投与順序固定法による薬物相互作用試験であった。ベルイシグアト 10mg を、RIF 600mg1 日 1 回 6 日間の前投与した翌日に併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。被験者 16 例に対して、2 投与方法（ベルイシグアトの単独投与、RIF との併用投与）をすべての被験者に同じ順序で治験薬を投与した。本試験を完了した 15 例を PKS とした。

薬物動態の結果

血漿中ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 10mg と RIF 600mg の併用投与／ベルイシグアト 10mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-28 に示す。

RIF 600mg の 1 日 1 回反復投与とベルイシグアト 10mg の単回投与を併用したとき、ベルイシグアトの AUC が約 29%、C_{max} が約 9%とわずかに減少した。ベルイシグアトを単独投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値：18.9 時間）と比較して、RIF と併用投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値：16.0 時間）はわずかに短かった。ベルイシグアトの曝露量の減少は、UGT 及び CYP の誘導、P-gp を介した排出の増加によって説明できる。

表 2.7.2.2-28 ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 10mg と RIF 600mg の併用投与／ベルイシグアト 10mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）（試験 17746）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	vericiguat[a] + rifampicin[b] / vericiguat[a]	15	0.7134 [0.6376; 0.7982]	17.60
C_{max}	vericiguat[a] + rifampicin[b] / vericiguat[a]	15	0.9142 [0.7963; 1.0496]	21.73

a: Administration of 10 mg Vericiguat
b: Administration of 600 mg rifampicin qd
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/16, 14.4/18

M-1 の曝露量（AUC 及び C_{max}）の比の点推定値（両側 90%CI）もそれぞれ 0.613（0.5283～0.7107）及び 0.913（0.8256～1.0099）と低下した。しかし、代謝物の未変化体に対する比（M-1／ベルイシグアト）は RIF 投与の有無にかかわらず同程度であったことから、M-1 の生成と排泄はいずれも同程度に誘導されるか、ベルイシグアト曝露量の減少はグルクロン酸抱合以外のクリアランスの増加によるものであることが示唆された。

2.7.2.2.4.2 ベルイシグアトが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用

2.7.2.2.4.2.1 MDZ との薬物相互作用試験（試験 15815）

参照項目：2.7.6.20
5.3.3.4.5 PH-38702

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、非対照 2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回 3 日間前投与した翌日に MDZ 7.5mg を併用投与し、MDZ の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼすベルイシグアト併用投与の影響を検討した。被験者 32 例に対して 2 投与方法（MDZ 単独投与、ベルイシグアトとの併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与し、本試験を完了した全例を PKS とした。

薬物動態の結果

MDZ 及び 1'-OH MDZ の AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 10mg と MDZ 7.5mg の併用投与／MDZ 7.5mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-29 に示す。

MDZ を単独投与したときと比較して、ベルイシグアトと併用投与したときの MDZ の曝露量は AUC が 17.8%、C_{max} が 23.2%減少し、1'-OH MDZ の曝露量は AUC が 12.0%、C_{max} が 16.1%減少し

た。MDZ を単独投与したときの AUC（幾何平均値）の代謝物／未変化体比が 0.274（幾何 CV%：35.7%）であったのに対し、MDZ をベルイシグアトと併用投与したときは 0.294（幾何 CV%：36.9%）であったことから、ベルイシグアトが MDZ の代謝を阻害しないことが示された。

表 2.7.2.2-29 MDZ 及び 1'-OH MDZ の AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 10mg と MDZ 7.5mg の併用投与／MDZ 7.5mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）（試験 15815）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
Midazolam				
AUC	vericiguat[a] + midazolam[b] / midazolam[b] alone	32	0.8221 [0.7762 ; 0.8708]	13.62
C_{max}	vericiguat[a] + midazolam[b] / midazolam[b] alone	32	0.7685 [0.6830 ; 0.8645]	28.31
1′-hydroxy-Midazolam				
AUC	vericiguat[a] + midazolam[b] / midazolam[b] alone	32	0.8803 [0.8380 ; 0.9246]	11.63
C_{max}	vericiguat[a] + midazolam[b] / midazolam[b] alone	32	0.8387 [0.7283 ; 0.9658]	34.19

a: Administration of 10 mg vericiguat qd
b: Administration of 7.5 mg midazolam
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.4/15～14.4/18

2.7.2.2.4.3 抗血栓薬との相互作用を検討する試験

2.7.2.2.4.3.1 アスピリンとの薬物相互作用試験（試験 15838）

参照項目：2.7.6.17
5.3.3.4.3 PH-38592

試験デザイン

本試験は、パイロットパートとメインパートを含む相互作用試験であった。パイロットパートは、白人健康男性被験者を対象とした非無作為化、非盲検、非対照デザインで、ベルイシグアト 15mg を空腹時に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。メインパートは、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。アスピリン（錠剤）500mg を 1 日 1 回前投与した後にベルイシグアト 15mg と併用したときの出血時間及び血小板凝集能を、ベルイシグアト単独投与及びアスピリン単独投与したときと比較した。25 例のうち、11 例に対してはパイロットパートとしてベルイシグアト 15mg を単独投与し、14 例に対しては 3 投与方法（アスピリン単独投与、ベルイシグアト単独投与、アスピリンとベルイシグアトの併用投与）によりクロスオーバーデザインで治験薬を投与した。治験薬の投与を受けた 25 例を PKS とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリン 500mg と併用投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-30 に、ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-31 に示す。

アスピリンの併用投与は、ベルイシグアトの曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-30 ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用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 15838）

Parameter	Unit	15mg vericiguat (fasted) (Pilot Part) (N=11)	15mg vericiguat (fasted) (Main Part) (N=14)	15mg vericiguat+ASA (fasted) (Main Part) (N=13)
AUC	µg·h/L	6970/24.7 (4520-9440)	8120/33.7 (4100-12900)	8130/33.6 (4420-13300)
C_{max}	µg/L	340/36.0 (193-578)	402/53.8 (142-710)	414/42.8 (161-700)

ASA=acetylsalicylic acid
Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.4/4, 14.4/9

表 2.7.2.2-31 ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90% CI 及び 95%予測区間（メインパート、PKS）（試験 15838）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	vericiguat[a] + ASA[b] / vericiguat[a] alone	13	0.9492 [0.8473 ; 1.0633]	15.98
C_{max}	vericiguat[a] + ASA[b] / vericiguat[a] alone	13	0.9325 [0.8107 ; 1.0726]	19.77

a: Administration of 15 mg Vericiguat
b: Administration of 500 mg ASA qd
Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.4/11, 14.4/12

薬力学の結果

出血時間（秒）の ANCOVA 結果を表 2.7.2.2-32 に示す。

出血時間は、ベルイシグアト 15mg を単独投与したときには変化しなかったが、アスピリンと併用投与したときに予想された影響が認められた。アスピリンを単独投与したときでは最高 245 秒±149 秒（平均値）増加、アスピリンとベルイシグアトの併用投与したときでは最高 189 秒±314 秒（平均値）増加した。アスピリンの単独投与とアスピリンとベルイシグアト 15mg の併用投与との間で出血時間の差は検出されなかったが、ベルイシグアト 15mg を単独投与したときと比較してアスピリンとベルイシグアト 15mg を併用投与したときでは出血時間を有意に延長した。

表 2.7.2.2-32 出血時間（秒）の ANCOVA 結果（メインパート、PDS、N＝13）（試験 15838）

Parameter (Unit)	Treatment Difference	LSmean for Difference [95%-Confidence Interval]
Bleeding time (sec)	(vericiguat+ASA) – vericiguat alone	172.10 [90.79 ; 253.40]
	(vericiguat+ASA) – ASA alone	2.70 [-90.39 ; 95.78]

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/2

同様に、すべての試験法（コラーゲンを用いた比濁法、アラキドン酸を用いたインピーダンス法による血小板凝集能及びコラーゲンを用いたインピーダンス法による血小板凝集能)において、ベルイシグアトは血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。アスピリンを単独投与したとき及びアスピリンとベルイシグアトを併用投与したときのいずれにおいても血小板凝集能の著しい低下がみられた。両投与時の血小板凝集能に有意な差がみられず、ベルイシグアトはアスピリン投与時の血小板凝集能に影響を及ぼさなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/7～14.2/9）。

2.7.2.2.4.3.2 ワルファリンとの薬物相互作用試験（試験 15839）

参照項目：2.7.6.21
5.3.3.4.6 PH-39361

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。R - ワルファリン及び S - ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用（凝固パラメータ）、安全性及び忍容性に及ぼすベルイシグアト併用投与の影響を検討した。治験薬の初回投与 21 日前にワルファリン 25mg をプライミング投与した。各治験薬投与期にはベルイシグアト 10mg 又はプラセボをそれぞれ 1 日 1 回 9 日間投与し、いずれにおいても第 6 日にワルファリン 25mg を単回経口投与し、両方の投与期を完了した 23 例を薬物動態及び薬力学の解析対象とした。ワルファリンの投与間には 21 日間以上の休薬期間を設けた。スクリーニング時に被験者の遺伝子型を確認し、ワルファリンに対する感受性の指標として、CYP2C9 の遺伝子型*2/*3 及び*3/*3 並びにビタミン K エポキシド還元酵素複合体サブユニット 1（VKORC1）をコードする遺伝子の rs9923231 の遺伝子型 AA を有する被験者は除外した。ベルイシグアトの薬物動態プロファイルに対するワルファリンの影響も評価した。

薬物動態の結果

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復投与時にワルファリン 25mg を単回併用投与したときの血漿中 R - 及び S - ワルファリンの薬物動態パラメータの比（ベルイシグアト 10mg とワルファリン 25mg の併用投与／プラセボとワルファリン 25mg の併用投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-33、ベルイシグアトの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の比（ベルイシグアト 10mg とワルファリン 25mg の併用投与／ベルイシグアト 10mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-34 に示す。

ベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回反復経口投与は、ワルファリン 25mg を単回経口投与したときの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ワルファリンはベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-33 血漿中 R - 及び S - ワルファリンの AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアト 10mg とワルファリン 25mg の併用投与／プラセボとワルファリン 25mg の併用投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS、N＝23）（試験 15839）

Parameter	Ratio	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
R-warfarin			
AUC	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.9849 [0.9673, 1.0029]	3.56
C_{max}	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.9944 [0.9595, 1.0305]	7.04
S-warfarin			
AUC	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.9775 [0.9568, 0.9987]	4.22
C_{max}	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.9833 [0.9467, 1.0212]	7.46

a: Administration of 10 mg vericiguat qd
b: Administration of 25 mg warfarin
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/14～14.4/17

表 2.7.2.2-34　ベルイシグアトの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の比（ベルイシグアト 10mg＋ワルファリン 25mg の併用投与／ベルイシグアト 10mg の単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）（試験 15839）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
$AUC_{\tau,md}$	vericiguat[a] + warfarin[b] / vericiguat[a] alone	23	1.0298 [1.0022 ; 1.0582]	5.37
$C_{max,md}$	vericiguat[a] + warfarin[b] / vericiguat[a] alone	23	1.0343 [0.9882 ; 1.0826]	9.03

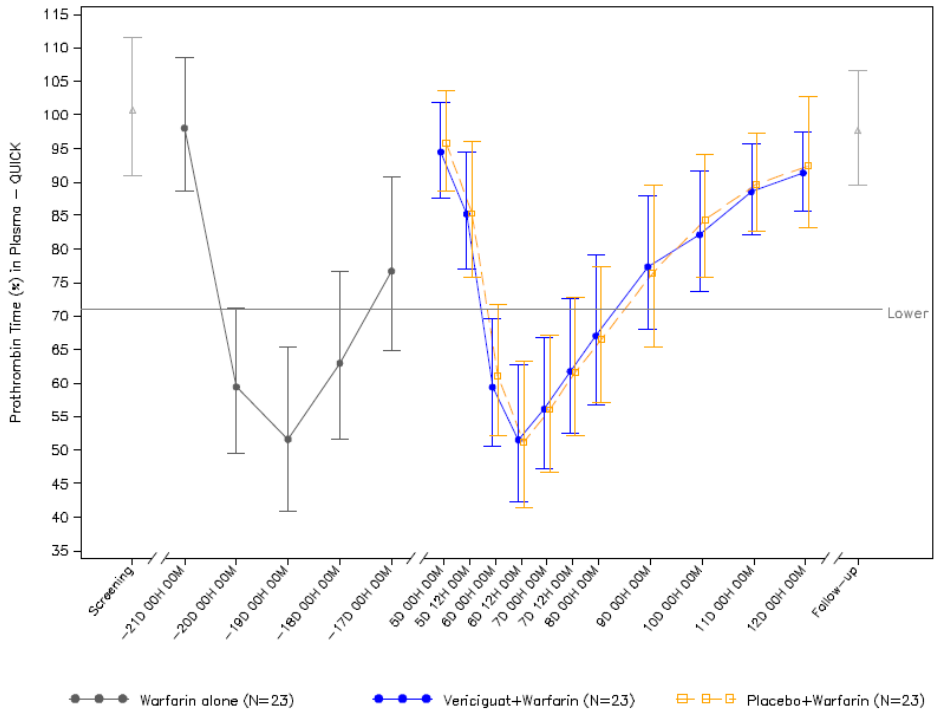
a: Administration of 10 mg vericiguat qd
b: Administration of 25 mg warfarin
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/18, 14.4/19

薬力学の結果

プロトロンビン時間（Quick）の効果対時間プロットを図 2.7.2.2-10 に示す。

ワルファリンを含むすべての投与においてほぼ同一のプロファイルを示した。

図 2.7.2.2-10　プロトロンビン時間（Quick）（幾何平均値及び幾何 SD の推移）（%）（PDS）（試験 15839）



Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Figure 14.2/2

薬力学パラメータの比（ベルイシグアト 10mg＋ワルファリン 25mg の併用投与／プラセボ＋ワルファリン 25mg の併用投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-35 に示す。

以下の薬力学パラメータ〔プロトロンビン時間（Quick）、血液凝固第Ⅶ因子活性、血液凝固第Ⅱ因子活性及び血液凝固第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)〕の解析の結果、ワルファリン単独投与での血液凝固抑制に対してベルイシグアト併用による相加的効果は認められなかった。

表 2.7.2.2-35 薬力学パラメータの比（ベルイシグアト 10mg＋ワルファリン 25mg の併用投与／プラセボ＋ワルファリン 25mg の併用投与）の点推定値（最小二乗平均値）両側 90%CI 及び 95%予測区間（PDS、N＝23）（試験 15839）

Parameter	Ratio	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV(%)
AUC(0-96) Prothrombin Time	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	1.00117 [0.99068 ; 1.01178] [0.94454; 1.06121] [c]	2.02
AUC(0-96) Factor VII activity	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.97363 [0.95473 ; 0.99292] [0.87203; 1.08707] [c]	3.83
AUC(0-96) Factor II activity	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	0.99964 [0.97793 ; 1.02183] [0.88292; 1.13178] [c]	4.31
AUC(0-96) Factor X activity	vericiguat[a] + warfarin[b] / placebo + warfarin[b]	1.00359 [0.98182 ; 1.02585] [0.89910; 1.12023] [c]	3.82

a: Administration of 10 mg vericiguat qd
b: Administration of 25 mg warfarin
c: 95% Prediction intervals
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.2/8～14.2/11

2.7.2.2.4.4 一酸化窒素又は cGMP シグナル伝達経路に作用する薬物との相互作用を検討する試験

2.7.2.2.4.4.1 健康被験者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験 17115）

参照項目：2.7.6.18
5.3.4.1.1 PH-38794

試験デザイン

本試験は、白人健康男性被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 コホート、クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。40～60 歳の健康男性被験者 39 例を対象として、ベルイシグアト 5mg とニトログリセリン 0.2mg（チュアブルソフトカプセル）を 4～12 時間の投与間隔を空けて投与したときの薬力学的薬物相互作用（血圧及び HR への影響）を検討した。

表 2.7.2.2-36 試験デザイン（試験 17115）

Stage	Cohort	Sequence	Treatment Period 1	Treatment Period 2
1	1	V-P (N=8)	12 h / V	12 h / P
		P-V (N=8)	12 h / P	12 h / V
	2	V-P (N=8)	8 h / V	8 h / P
		P-V (N=8)	8 h / P	8 h / V
2	1	V-P (N=8)	6 h / V	6 h / P
		P-V (N=8)	6 h / P	6 h / V
	2	V-P (N=8)	4 h / V	4 h / P
		P-V (N=8)	4 h / P	4 h / V

V: vericiguat; P: placebo
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 7-1

18 例をコホート 1、21 例をコホート 2 に割付けた。各コホートの被験者は、二つのステージで二つの投与期（計 4 投与期）に参加した。各コホート及び各ステージ内で、被験者を二つの投与順（ベルイシグアトープラセボ又はプラセボーベルイシグアト）の一つに 1：1 の割合で無作為に割付けた。

ニトログリセリンはベルイシグアト又はプラセボの投与 12、8、6 又は 4 時間後のいずれかに投与した。コホート 1 の被験者には、ベルイシグアトとニトログリセリン及びプラセボとニトログリセリンをクロスオーバー法で 2 回投与し、投与間隔は 12 時間及び 6 時間とした。一方、コホート 2 の被験者では、投与間隔は 8 時間及び 4 時間とした。

薬物動態の結果

ベルイシグアト濃度（幾何平均値）は、ベルイシグアト投与 12～14 時間後に 50～90μg/L 前後の値で予測の範囲内であった（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.4/1、14.4/2）。個体間変動（幾何 CV%）は 15%～32%前後であった。

薬力学の結果

ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血圧の最大低下量及び変化量並びに HR の最大増加量及び変化量のベルイシグアトとプラセボとの比較を表 2.7.2.2-37 に示す。

表 2.7.2.2-37 ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血圧の最大低下量及び変化量並びに HR の最大増加量及び変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）（ANCOVA）（投与不適切な 1 例を除いた PDS、N＝38[a]）（試験 17115）

Parameter (Unit)	Time difference between vericiguat and nitroglycerin administration	LSmean for Difference “vericiguat-placebo” [95% Confidence Interval]
Maximum Decrease in SBP (mmHg)	4 h	-0.7413 [-4.3752 ; 2.8927]
	6 h	-5.3512 [-10.9911 ; 0.2886]
	8 h	-3.1591 [-7.0368 ; 0.7186]
	12 h	-1.3235 [-6.1071 ; 3.4601]
Mean change in SBP (mmHg)	4 h	6.8301 [-9.5188 ; 23.1790]
	6 h	-12.8931 [-27.1179 ; 1.3316]
	8 h	-7.3409 [-18.1002 ; 3.4185]
	12 h	0.1722 [-10.1837 ; 10.5280]
Maximum Decrease in DBP (mmHg)	4 h	-0.1321 [-6.7444 ; 6.4803]
	6 h	-3.3673 [-7.3527 ; 0.6181]
	8 h	-3.8590 [-13.4370 ; 5.7189]
	12 h	0.8206 [-2.9019 ; 4.5431]
Mean change in DBP (mmHg)	4 h	-0.3997 [-20.0486 ; 19.2493]
	6 h	-9.9662 [-20.6551 ; 0.7228]
	8 h	-0.4050 [-11.0104 ; 10.2003]
	12 h	-1.6720 [-10.6519 ; 7.3079]
Maximum Increase in HR (bpm)	4 h	1.9630 [-1.2076 ; 5.1336]
	6 h	1.7389 [-1.4771 ; 4.9550]
	8 h	5.3826 [-2.9939 ; 13.7591]
	12 h	-0.1204 [-4.6067 ; 4.3659]
Mean change in HR (bpm)	4 h	1.8767 [-8.5773 ; 12.3307]
	6 h	5.9172 [-4.9682 ; 16.8025]
	8 h	4.8863 [-2.6494 ; 12.4219]
	12 h	4.2607 [-5.9678 ; 14.4893]

a: Excludes data from one subject who had no measurable plasma concentrations for vericiguat in the vericiguat group of stage 2 of cohort 1.
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.2/54

いずれの投与順でもベルイシグアトとプラセボの間に統計学的な差は認められず、ニトログリセリン 0.2mg 単回投与 12～4 時間前に投与されたベルイシグアト 5mg 単回投与の血圧に対する明

かな影響はみられなかった。ニトログリセリン 0.2mg 舌下投与により、収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）の低下並びに HR の増加がみられた。ベルイシグアト 5mg 投与は、後投与のニトログリセリンとの投与間隔に関係なく、ニトログリセリンの心血管作用に影響しなかった。

2.7.2.2.4.4.2 安定冠動脈疾患患者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験 17849）

参照項目：2.7.6.23
5.3.4.2.1 PH-39300

試験デザイン

本試験は、安定冠動脈疾患患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間法による薬物相互作用試験であった。30～80 歳の安定冠動脈疾患患者 36 例を対象として、ベルイシグアト群 24 例にはベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg をそれぞれ 1 日 1 回 14±3 日間、用量漸増法により反復経口投与し、その定常状態において短時間作用型硝酸薬（ニトログリセリンスプレー舌下投与）0.4mg を併用投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を検討した。

各用量の反復投与期間の最終日前日のベルイシグアト投与 2.5 時間前及び最終日の投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4mg を投与し、それぞれ血漿中ベルイシグアト濃度がトラフ及びピーク付近でニトログリセリン併用投与したときの血行動態を評価した。プラセボ群 12 例にはプラセボを 1 日 1 回反復投与し、ベルイシグアト群と同じ時点でニトログリセリンを投与した。

薬物動態の結果

本試験の冠動脈疾患患者集団における血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を投与したときでは 49.1～50.2μg/L、5mg を投与したときでは 92.3～95.7μg/L 及び 10mg を投与したときでは 153～164μg/L であった。トラフ値の個体間変動（幾何 CV%）は 33.9%～40.6%と中程度であった。

ベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアトの濃度（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を投与したときでは 22.3～94.7μg/L、5mg を投与したときでは 119～155μg/L、10mg を投与したときでは 213～279μg/L であった。個体間変動（幾何 CV%）は 22.6%～182%であった。

薬力学の結果

血行動態プロファイル測定期の第 0 日及び第 41 日のベースラインの座位 SBP、DBP 及び HR を表 2.7.2.2-38 に示す。

表 2.7.2.2-38 血行動態プロファイル測定期の第 0 日及び第 41 日のベースラインの座位 SBP、DBP 及び HR（算術平均値±SD）（PDS）（試験 17849）

Parameter (Unit)	Vericiguat treatment group		Placebo treatment group	
	Day 0 (N=24)	Day 41 (N=21)	Day 0 (N=12)	Day 41 (N=10)
SBP (mmHg)	126.7 ± 17.6	115.8 ± 11.7	119.8 ± 16.6	117.6 ± 12.4
DBP (mmHg)	73.0 ± 10.5	69.5 ± 9.8	71.4 ± 8.7	71.9 ± 7.9
HR (bpm)	68.5 ± 10.9	68.4 ± 12.7	66.8 ± 10.2	61.1 ± 8.0

Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/1, 14.2/2, 14.2/4

投与開始前のベースラインの SBP（算術平均値）は、ベルイシグアト群ではプラセボ群と比較してわずかに高かった（それぞれ 127mmHg、120mmHg）。ベルイシグアト 2.5mg から 10mg への用量漸増において、ベースラインの SBP（算術平均値）は第 0 日から第 41 日まで低下したが、プラセボ群では投与期間中変化しなかった。DBP 及び HR については、各プロファイル測定日のベースラインからの変化は認められなかった。ベルイシグアト群のベースラインの SBP が高値であったことにより、プラセボ群と比較してベルイシグアト群の SBP 低下は大きくみえた可能性があった。

ベルイシグアトのトラフ濃度時及びピーク濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-39 及び表 2.7.2.2-40 に示す。

SBP、DBP 及び HR の変化量において、ベルイシグアトのトラフ濃度及びピーク濃度でのニトログリセリン投与はいずれも、すべての用量でベルイシグアトとプラセボとの間に統計学的有意差は認められなかった。

投与 5 分後の血行動態測定では、ニトログリセリンにより SBP は 6～10mmHg、DBP は 4～6mmHg 低下し、HR は 5～7bpm 増加し、前投与されたベルイシグアトの影響は認められなかった。

表 2.7.2.2-39 ベルイシグアトのトラフ濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値及び両側 90% CI（PDS）（試験 17849）

Parameter (Unit)	Day	Treatment	LSmean for Difference "vericiguat-placebo" [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	Day 12	2.5mg	2.4695 [-2.2336 ; 7.1727] [-20.4060 ; 25.3451][a]
	Day 26	5mg	2.4211 [-1.1533 ; 5.9954] [-22.9842 ; 27.8263] [a]
	Day 40	10mg	-2.5672 [-7.1180 ; 1.9836] [-25.5959 ; 20.4616] [a]
DBP (mmHg)	Day 12	2.5mg	2.0867 [-0.6073 ; 4.7807] [-12.3467 ; 16.5201] [a]
	Day 26	5mg	1.8928 [-0.3914 ; 4.1771] [-14.7240 ; 18.5096] [a]
	Day 40	10mg	-0.8916 [-3.8520 ; 2.0688] [-14.1324 ; 12.3492] [a]
HR (bpm)	Day 12	2.5mg	1.3329 [-1.0728 ; 3.7387] [-10.2782 ; 12.9441] [a]
	Day 26	5mg	2.3452 [-0.3935 ; 5.0840] [-11.7504 ; 16.4409] [a]
	Day 40	10mg	-0.3128 [-2.6740 ; 2.0484] [-13.0351 ; 12.4095] [a]

a: 95% prediction intervals
Note: Analysis restricted to measurements taken in seated position
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/6

表 2.7.2.2-40 ベルイシグアトのピーク濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値及び両側 90% CI（PDS）（試験 17849）

Parameter (Unit)	Day	Treatment	LSmean for Difference "vericiguat - placebo" [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	Day 13	2.5mg	-0.1473 [-5.0969 ; 4.8022] [-25.0452 ; 24.7505][a]
	Day 27	5mg	1.5887 [-3.3563 ; 6.5337] [-23.8099 ; 26.9873][a]
	Day 41	10mg	-4.4443 [-9.8006 ; 0.9119] [-27.6760 ; 18.7874][a]
DBP (mmHg)	Day 13	2.5mg	0.5994 [-2.0192 ; 3.2179] [-16.0011 ; 17.1998][a]
	Day 27	5mg	3.2044 [-0.1020 ; 6.5107] [-11.2066 ; 17.6153][a]
	Day 41	10mg	-0.6959 [-3.7273 ; 2.3355] [-17.4417 ; 16.0499][a]
HR (bpm)	Day 13	2.5mg	2.3052 [0.07390 ; 4.5365] [-8.6713 ; 13.2817][a]
	Day 27	5mg	0.5228 [-1.5846 ; 2.6303] [-9.3372 ; 10.3828][a]
	Day 41	10mg	1.3096 [-0.2790 ; 2.8981] [-9.7881 ; 12.4072][a]

a: 95% prediction interval
Note: Analysis restricted to measurements taken in seated position
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/5

2.7.2.2.4.4.3 安定冠動脈疾患患者を対象とした一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験（試験 18582）

参照項目：2.7.6.27
5.3.4.2.2 PH-40368

試験デザイン

本試験は、安定冠動脈疾患患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間法による薬物相互作用試験であった。30～80 歳の安定した冠動脈疾患患者 41 例（男性 36 例、女性 5 例）を対象として、導入期（長時間作用型の一硝酸イソソルビド徐放性製剤 30mg 及び 60mg を用量漸増法にてそれぞれ 1 週間反復投与）後、ベルイシグアト群 28 例には一硝酸イソソルビド 60mg 徐放性製剤と共にベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回 14±3 日間、用量漸増法にて反復併用投与したときの安全性、忍容性及び薬力学的薬物相互作用（血圧及び HR に及ぼす影響）を検討した。

併用投与中は、用量漸増法を用いて朝食約 30 分前に一硝酸イソソルビド 60mg 及び朝食約 30 分後にベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を、それぞれ 1 日 1 回 14±3 日間反復投与した。各期の第－1 日、第 1 日及び最終日に起立性プロファイルを測定し、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg と一硝酸イソソルビド 60mg（60mg に忍容性がない場合は 30mg に減量）を併用したときの効果をプラセボと比較して評価した。プラセボ群 13 例には一硝酸イソソルビド 60mg とともにプラセボを 1 日 1 回反復投与し、ベルイシグアト群と同じ時点で血行動態を評価した。

薬物動態の結果

血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（幾何平均値）は投与量の漸増に伴い上昇した。2.5mg を投与したときでは 50.3μg/L、5mg を投与したときでは 98.3μg/L 及び 10mg を投与したときでは 161μg/L であった。

薬力学の結果

血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の差（ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与－プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与」の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-41 に示す。

表 2.7.2.2-41 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の差（ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与－プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与」の点推定値及び両側 90%CI（PDS、N＝41）（試験 18582）

Parameter (Unit)	Day	Treatment	LSmean for Difference “vericiguat - placebo” [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	0	2.5mg	-1.9939 [-6.7281 ; 2.7403]
	13	2.5mg	-4.1292 [-7.7523 ; -0.5062]
	14	5mg	-1.4113 [-6.6454 ; 3.8229]
	27	5mg	-4.8848 [-9.6747 ; -0.0949]
	28	10mg	-5.0790 [-9.5527 ; -0.6053]
	41	10mg	-2.6461 [-6.6397 ; 1.3476]
DBP (mmHg)	0	2.5mg	-0.6360 [-3.0209 ; 1.7489]
	13	2.5mg	-0.9544 [-3.7259 ; 1.8171]
	14	5mg	-0.4242 [-2.8273 ; 1.9790]
	27	5mg	-1.4995 [-4.2154 ; 1.2164]
	28	10mg	-2.8556 [-5.8376 ; 0.1263]
	41	10mg	-1.7703 [-4.3222 ; 0.7816]
HR (bpm)	0	2.5mg	-0.01231 [-2.2776 ; 2.2530]
	13	2.5mg	1.3957 [-1.3042 ; 4.0956]
	14	5mg	1.5746 [-0.8314 ; 3.9805]
	27	5mg	1.8197 [-1.2657 ; 4.9052]
	28	10mg	1.2526 [-1.1485 ; 3.6537]
	41	10mg	1.6064 [-2.0912 ; 5.3039]

Note: Analysis restricted to measurements taken in seated position
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/10

第－14 日の投与開始前の仰臥位 SBP、DBP 及び HR（平均値）にわずかに群間差が認められ、ベルイシグアト群では血圧及び HR（平均値）は高かった。いずれのプロファイルにおいても、一硝酸イソソルビドの投与約 1 時間後に血圧の低下及び HR の増加が認められた。ベルイシグアト群及びプラセボ群での効果は同程度であった。

すべてのプロファイル評価日を通して、一硝酸イソソルビドの投与 1 時間後にベルイシグアトを投与したとき、ベルイシグアトの相加的な降圧効果はわずかであり、一硝酸イソソルビドの投与前から投与 5 時間後までの SBP の最大低下量の平均値は、ベルイシグアト群では－32.2～－25.7mmHg、プラセボ群では－30.2～－21.0mmHg であった。血行動態プロファイル中の DBP の最大低下量の平均値は、ベルイシグアト群では－22.3～－18.4mmHg、プラセボ群では－20.0～－14.0mmHg であった。

すべてのプロファイル評価日を通して、SBP 及び DBP の平均変化量の最大値は、ベルイシグアト群ではそれぞれ－18.6 及び－12.7mmHg 並びにプラセボ群ではそれぞれ－15.0 及び－10.1mmHg であった。ベルイシグアトの投与量の漸増に伴う血圧低下の増大傾向は認められなかった。

すべてのプロファイル評価日を通して、HR の最大増加量の平均値は、ベルイシグアト群では 10.3～14.2bpm、プラセボ群では 9.6～13.6bpm の範囲であった。すべてのプロファイル評価日を通して、HR の平均変化量の最大値は、ベルイシグアト群では 7.7bpm、プラセボ群では 5.6bpm であった。

ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用したときの血行動態は、プラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときと比較して変化しなかった。

2.7.2.2.4.4.4 シルデナフィルとの薬物相互作用試験（試験 17743）

参照項目：2.7.6.24
5.3.3.4.8 PH-39419

試験デザイン

本試験は、外国人健康男性被験者 32 例を対象とした無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較法による薬物相互作用試験であった。ベルイシグアト 10mg 又はプラセボを標準食摂取後に 1 日 1 回 16 日間投与し、第 13 日、第 14 日及び第 15 日にシルデナフィル 25、50 及び 100mg をそれぞれ単回併用投与したときの安全性、忍容性、薬力学的薬物相互作用を検討した。ベルイシグアトの薬物動態に対するシルデナフィルの併用投与の影響も評価した。

薬物動態の結果

ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアト 10mg とシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与／ベルイシグアトの単独投与〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-42 に示す。

シルデナフィルの併用投与は、いずれの用量でもベルイシグアトの薬物動態に影響しなかった。

表 2.7.2.2-42 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアト 10mg とシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与／ベルイシグアトの単独投与〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS1）（試験 17743）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	vericiguat[a] + 25 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	16	1.0052 [0.9675 ; 1.0443]	6.44
	vericiguat[a] + 50 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	15	0.9571 [0.9203 ; 0.9953]	
	vericiguat[a] + 100 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	14	0.9929 [0.9539 ; 1.0336]	
$C_{max,md}$	vericiguat[a] + 25 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	16	1.0146 [0.9659 ; 1.0658]	8.30
	vericiguat[a] + 50 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	15	0.9106 [0.8658 ; 0.9577]	
	vericiguat[a] + 100 mg sildenafil / vericiguat[a] alone	14	0.9701 [0.9213 ; 1.0216]	

a: Administration of 10 mg vericiguat qd
Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/10, 14.4/11

シルデナフィルの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与／プラセボとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-43 に示す。

ベルイシグアトと併用投与したときのシルデナフィルの AUC_{τ} 及び C_{max} は、プラセボと併用投与したときと比較して増加（25%未満）したが、統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.2.2-43 シルデナフィルの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与／プラセボとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS2）（試験 17743）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC(0-22)	vericiguat[a] + 25 mg sildenafil / placebo + 25 mg sildenafil	32	1.2236 [0.9161 ; 1.6342]	43.18
	vericiguat[a] + 50 mg sildenafil / placebo + 50 mg sildenafil	31	1.1707 [0.9006 ; 1.5218]	
	vericiguat[a] + 100 mg sildenafil / placebo + 100 mg sildenafil	30	1.1298 [0.8734 ; 1.4614]	
C_{max}	vericiguat[a] + 25 mg sildenafil / placebo + 25 mg sildenafil	32	1.1422 [0.8523 ; 1.5307]	43.02
	vericiguat[a] + 50 mg sildenafil / placebo + 50 mg sildenafil	31	1.2044 [0.9171 ; 1.5816]	
	vericiguat[a] + 100 mg sildenafil / placebo + 100 mg sildenafil	30	1.1706 [0.9057 ; 1.5129]	

a: Administration of 10 mg Vericiguat
Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/12, 14.4/13

薬力学の結果

座位血圧の最大低下量及び座位 HR の最大増加量の評価－ANCOVA による解析結果を表 2.7.2.2-44 に示す。

シルデナフィル 25 及び 100mg をベルイシグアトと併用投与したとき、ANCOVA による解析結果で、座位 SBP の最大低下量の平均値においてプラセボとの併用投与時と比較して統計的に有意な低下が認められ、その差は約 5mmHg であった。シルデナフィル 50mg では同様の作用は認められなかった。DBP 及び HR については、有意な変化は認められなかった。

シルデナフィル 25 及び 100mg をベルイシグアトと併用投与したときの SBP の最大低下量の平均値（それぞれ－15.2 及び－15.8mmHg）は、プラセボと併用投与したとき（それぞれ－11.0 及び－10.5mmHg）と比較して大きかった。

表 2.7.2.2-44 座位血圧の最大低下量及び座位 HR の最大増加量の評価－ANCOVA による解析結果〔点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI〕（PDS）（試験 17743）

Parameter (Unit)	Sildenafil treatment	N	LSmean for Difference 'vericiguat - placebo' [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	25 mg	32	-4.8021 [-8.0878 ; -1.5164]
	50 mg	31	-0.5991 [-3.3596 ; 2.1614]
	100 mg	30	-5.3642 [-9.3076 ; -1.4209]
DBP (mmHg)	25 mg	32	-1.6349 [-5.3167 ; 2.0469]
	50 mg	31	-1.1166 [-4.4382 ; 2.2050]
	100 mg	30	-1.0147 [-4.8475 ; 2.8181]
HR (bpm)	25 mg	32	-0.06959 [-5.8669 ; 5.7277]
	50 mg	31	0.4182 [-2.3438 ; 3.1802]
	100 mg	30	1.0836 [-3.4481 ; 5.6153]

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/33, 14.2/34, 14.2/36

4 時間の血行動態プロファイル中の座位血圧の平均変化量における統計学的有意差は、シルデナフィル 25mg 投与時の SBP（差は－3.54mmHg）及びシルデナフィル 50mg 投与時の DBP（差は－2.24mmHg）でのみ認められた。HR の平均変化量に有意な増加は認められなかった。

シルデナフィルを含む投与では、ベルイシグアトとシルデナフィル 50mg の併用投与時の SBP 及びプラセボとシルデナフィル 50mg の併用投与時の DBP を除き、すべての投与時に平均値が低下した。しかし、ベルイシグアトとプラセボの比較では、血圧の平均変化量に一貫した傾向はみられなかった。座位 HR の平均変化量については、シルデナフィル 3 用量投与時のすべてで、ベルイシグアト群の点推定値がプラセボ群と比較してわずかに高いことが示唆されたが、プラセボ群とベルイシグアト群の両側 90%CI に大きな重複が認められたことから、差は重要ではないと考えられた。

2.7.2.2.4.5 心不全患者に一般的に処方される他の薬物との相互作用を検討する試験

2.7.2.2.4.5.1 サクビトリル・バルサルタン合剤との薬物相互作用試験（試験 17745）

参照項目：2.7.6.25
5.3.3.4.9 PH-39559

試験デザイン

本試験は、非日本人健康男性被験者を対象とした無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 群並行法による薬物相互作用試験であった。40～60 歳の健康男性被験者 32 例を対象として、ベルイシグアト群 16 例にはベルイシグアト 2.5mg を、プラセボ群 16 例にはプラセボをそれぞれ単回投与した。導入期（サクビトリル・バルサルタン 49／51mg を 1 日 2 回 14 日間及び 97／103mg を 1 日 2 回 13 日間、用量漸増法にて反復投与）後、ベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復投与 14 日間併用したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的薬物相互作用を検討した。

薬物動態の結果

ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 27 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-45 に示す。

サクビトリル・バルサルタン合剤は定常状態においてもベルイシグアト 2.5mg の単回投与時の薬物動態を変化させなかった。

表 2.7.2.2-45 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 27 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS1）（試験 17745）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC(0-24)	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / vericiguat[b] alone	15	0.9266 [0.8881 ; 0.9669]	6.61
C_{max}	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / vericiguat[b] alone	15	0.9083 [0.8423 ; 0.9794]	11.76

a: Administration of 97/103 mg sacubitril/valsartan bid
b: Administration of 2.5 mg vericiguat qd
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/37, 14.4/38

サクビトリル、サクビトリルの活性代謝物 LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータの比（サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与／サクビトリル・バルサルタンの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-46 及び表 2.7.2.2-47 に示す。

サクビトリル、その活性代謝物 LBQ657 又はバルサルタンの薬物動態に対するベルイシグアトの影響は認められなかった。

表 2.7.2.2-46 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータの比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 27 日）／サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS1）（試験 17745）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
Sacubitril				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.0351 [0.9714 ; 1.1030]	9.90
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.1852 [0.9423 ; 1.4908]	36.83
LBQ657				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.0332 [1.0067 ; 1.0604]	4.04
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.0307 [0.9835 ; 1.0801]	7.30
Valsartan				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.0267 [0.8959 ; 1.1766]	21.43
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	15	1.0266 [0.8890 ; 1.1854]	22.65

a: Administration of 97/103 mg sacubitril/valsartan bid
b: Administration of 2.5 mg vericiguat (first dose)
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/45～14.4/50

表 2.7.2.2-47 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータ及び $C_{max,md}$ の比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）／サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS2）（試験 17745）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
Sacubitril				
$AUC(-012)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.0802 [0.9917 ; 1.1765]	12.82
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.1822 [0.8907 ; 1.5692]	44.27
LBQ657				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.0127 [0.9716 ; 1.0555]	6.19
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.0158 [0.9708 ; 1.0629]	6.78
Valsartan				
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.1168 [0.9529 ; 1.3088]	24.04
$C_{max,md}$	sacubitril/valsartan[a] + vericiguat[b] / sacubitril/valsartan[a] alone	14	1.1267 [0.9757 ; 1.3011]	21.75

a: Administration of 97/103 mg sacubitril/valsartan bid
b: Administration of 2.5 mg vericiguat qd (multiple doses)
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/39～14.4/44

薬力学の結果

規定のプロファイル評価日において、ベルイシグアト又はプラセボの投与 1.25 時間後から 3.75 時間にわたって、座位での血行動態プロファイルを評価した。血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）－サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値及び 90%CI を表 2.7.2.2-48 に示す。

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とベルイシグアト 2.5mg を併用投与したときとサクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独投与したときのプロファイル評価日における座位バイタルサインの変化を個体内で比較したところ、サクビトリル・バルサルタン 97／103mg 投与 2 時間前に投与したベルイシグアト 2.5mg の更なる影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-48 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）とサクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90% CI〔PDS（ベルイシグアト群のみ）〕（試験 17745）

Parameter (Unit)	N (Day26)	N (Day40)	LSmean for Difference “sacubitril/valsartan + vericiguat(Day 40) -sacubitril/valsartan alone (Day 26)” [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	15	14	-0.08847 [-1.1498 ; 0.9728]
DBP (mmHg)	15	14	0.05710 [-0.8264 ; 0.9406]
HR (bpm)	15	14	0.1944 [-0.6019 ; 0.9908]

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/4, 14.2/6, 14.2/10, 14.2/12, 14.2/22, 14.2/24, 14.2/33, 14.2/34, 14.2/36

血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日）－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-49 に示す。

プロファイル評価日における座位バイタルサインの変化量について、「サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とベルイシグアト 2.5mg の併用投与」と「サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とプラセボの併用投与」を個人間比較したところ、ベルイシグアト投与後の SBP 及び DBP の低下量の点推定値の差は 2mmHg 未満であり、この差は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.2.2-49 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日）－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日））〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PDS）（試験 17745）

Parameter (Unit)	N	LSmean for Difference “sacubitril/valsartan + vericiguat (Day 40) - sacubitril/valsartan + placebo (Day 40)” [90% Confidence Interval]
SBP (mmHg)	29	-1.6613 [-4.2182 ; 0.8956]
DBP (mmHg)	29	-1.7983 [-3.2389 ; -0.3578]
HR (bpm)	29	-0.3342 [-2.2480 ; 1.5796]

One subject of the vericiguat group was not included in the statistical evaluation as no valid PD data for the last profile day were available.
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/6, 14.2/12, 14.2/24, 14.2/37, 14.2/38, 14.2/40

プロファイル評価日の差（サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの併用投与－サクビトリル・バルサルタン 97／103mg の単独投与）ついてベルイシグアトとプラセボを比較した結果、意味のある差は認められなかった。

要約すると、定常状態下でサクビトリル・バルサルタン 97／103mg 投与 2 時間前に投与されたベルイシグアト 2.5mg の反復経口投与は、血行動態プロファイルの座位血圧に更なる影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.4.5.2 ジゴキシンとの薬物相互作用試験（試験 15841）

参照項目：2.7.6.22
5.3.3.4.7 PH-39190

試験デザイン

本試験は、外国人健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、非対照、2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験であった。第 1 期にはすべての被験者にベルイシグアト 10mg を単回単独投与し、その後、ベルイシグアト 10mg 及びジゴキシン 0.375mg の 1 日 1 回反復併用投与と、ジゴキシン 0.375mg の 1 日 1 回単独反復投与をクロスオーバー法により各 14 日間実施し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

薬物動態の結果

ジゴキシンの薬物動態のパラメータの比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-50、ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比（ベルイシグアトとジゴキシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-51 に示す。

ベルイシグアトとジゴキシンとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

表 2.7.2.2-50 ジゴキシンの薬物動態パラメータの比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS、対になるデータのない 3 例を除く）（試験 15841）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
$AUC_{T,md}$	digoxin[a] + vericiguat[b] / digoxin[a] alone	22[c]	1.0424 [0.9944; 1.0926]	9.04
C_{trough} (Day 8)	digoxin[a] + vericiguat[b] / digoxin[a] alone	22[c]	1.0434 [0.9963; 1.0928]	8.87
C_{trough} (Day 9)	digoxin[a] + vericiguat[b] / digoxin[a] alone	22[c]	1.0993 [1.0344; 1.1683]	11.69
C_{trough} (Day 10)	digoxin[a] + vericiguat[b] / digoxin[a] alone	22[c]	0.9998 [0.9473; 1.0552]	10.36

a: Administration of 0.375 mg digoxin qd
b: Administration of 10 g vericiguat qd
c: 3 subjects were excluded from the analysis as they did not have valid profiles in treatment “digoxin alone” (N=2) or “vericiguat with digoxin” (N=1).
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/14～14.4/17

表 2.7.2.2-51 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比（ベルイシグアトとジゴキシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS、対になるデータのない 1 例を除く）（試験 15841）

Parameter	Ratio	N	LSmean for Ratio [90% Confidence Interval]	Geom. CV (%)
AUC	digoxin[a] + vericiguat[b] / vericiguat[b] alone	24[c]	0.9799 [0.9385; 1.0231]	8.74
C_{max}	digoxin[a] + vericiguat[b] / vericiguat[b] alone	24[c]	1.0093 [0.9524; 1.0695]	11.77

a: Administration of 0.375 mg digoxin qd
b: Administration of 10 mg Vericiguat
c: 1 subject was excluded from the analysis as he did not have a valid profile in treatment vericiguat with digoxin.
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/12, 14.4/13

2.7.2.2.5 その他の試験

2.7.2.2.5.1 QT/QTc 評価試験（試験 18979）

参照項目：2.7.6.28
5.3.4.2.3 PH-41049

試験デザイン

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー試験であり、安定冠動脈疾患患者 74 例（31～79 歳）を対象として、固定漸増期間を伴うベルイシグアト反復投与パート及び陽性対照のモキシフロキサシン投与（プラセボ投与期に含める）を含む二つの投与順序の並行群で、ベルイシグアトが QT 間隔に及ぼす潜在的な影響を検討した。

薬物動態の結果

QTc 間隔観察中のベルイシグアトの薬物動態を評価し、ベルイシグアトの濃度と QT との相関について解析した。更に、陽性対照の妥当性を評価するために、モキシフロキサシンの薬物動態を評価した。予定総投与期間 42 日間（±9 日間）にわたりベルイシグアトを 2.5mg から 10mg まで漸増したところ、投与量及び投与期間に伴い最高濃度が上昇し、$C_{max,md}$（幾何平均値）はベルイシグアト 10mg を 8 日間投与したときでは 349μg/L、ベルイシグアト 10mg の最終投与後では 322μg/L となり、定常状態に達したことが示された。すべてのプロファイル評価日で t_{max}（中央値）は 4.5 時間であった。

モキシフロキサシンについては、400mg を単回投与したところ、投与後 3.03 時間（t_{max} の中央値）に C_{max}（幾何平均値）1,960μg/L に達した。

薬力学の結果

定常状態下のベルイシグアト 10mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF のベースラインからの変化量の差（平均値）を表 2.7.2.2-52 に示す。

安定冠動脈疾患患者に用量漸増法によりベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg をいずれも 1 日 1 回 14 日間反復投与したところ、10mg 投与時の定常状態においても臨床的に問題となるような QTc 間隔延長は認められなかった。

表 2.7.2.2-52 定常状態下のベルイシグアト 10mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF（msec）のベースラインからの変化量の評価（PDS）（試験 18979）

Planned Time Point	N	LSmean for Difference "vericiguat-placebo" [90% Confidence Interval]	Upper limit of 90% CI < 10 msec?
13D 01H 30M	72	2.5773 [-0.9650 ; 6.1196]	Yes
13D 02H 00M	72	0.5773 [-2.8953 ; 4.0500]	Yes
13D 02H 30M	72	5.6833 [1.7759 ; 9.5908]	Yes
13D 03H 00M	72	3.6816 [0.03719 ; 7.3261]	Yes
13D 03H 30M	72	2.0977 [-1.7007 ; 5.8961]	Yes
13D 04H 00M	72	3.8256 [0.1495 ; 7.5016]	Yes
13D 04H 30M	72	4.3021 [0.7549 ; 7.8492]	Yes
13D 05H 00M	72	3.7220 [0.6667 ; 6.7772]	Yes
13D 07H 00M	72	1.4564 [-1.5987 ; 4.5114]	Yes

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/31

モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔の延長が認められた。ベースライン値で調整し、プラセボで補正し、時間を一致させた QTc のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差の補正両側 90%CI の下限は、分析感度を確立するための陽性対照に必要な閾値の 5msec を超えた。

2.7.2.2.6 患者集団における母集団薬物動態－薬力学の評価

2.7.2.2.6.1 初期ベルイシグアト開発における母集団薬物動態－薬力学解析

ベルイシグアトの臨床開発の初期の時点で入手可能な健康被験者のデータに基づき、以下の探索的な薬物動態及び曝露量－応答関係を評価した。

- HFrEF 患者の薬物動態を予測し、第Ⅱ相試験（試験 15371）計画の妥当性を裏付けるための、健康被験者におけるベルイシグアトの生理学的薬物動態（PBPK）モデリング〔解析 17456（5.3.3.5.4 PH-38726）〕
- 第Ⅱ相試験（試験 15371）計画の妥当性を裏付けるための健康被験者及び仮想 HFrEF 患者における母集団薬物動態モデリング〔解析 17400（5.3.3.5.3 PH-38545）〕
- 第Ⅰ相試験の薬力学成績を第Ⅱ相試験（試験 15371）の臨床効果に外挿するためのコンセプトの確立を目的とした、健康被験者におけるベルイシグアトの母集団薬物動態－薬力学モデリング〔解析 15605（5.3.3.5.2 PH-38724）〕
- 健康被験者から HFrEF 患者への外挿を目的としたベルイシグアトの母集団薬物動態－薬力学〔解析 15608（5.3.3.5.1 PH-38725）〕

本申請の妥当性をサポートする母集団薬物動態、薬物動態－薬力学及び曝露量－応答関係については、以下の 2.7.2.2.6.2 から 2.7.2.2.6.8 に示した。

2.7.2.2.6.2 第Ⅱ相試験（試験 15371）における HFrEF 患者における母集団薬物動態－薬力学解析（解析 17401）

参照項目：5.3.3.5.8 PH-38550

第Ⅱ相試験（試験 15371）の HFrEF 患者における母集団薬物動態－薬力学解析の目的は以下のとおりであった。

- HFrEF 患者におけるベルイシグアトの PK 特性を明らかにする。
- 薬物動態のばらつき及びその要因を検討する。

- 有効性（NT-proBNP）及び安全性（SBP）に関するいくつかの薬力学バイオマーカーについて曝露量－応答関係の可能性を特定する。

方法

HFrEF 患者を対象とした試験 15371（2.7.3.1.1.1）のデータを用いて、母集団薬物動態－薬力学解析を実施した。母集団薬物動態モデルは非線形混合効果モデルを構築し、共変量解析を行った。母集団薬物動態－薬力学解析には、基本モデルを用いて得られた試験 15371 の各被験者の定常状態における曝露量の予測値（SBP との相関解析には C_{max}、NT-proBNP についての薬物動態－薬力学モデルの構築には AUC）を用いた。

結果

最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.2-53 に示す。HFrEF 患者の薬物動態データは、CL/F、V/F 及び k_a をパラメータとする 1 コンパートメントモデルによってよく記述された。

表 2.7.2.2-53 最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値（解析 17401）

Parameter	Value	RSE [%]	Inter-individual variability CV [%][a]	RSE [%]	Shrinkage [%]
CL/F [L/h]	1.24	3.19	25.1	9.23	10.2
V/F [L]	34.3	2.12	21.0	16.5	34.7
k_a [1/h]	1.29	9.54	117	16.7	35.2
$\theta_{CL,age}$	-0.418	20.5			
$\theta_{CL,body\ weight}$	0.75[b]	n.a.			
$\theta_{CL,standardized\ creatinine\ clearance}$	0.164	26.1			
$\theta_{CL,bilirubin}$	-0.072	26.1			
$\theta_{V,body\ weight}$	1.00[b]	n.a.			
$\theta_{V,sex}$	0.850	4.09			
$\theta_{ka,body\ weight}$	1.28	25.2			
$\theta_{ka,albumin}$	2.37	26.1			
$\theta_{F,dose\leq1.25\ mg}$	1.08	2.62			
$\theta_{F,dose=5\ mg}$	0.867	1.94			
$\theta_{F,dose=10\ mg}$	0.793	2.60			
Proportional error [%]	25.7[c]	4.21			8.4
Additive error [µg/L]	7.27	14.9			8.4

RSE: relative standard error
a: the coefficient of variation (CV%) is calculated by SQRT(EXP(OMEGA^2)-1) x 100
b: fixed value
c: the coefficient of variation is calculated by SQRT(SIGMA2) x 100
Parameter covariate relations were described as:

$$F = \begin{cases} 1.08, Dose \leq 1.25\ mg \\ 1, Dose = 2.5\ mg \\ 0.867, Dose = 5\ mg \\ 0.793, Dose = 10\ mg \end{cases}$$

$$\frac{CL}{F} = 1.24 * \left(\frac{Age}{68}\right)^{-0.418} * \left(\frac{Bilirubin}{0.6}\right)^{-0.072} * \left(\frac{CL_{Cr,st}}{100}\right)^{0.164} * \left(\frac{Weight}{70}\right)^{\frac{3}{4}}$$

$$\frac{V}{F} = 34.3 * SEX * \left(\frac{Weight}{70}\right), \text{ with } SEX = \begin{cases} 1, male \\ 0.850, female \end{cases}$$

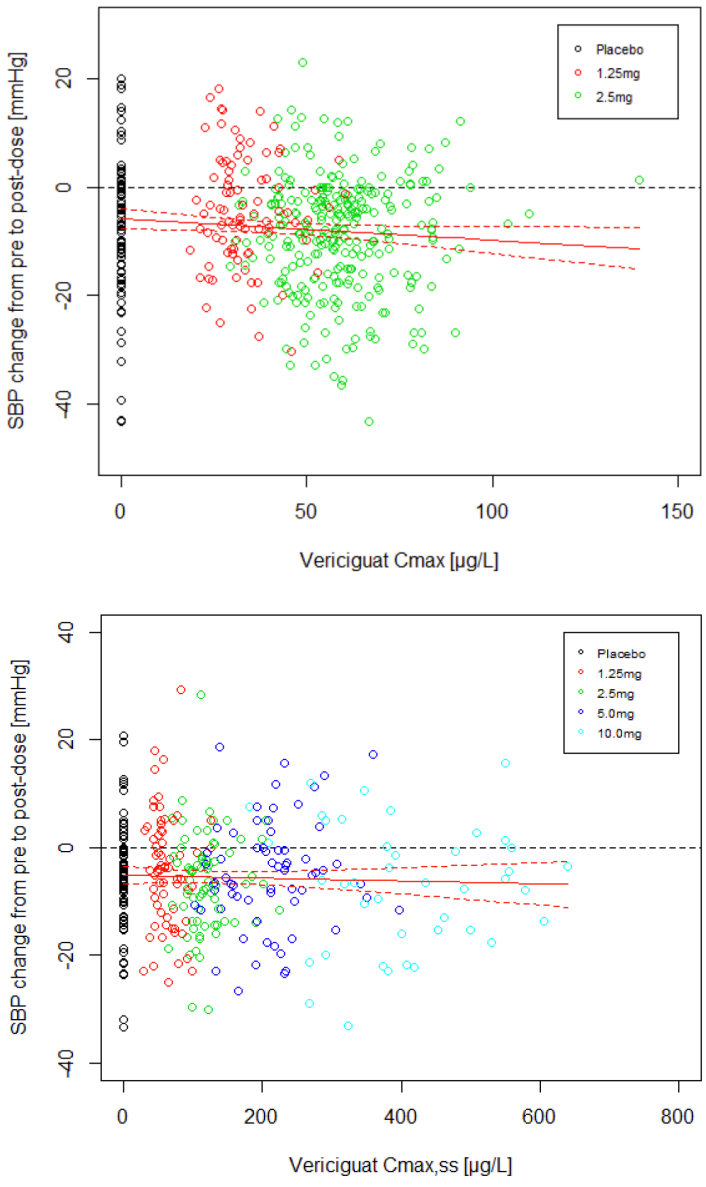
$$k_a = 1.29 * \left(\frac{Albumin}{4.0}\right)^{2.37} * \left(\frac{Weight}{70}\right)^{1.28}$$

Source: 5.3.3.5.8 PH-38550/Table15-16

第 1 回来院時及び第 4 回来院時のベルイシグアト C_{max} 及び、$C_{max,ss}$ と SBP の投与前後の変化量との関係を図 2.7.2.2-11、線形回帰パラメータを表 2.7.2.2-54 に示す。

ベルイシグアト投与後（投与 2 時間±15 分後）の血行動態反応を線形回帰分析を用いて検討した。その結果、初回投与（投与開始時は 1.25 又は 2.5mg）後の C_{max} 依存性の SBP の低下が認められたが、初回投与 8 週間後（第 4 回来院時）（大半の患者はベルイシグアト 10mg まで漸増されていた）には認められなかったことから、ベルイシグアト 10mg までの漸増により SBP は影響を受けないことが示唆された。

図 2.7.2.2-11　第 1 回来院時（上図：初回投与）及び第 4 回来院時（下図：初回投与 8 週間後）のベルイシグアトの C_{max} 及び $C_{max,ss}$ と SBP の投与前後の変化量との関係（解析 17401）



Open symbols: data from individual subjects with HFrEF belonging to different treatment arms (black: placebo, red: 1.25 mg, green: 2.5 mg, blue: 5 mg, cyan: 10 mg). Red solid line: linear regression model, dashed lines: 95% confidence interval of the regression model.
Source: 5.3.3.5.8 PH-38550/Figure 11-5, 11-6

表 2.7.2.2-54　線形回帰パラメータ（解析 17401）

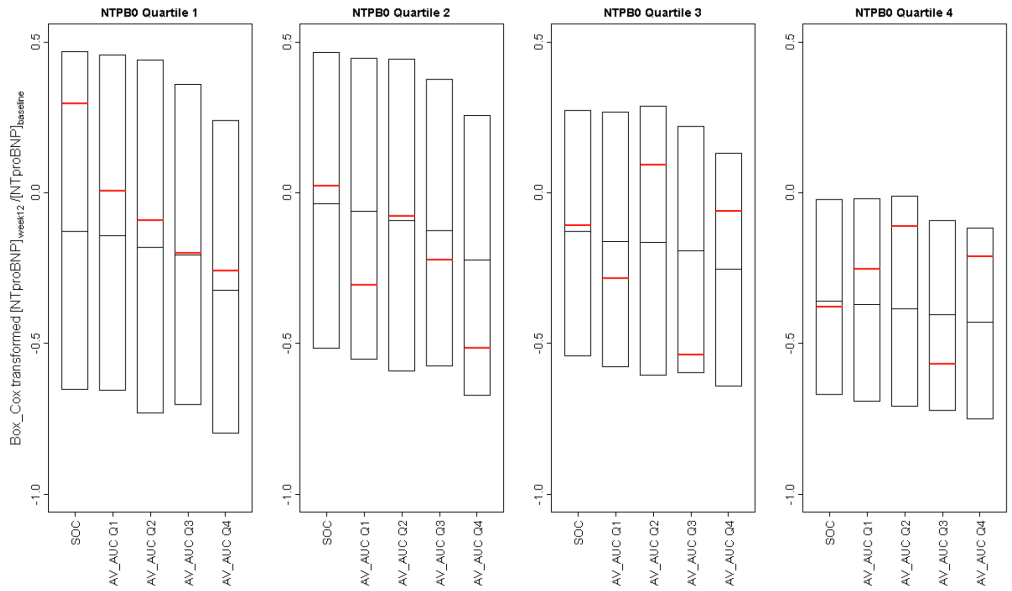
	Visit 1	Visit 4
Intercept (SBP change from pre- to post-dose [mmHg])	-5.857 (p<0.001)	-5.124 (p<0.001)
Slope (vericiguat C_{max} [µg/L])	-0.039 (p=0.047)	-
Slope (vericiguat $C_{max,ss}$ [µg/L])	-	-0.003 (p=0.528)

Source: 5.3.3.5.8 PH-38550/Table 11-10

NT-proBNP 値のベースラインに対する第 12 週の比（観察値及びシミュレーションに基づく予測値）に対するベースラインの NT-proBNP 値とベルイシグアトの曝露量の影響を示す層別ボックスプロットを図 2.7.2.2-12 に示す。

心筋ストレスの増加に応答する心不全患者におけるナトリウム利尿ペプチドの生理的放出レベルの代替指標としての生成速度、NT-proBNP の尿中排泄の代替指標としての消失速度を考慮した、NT-proBNP の曝露量及び時間依存性のターンオーバー薬物動態－薬力学モデルを構築した。経時的に変化するベルイシグアトの AUC(0-24)に基づき k_{in} が阻害される線形効果モデルを用いた。NT-proBNP に関する薬物動態－薬力学モデルの visual predictive check (VPC) の結果、モデルからの予測値と観察値の間に全体的に良好な一致がみられた。薬物動態－薬力学モデルでは、ベルイシグアトによる曝露量依存的な NT-proBNP の減少が示されたが、これはベースラインの NT-proBNP 値にも依存しており、ベースラインの NT-proBNP が最も低い四分位群の患者集団で NT-proBNP が最も顕著に曝露量依存的に減少した。

図 2.7.2.2-12　NT-proBNP 値のベースラインに対する第 12 週の比（観察値及びシミュレーションに基づく予測値）に対するベースライン NT-proBNP 及びベルイシグアト曝露量（AUC）の影響を示す層別化したボックスプロット（解析 17401）



NTPB0 Quartile 1 / 2 / 3 / 4: Subjects with HFrEF assigned to first / second / third / fourth quartiles of baseline [NT-proBNP] according to fixed boundaries (1559 pg/mL, 3000 pg/mL, 6246 pg/mL)
SOC: Subjects with HFrEF treated with standard of care
AV_AUC Q1 / Q2 / Q3 / Q4: Subjects with HFrEF in first / second / third / fourth quartiles of average 24 hour vericiguat AUC (week 1 to week 12) according to fixed boundaries (1403 µg·h/L, 2093 µg·h/L, 3525 µg·h/L)
Red lines: Median of observed data
Unshaded boxes: Median and 95% prediction interval of simulated data
Source: 5.3.3.5.8 PH-38550/Figure 11-10

結論

- 開始用量投与後の SBP の投与前後の変化量はベルイシグアトの C_{max} と相関したが、目標用量である 10mg の長期投与時の C_{max} と SBP の投与前後の変化量に関連性が認められなかったことから、ベルイシグアト投与に対して順応していることが示唆された。
- ベルイシグアトによる曝露量依存的な NT-proBNP の減少は、疾患重症度の指標としてのベースラインの NT-proBNP と関連した。

2.7.2.2.6.3 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）における HFrEF 患者を対象とした併合母集団薬物動態モデル（解析 20964）

参照項目：5.3.3.5.10 R-13341

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）の HFrEF 患者を対象とした併合母集団薬物動態解析の目的は以下のとおりであった。

- HFrEF 集団における血漿中ベルイシグアト濃度推移及び薬物動態のばらつきを記述する母集団薬物動態モデルを構築する。
- 曝露量に有意な影響を与える可能性のある内因性及び外因性要因を明らかにする。

方法

HFrEF 患者を対象とした試験 15371 及び HFrEF 患者を対象とした試験 16493 のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、共変量解析を行った。

結果

最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値及び標準誤差を表 2.7.2.2-55、HFrEF 患者における血漿中ベルイシグアト濃度に対する最終母集団薬物動態モデルの Visual Predictive Check を図 2.7.2.2-13 に示す。

一次吸収と一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルにより血漿濃度推移をよく記述することができた。一次吸収速度定数（k_a）、CL/F 及び見かけの中心分布容積（V_c/F）における個体間変動を記述するために指数誤差モデルを用い、残差変動（RV）を記述するために等誤差及び比例誤差からなる混合誤差モデルを用いた。相対的バイオアベイラビリティ（F）における個体間変動を記述するために、CL/F と V_c/F の間の共分散をモデルに含めた。

母集団薬物動態解析結果に基づくと、HFrEF 患者にベルイシグアト 5 及び 10mg を投与した場合の相対的バイオアベイラビリティは、2.5mg を投与した場合よりそれぞれ約 16%及び 27%低かった。CL/F に対してはベースライン時の体重が、V_c/F に対しては各 Visit での体重が、統計学的に有意な共変量としてモデルに組み込まれた。

NT-proBNP、左室駆出率、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス分類、アルブミン、ビリルビン及び推算糸球体ろ過量（eGFR）のベースライン値は、ベルイシグアトの曝露量に影響しなかった。NT-proBNP のベースライン値やその他の内因性要因で分類したときにみられた曝露量の違いは、体重の違いに起因したものと考えられた（図 2.7.2.3-12）。

HFrEF 患者のベルイシグアト曝露量は試験 15371 及び試験 16493 で同程度であった。試験 15371 及び試験 16493 併合集団に 10mg を投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC（いずれ

も幾何平均値）は、それぞれ 350μg/L 及び 6,680μg･h/L であった（5.3.3.5.10 R-13341/Table 16）。

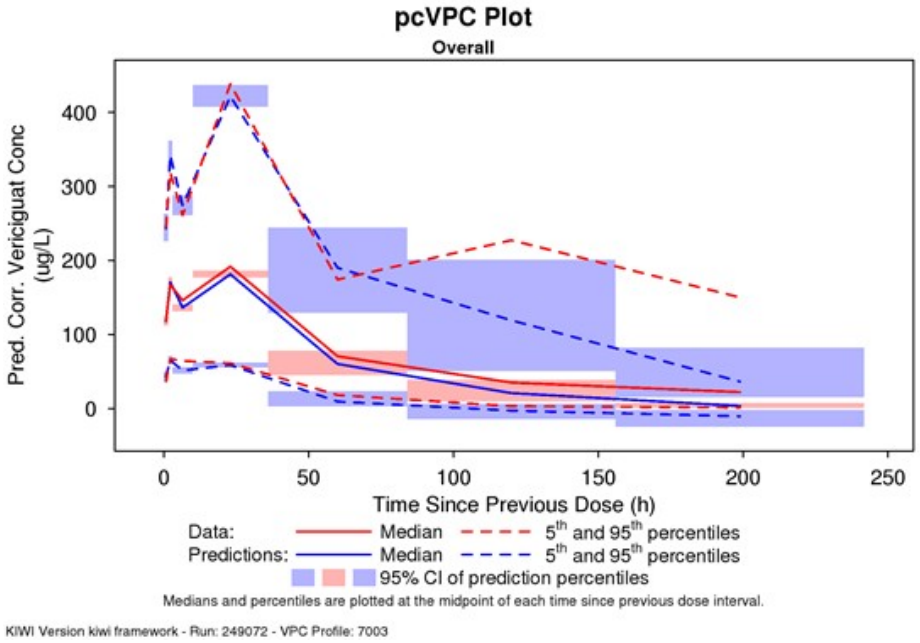
表 2.7.2.2-55 最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値及び標準誤差（解析 20964）

Parameter	Final Parameter Estimate Population Mean	RSE[%]	Magnitude of Interindividual Variability[a] Final Estimate	RSE[%]
CL/F: Apparent Clearance (L/h)	1.09	1.61	33.9 %CV	5.00
CL/F: Exponent of (WEIGHTBL/77.6) for CL/F	0.632	5.54		
V_c/F: Apparent Central Volume of Distribution (L)	46.8	3.48	35.5 %CV	21.3
V_c/F: Exponent of (WEIGHT/77.6) for V_c/F	0.654	11.9		
k_a: First-Order Absorption Rate Constant (1/h)	1.62	11.5	51.1 %CV	44.5
F1: Relative Bioavailability for 2.5-mg Dose Group	1.00	FIXED	NE	NA
F1: Additive Shift in Log F1 for 5-mg Dose Group	-0.178	11.1		
F1: Additive Shift in Log F1 for 10-mg Dose Group	-0.320	6.05		
cov(IIV in V_c/F, IIV in CL/F)[b]	0.0220	41.4	NA	NA
CCV RV Component[c]	0.117	3.23	For F range of 1 to 50 ng/mL, %CV ranged from 463% to 35.4%[c]	NA
Additive RV Component	21.3	39.5		
Minimum Value of the Objective Function = 75619.553				

CCV: constant coefficient of variation; %CV: coefficient of variation expressed as a percent;
F: drug concentration in the central compartment; IIV: interindividual variability; NA: not applicable;
NE: not estimated; RV: residual variability.
Parameter-covariate relationships were described as:
$CL/F=1.09\times(WEIGHTBL/77.6)^{0.632}$
$V_c/F=46.8\times(WEIGHT/77.6)^{0.654}$
$ka=1.62$
$F1=1.00\times e^{-0.178\times DOSE^2}\times e^{-0.320\times DOSE^3}$
a: Eta shrinkage: eta_CL/F: 14.4%, eta_V_c/F: 58.1%, eta_ka: 85.4%.
b: The calculated correlation coefficient (r) associated with cov(IIV in V_c/F, IIV in CL/F) was 0.183 with r^2=0.0333.
c: The residual variability (%CV) was calculated using the following equation: (SQRT($F^2\times0.117+21.3$)/F)×100.
Source: 5.3.3.5.10 R-13341/Table 13

実測値を母集団予測値で補正した prediction-corrected VPC（pcVPC）プロットに示すように、全体的に、データの中央値、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルは 95%CI に含まれており、最終母集団薬物動態モデルによって HFrEF 患者におけるベルイシグアトの血漿中濃度推移が十分に記述できたことが示唆された。

図 2.7.2.2-13　HFrEF 患者における血漿中ベルイシグアト濃度に対する最終母集団薬物動態モデルの Visual Predictive Check（解析 20964）



Source: 5.3.3.5.10 R-13341/Figure 6

結論

- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）の HFrEF 患者では、ベルイシグアトの曝露量は同程度であった。
- これらの解析により、体重が CL/F 及び V_c/F の両方に有意な影響を及ぼす唯一の内因性要因であることが示された（体重が軽い被験者では体重が重い被験者と比較して曝露量が高かった）。しかしながら、この共変量による影響は小さく、用量調節を必要としない。

2.7.2.2.6.4　第Ⅲ相試験（試験 16493）の HFrEF 患者における母集団薬物動態－安全性及び母集団薬物動態－有効性（解析 20965）

参照項目：5.3.3.5.11 R-13340
2.7.2.2.6.3

この母集団薬物動態－安全性及び母集団薬物動態－有効性解析の目的は以下のとおりであった。

- ベルイシグアトの血漿中曝露量と有効性（心血管系転帰までの時間など）や安全性（失神、症候性低血圧、ベースラインからの SBP の変化など）との関連性を探索し、定量化することにより、第Ⅲ相試験（試験 16493）で用いた、患者ごとに適宜用量を増減する用量漸増法の妥当性を説明する。

方法

HFrEF 患者を対象とした試験 16493 のデータを用いて曝露量ー安全性及び曝露量ー有効性解析を実施した。評価可能な血中濃度データが 1 つ以上得られたベルイシグアト投与例（ベルイシグアト群に無作為化された全被験者の約 78%）を曝露量ー安全性及び曝露量－有効性の解析対象とした。ベルイシグアト群の被験者 170 例（このうち中国人 159 例）については、これらの解析

が実施された時点で薬物動態データが得られていなかったため、組入れられなかった。更にベルイシグアト群の 390 例では、評価可能な薬物濃度は認められなかった。プラセボ群の分析には、すべてのプラセボ被験者を組入れ、その曝露量は 0 と仮定した。

母集団薬物動態モデルに基づき、ベルイシグアトを投与した個々の被験者の曝露量の推定値を予測した。

- 症候性低血圧及び失神の注目すべき有害事象が第 1 日～第 14 日に最初に発現した場合の曝露量－応答解析には、第 14 日の C_{max} を曝露量として用いた。
- 症候性低血圧若しくは失神が試験期間中（最初の 14 日間を含む）に最初に発現した場合の曝露量－応答解析には、時間加重平均 AUC 又は C_{max} を曝露量として用いた。これらの有害事象が認められた被験者については試験開始から発現日までの時間加重平均値を、打ち切りとなった被験者については試験開始から打ち切り日までの時間加重平均値を算出した。
- ベースラインからの SBP の変化量についての曝露量－応答解析には、SBP 測定日の推定 C_{max} を曝露量として用いた。
- 有効性については 2 通りの解析を探索的に実施した。最初のアプローチでは、時間加重平均 AUC を曝露量として用いた。心血管イベントが発現した被験者については試験開始から心血管イベント発現日まで、打ち切りとなった被験者については試験開始から打ち切り日までの 1 日当たりの時間加重平均 AUC を用いた。2 つ目のアプローチは、定常状態の AUC の個別予測値を曝露量として用いた。定常状態における AUC は、F1、個々の CL/F 及び個々の定常状態での用量を用いて算出した。個々の定常状態における用量は、第 57 日～第 168 日に投与された最も頻度の高い 0 以外の用量と定義した。

2.7.2.2.6.4.1 有害事象に関する安全性の曝露量－応答解析

参照項目：2.7.4.2.1.5.2

第Ⅲ相試験（試験 16493）でベルイシグアト 2.5mg を投与したとき（第 1 日～第 14 日）に発現した最初の低血圧事象と曝露量の関係を表 2.7.2.2-56 に示す。

被験者は第 14 日の前後 4 日に 5mg に漸増することができたが、この分析は第 1 日～第 14 日に限定し、この期間中にベルイシグアト 2.5mg の投与を受けていなかった被験者はこの分析から除外した。曝露量の指標は、心血管イベントの発現日にかかわらず、第 14 日に 2.5mg を投与したときの C_{max} であった。この間に心血管イベントが発現していない被験者においても第 14 日の C_{max} を用いた。その後、すべての被験者を第 14 日のベルイシグアトの C_{max} で四分位群に分け、心血管イベントを経験した被験者の割合を四分位群ごとに要約した。最初の 14 日間における症候性低血圧及び失神の発現率は低く、ベルイシグアトの曝露量の四分位群間で差はなかった。

第 1 日～第 14 日も含め、試験期間中に症候性低血圧及び失神が最初に発現した場合の曝露量－応答解析を追加で実施した（解析 20965）。これらの解析から、用量漸増相及び定常状態における症候性低血圧及び失神の発現率は、より高いベルイシグアト曝露量（時間加重平均 C_{max}）とは関連しないことが示された。

表 2.7.2.2-56 第Ⅲ相試験（試験 16493）でベルイシグアト 2.5mg を投与したとき（第 1 日～第 14 日）に発現した最初の低血圧事象と曝露量の関係（症候性低血圧及び失神、第 14 日のベルイシグアトの C_{max} の四分位群で分類）（解析 20965）

			Vericiguat C_{max} quartile				
Events of Clinical Interest		Placebo	Q1	Q2	Q3	Q4	Overall
Symptomatic Hypotension on Days 1 to 14							
n (%)	No Event	2491 (99.0)	468 (98.9)	480 (98.4)	487 (98.8)	501 (99.2)	4427 (98.9)
	Event	24 (1.0)	5 (1.1)	8 (1.6)	6 (1.2)	4 (0.8)	47 (1.1)
Syncope on Days 1 to 14							
n (%)	No Event	2509 (99.8)	469 (99.2)	488 (100.0)	489 (99.2)	505 (100.0)	4460 (99.7)
	Event	6 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	14 (0.3)

Vericiguat C_{max} quartiles: Q1:46.2 to ≤101ng/mL, Q2:>101 to ≤120ng/mL; Q3:>120 to ≤147ng/mL; Q4:>147 to ≤346ng/mL.
Source: 5.3.3.5.11 R-13340/Table 47, 49, 53, 55

結論

- 第Ⅲ相試験（試験 16493）の最初の 14 日間に 2.5mg を投与したときにみられた症候性低血圧又は失神と曝露量との間に意味のある関係は認められなかった。
- 曝露量－安全性解析の結果、時間加重平均 C_{max} と最初の 14 日間を含む試験期間を通した症候性低血圧若しくは失神の初回の発現との間に関連性は認められなかった。

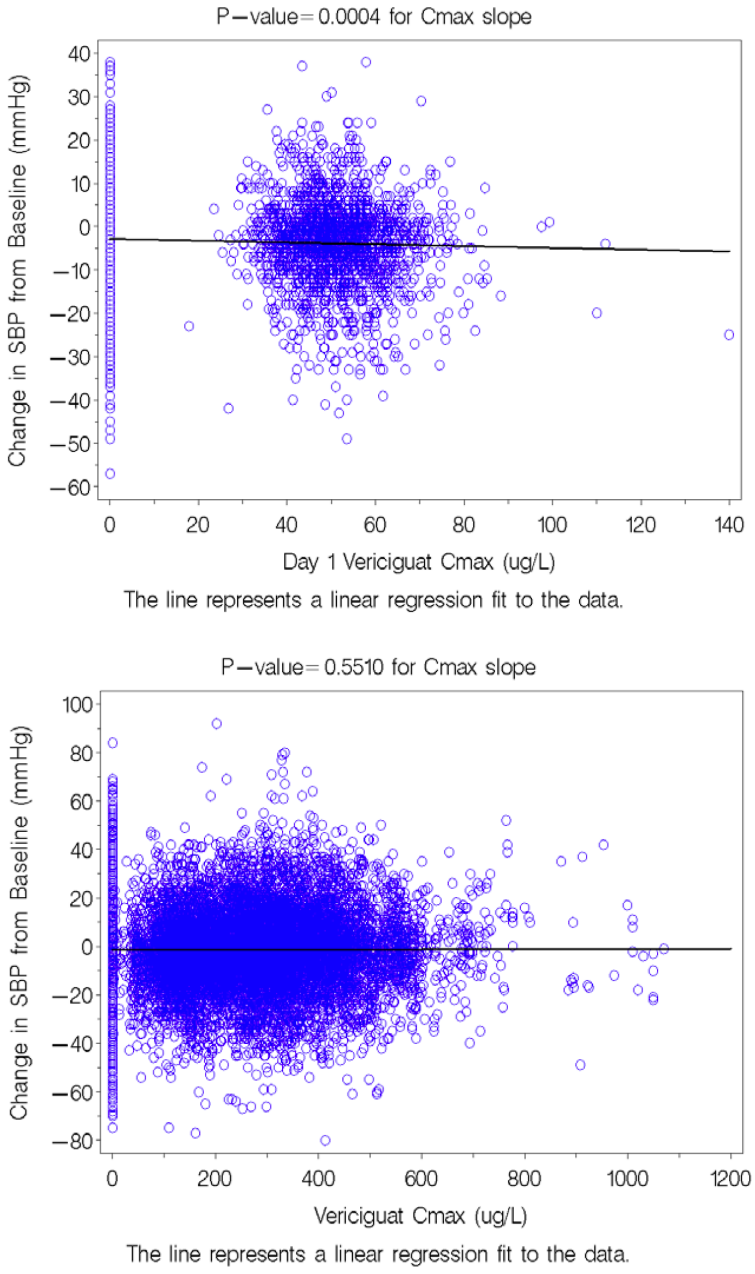
2.7.2.2.6.4.2 SBP に関する安全性の曝露量－応答解析

参照項目：5.3.3.5.11 R-13340

第Ⅲ相試験（試験 16493）での試験期間中の SBP 測定日における SBP のベースラインからの変化量とベルイシグアトの C_{max} の相関を図 2.7.2.2-14 に示す。

第Ⅲ相試験（試験 16493）では、SBP に基づく用量漸増のために、ベースライン時、第 1 日の初回投与 2 時間後並びに第 14 日及び第 28 日の来院時に SBP を評価し、その後も試験期間を通して目標治療用量 10mg の維持するために SBP をモニタリングした。ベルイシグアト曝露量（C_{max}）と第 1 日の初回投与 2 時間後のベースラインからの SBP の変化量との間には、わずかではあるが統計的に有意な相関が認められた。しかしながら、第 14 日及び第 28 日の来院時並びにそれ以降の SBP は、ベルイシグアトの C_{max} 又は AUC と相関しなかった （解析 20965）。

図 2.7.2.2-14　第Ⅲ相試験（試験 16493）での試験期間中の SBP 測定日（上：第 1 日の初回投与 2 時間後、下：それ以降）における SBP のベースラインからの変化量とベルイシグアトの C_{max} の相関（解析 20965）



Note: The lower panel excludes SBP measures taken on Day 1 at 2 hours post dose.
Source: 5.3.3.5.11 R-13340/Figure 37, 38

結論

- 第 1 日の初回投与 2 時間後の SBP とベルイシグアトの C_{max} との間に有意な相関関係が認められた。
- 第 14 日以降では SBP のベースラインからの変化量と C_{max} の間に曝露量－応答関係は認められなかった。

2.7.2.2.6.4.3　有効性に関する曝露量－応答解析：心血管死又は心不全による入院の心血管イベントの最初の発現までの時間

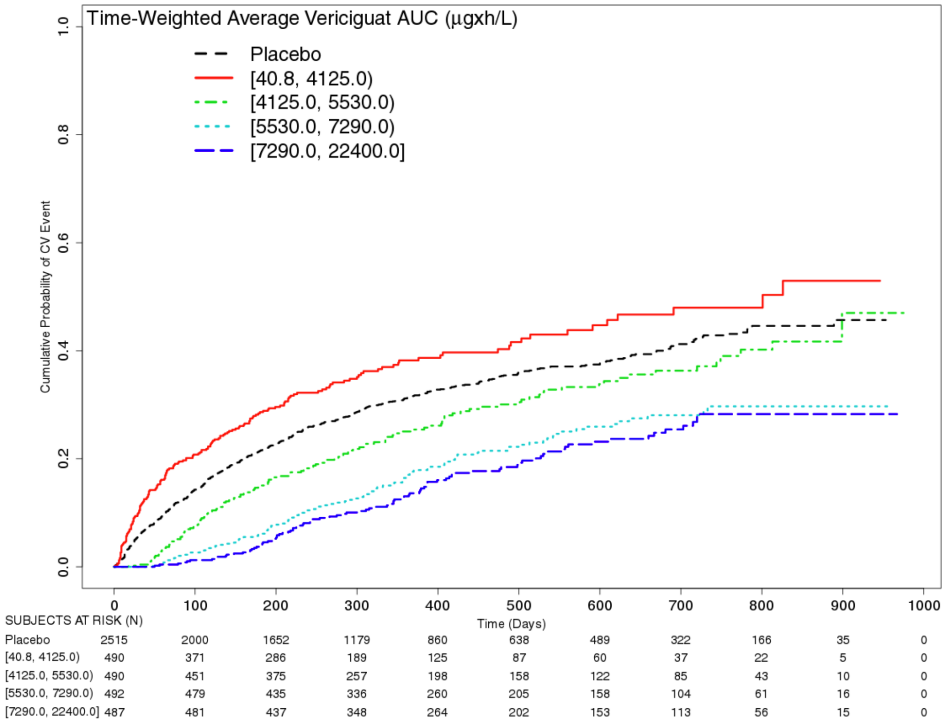
参照項目：2.7.3.4.1

第Ⅲ相試験（試験 16493）では、有効性の主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院までの期間について曝露量－応答関係を探索的に検討した。評価可能な薬物濃度データが 1 つ以上得られたベルイシグアト群（ベルイシグアト群に無作為割付けされた被験者の約 78%）の計 1,959 例が有効性に関する曝露量－応答解析の解析対象とされた。プラセボ群の全例（N＝2,515）が、曝露量を 0 としてこの解析に組入れられた。本試験のような、患者ごとに適宜用量を増減する用量漸増法を採用した試験の曝露量－応答解析では、用量漸増中にみられた事象については低曝露量と交絡している可能性が、用量漸増後の事象については目標用量（すなわち、ベルイシグアト 10mg）に達しないか、維持できなかった部分集団により交絡が起こる可能性が考えられた。

これらの課題を考慮して、2 通りの解析を探索的に実施した。最初のアプローチでは、時間加重平均 AUC と有効性の関係を探索した。各被験者について、試験開始時から事象発現日または打ち切り日までの時間加重平均 AUC を、一過性の減量及び中断を含む連日の投与歴を利用して算出した。

時間加重平均 AUC の各四分位群によるの心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.2-15 に示す。

図 2.7.2.2-15　時間加重平均 AUC の四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロット（解析 20965）



Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
Source: 5.3.3.5.11 R-13340/Figure 6

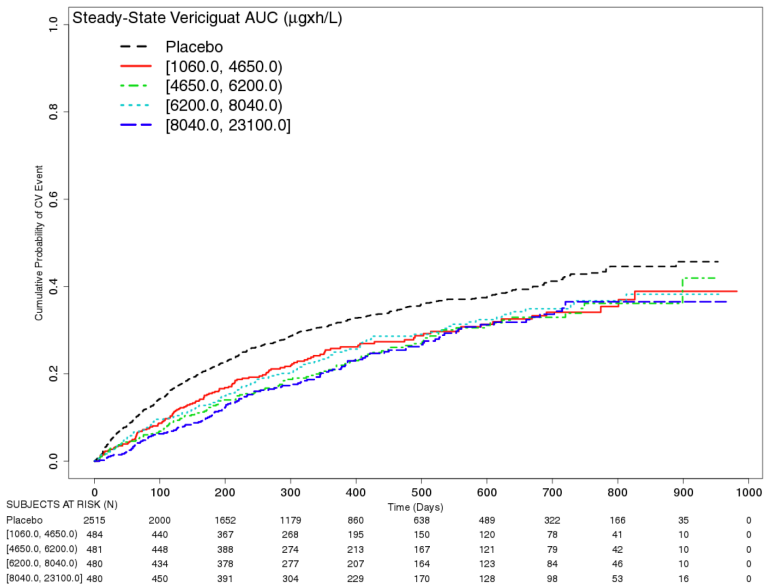
有効性に関する曝露量－応答関係を探索するために、被験者の時間加重平均 AUC を四分位群に分け、イベント発生までの観察時間データを用いて、各四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロットを作成した。心血管イベントの高い発生確率が時間加重平均 AUC の低い 2 四分位群でみられたが、第 3 及び第 4 四分位群における有効性は同等であった。

しかし、前述したように、この所見は交絡因子の影響の結果である可能性が高い。例えば、ベルイシグアトの投与中断及び減量後に発現した心血管イベントは低曝露量と一致する。しかしながら、目標用量である 10mg 用量（又はプラセボでは偽 10mg 用量）に達しない被験者若しくは減量又は休薬を経験した被験者の割合はプラセボ群とベルイシグアト群で同程度で、目標用量への用量漸増や減量及び休薬はベルイシグアトによる治療の影響を受けなかったことが示されたことを考慮すると、ベルイシグアトの投与中断や減量後、更に用量漸増中に発現した心血管イベントは、低曝露量により発現したものではないと考えられる。総合すると、ベルイシグアトの時間加重平均 AUC の下位 2 四分位群における心血管イベントの発現率の上昇は偶発的であり、曝露量と効果との間に偽の関連性がみられたものであり、したがって臨床的に意味がないと考えられた。

別のアプローチでは、定常状態の AUC と有効性との関係を探索した。各被験者について、心血管イベントの発現時期にかかわらず、被験者が第 57 日～第 168 日に投与された最も頻度の高い 0mg 以外の用量を用いて定常状態の AUC を算出した。定常状態における用量は、解析データセットでは被験者の約 80%、13%、7%に対してそれぞれ 10、5 及び 2.5mg であった。この期間に計 34 例の被験者がゼロ以外の用量を投与されず、解析から除外された。この方法で算出された定常状態の AUC は一時的な減量又は休薬による影響を受けなかった。

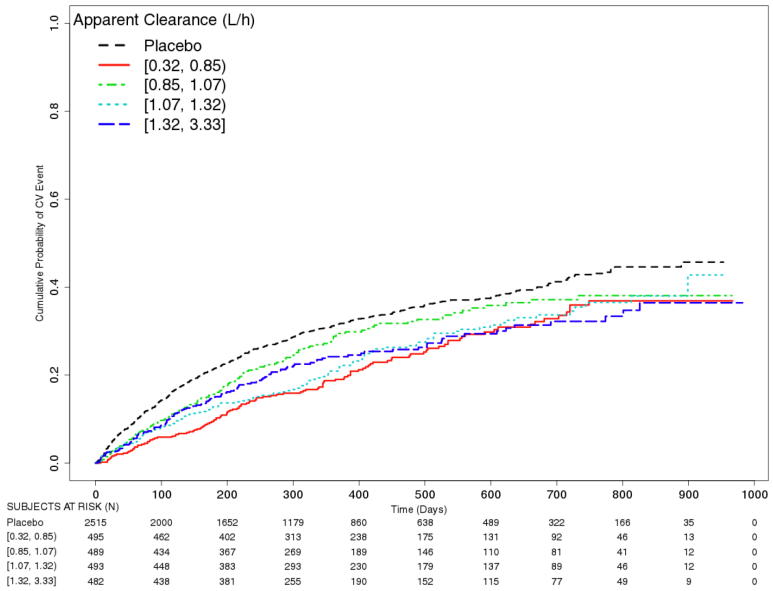
曝露量－有効性関係を探るために、被験者を定常状態の AUC に基づいて四分位群に分けた。定常状態の AUC の四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.2-16、CL/F の四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.2-17 に示す。

図 2.7.2.2-16　定常状態の AUC の四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロット（解析 20965）



Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
Note: The dose for each subject was derived as the most frequent dose between Days 57 and 168.
Source: 5.3.3.5.11 R-13340/Figure 11

図 2.7.2.2-17　CL/F の四分位群による心血管イベントの累積確率対時間の Kaplan-Meier プロット（解析 20965）



Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
Source: 5.3.3.5.11 R-13340/Figure 10

検討した投与量及び曝露量の範囲において、Kaplan-Meier プロットは、定常状態 AUC の四分位群に対して同様の推移を示した〔第 1 及び第 4 四分位群の AUC（中央値）は 3,560 μg･h/L 及び 9,430 μg･h/L であった〕。投与量の影響を除くために、CL/F についても同様の Kaplan-Meier プロットを作成したが、各四分位群間で同様の有効性が示された。

結論

総じて、有効性に関する曝露量－応答解析の結果、第Ⅲ相試験（試験 16493）で観察されたベルイシグアト曝露量の差は HFrEF 患者における有効性に影響しないものと考えられた。

2.7.2.2.6.5　薬力学相互作用試験における冠動脈疾患患者を対象とした母集団薬物動態－薬力学（解析 20410）

参照項目：5.3.3.5.9 PH-41177
2.7.2.2.4.4.2
2.7.2.2.4.4.3
2.7.2.2.5.1
2.7.2.2.6.2

この母集団薬物動態－薬力学解析の目的は以下のとおりであった。

- ベルイシグアトの QT/QTc 評価試験の冠動脈疾患患者を対象とした母集団薬物動態モデルにより、ベルイシグアトの薬物動態及びばらつきを評価する。
- 冠動脈疾患患者における曝露量を心不全患者における曝露量と比較するために被験者ごとの曝露量の事後推定値を求める。
- SBP、DBP、平均動脈圧及び HR について、薬物動態－薬力学の関係を評価する。

方法

安定冠動脈疾患を対象としたベルイシグアトの三つの臨床試験（試験 18979、試験 18582 及び試験 17849）のデータを用いて母集団薬物動態－薬力学解析を実施した。非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、共変量解析を実施した。初回投与時、1 回目の漸増時及び 2 回目の漸増時の SBP、DBP、平均動脈圧及び HR の薬物動態－薬力学関係について、投与前及び投与後の各時点における実際の血漿中濃度と、投与前から投与後の各時点における SBP、DBP、平均動脈圧及び HR の変化量との関係を評価した。

結果

冠動脈疾患患者における最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値及び RSE を表 2.7.2.2-57 に示す。

母集団薬物動態解析モデリングの結果、冠動脈疾患患者の薬物動態モデルの構造は心不全患者のモデルと類似しており、QT/QTc 評価試験（試験 18979）で実施された投与 5 時間後までの頻回採血による薬物動態プロファイルから得られたラグタイムが追加された点が異なるのみであった。

表 2.7.2.2-57 冠動脈疾患患者における最終薬物動態モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値及び RSE（解析 20410）

Parameter	Value	RSE [%]	Inter-individual variability CV [%][a]	RSE [%]	Shrinkage [%]
CL/F [L/h]	1.56	2.15	22.4	16.2	4.00[c]
V/F [L]	35.2	3.75	25.9	30	20.4[c]
k_a [1/h]	0.823	19.6	104.9	35.2	9.27[c]
ALAG [h]	0.529	27.6	---	---	---
$\theta_{CL,standardized\ creatinine\ clearance}$[b]	0.289	28.7			
$\theta_{F.dose\ 5}$[b]	0.978	1.73			
$\theta_{F.dose\ 10}$[b]	0.867	2.47			
$\theta_{ka.dose\ 5}$[b]	0.9	6.99			
$\theta_{ka.dose\ 10}$[b]	0.923	9.13			
$\theta_{ALAG.dose\ 5}$[b]	1.51	19.9			
$\theta_{ALAG.dose\ 10}$[b]	1.63	21.8			
Proportional error [%]	0.041	6.46			2.72[d]
Additive error [µg/L]	56.5	19.6			2.72[d]

ALAG: lag time.
a: the coefficient of variation (CV%) is calculated by SQRT(EXP(OMEGA2)-1)x100
b: implemented as a power function, with the individual value normalized by the population median
c: eta-shrinkage is calculated by 100%x[1-SD(ETA)/SQRT(OMEGA2)]
d: epsilon-shrinkage is calculated by 100%x[1-SD(IWRES)]
Parameter covariate relations were described as:

$$F_{i,j} = \begin{cases} \theta_6, dose_{i,j} = 2.5mg \\ \theta_7, dose_{i,j} = 5mg \\ \theta_8, dose_{i,j} = 10mg \end{cases}$$

$$\frac{CL_i}{F} = \theta_1 * \left(\frac{CL_{Cr,st\,i}}{92.2}\right)^{\theta_{15}} * \exp(\eta_{1,i}), \text{ with } \eta_{1,i} \sim \mathcal{N}(0|\omega_1^2)$$

$$\frac{V_i}{F} = \theta_2 * \exp(\eta_{2,i}), \text{ with } \eta_{2,i} \sim \mathcal{N}(0|\omega_2^2)$$

$$k_{a,i} = \theta_3 * \text{DOSE} * \exp(\eta_{3,i}), \text{ with } DOSE = \begin{cases} \theta_9, dose_{i,j} = 2.5mg \\ \theta_{10}, dose_{i,j} = 5mg \text{ and } \eta_{3,i} \sim \mathcal{N}(0|\omega_3^2) \\ \theta_{11}, dose_{i,j} = 10mg \end{cases}$$

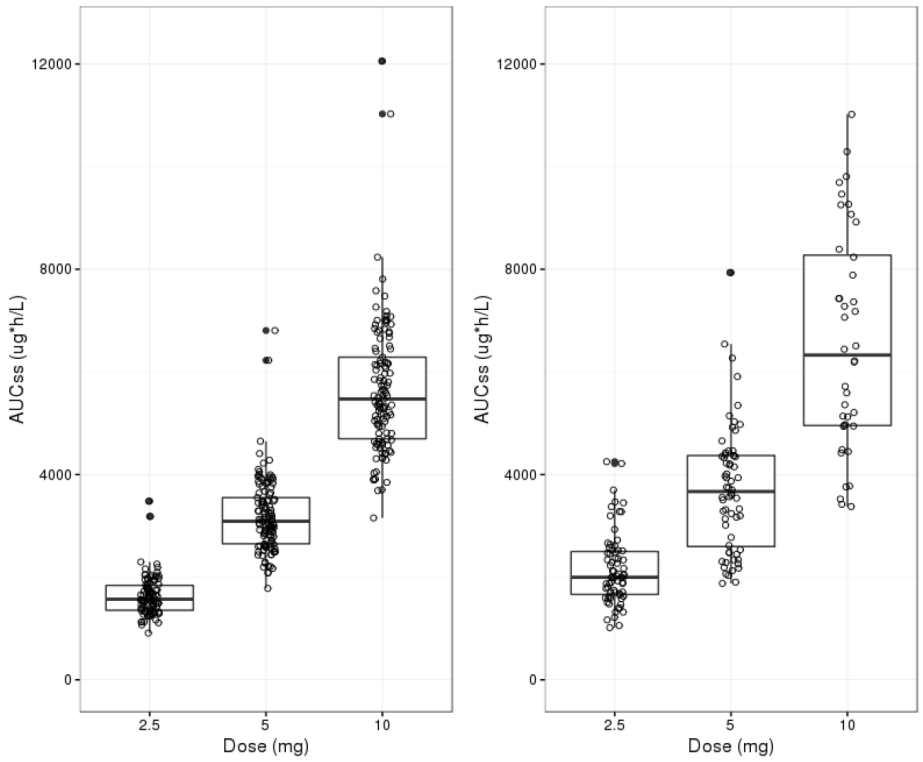
$$ALAG_i = \theta_4 * \text{DOSE} * \exp(\eta_{4,i}), \text{ with } DOSE = \begin{cases} \theta_{12}, dose_{i,j} = 2.5mg \\ \theta_{13}, dose_{i,j} = 5mg \text{ and } \eta_{4,i} \sim \mathcal{N}(0|\omega_4^2) \\ \theta_{14}, dose_{i,j} = 10mg \end{cases}$$

Source: 5.3.3.5.9 PH-41177/Table10-3

冠動脈疾患患者及び HFrEF 患者における AUC_{ss} と投与量の比較を図 2.7.2.2-18 に示す。

母集団薬物動態モデルを用いて、冠動脈疾患患者における個々の薬物動態パラメータ推定値を求めた結果、AUC_{ss} の推定値は第Ⅱ相試験（試験 15371）の HFrEF 患者と比べてわずかに低かった。

図 2.7.2.2-18　冠動脈疾患患者及び HFrEF 患者における AUC_{ss} と投与量の比較（解析 20410）



Left panel: Subjects with CAD (estimates from Study 20410, 05GJDD), right panel: SOCRATES-REDUCED subjects with HFrEF (estimates Study 17401, 05GJCP for SOCRATES-REDUCED).
Data points are individual values plotted on top of box plot
Source: 5.3.3.5.9 PH-41177/Figure 13-38

初回投与時、1 回目の漸増時及び 2 回目の漸増時の SBP、DBP、平均動脈圧及び HR と投与前及び投与後の各時点における実際の血漿中濃度との関係から、以下の結果が得られた。

- ベルイシグアト 2.5mg の投与初日の HR、SBP、DBP 及び平均動脈圧における薬物動態－薬力学関係の傾きは有意であった。
- 最終の漸増ステップ（第 7 回来院時）から最高用量の 10mg までの HR、SBP 及び平均動脈圧における薬物動態－薬力学の傾きは平坦であった。DBP においてのみ薬物動態－薬力学関係に有意な傾きが認められたが、投与初日と比較すると、その傾きはかなり緩やかであった。

冠動脈疾患患者における SBP の薬物動態－薬力学関係は、試験 15371 の HFrEF 患者で認められたものと同様であった。具体的には、HFrEF 患者を対象とした試験 15371 において、初回投与後及び目標用量 10mg 到達後に投与前後の SBP の変化量を検討したところ、軽微で臨床的に意味のない影響が初回投与後に認められたが、長期的な影響は認められなかった。

結論

- 冠動脈疾患患者及び心不全患者におけるベルイシグアトの曝露量は非常に類似しており、冠動脈疾患患者の AUC_{ss} の推定値が第Ⅱ相試験（試験 15371）の HFrEF 患者と比較してわずかに低い点のみ異なった。
- 冠動脈疾患患者における血行動態の薬物動態－薬力学解析の結果、ベルイシグアトの初回投与後に血漿中ベルイシグアト濃度と HR、SBP、DBP 及び平均動脈圧との間に密接かつ直接的な関係が認められた。しかしながら、定常状態では意味のある曝露量－応答関係は認められなかった。

2.7.2.2.6.6 冠動脈疾患患者における濃度 - QTc モデリング（解析 21160）

参照項目：5.3.3.5.6 PH-41249
2.7.2.2.5.1

この血漿中ベルイシグアト濃度 - QTc モデル解析の目的は以下のとおりであった。

- 冠動脈疾患患者を対象とした QT 試験のデータに基づき、ベルイシグアトの濃度 - QTc 関係を評価する。
- 前段階で開発した濃度 - QTc 関係に基づき、ΔΔQTc（ベースライン及びプラセボからの変化量）の平均値及び両側 90%CI をベルイシグアト濃度の機能として推定する。
- 血漿中ベルイシグアト濃度の実測値における ΔΔQTc の両側 90%CI の上限を決定する。

方法

QT に対するベルイシグアトの潜在的影響を評価するために、QT 試験 18979 のデータを用いて濃度 - QTc 解析を実施した。初めに、モデルの仮定（心拍数の効果なし、線形関係、薬物動態－薬力学関係におけるヒステリシスなし）を評価するためにデータを探索的に評価した。血漿中濃度評価と QT 評価の時間を一致させ、ベースライン値で補正した個々の QTc（ΔQTc）並びにベースライン値及びプラセボで補正した個々の QTc（ΔΔQTc）を求めた。ΔΔQTc は混合効果モデルを用いて解析した。

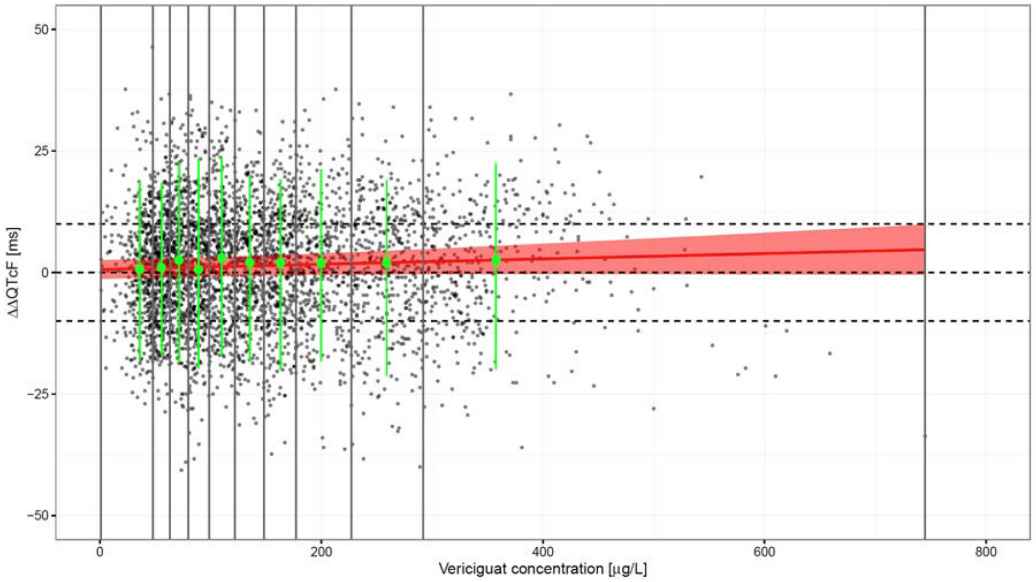
結果

ΔΔQTc 対濃度プロットを図 2.7.2.2-19 に示す。

ベースライン値及びプラセボで補正した HR（ΔΔHR）の平均値は、1 日目と定常状態の両方で用量依存的な増加を示したが、いずれも 10bpm 以下であった。QTcF と HR の間にみられた相関は弱く、Fridericia 補正法を HR に対する QT 間隔の補正に適用した。心電図（ECG）の評価時点と薬物動態用試料の採取時点は一致させた。濃度とΔΔQTc の間に線形性が認められ、血漿中濃度と QTc との間(ΔΔQTc 対濃度)にヒステレシスの可能性も確認されなかったため、線形混合効果モデルを用いて濃度 - QTc モデリングを行った。

ΔΔQTc と血漿中ベルイシグアト濃度との間に正の相関が認められ、曝露量範囲（745μg/L まで）で 90%CI の上限は 10msec の閾値を超えなかった。

図 2.7.2.2-19 ΔΔQTc 対濃度プロット（解析 21160）



Black dots represent data of ΔΔQTc versus concentrations.
Solid red line shows the estimated typical linear C-QTc effect and red shaded are the associated 90% confidence band.
Horizontal dashed lines indicate the -10 to +10 msec range.
Green dots and green bars indicate median and 90% confidence interval of ΔΔQTc data in 10 equally sized (with regard to sample count) concentration bins, indicated by the vertical black lines.
Source: 5.3.3.5.6 PH-41249/Figure 11-3

結論

- ΔΔQTc と血漿中ベルイシグアト濃度との間に正の相関が認められたが、検討した曝露量範囲（745μg/L まで）では、90%CI の上限は 10msec の閾値を越えなかった。
- 全体として、このモデル解析の結果から、QTcF のベースラインからの変化量の平均値の差（ベルイシグアトープラセボ）が 10msec 未満であるという主要な統計解析の結果が裏付けられた。

2.7.2.2.6.7 成人におけるベルイシグアト及び M-1 の PBPK モデリング（解析 17457）

参照項目：5.3.3.5.5 PH-40053
2.7.2.2.2.3
2.7.2.2.2.6
2.7.2.2.3.2
2.7.2.2.4.1.2.2

この PBPK 解析の目的は以下のとおりであった。

- 健康成人におけるベルイシグアト及びその不活性代謝物 M-1 の薬物動態の定量的な理解
- ベルイシグアトの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響に関する更なる検討のために適用可能な PBPK モデルの構築

方法

ベルイシグアトの物理化学的データ、*in vitro* の代謝及びトランスポーターのデータ並びに臨床試験 12 試験から得られた薬物動態データを用いて、PBPK 解析を実施した。モデルの適格性

確認には、反復投与用量漸増試験（試験 15357）、メフェナム酸との薬物相互作用試験（試験 17116）、腎機能障害試験（試験 15813）及び第Ⅱ相試験（試験 15371）の 4 つの臨床試験のデータを用いた。モデル構築及び検証に用いた臨床試験の詳細については、5.3.3.5.5 PH-40053/Table 4-2、4-3 を参照。

PBPK モデル解析は PK-Sim 及び MoBi[1)] を用いて行った。ベルイシグアト及び M-1 の物理化学的データ、*in vitro* の代謝及びトランスポーターのデータ並びにベルイシグアトの単回静脈内投与及び経口投与時の観察データを用いて、成人 PBPK モデルを構築した。

結果

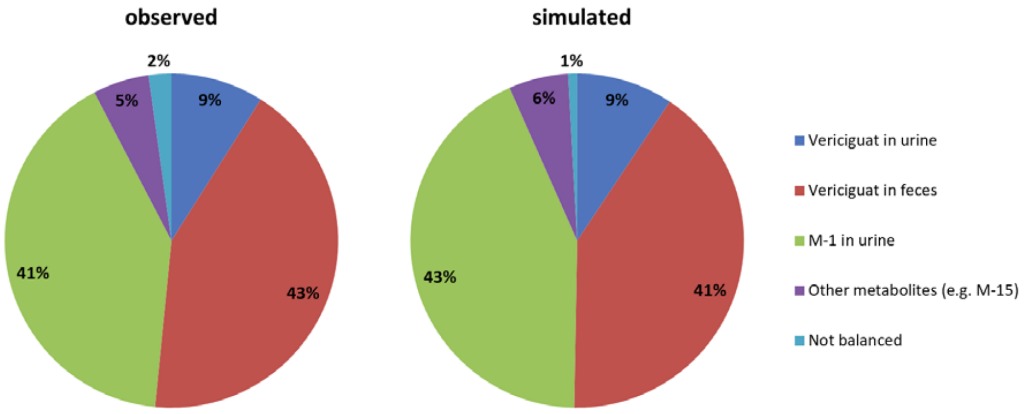
モデルには、UGT1A1（主に肝臓）及び UGT1A9（肝臓及び腎臓）を介した M-1 を生成するベルイシグアトのグルクロン酸抱合、CYP1A1 及び CYP3A4 を介した酸化的代謝、尿中へのベルイシグアトの受動的糸球体ろ過、P-gp 及び BCRP を介したベルイシグアトの能動輸送並びに M-1 の尿細管分泌及び胆汁中排泄が含まれた。更に、胆汁中に排泄された M-1 が大腸内で開裂してベルイシグアトへ戻ることも PBPK モデルにおいて考慮されている。

ベルイシグアトと M-1 の成人 PBPK モデルにより、0.5～15mg の用量範囲において、剤型（経口液剤、即放錠及び静脈内注射）、食事条件（空腹時及び食後）並びに投与回数（単回及び反復投与）にかかわらず、ベルイシグアトと M-1 の薬物動態を適切に記述できた。

試験 15357、試験 17116、試験 15813 及び試験 15371 から得られたデータセットを用いて、ベルイシグアトの未変化体のモデルの妥当性が示された。なお、許容可能な範囲内であるものの、PBPK モデルにより HFrEF 患者における血漿中ベルイシグアト濃度は過大評価される傾向が認められた。

試験 15817 で観察された排泄率と PBPK モデルのシミュレーションによる排泄率を図 2.7.2.2-20 に示す。

図 2.7.2.2-20　試験 15817 で観察された排泄率と PBPK モデルのシミュレーションによる排泄率（薬物動態－薬力学）（解析 17457）



Observed data from Study 15817 [Ref. 5.3.3.1.5 PH-38476]. 320 h were simulated.
Percentages indicate the amounts excreted into the respective compartments. The fraction “other metabolites” in the observed pie refers to the summed amounts of all metabolites (including M-15) other than M-1 excreted to urine and feces. The fraction “not balanced” refers to the difference of the amount of the dose and the cumulated amount of all balanced entities (vericiguat, M-1, other metabolites) from urine and feces at the end of sampling.
Source: 5.3.3.5.5 PH-40053/Figure 5/1

PBPK モデルに基づくシミュレーションによると、ベルイシグアトとして投与量の 41%が糞中に、9%が尿中に、それぞれ排泄されると考えられた。この結果はマスバランス試験（試験 15817）の成績とよく一致している。また、投与量の大部分（43%）は M-1 として尿中に排泄される。

結論

- ベルイシグアト及び M-1 の薬物動態に関するすべての吸収・分布・代謝・排泄過程を含む PBPK モデルを構築し、PBPK モデルの妥当性が示された。
- この PBPK モデルにより空腹時及び食後の 0.5～15mg の用量範囲の異なる投与（経口液剤、即放錠及び静脈内注射）並びにベルイシグアトの単回及び反復投与の薬物動態データを適切に記述できた。
- この PBPK モデルは、ベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を更に検討するのに適用可能である。

2.7.2.2.6.8 内因性及び外因性要因を評価するための PBPK シミュレーション（解析 20871）

参照項目：5.3.3.5.7 PH-41143

この PBPK 解析の目的は以下のとおりであった。

- HFrEF 患者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における定常状態でのベルイシグアト及び M-1 の曝露量の推定のため、これらの集団におけるベルイシグアト及び M-1 の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響を探索的に評価する。
- UGT1A1 を介した薬物相互作用のシミュレーション並びに AUC 及び C_{max} の変化率を推定するために、アタザナビルとの薬物相互作用を探索的に評価する。

方法

HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 15371）、腎機能障害試験（試験 15813）、肝機能障害試験（試験 15840）、メフェナム酸との薬物相互作用試験（試験 17116）のデータを用いて PBPK 解析を行った。メフェナム酸の UGT1A9 阻害定数及びアタザナビルの UGT1A1 阻害定数を求めるために[2)]、本解析では追加の社内 *in vitro* データを用いた。PBPK モデル解析の際には、PK-Sim 及び MoBi[1)]を用いた。本解析では、心不全患者及び心不全を有さない腎機能障害を有する被験者における PBPK 解析結果を更新するとともに、心不全を有さない肝機能障害を有する被験者における解析結果も追加した。モデルの妥当性評価の後、様々な集団におけるベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態でのベルイシグアト及び M-1 の曝露量を予測した。

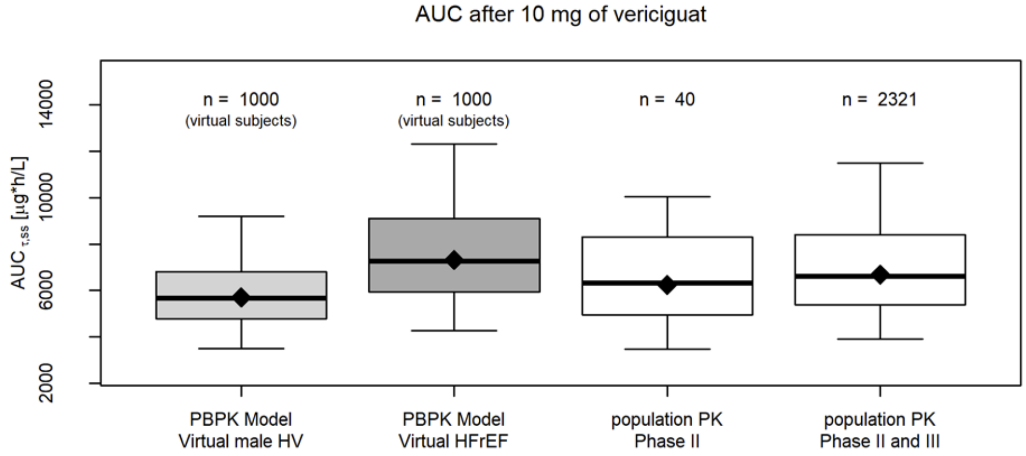
ベルイシグアトと UGT1A9 阻害薬メフェナム酸との薬物相互作用データを自社開発したメフェナム酸の PBPK モデルを用いてレトロスペクティブにシミュレーションした。メフェナム酸とダパグリフロジンの臨床薬物相互作用試験の公表データを用いて、メフェナム酸のモデルの妥当性を評価した。次に、UGT1A1 阻害薬アタザナビルとベルイシグアトの間の薬物相互作用を *in silico* 試験でシミュレーションし、ベルイシグアトと UGT1A1 阻害薬との薬物相互作用の可能性をプロスペクティブに評価した。ここでは、自社開発したアタザナビルの PBPK モデルを用いた。アタザナビルとラルテグラビルの臨床薬物相互作用試験の公表データを用いて、アタザナビルのモデルの妥当性を評価した。

結果

仮想健康被験者（PBPK シミュレーション）、仮想 HFrEF 患者（PBPK シミュレーション）、試験 15371 の HFrEF 患者（母集団薬物動態解析）並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相（試験 15371 及び試験 16493）の併合 HFrEF 患者（母集団薬物動態解析）の薬物動態パラメータの比較を図 2.7.2.2-21 に示す。

更新された PBPK シミュレーションは、特に定常状態での HFrEF 患者におけるベルイシグアトの薬物動態をよく記述した。ベルイシグアト及び M-1 の両方について、シミュレーションで得られた定常状態での曝露量（$AUC_{\tau,md}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は投与量に応じて増加したが、用量比例性をやや下回った。10mg 投与時のシミュレーションによる $AUC_{\tau,md}$ の幾何平均値の推定値は、ベルイシグアトで約 7,320μg·h/L、M-1 で約 38,000μg·h/L であり、母集団変動（幾何 CV%）はそれぞれ 33%及び 48%であった。対応する C_{max} の推定値は、ベルイシグアトでは約 398μg/L、M-1 では 1,610μg/L であり、被験者間のばらつきは同程度であった。仮想 HFrEF 患者における曝露量（$AUC_{\tau,md}$、C_{max} 及び C_{trough}）の推定値の平均値は、仮想健康成人集団における推定値と比較して、ベルイシグアトで最大約 1.5 倍、M-1 で最大約 1.6 倍高かった。仮想 HFrEF 患者のベルイシグアトの薬物動態パラメータは、試験 15371 及び試験 16493 のデータを用いた母集団薬物動態解析から得られた推定値とよく一致した。

図 2.7.2.2-21 仮想の健康被験者（PBPK シミュレーション）、仮想 HFrEF 患者（PBPK シミュレーション）、第Ⅱ相試験（試験 15371）の HFrEF 患者（母集団薬物動態解析）並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相（試験 15371 及び試験 16493）の併合 HFrEF 患者（母集団薬物動態解析）の薬物動態パラメータの比較（試験 20871）



HV healthy volunteers (subjects), HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction)
Bold lines: median, box: quartiles, whiskers: 5th and 95th percentile, diamond: geometric mean
PK parameter of the virtual HV and virtual subjects with HFrEF: This study 20871, 058S33
PK parameters of the of the SOCRATES-REDUCED popPK analysis: Study 17401, 05GJCP
PK parameters of the integrated SOCRATES-REDUCED/VICTORIA popPK analysis: Study 20964, 05D7T5
Source: 5.3.3.5.7 PH-41143/Figure 5-3A

腎機能障害を有する患者に関する薬物動態のシミュレーションの妥当性を、腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（試験 15813）の臨床データを用いて評価した。シミュレーションデータと観察値は概してよく一致していたが、CKD ステージ 4 の被験者におけるシミュレーションによる M-1 の消失半減期はわずかに過大に予測されているように思われた。CKD ステージ 2、ステージ 3 及びステージ 4 の腎機能障害を有する患者におけるシミュレーションによる $AUC_{\tau,md}$ の

推定値（幾何平均値）は、10mg の用量でそれぞれ、ベルイシグアトでは約 7,760、9,720 及び 11,900μg·h/L、M-1 では 89,300、82,600 及び 113,000μg·h/L であった。

肝機能障害を有する患者に関するシミュレーションの妥当性を、肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（試験 15840）の臨床データを用いて評価した。シミュレーションによるベルイシグアトと M-1 の曝露量はいずれもデータと一致している。Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B の肝硬変の肝機能障害を有する患者におけるシミュレーションに基づく $AUC_{\tau,md}$ の推定値（幾何平均値）は、10mg の用量でそれぞれ、ベルイシグアトでは約 6,520 及び 7,870μg·h/L、M-1 では 79,800 及び 78,100μg·h/L であった。

ベルイシグアトの PBPK モデルの妥当性を、試験 17116 で認められた UGT1A9 阻害薬であるメフェナム酸とベルイシグアトの薬物相互作用をシミュレーションすることにより評価した。モデルのシミュレーションに基づく AUCR は 1.14（幾何 CV%：5.3%、両側 90%CI：1.06～1.25）、C_{max} 変化率（$C_{max}R$）は 1.06（幾何 CV%：5.9%、両側 90%CI：1.01～1.20)であり、試験 17116 における観察値と一致していた。

UGT1A1 阻害薬アタザナビルとの薬物相互作用のプロスペクティブな評価では、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回投与したときのベルイシグアトの AUCR は 1.12（幾何 CV%：2.9%、両側 90% CI：1.07～1.17)、$C_{max}R$ は 1.04（幾何 CV%：1.1%、両側 90%CI：1.03～1.06)と予測された。シミュレーションに基づく AUCR 及び $C_{max}R$ の 90%CI は、現行の FDA の薬物相互作用ガイダンス[3)]で影響がないと判断する基準範囲内（0.80～1.25）にあった。したがって、シミュレーション結果に基づくと、ベルイシグアトと UGT1A1 阻害薬を併用投与したとき、ベルイシグアトの薬物動態が影響を受けるリスクは低いと予想される。

結論

- HFrEF 患者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者集団における定常状態でのベルイシグアト及び M-1 の曝露量を推定した。HFrEF 患者を対象とした PBPK モデルから得られたベルイシグアトの薬物動態パラメータは、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）データの母集団薬物動態解析から得られたそれぞれの推定値と一致していた。
- ベルイシグアトの PBPK モデルの妥当性を、UGT1A9 阻害薬であるメフェナム酸とベルイシグアトを併用投与した際の薬物相互作用をシミュレーションすることにより評価した。ベルイシグアトと UGT1A1 阻害薬アタザナビルとのプロスペクティブな *in silico* 試験では、ベルイシグアトの薬物動態が影響を受ける UGT1A1 を介した薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ベルイシグアトの臨床薬理プログラムは、健康被験者、腎機能又は肝機能障害患者計約 700 例並びに冠動脈疾患患者計約 150 例を対象に実施した 28 試験から構成されている。

ベルイシグアトの臨床薬理学、生物薬剤学及び薬物相互作用プロファイルは、以下のように個々の臨床薬理試験成績やそれらの併合解析の結果並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）データを用いて実施した母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学解析の結果に基づいて評価した。

- 個々の臨床薬理試験
- 個体間及び個体内変動並びにベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす可能性のある要因を検討する探索的な第Ⅰ相試験の併合データの評価

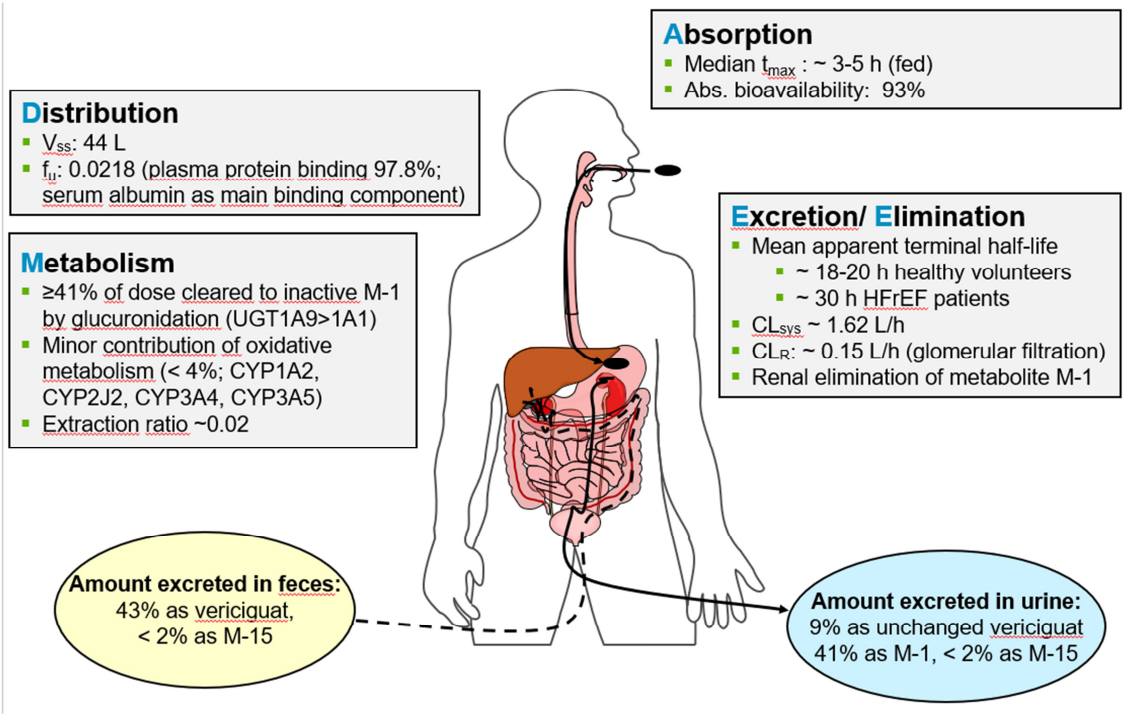
- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）成績を用いて実施した母集団薬物動態及び薬物動態－薬力学評価

本項では、まず、健康被験者及び HFrEF 患者におけるベルイシグアトの薬物動態の特性（2.7.2.3.1）及び薬力学の特性（2.7.2.3.2）について包括的に概観する。次に、年齢、性別、人種／民族、体重、腎機能及び肝機能等の内因性要因がベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について検討した後（2.7.2.3.3）、薬物動態及び薬力学的薬物間相互作用に焦点を当てた外因性要因について考察する（2.7.2.3.4）。2.7.2.3.5 では、心不全患者における薬物動態－薬力学評価及び曝露量－応答解析の結果を要約している。最後に 2.7.2.3.6 で、予定最高臨床用量である 10mg 及び用量漸増アルゴリズムの臨床薬理学的根拠を示す。

2.7.2.3.1　全試験を通しての薬物動態成績の要約

ベルイシグアトの吸収、分布、代謝及び排泄の要約を図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1　ヒトにおけるベルイシグアトの吸収、分布、代謝及び排泄の要約



Source: 5.3.3.5.5 PH-40053/Figure 3-2

2.7.2.3.1.1　吸収

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.1.3.1
2.7.1.3.2
2.7.2.2.4.1.1.1
2.7.2.2.6.3

BCS の判定基準に基づき、ベルイシグアトは低溶解性、高膜透過性の化合物（クラス 2）に分類される。

ベルイシグアトは、食事の影響を受ける。フィルムコーティングされた即放錠を食後に投与すると、ベルイシグアトは約 4 時間（空腹時投与では約 1 時間）の t_{max}（中央値）で吸収された。食事によりベルイシグアトの曝露量（AUC）は 5mg を投与したときでは 19%、10mg を投与したときでは 44%増加した。食事の影響は、胆汁酸塩及び食物成分の存在下での原末と水との親和性の改善や溶解性の増加に起因していると考えられる。また、ベルイシグアトを食後（標準的な高脂肪朝食）に投与した場合、空腹時に投与した場合と比較して個体間のばらつきが小さくなることが示されている〔AUC_{norm} の幾何 CV%は 35.9%（空腹時）及び 24.8%（食後）（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.5-1）〕。したがって、ベルイシグアトは食後に投与することが推奨され、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）ではベルイシグアトは食後に投与された。

ベルイシグアト 10mg 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%である。ベルイシグアトは P-gp と BCRP の基質であるが、経口バイオアベイビリティが高いことから、吸収過程における P-gp と BCRP の寄与は限定的であると考えられる。また、高い経口バイオアベイラビリティにより、初回通過効果の影響が小さいことも示された。

ベルイシグアトは、酸性条件下と比較して中性条件下では溶解性が低下する。このことから予想されるとおり、ベルイシグアトの吸収は、胃内 pH を上昇させる制酸剤及びプロトンポンプ阻害薬（PPI）の影響を受け、ベルイシグアトを制酸剤と空腹時に併用投与したときの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 45.7%及び 27.1%、オメプラゾールと併用投与したときにはそれぞれ 49.6%及び 32.2%減少した。しかしながら、HFrEF 患者の臨床試験データに基づいて実施した母集団薬物動態解析の結果、PPI を含む制酸剤の併用の有無は、食後投与したときのベルイシグアトの曝露量にほとんど影響しないことが示された。したがって、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤の併用投与に関して、特に注意喚起を行う必要はないと考える。

2.7.2.3.1.2 血漿タンパクとの結合及び分布

血漿タンパクとの結合

参照項目：2.6.4.4.3
2.7.2.2.1.1
2.7.2.2.3.2
2.7.2.2.3.3
2.7.2.2.4.3.1

ベルイシグアトのヒト血漿タンパクとの *in vitro* での結合率は約 97.8%と高く、主な結合成分は血清アルブミンである。α_1-酸性糖タンパク、α-グロブリン及びγ-グロブリンのタンパク結合率への寄与はわずかである。

健康被験者における *ex vivo* で測定されたベルイシグアトのタンパク結合率の平均値は、97.6%～98.2%であった。血漿タンパク結合率は臨床用量の範囲内で濃度によらず一定であり、腎機能障害又は肝機能障害によって変化しない。

ベルイシグアトは主に血漿コンパートメントに分布し、血液中と血漿中の濃度比（血液／血漿）は 0.66 である。

分布

参照項目：2.7.1.2.2
2.7.2.2.6.3

ベルイシグアトを静脈内投与したときの V_{ss} は 43.7L である。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、HFrEF 患者に食後に経口投与したときの V_c/F は 46.8L で、個体間変動は 35.5%であった。また、V_c/F は体重に応じて増加しており、体重が V_c/F の有意な共変量であることが示された。

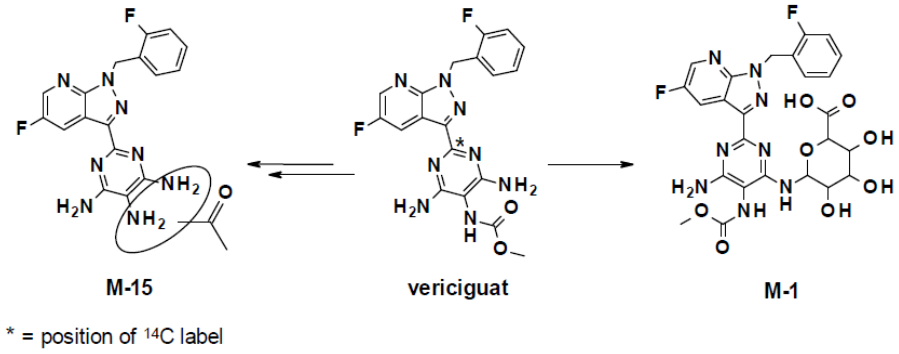
2.7.2.3.1.3　代謝

参照項目：2.6.4.5
2.6.4.7.1.2
2.6.6.8.5
2.7.2.2.4.1.2.1

ヒトにおけるベルイシグアトの推定代謝経路を図 2.7.2.3-2 に示す。

ベルイシグアトの代謝に顕著な種差は認められていない。特に、ヒトで認められた代謝物はいずれも非臨床の動物種でも認められている。

図 2.7.2.3-2　ヒトにおけるベルイシグアトの推定代謝経路



Source：図 2.6.4.5-1

ヒトにおける主な代謝経路は、ベルイシグアトから M-1 へのグルクロン酸抱合であり、これは sGC に対して薬理学的に不活性である。M-1 の生成は、主に UGT1A9 及び UGT1A1 によって触媒される。UGT1A9 が腎臓で高発現していることを考えると、肝臓以外に、腎臓もベルイシグアトの M-1 へのグルクロン酸抱合に寄与している可能性が高い。また、M-1 はヒト血漿中の主要な循環代謝物であり（総放射能 AUC の約 72%）、尿中に回収される主成分である（投与量の 40.8%）。M-1 の化学的転位は起こりにくいことが示されている。また、ヒトで想定される最高血漿中 M-1 曝露量は、がん原性試験における動物の曝露量で担保されていた。

M-15 は、おそらく脱メチル化、脱炭酸及びアセチル化によって生成されるが、尿中及び糞中に微量しか検出されなかったことから（それぞれ 1.9%及び 1.6%）、ベルイシグアトの消失において酸化的代謝の寄与はわずかである。この結論は、広域スペクトルの CYP とトランスポーター阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用を検討した臨床薬理試験（試験 15812）においてベルイシグアトの曝露量に大きな影響がみられなかった（AUC は 12.6%増加及び C_{max} は 10.9%上昇、$t_{1/2}$ は同程度）ことによって裏付けられた。

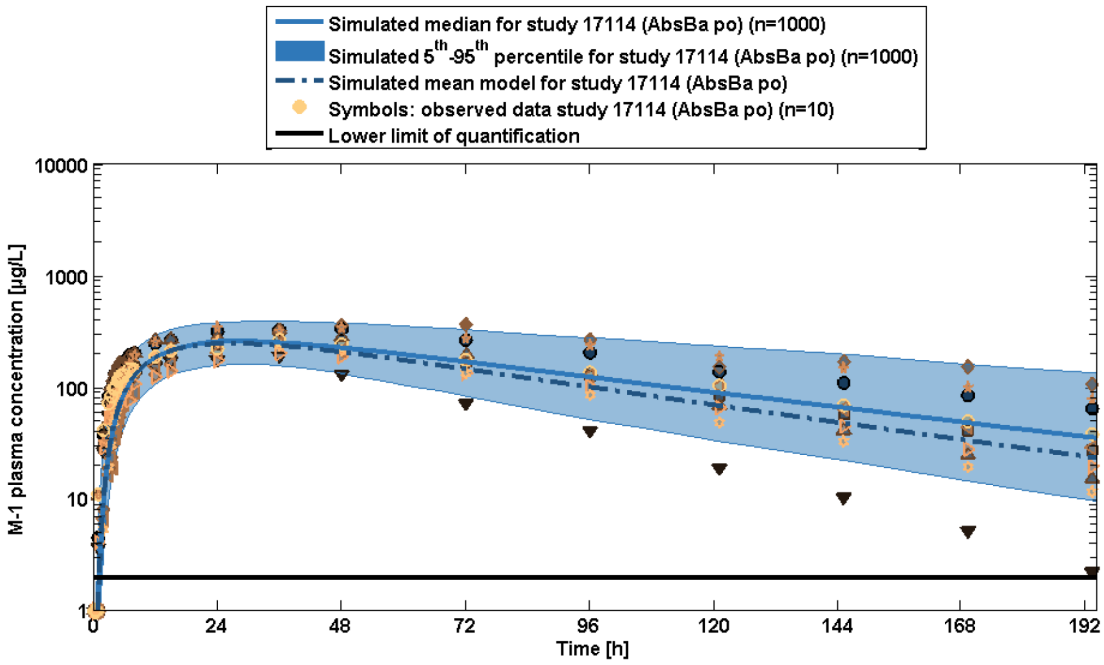
2.7.2.3.1.3.1　M-1 の薬物動態

参照項目：2.6.2.1.1
2.7.2.2.6.7

健康成人にベルイシグアト 10mg を単回投与したときの PBPK モデルによる M-1 濃度の経時的推移を図 2.7.2.3-3 に示す。

M-1 は薬理学的に不活性である。M-1 はベルイシグアト投与約 24～36 時間後に C_{max} に達する（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.6/6）。健康被験者における $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 53 時間であり、血漿中からの M-1 の消失はベルイシグアトの消失（$t_{1/2}$：約 20 時間）に比べて遅い（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 4.4.6/3、14.4.10/1）。

図 2.7.2.3-3　健康成人にベルイシグアト 10mg を単回投与したときの PBPK モデルによる血漿中 M-1 濃度



Source: 5.3.3.5.5 PH-40053/Figure 5-4

PBPK モデルに基づいて、HFrEF 患者にベルイシグアト 10mg を反復経口投与したときの定常状態での血漿中 M-1 の予測曝露量を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1　PBPK モデルに基づいて、HFrEF 患者にベルイシグアト 10mg を反復経口投与したときの定常状態での血漿中 M-1 の予測曝露量

Parameter	Unit	Geometric mean	Geometric CV%
$AUC_{\tau,md}$	[µg·h/L]	38,000	48
$C_{max,md}$	[µg/L]	1,610	47

Source: 5.3.3.5.8 PH-41143/Table 5-1

2.7.2.3.1.4 消失及び排泄

参照項目：2.6.4.5.1.4
2.6.4.7.4.2
2.7.1.2.2
2.7.2.2.6.2
2.7.2.2.6.3

ベルイシグアトは低クリアランス薬であり、静脈内投与したときの CL（平均値）は 1.62L/h である。このことは、高い絶対的バイオアベイラビリティ（93%）で示されているように、初回通過効果が最小であることとも一致している。血漿中からの消失半減期は、健康被験者では約 20 時間であり（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.10/1）、HFrEF 患者では約 30 時間であった（5.3.3.5.10 R-13341/Table 16）。

健康被験者に［^{14}C］ベルイシグアト 5mg を経口投与したとき、336 時間以内にほぼ完全に投与量の 98.3%が尿中及び糞中に回収された。投与放射能の 53.1%が尿中に、45.2%が糞中に排泄された。

尿中では、投与された放射能の 40.8%が M-1 として、9.00%がベルイシグアト未変化体として回収された。ベルイシグアトの CL_R（幾何平均値）は 0.0994～0.149L/h であり（表 2.7.2.2-5 表 2.7.2.2-5）、非結合型ベルイシグアトの糸球体ろ過率に基づいて算出した CL_R（0.14L/h）と同程度であった。したがって、ベルイシグアトの腎排泄は糸球体ろ過を介したものであり、能動的分泌又は尿細管再吸収の寄与は小さいと考えられる。

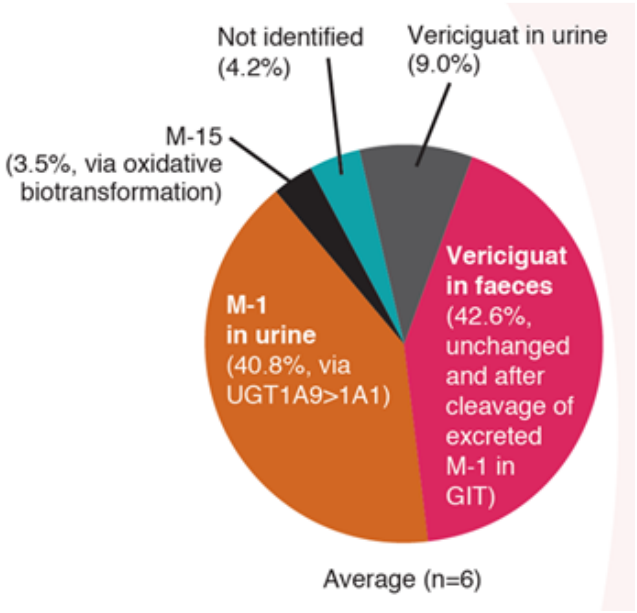
糞中では、ベルイシグアトが放射能の大部分（投与量の 42.6%）を占めており、これはベルイシグアトのほぼ完全な経口バイオアベイラビリティを考慮すると、吸収されなかった薬物によるものではないと考えられた。M-1 はヒト糞中には検出されなかった。嫌気条件下でのヒト糞との *ex vivo* インキュベーションの結果、M-1 は細菌叢による加水分解的な開裂を受けてベルイシグアトを生成する可能性を示した。すなわち、糞中に検出された未変化体は、未変化体の胆汁腸管分泌と、M-1 からベルイシグアトへの加水分解の両者に起因する可能性が考えられる。したがって、グルクロン酸抱合は尿中に回収された投与量の 41%だけでなく、腸内での M-1 の加水分解を介して糞中に回収されたベルイシグアトの一部を占める可能性があり、ヒトの CL に対して 41%以上寄与していると考えられる。M-15 は尿中及び糞中にわずかに認められた（それぞれ投与量の 1.9%及び 1.6%）。

ベルイシグアトは P-gp 及び BCRP の基質であり、これらの輸送タンパクはベルイシグアトの胆汁中排泄又は胆汁外排泄に寄与している可能性がある。

要約すると、ベルイシグアトはヒトにおいて以下の複数の経路を介して消失する。

- グルクロン酸抱合（主に UGT1A9 及び UGT1A1 を介して M-1 になり、尿中に排泄される。胆汁中に排泄された M-1 は、その後、腸管内で加水分解されてベルイシグアトに戻る）
- 腎臓でのベルイシグアト未変化体の糸球体ろ過
- 胆汁を介したベルイシグアト未変化体の排泄の可能性
- M-15 への酸化的生体内変換（マイナーな代謝経路）

図 2.7.2.3-4　ヒトにおけるベルイシグアトの消失のメカニズム



GIT: gastrointestinal tract
Source: 4.2.2.4.4 PH-38512/Table 6-21, 6-28

2.7.2.3.1.5　　用量依存性及び時間依存性

参照項目：2.7.1.3.
2.7.2.2.2.1
2.7.2.2.2.3
2.7.2.2.6.3

健康被験者では、単回用量漸増試験（試験 15355）においてベルイシグアト 0.5～10mg を経口液剤として空腹時投与したときの用量比例性が、また、含量の異なる即放錠を用いた単回投与クロスオーバー試験 2 試験〔1.25 又は 5mg 錠（試験 16440）及び 2.5、5 及び 10mg 錠（試験 18580）〕において食後投与したときのベルイシグアトの用量比例性がそれぞれ確認された。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、HFrEF 患者において、用量がバイオアベイラビリティに対する有意な共変量として認められた。10mg を投与したときのバイオアベイラビリティは 2.5mg を投与したときと比較して約 73%で、5mg を投与したときでは 2.5mg を投与したときの約 84%であった。

健康被験者及び HFrEF 患者のいずれにおいても、ベルイシグアトの薬物動態に時間依存性はみられなかった。ベルイシグアトの曝露量は、健康被験者では用量比例的に増加したが、HFrEF 患者では用量比例性をわずかに下回った。2.5～10mg の用量範囲でベルイシグアトを食後投与したときの被験者間のばらつきは低～中等度であった。健康被験者にベルイシグアトを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの蓄積率（R_AAUC）は 155%～171%（試験 15357）、140%～166%（試験 15836）であった。ベルイシグアトの薬物動態は、単回投与後の AUC と反復投与後の AUC（$AUC_{\tau,md}$）が同程度〔R_{Lin}（$AUC_{\tau,md}$/AUC）：0.832～0.978（試験 15836）、0.96～0.98（試験 16964、5.3.3.1.6 PH-40150/Table14.4/3）〕であったことから、単回投与時の成績から予測できないような蓄積性はみられず、ベルイシグアトの薬物動態に時間線形性が示された。ベルイシグアトを単回投与したときの消失相半減期は約 20 時間であり、反復投与時の 20.4 時間と同程度であった（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 9-2 及び 14.4.10/1）。試験 15371 及び試験 16493 の HFrEF 患者