の併合母集団薬物動態モデルでは、薬物動態パラメータは経時的に一定であると仮定している。HFrEF 患者におけるベルイシグアトの $t_{1/2}$ は約 30 時間であり、投与開始約 6 日後に定常状態に達した。このモデルが HFrEF 患者で観察された薬物動態データをよく説明できることも、ベルイシグアトの薬物動態が時間依存的でないことを示した。

2.7.2.3.1.5.1 個体内変動及び個体間変動

参照項目：2.7.2.2.6.3

食後に投与したときのベルイシグアトの曝露量（AUC）のばらつきは小さく、健康被験者での個体内変動（幾何 CV%）は全用量を通して約 11.3%であった（5.3.3.5.10 R-13341/Table 14.4.7/1）。第Ⅱ相試験（試験 15371）の母集団薬物動態解析に基づくと、HFrEF 患者における CL/F 及び V_c/F の個体間変動（幾何 CV%）はそれぞれ 33.9%及び 35.5%であり、いずれも中程度であった。ベルイシグアト 2.5～10mg を投与したときの AUC 及び C_{max} の個体間変動はそれぞれ 33.9%及び 29.0%であった。HFrEF 患者ではベルイシグアトの曝露量について二つの共変量が認められている。体重は CL/F と V_c/F の共変量であり、体重が軽い患者では体重が重い患者と比較して曝露量が大きかった。用量はバイオアベイラビリティの共変量であった。5 及び 10mg を投与したときでは 2.5mg を投与したときと比較して相対的バイオアベイラビリティがわずかに低かった。

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

参照項目：2.7.1.2.4
2.7.2.2.6.3
2.7.2.2.6.8

HFrEF 患者でのベルイシグアト 10mg を投与したときの定常状態における AUC（幾何平均値）は 6,680 μg·h/L、C_{max} は 350 μg/L であり（5.3.3.5.10 R-13341/Table 16）、健康被験者での食後単回投与時の AUC は 5,600 μg·h/L、C_{max} は 274 μg/L で、健康被験者と HFrEF 患者のベルイシグアトの薬物動態はおおむね一貫していることが示された。

PBPK モデル解析に基づいて仮想した HFrEF 患者におけるベルイシグアトの曝露量は、同じく PBPK モデル解析で仮想した健康被験者の曝露量の最大で約 1.5 倍であった。健康被験者と HFrEF 患者における推定曝露量の差は、血管のうっ血や灌流の減少などの疾患固有の要因が原因である可能性が考えられた。ただし、母集団薬物動態解析の結果、HFrEF 患者の NT-proBNP、左心室駆出率、NYHA のクラス分類及び 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。

2.7.2.3.2 全試験を通しての薬力学データの要約

参照項目：2.6.2

ベルイシグアトは、sGC 刺激薬の作用機序と一致して、平滑筋の弛緩などの血行動態の変化につながりうる、血管系における薬力学を示すことが予測される。

主要な非臨床薬力学試験によると、ベルイシグアトは心血管系に対して顕著な効果を示し、*in vitro* 及び *in vivo* で典型的な sGC 刺激プロファイルを示した。健康被験者におけるベルイシグアトの血管拡張作用の特徴を明らかにするため、バイタルサイン〔HR（1 分間）、血圧〕、インピーダンスカルジオグラフィー（1 回拍出量、心拍出量、心係数及び体血管抵抗）及び血漿中の血管作動性ホルモン及び cGMP 測定を実施した。

心血管系が正常の健康被験者において、sGC は体血管抵抗の低下をもたらす血管拡張を誘導し、結果として全身血圧の低下及び代償性の HR 上昇の発現がみられた。

健康被験者を対象とした試験では、あらかじめ定められた用量のベルイシグアトが投与されており、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）で実施された、血圧を確認して用量漸増の判断を行うというアルゴリズムは用いられなかった。

2.7.2.3.2.1　　バイタルサイン

参照項目：2.6.2
2.7.2.2.2.1
2.7.2.2.2.3

主要な非臨床薬力学試験において、ベルイシグアトを麻酔ラット及び意識下高血圧自然発症ラットに単回経口投与したとき、HR の反射性増加を伴う用量依存的かつ長期持続的な血圧低下を示した。

これらの非臨床試験の結果と一致して、健康被験者を対象とした第 I 相試験ではプラセボ投与時と比較してベルイシグアト投与後 4 時間まで HR（1 分間）上昇が用量依存的にみられた。全用量レベルにわたる併合解析では、平均増加は約 3～5bpm であった。この HR（1 分間）の増加は、高用量のベルイシグアト投与後に更に顕著であり、10mg 投与後 4 時間のベースラインからの変化量は約 6.5～8.5bpm であった（5.3.5.3.1 PH-40726/Table 14.2/11）。単回投与と反復投与との間に差は認められなかった。

これに対応して、血漿中ベルイシグアト濃度と HR（1 分間）の個別値プロット（図 2.7.2.3-5）でも、HR（1 分間）に大きなばらつきはみられるものの、血漿中濃度が上昇に伴い HR（1 分間）が増加する傾向が示された。

図 2.7.2.3-5　ベルイシグアト又はプラセボ投与後 4 時間の血漿中ベルイシグアト濃度と HR（1 分間）との関係（白人及びアジア人を対象とした単回投与漸増試験のデータ）

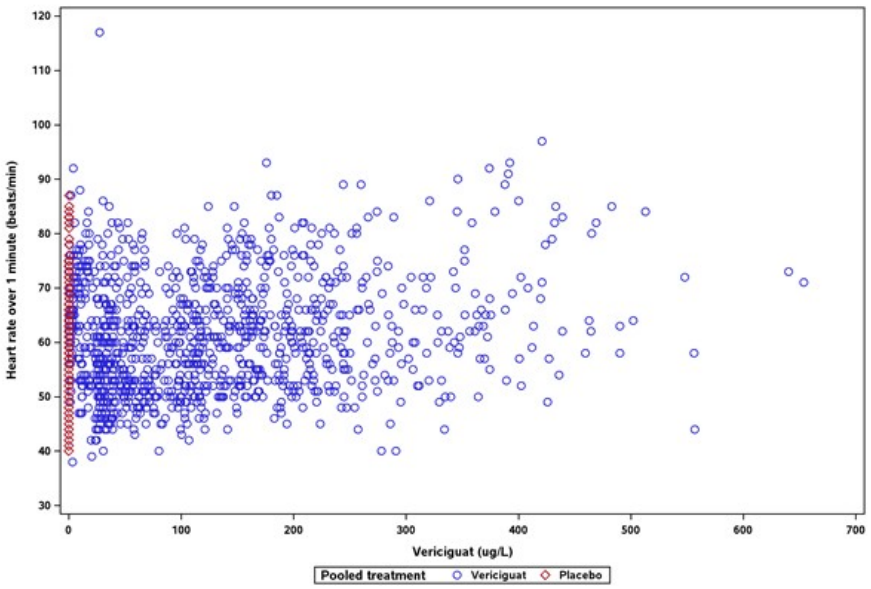


Figure includes data from studies 15355, P004; 15356, P005; 15357, P006; 15836, P013; 15837, P014; and 16964, P020.
PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.1 PH-40726/Figure 14.2/5

血圧に対する作用は、HR（1 分間）に対する作用よりも概して一貫性は低かった。ベースラインから約 2～3.5mmHg の DBP のわずかな低下が 5mg 以上の用量で認められた。SBP の変化量は、ベルイシグアト即放錠 5 及び 10mg 投与時とプラセボ投与時で同程度であった（5.3.5.3.1 PH-40726/Table14.2/2、14.2/6）。

2.7.2.3.2.2　　インピーダンスカルジオグラフィー

参照項目：2.6.2
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.2.3

血漿中ベルイシグアト濃度と心係数、心拍出量、1 回拍出量及び体血管抵抗との関係をそれぞれ図 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-7、図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9 に示す。

健康被験者において、ベルイシグアト投与後に、心係数、心拍出量及び HR の有意な増加並びに体血管抵抗の減少が認められた。これらの結果は、血管拡張に対する代償機構であり、作用機序から予想されるものである。

したがって、血漿中ベルイシグアト濃度が上昇するにつれて、心係数及び心拍出量は増加、体血管抵抗は減少する可能性がある。1 回拍出量に有意な変化はみられなかった。

健康被験者のインピーダンスにみられた薬理作用は非臨床薬理試験でもみられている。麻酔をかけたイヌにベルイシグアトを急速静脈内投与したとき、投与量の増加に伴って体血管抵抗及び平均大動脈圧は低下し、心拍出量は増加した。

図 2.7.2.3-6　血漿中ベルイシグアト濃度と心係数との関係〔白人健康被験者を対象とした単回及び反復投与漸増試験並びにバイオアベイラビリティ／食事の影響（BA/FE）試験のデータ〕

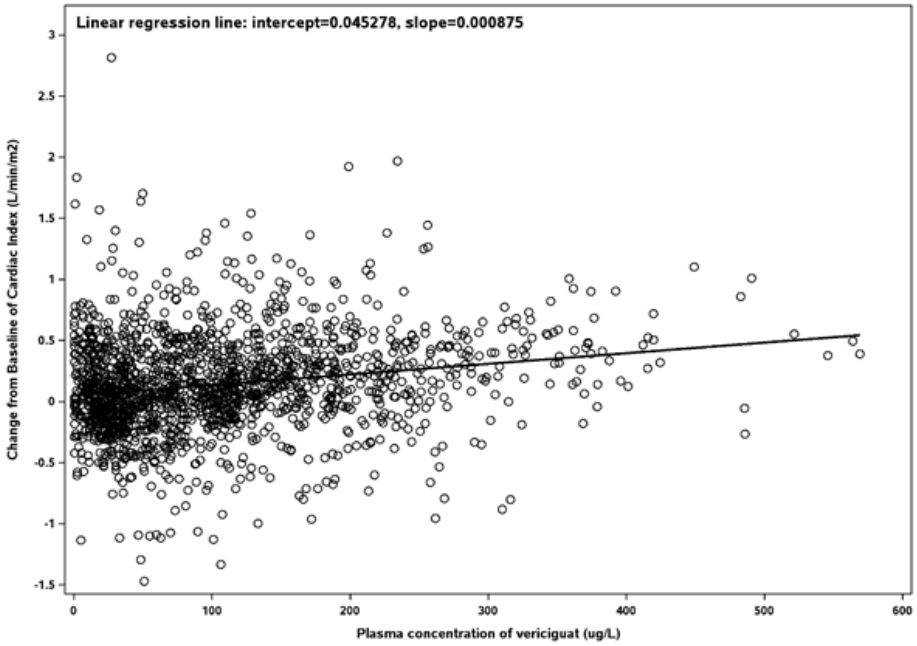


Figure includes data from studies 15355, P004; 15356, P005; and 15357, P006.
PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.1/50

図 2.7.2.3-7 血漿中ベルイシグアト濃度と心拍出量との関係（白人健康被験者を対象とした単回及び反復投与漸増試験並びに BA/FE 試験のデータ）

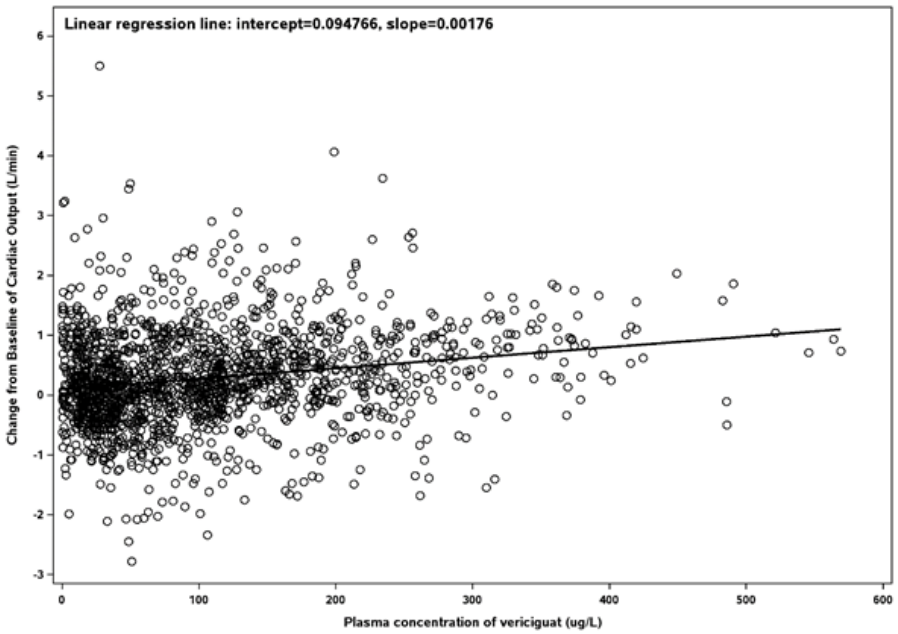


Figure includes data from studies 15355, P004; 15356, P005; and 15357, P006
PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.1/51

図 2.7.2.3-8 血漿中ベルイシグアト濃度と 1 回拍出量との関係（白人健康被験者を対象とした単回及び反復投与漸増試験並びに BA/FE 試験のデータ）

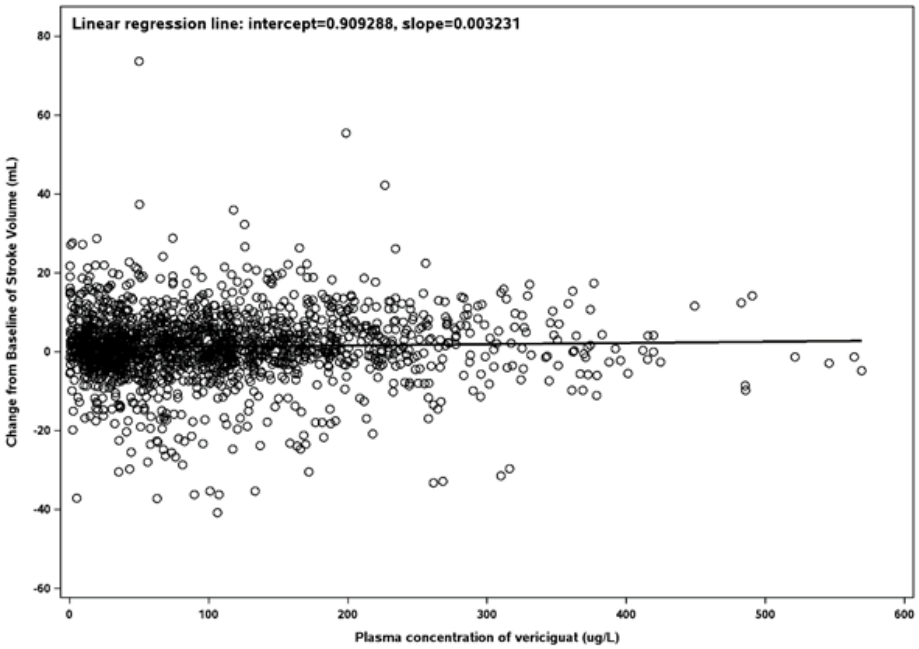


Figure includes data from studies 15355, P004; 15356, P005; and 15357, P006.
PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.1/53

図 2.7.2.3-9 血漿中ベルイシグアト濃度と体血管抵抗との関係（白人健康被験者を対象とした単回及び反復投与漸増試験並びに BA/FE 試験のデータ）

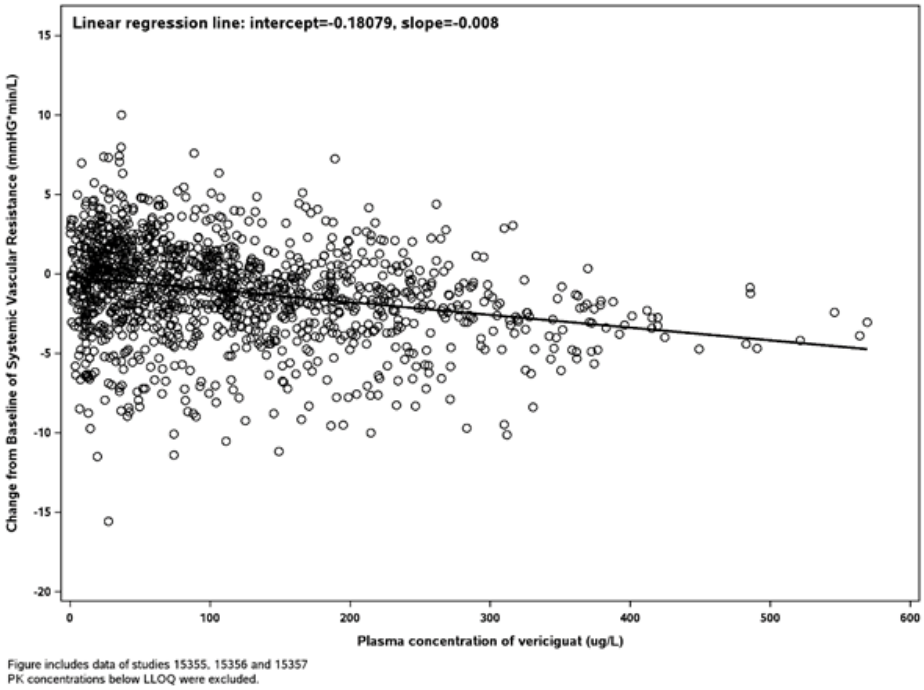


Figure includes data from studies 15355, P004; 15356, P005; and 15357, P006.
PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.1/52

2.7.2.3.2.3 血管作動性ホルモン及び cGMP

参照項目：2.6.2
2.7.1.2.1
2.7.2.2.2.1
2.7.2.2.2.3

重要な血圧制御機構の指標として血管作動性ホルモンを検討し、血管拡張作用に対する代償反応の程度を検討した。cGMP は標的酵素 sGC のセカンドメッセンジャーを表し、ベルイシグアトによる標的活性の増加を反映している。

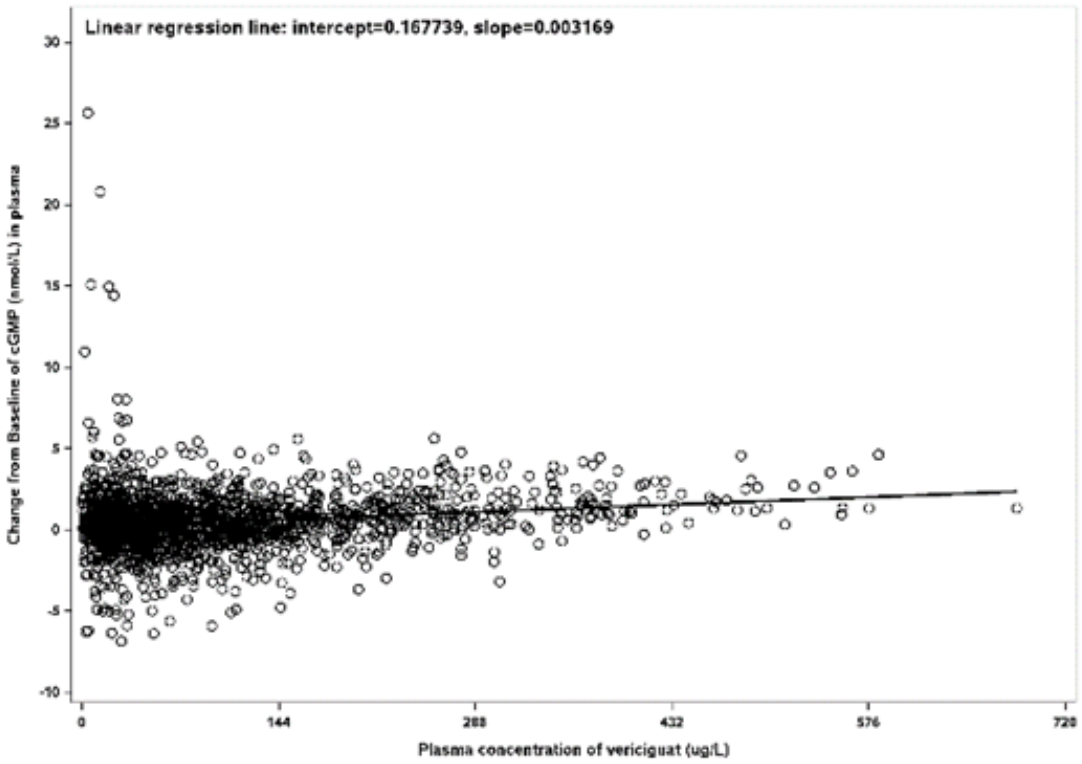
ベルイシグアトは体内の NO に対する sGC の感受性を高める作用及び NO 非存在下で sGC 活性を高める作用によって、血管拡張作用を発揮することが *in vitro* 非臨床試験で示された。

血漿中ベルイシグアト濃度と cGMP、PRA、アドレナリン及びノルアドレナリンのベースラインからの変化量との関係を図 2.7.2.3-10 に示す。

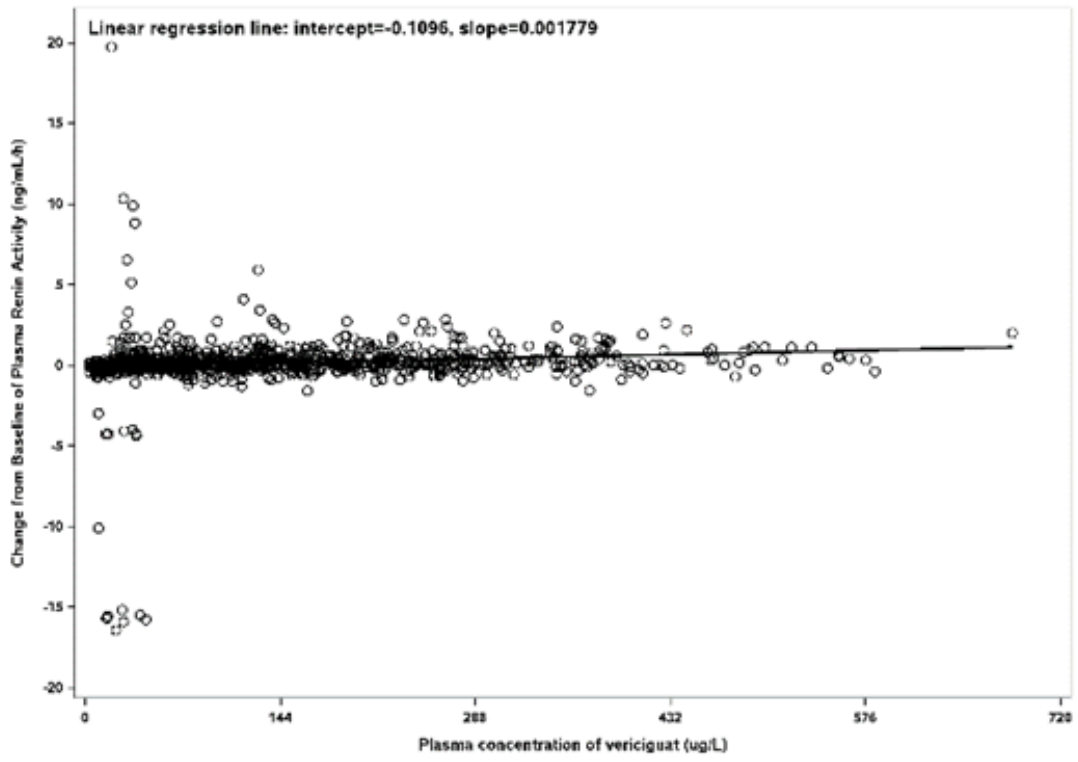
健康被験者を対象として実施した第 I 相試験では、血漿中ベルイシグアト濃度と cGMP、PRA、アドレナリン及びノルアドレナリンのベースラインからの変化量との正の相関が認められた。

図 2.7.2.3-10 血漿中ベルイシグアト濃度と cGMP（A）、PRA（B）、アドレナリン（C）及びノルアドレナリン（D）のベースラインからの変化量との関係（白人及び日本人健康被験者のデータ）

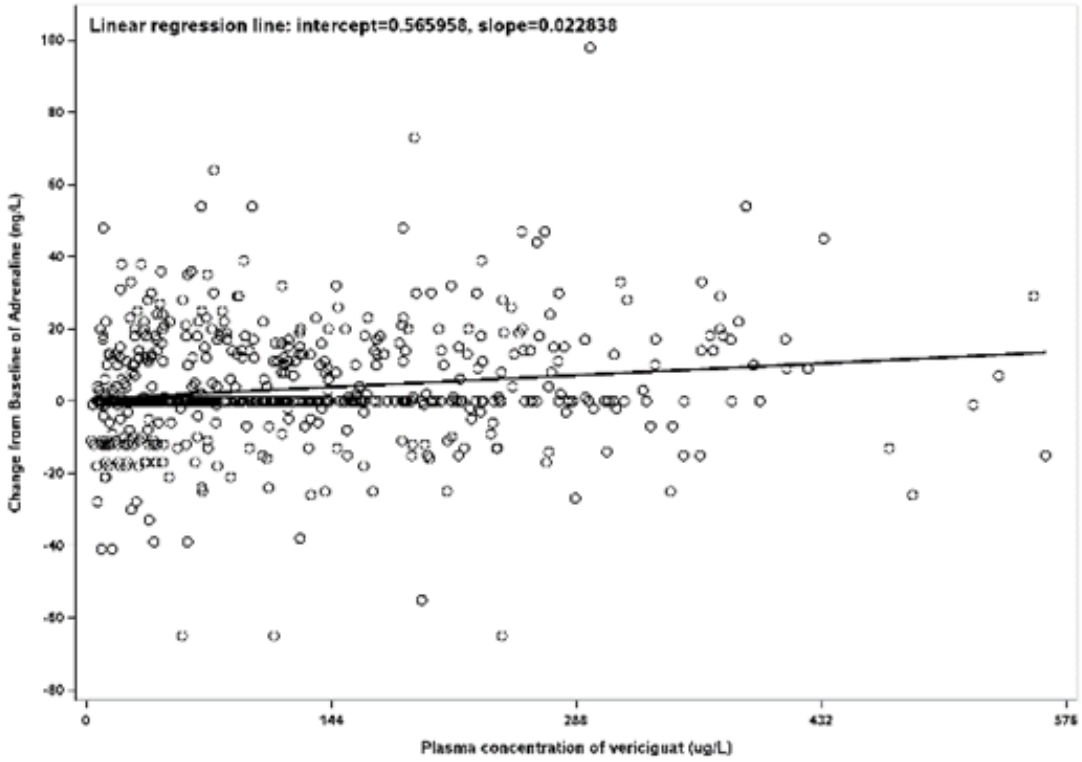
A



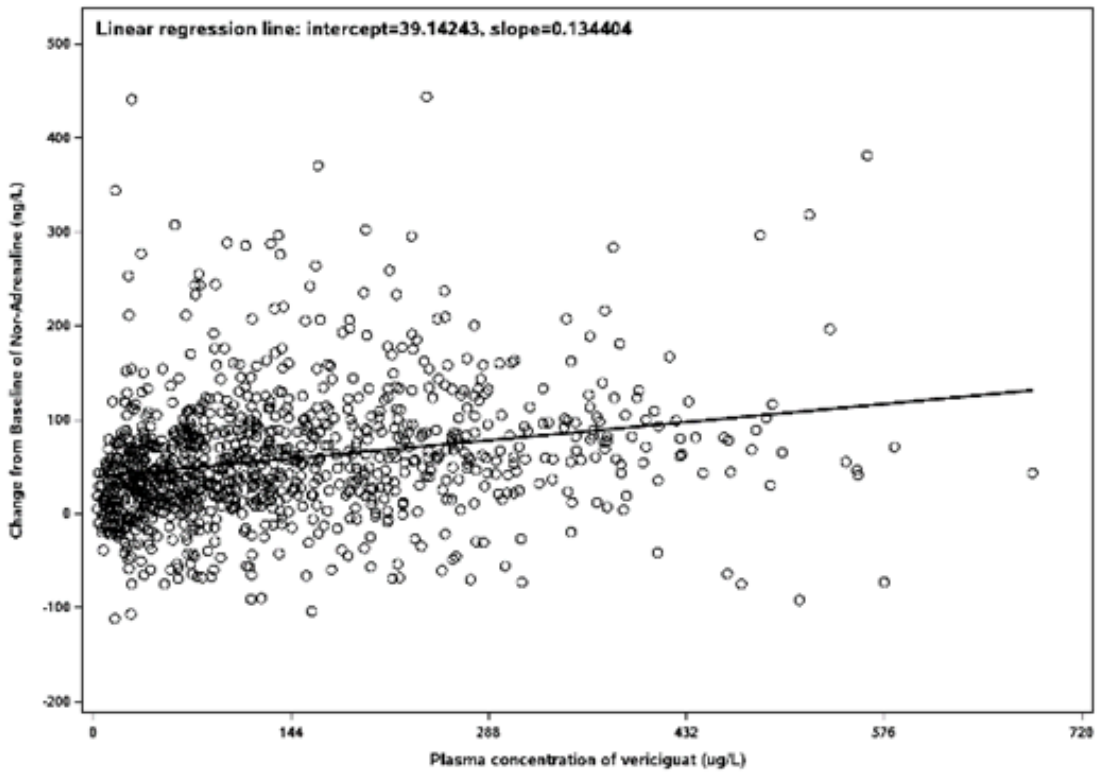
B



C



D



Figures include data of studies 15355, P004; 15357, P006; and 15836, P013 (A, B, C and D); and 15356, P005 (A only)
Values for cGMP and hormones below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ, PK concentrations below LLOQ were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.1/54～14.4.1/57

2.7.2.3.2.4 全試験を通しての薬力学データの結論

結論として、健康被験者において、血漿中ベルイシグアト濃度と薬力学パラメータ（血行動態、血管作用性ホルモン及び活性並びに cGMP）との間に即時的及び直接的な相関が認められた。薬力学パラメータは、血管拡張作用を有する典型的な sGC 刺激薬のプロファイルと一致している。

対照的に、心不全患者は心血管系が障害されているため、ベルイシグアトが誘発する血管拡張に体循環が適応するのにより時間を要する。更に、心不全患者では標準治療[4, 5]の一部としてβ遮断薬、ACE 阻害薬などの血管拡張作用を有する他の心不全治療薬を併用投与している。したがって、心不全患者に対しては、2.5mg を 1 日 1 回食後投与から開始し、その後約 2 週間ごとに安全性や血圧などを確認しながら 5 及び 10mg まで漸増する。

第Ⅰ相試験では血圧、HR などは薬力学パラメータとして評価されたが、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）において安全性パラメータとして評価された。詳細は 2.7.4.4.1 及び治験薬と関連のある有害事象の考察は 2.7.4.2.1.1.2 を参照。全般的に、ベルイシグアトの血行動態への影響の大きさは、健康被験者と HFrEF 患者の間で同程度であり、例えば SBP の低下は 1～3mmHg であった。

2.7.2.3.2.5 QT/QTc 延長の可能性の評価

参照項目：2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.5.1
2.7.2.2.6.4
2.7.2.2.6.5
2.7.2.2.6.6
2.7.4.4.2.2

ベルイシグアトの QT/QTc 延長及び催不整脈性を評価するための統合プログラムが実施され、これには *in vitro* 試験、非臨床試験、健康被験者及び患者を対象とした試験が含まれた。

非臨床試験において、ベルイシグアトが心臓再分極に及ぼす、生物学的に関連する内因性作用は、*in vitro* 試験でも *in vivo* 試験〔ビーグル犬の ECG 記録におけるヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）又は QT/QTc〕でも観察されなかった。詳細については 2.6.2 を参照。

健康被験者を対象とした単回及び反復投与漸増試験において、1 日 1 回 15mg まで投与したときの QTc 評価のために 3 回測定により収集された ECG データを外部の適格な開発業務受託機関が評価したところ、ベルイシグアトがプラセボと比較して QTc を延長させる可能性を示す徴候は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-40726 Section 7.4.4.4.2、12）。

ベースラインから投与終了時までの QTcF の変化量のベルイシグアトとプラセボの比較を表 2.7.2.3-2、HFrEF 患者におけるベルイシグアトの血漿中トラフ濃度と QTcF の関係を図 2.7.2.3-11 に示す。

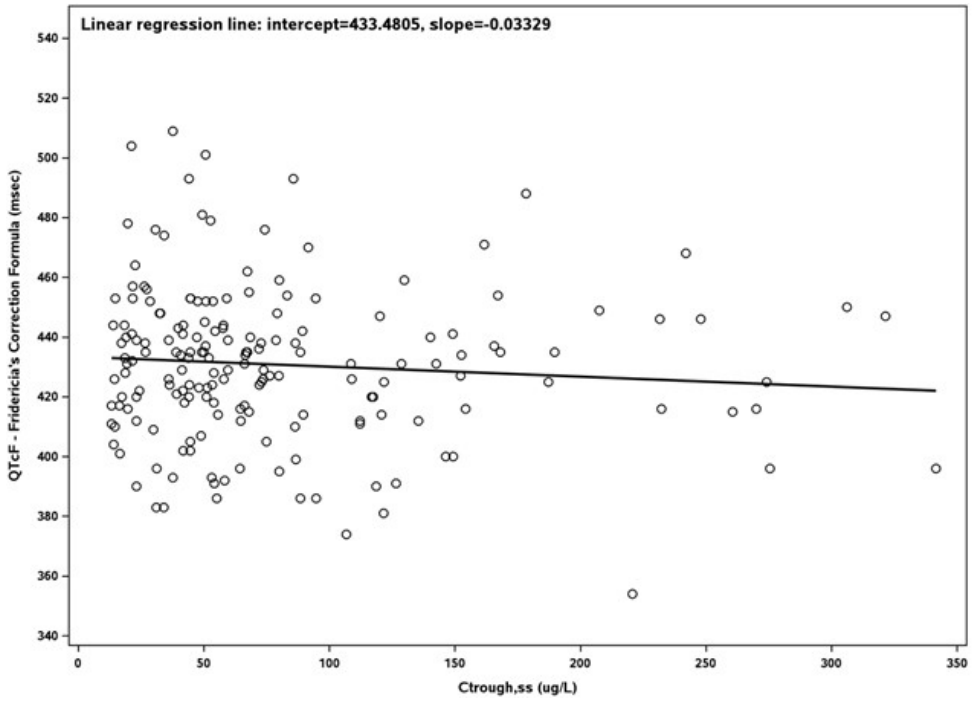
HFrEF 患者を対象としたベルイシグアトの第Ⅱ相試験（試験 15371 及び試験 15829）のトラフ濃度時点で得られた中央判定された ECG を用いた曝露量－QTc 解析において、曝露量の最高四分位群における QTc のベースラインからの変化量の 90%CI の上限は、10msec を十分に下回っていた。また、ベルイシグアト濃度（C_{trough}）と QTcF の相関解析では、負の相関が認められた。QTcB 及び QTcF の補正については、いずれの結果も両試験間で一貫していた。

表 2.7.2.3-2 ベースラインから投与終了時までの QTcF の変化量のベルイシグアトとプラセボの比較〔第Ⅱ相試験（試験 15371 及び試験 15829）〕

Placebo, C_{trough} quartile [interval in ng/mL]	N	Mean Change from baseline to end of treatment	Difference of Means (Vericiguat - Placebo)	90% CI of Difference
PLACEBO	48	0.708		
1 [9.87 ; 39.27]	44	-4.318	-5.027	-12.67 , 2.62
2 [39.27 ; 61.00]	40	-3.200	-3.908	-11.18 ; 3.37
3 [61.00 ; 112.10]	38	-0.053	-0.761	-7.93 ; 6.41
4 [112.10 ; 371.13]	38	-2.816	-3.524	-10.12 ; 3.07

Source: 5.3.5.3.4 PH-41230/Table 1.3.1/3

図 2.7.2.3-11 HFrEF 患者におけるベルイシグアトの血漿中トラフ濃度と QTcF の関係〔第Ⅱ相試験（試験 15371 及び試験 15829）〕



Source: 5.3.5.3.4 PH-41230/Figure 1.3.2/2

ICH E14 ガイダンス[6, 7, 8]では、治療において予想される最大曝露量の相当倍までを使用して QT/QTc 評価試験を実施することが推奨されているが、ベルイシグアトの場合、安全性の懸念のため、健康被験者を対象とした従来の QT（TQT）試験は実施できなかった。ベルイシグアトの目標用量は、HFrEF の治療では 1 日 10mg である。健康被験者を対象とした単回投与用量漸増試験では、検討した単回投与の最高用量の 15mg で顕著な血行動態への影響（症候性低血圧）が認められた。血行動態が悪化した理由として、用量漸増をせずにベルイシグアトを PEG 溶液として投与し、急速に吸収されたためと考えられた。しかし、これまでに健康被験者又は患者において 15mg を超える用量が投与されたことはない。同じ用量レベルでは、HFrEF 患者は健康被験者と比較して最大で約 1.5 倍高い曝露量を示した。したがって、典型的な健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験で推奨される、治療濃度を 3～5 倍上回る血中濃度を達成するためには、これまでに安全に投与された用量よりも大幅に高い用量のベルイシグアトの投与が必要であったと考えられる。そこで、ベルイシグアトでは、安定冠動脈疾患患者を対象にモキシフロキサシンを陽性対照とした無作為化プラセボ対照二重盲検ダブルダミー試験（試験 18979）を実施し、ベルイシ

グアト 2.5、5 及び 10mg を反復投与したときの QT/QTc 延長及び催不整脈作用の可能性を検討すると共に、血漿中ベルイシグアト濃度と QT/QTc の関係を評価した。冠動脈疾患患者のベルイシグアト投与後の曝露量は、HFrEF 患者と同程度の一方、ECG 評価に及ぼす影響はより少ないため、QT/QTc 評価試験の被験者として適切であると考えられた。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における 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）はいずれの時点においても 6msec 未満、90%CI の上限は 10msec 未満であった。いずれの測定時点においても 90%CI の上限が 10msec 未満であったことから、ベルイシグアトの QT 試験の結果は陰性であると判断した。更に、本試験の分析感度はモキシフロキサシン投与時の成績によって保証された。また、本試験の冠動脈疾患患者におけるベルイシグアトの曝露量（解析 20410）は第Ⅲ相試験（試験 16493）の HFrEF 患者の曝露量と同程度であった。

濃度 - QTc モデル解析では、ΔΔQTc とベルイシグアト濃度との間に正の相関が認められ、90%CI の上限は検討した曝露量域（745μg/L まで）において 10msec の閾値を超えなかった。

試験 16493 における ECG〔治験責任（分担）医師判定〕の要約統計量は、ベルイシグアトが QTc を延長させる可能性についての評価を補足するものであり、具体的には、ベルイシグアト群とプラセボ群との間で、16 週目の QTcF のベースラインからの平均変化量に差は認められなかった。QTcF 補正による QTc の延長及び QTc 延長のベースラインからの変化量のカテゴリーの要約から、QTcF が 450msec 超、480msec 超、500msec 超、ベースラインからの変化量が 30msec 超の被験者の割合は、16 週目の投与群間で同程度であることが示された。16 週目に QTcF のベースラインからの変化量が 60msec を上回った被験者の割合は、ベルイシグアト群（6.1%）の方がプラセボ群（4.3%）よりわずかに高かった。しかしながら、16 週目にベースラインからの QTcF 変化が 60msec を上回ったベルイシグアト群の被験者の曝露量が第 4 四分位群に集中していたことはなかったため、高い薬物曝露量によって引き起こされるものではないことが示唆された。ベースライン時の ECG 検査で、心房及び心室ペーシング調律、ペーシング調律、心室ペーシング調律、心房細動、心房粗動、右脚ブロック、左脚ブロック又は早期興奮が認められた被験者を除いて、QTcF 延長がみられた被験者の割合及び QTcF のベースラインからの変化量について事後解析を行った。事後解析の結果、第 16 週における QTcF のベースラインからの変化量が 60msec 超であった被験者の割合は投与群間で同様で、転帰の不均衡（心臓突然死）や催不整脈作用の可能性を示唆する有害事象の発現は認められなかった。実際、心室頻拍の有害事象の報告頻度は、プラセボ群（2.4%）よりもベルイシグアト群（1.7%）で低かった。総合すると、試験 16493 の結果は、ベルイシグアトが臨床的に意味のある QT の延長を引き起こさないことを示している。

以上より、*in vitro* 及び非臨床試験並びに健康被験者、冠動脈疾患患者及び HFrEF 患者を対象とした臨床試験のいずれにおいても、ベルイシグアトに起因する心室の再分極への有害な影響は認められなかった。

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

ベルイシグアトの薬物動態に対する内因性要因の影響を図 2.7.2.3-12 に示す。

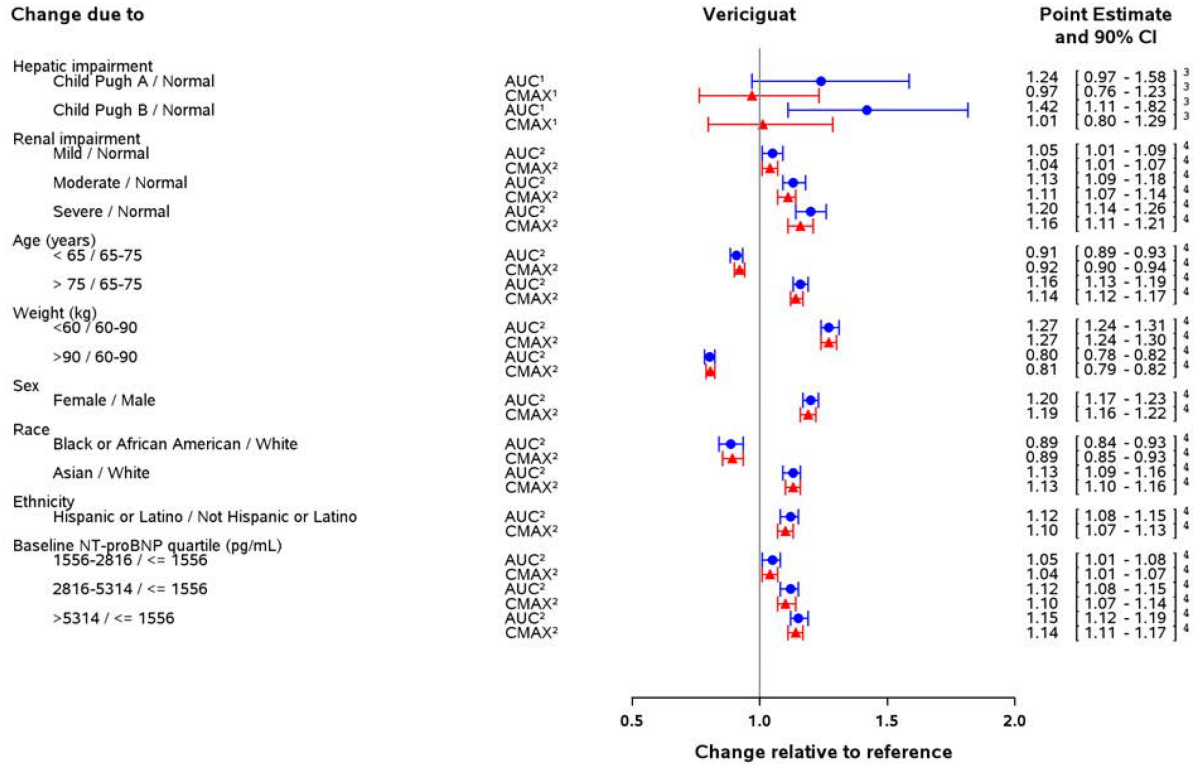
このフォレストプロットに表示された内因性要因の影響の大きさは、各患者がベルイシグアト 10mg を投与されたと仮定して、併合された第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16943）母集団薬物動態モデルから推定した。注意しなければならないのは、母集団薬物動態モデルでは肝機能障害の評価が行われておらず、フォレストプロットに表示された肝機能障害の影響は、第Ⅰ相試験に基づいていることである。

前述したように、体重はベルイシグアトの曝露量に影響する主な内因性要因である。HFrEF 患者において、性別、人種、民族、年齢、腎機能などの他の内因性要因で観察されたベルイシグアトの曝露量の差は、体重分布の差に起因したものである。

検討した体重又は他の内因性要因によるベルイシグアトの薬物動態の変化で、ベルイシグアトの開始用量 2.5mg、用量漸増法、目標用量 10mg の調整を必要とするものはない。

これらの内因性要因が HFrEF 患者及び健康被験者におけるベルイシグアトの薬物動態にどのように影響するかについての詳細は、2.7.2.3.3.1 から 2.7.2.3.3.6 に示す。

図 2.7.2.3-12　ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響



1: AUC after single dose administration. C_{max} after single dose administration.
2: AUC over the dosing interval after multiple dose administration. C_{max} after multiple dose administration.
3: Based on data from healthy subjects (Phase I trial).
4: Based on popPK modeling of Phase Ⅲ (VICTORIA) study and Phase Ⅱ (SOCRATES-REDUCED) study
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.5/7

2.7.2.3.3.1　　体重

参照項目：2.7.2.2.6.3
2.7.3.2.2.2.4

高脂肪・高カロリー食の摂取後にベルイシグアトを単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトの AUC/D の体重群別ボックスプロットを図 2.7.2.3-13 に示す。

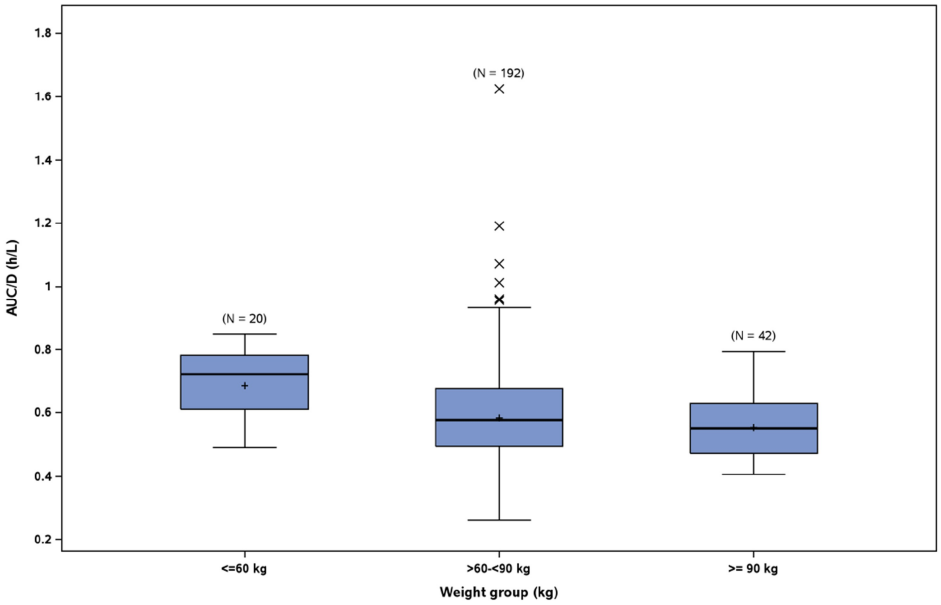
健康被験者にベルイシグアトを食後に投与したときの AUC/D（幾何平均値）は、体重 60～90kg の被験者と比較して、体重 60kg 以下の健康被験者では約 17%高く、体重 90kg 以上の健康被験者では約 11%低かった（5.3.5.3.2 PH-41482/Table14.4.4/9）。

母集団薬物動態解析に基づくと、体重はベルイシグアト曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼした。例えば、ベースラインの体重が 20%低い心不全患者ではベルイシグアトの AUC が約 15%高いと予想される。HFrEF 患者における体重の影響を評価するために、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

（試験 15371 及び試験 16493）データセットから個々の被験者について AUC の予測値を推定した。その結果、定常状態の平均 AUC は、体重 60～90kg の HFrEF 患者と比較して、体重 60kg 未満の患者では約 27%高く、体重 90kg 超の患者では約 20%低かった。

体重によるベルイシグアト曝露量の差異は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。試験 16493 における有効性についての部分集団解析の結果、体重は主要複合エンドポイントに影響を及ぼさなかった。安全性に関しては、試験 16493 の曝露量範囲において症候性低血圧及び失神とベルイシグアトの曝露量との間に意味のある関係は認められなかった。総合すると、ベルイシグアト曝露量に対する体重の影響は臨床的に意味がない。

図 2.7.2.3-13　高脂肪・高カロリー食摂取後にベルイシグアトを単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトの AUC/D の体重群別ボックスプロット（健康被験者の薬物動態の併合解析）



Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.4/9

2.7.2.3.3.2　　性別

参照項目：2.7.2.2.3.1
2.7.2.2.6.3
2.7.3.4.4
2.7.4

試験 15816 では、健康被験者でのベルイシグアトの曝露量に及ぼす性別の影響を検討した。全年齢群（18～45 歳の非高齢健康被験者、65 歳以上の高齢健康被験者）を通して、女性健康被験者の C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は男性健康被験者と比較して大きかった（それぞれ 32.1%及び 37.3%）。第 I 相試験の薬物動態の併合解析の結果、男女間に同様の曝露量の差が認められ、女性健康被験者では男性健康被験者と比較して AUC/D は 34.8%、C_{max}/D は 43.0%高かった（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 9-2）。

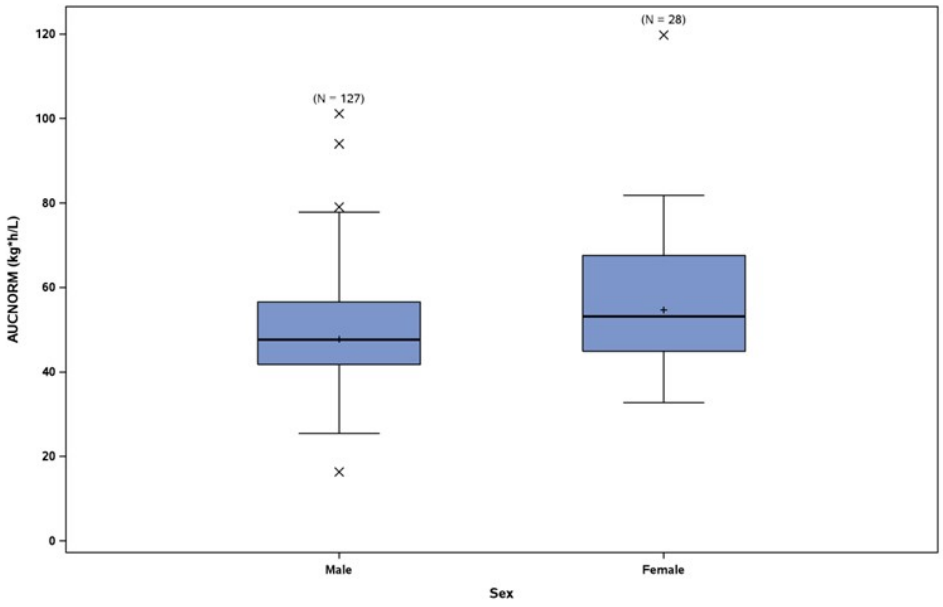
ベルイシグアトを単回経口投与したときのベルイシグアトの AUC_{norm} を男女別にボックスプロットを図 2.7.2.3-14 に示す。

これらの差は主に体重の差に起因する可能性が考えられた。試験 15816 において、体重で標準化した曝露量パラメータ（AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）で比較したところ、男性及び女性健康被験者での差はそれぞれ 17.0%及び 12.6%まで縮小した。第 I 相試験の併合解析でも同様に、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の男性及び女性健康被験者での差はそれぞれ 14.9%及び 21.5%まで縮小した。

HFrEF 患者における母集団薬物動態解析に基づくと、性別はベルイシグアトの曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。しかしながら、体重差のために、女性患者は男性患者と比べて曝露量が約 20%高かった。

第Ⅲ相試験（試験 16493）において男性患者及び女性患者へのベルイシグアトの投与は安全かつ効果的であったことから、用量や用法に性別に基づく配慮は特に必要ないものと考えられた。

図 2.7.2.3-14 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 AUC_{norm} の男女別ボックスプロット（健康被験者の薬物動態の併合解析）



Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.1/5

2.7.2.3.3.3 年齢

参照項目：2.7.2.2.3.1
2.7.2.2.6.3
2.7.2.3.1.3
2.7.2.3.1.4
2.7.3.4.4
2.7.4

ベルイシグアトはグルクロン酸抱合（主に UGT1A9 を介して M-1 を生成）、未変化体の胆汁又は糞中への直接排泄及びわずかな程度の酸化的生体内変換（M-15 を生成）を介して排泄される。M-1 は腎並びに胆汁及び糞の経路を介して排泄される。肝機能、腎機能は共に年齢依存的に低下する傾向があることから、ベルイシグアトの CL は加齢と共に低下することが予想された。

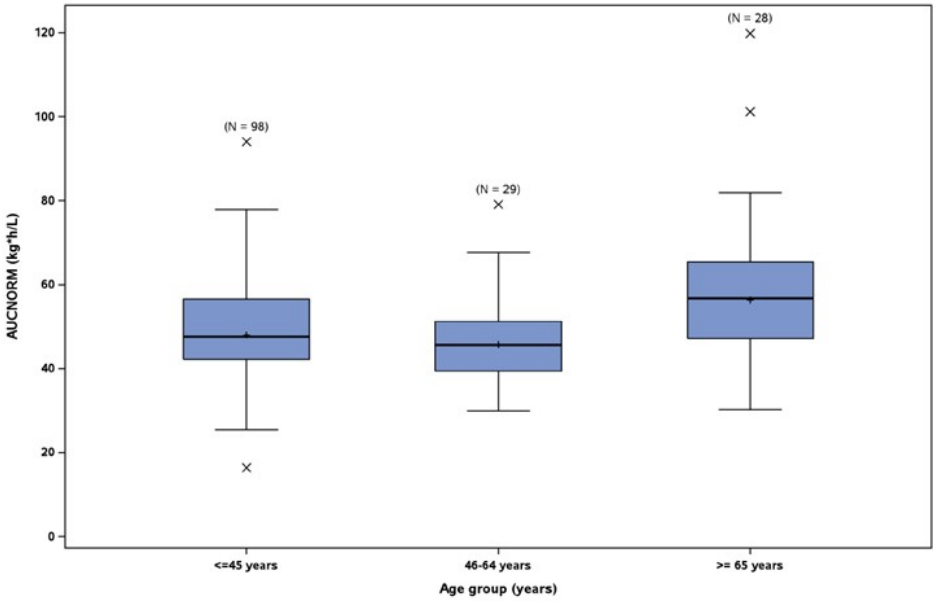
しかしながら、試験 15816 において、65 歳以上の高齢健康被験者と 45 歳以下の非高齢健康被験者の間では、薬物動態プロファイルに年齢に関連する臨床的に意味のある差異は観察されな

かった（非高齢健康被験者と比較して、高齢健康被験者では $C_{max,norm}$ が約 7.8%～8.2%、AUC_{norm} が 13.8%～21.7%増加した）。すべての第 I 相試験の探索的な併合解析においても同様の結果が確認され、45 歳以下の健康被験者と比較して 65 歳以上の健康被験者では、AUC_{norm} が 17.3%増加した（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 9-5、図 2.7.2.3-15）。

HFrEF 患者の母集団薬物動態解析では年齢は共変量ではなかった。体重の差により、HFrEF 患者でのベルイシグアトの曝露量は、65～75 歳の患者に比べて、65 歳未満の患者では約 9%低く、75 歳を超える患者では約 16%高かった（5.3.3.5.10 R-13341/Table 18）。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16943）の安全性及び有効性プロファイルの評価に基づき、年齢に関する制限は適用されない。

図 2.7.2.3-15　第 I 相試験における用量及び体重で標準化したベルイシグアトの年齢群別の AUC（AUC_{norm}）（健康被験者の薬物動態の併合解析）



Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.3/4

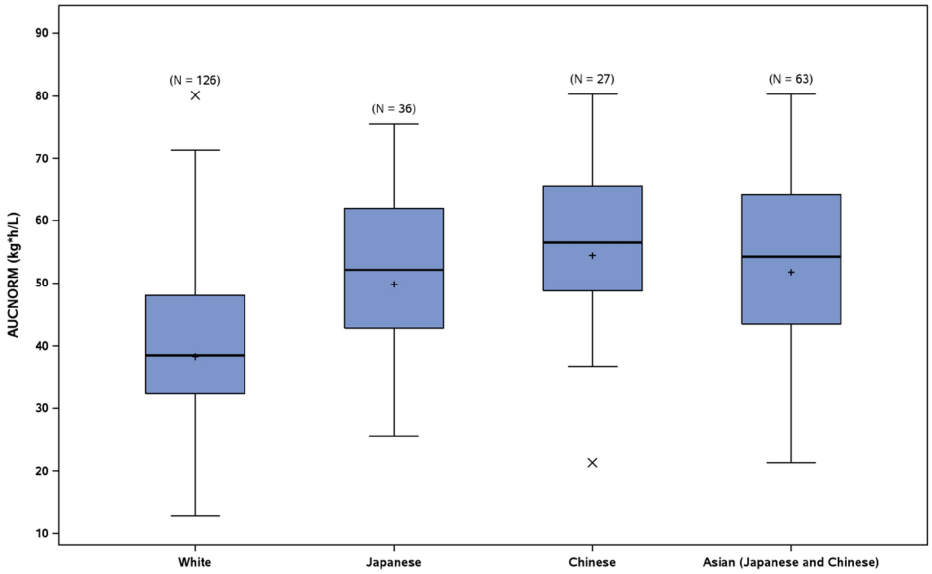
2.7.2.3.3.4　　人種

参照項目：2.7.2.2.6.3
2.7.3.4.4
2.7.4

アジア人健康被験者を対象に第 I 相試験 3 試験を実施し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。試験 16964 では、ベルイシグアトを食後に投与したが、他の二つのアジア試験（試験 15836 及び試験 15837）は食後及び空腹時投与で実施した。第 I 相試験の併合解析に基づくと、$t_{1/2}$ はアジア人健康被験者と白人健康被験者で同程度（約 19～20 時間）であった。

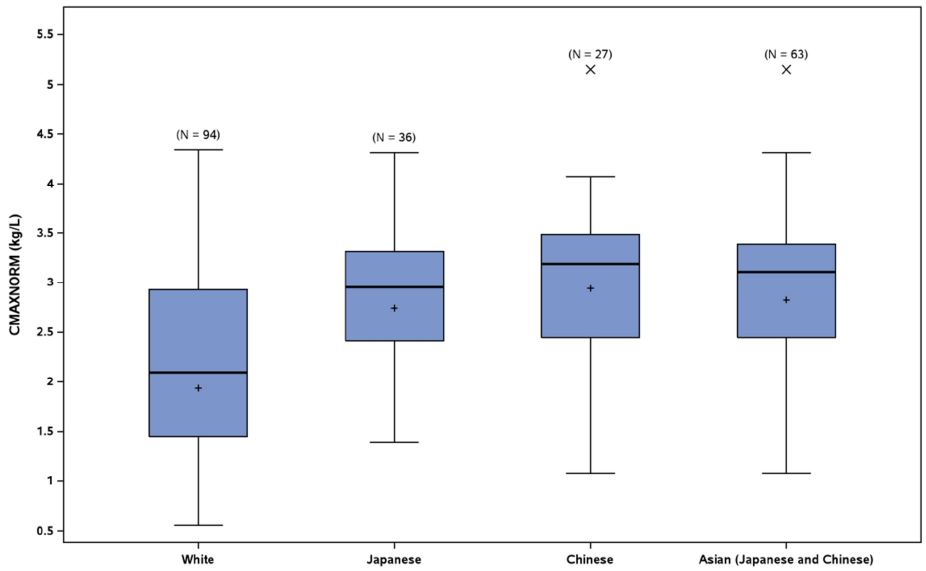
第 I 相試験における用量及び体重で標準化したベルイシグアトの人種別の AUC（AUC_{norm}）及び C_{max}（$C_{max,norm}$）を図 2.7.2.3-16 及び図 2.7.2.3-17 に示す。

図 2.7.2.3-16 第 I 相試験における用量及び体重で標準化したベルイシグアトの人種別の AUC（AUC_{norm}）（健康被験者の薬物動態の併合解析）



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately
Only healthy subjects included
For crossover studies, subjects are counted for each treatment period receiving treatment.
Analysis is restricted to formulation group 'IR tablet' and food status 'fasted'.
Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.2/3

図 2.7.2.3-17 第 I 相試験における用量及び体重で標準化したベルイシグアトの人種別の C_{max}（$C_{max,norm}$） （健康被験者の薬物動態の併合解析）



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately
Only healthy subjects included
For crossover studies, subjects are counted for each treatment period receiving treatment.
Analysis is restricted to formulation group 'IR tablet' and food status 'fasted'.
Source: 5.3.5.3.2 PH-41482/Figure 14.4.2/5

アジア人健康被験者に空腹時に投与したときの AUC/D は白人健康被験者と比較して約 70%、C_{max}/D が約 80%高かった（5.3.5.3.2 PH-41482/Table 14.4.2/3）。体重で補正すると、差は約 36%（AUC_{norm}）、45%（$C_{max,norm}$）に縮小した。また、空腹時投与時における AUC/D の被験者間変動は、アジア人と白人で同程度（幾何 CV%：29.7%～34.1%）であったが、C_{max}/D の変動はアジア人（約 34%）と比較して白人（約 50%）で高かった。

白人被験者を対象とした試験の結果と一致して、アジア人においてもベルイシグアトを食後投与したときには被験者間のばらつきが減少した（試験 15836）。試験 16964 における用量比例性に関する探索的解析では、食後投与時の曝露量に臨床用量の範囲内で用量比例性からの逸脱の徴候は示されなかった（表 2.7.2.2-13）。試験 15836 及び試験 15837 で 5mg 以上の用量のベルイシグアトを空腹時投与したとき、投与量及び体重で標準化した曝露量（AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）は 1.25mg 投与時と比較して用量比例性をわずかに下回った（表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-11）。

HFrEF 患者を対象にした母集団薬物動態解析の結果、白人患者と比較してアフリカ系アメリカ人の曝露量は約 11%低く、アジア人の曝露量は約 13%高かった。また、ヒスパニック系患者での曝露量は、ヒスパニック系以外の患者での曝露量と比較して約 12%高かった。以上のように、ベルイシグアトの曝露量に有意な人種の影響はみられなかった。

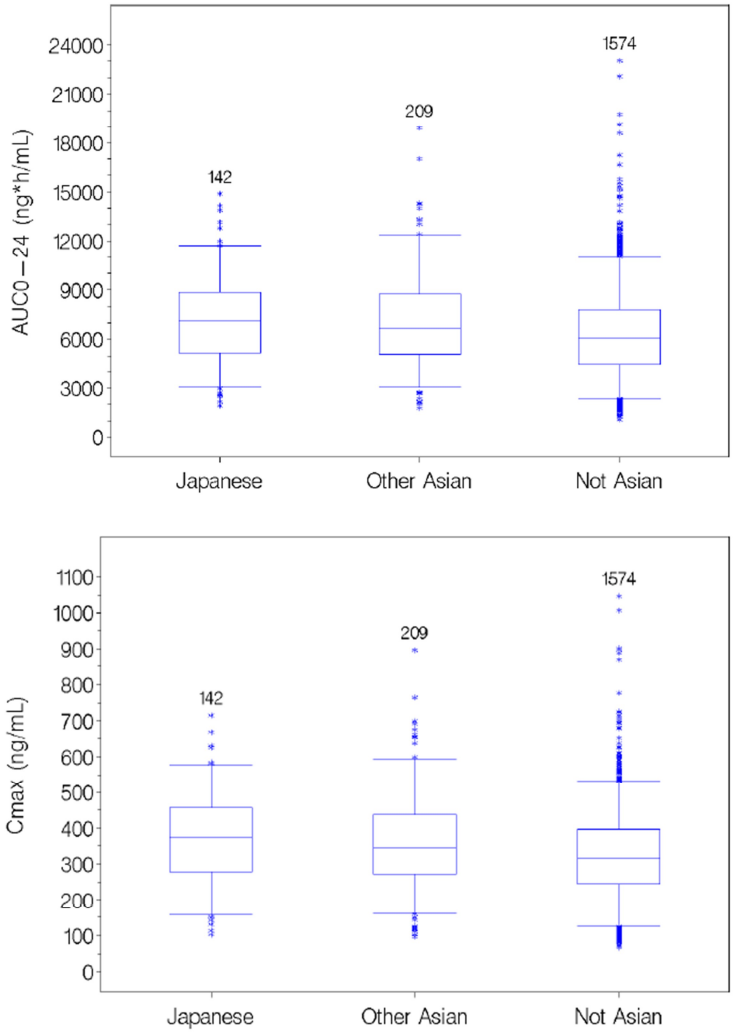
日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外の HFrEF 患者の定常状態における AUC(0-24)及び C_{max} を図 2.7.2.3-18 に示す。

これらの HFrEF 患者の AUC(0-24)（幾何平均値）はそれぞれ 6,730、6,540 及び 5,750 μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 348、340 及び 298 μg/L であり（5.3.3.5.10 R-13341/Table 15）、いずれのパラメータについても日本人患者の個別値の分布は、日本人以外のアジア人又はアジア人以外の HFrEF 患者の分布と重複していた。また、定常状態における CL/F（幾何平均値）はそれぞれ 0.927、0.993 及び 1.09L/h（であり、これらの人種間に著しい差異はみられなかった。

日本人及び中国人を対象として実施された第 I 相試験の薬力学の結果（HR、SBP、DBP の血行動態の変化など）は、ベルイシグアトの薬力学を検討した他の第 I 相試験と比べて重要な差異は認められなかった。

人種、民族及び地域を問わず、心不全患者へのベルイシグアト投与は安全かつ効果的であり、これらの要因に基づく用量又は投与に対する特別な配慮は必要ないことが示唆された。

図 2.7.2.3-18　第Ⅲ相試験（試験 16943）における HFrEF 患者（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）の定常状態における AUC(0-24)及び C_{max} の箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile, horizontal line: median, whiskers: 5th and 95th percentiles, asterisk: data points outside the range
Source: 5.3.3.5.10 R-13341/Figure 17, Appendix 24

2.7.2.3.3.5　　腎機能障害

参照項目：2.7.2.2.6.3
2.7.3.4.4
2.7.3.2.2.2.4
2.7.4

心不全を有さない腎機能障害を有する被験者を対象としてベルイシグアト 2.5mg を単回投与した臨床薬理試験 15813 では、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の非結合型ベルイシグアトの曝露量 $AUC_{u,norm}$ は、年齢及び体重を一致させた健康被験者対照群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では、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較して、$AUC_{u,norm}$ は 7.6%増加したが、C_{max} に影響は認められなかった。総ベルイシグアトの曝露量 AUC_{norm} にも $AUC_{u,norm}$ と同様の差異が各腎機能障害被験者群と健康被験者対照群との間にみられた。

HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析（解析 20964）では、正常な腎機能を有する HFrEF 患者と比較して、中等度及び重度の腎機能障害を有する HFrEF 患者での総ベルイシグアトの曝露量は、それぞれ 13%及び 20%高く、eGFR は HFrEF 患者のベルイシグアトの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。腎機能障害を有する被験者でみられたベルイシグアトの曝露量の差は体重の差によるものであった。母集団解析から推定された腎機能障害の影響は、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 15813）でみられた影響よりも小さい。このような差異がみられた原因として、1）腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験では、食事及び併用薬に関して十分な管理がなされていたのに対し、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16943）では食事及び併用薬に関して治験実施計画書に許容された範囲でばらつきが許容されていたこと、2）臨床薬理試験では心不全を有さない軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者がほぼ同数ずつ組入れられていた一方、HFrEF 患者における eGFR（中央値）は 57.8mL/min/1.73m^2 で、母集団薬物動態解析に用いられた被験者の 79%の腎機能障害の程度は軽度または中等度であったこと、3）臨床薬理試験は心不全を有さない腎機能障害患者を対象としていたのに対し、試験 15371 及び試験 16943 の被験者はいずれも心不全を有しており、両者の病態生理学的状態の違いが考えられた。

また、心不全を有さない腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 15813）では、健康被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者を対象としたため、ベルイシグアトの曝露量は広い範囲に分布していたが、血圧や HR の薬力学評価パラメータにベルイシグアトの曝露量の影響はみられなかった。

試験 16493 の結果から、有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの eGFR の分類においてベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.5-4）。さらに、主要複合エンドポイントのサブグループ解析は eGFR のサブグループ間で同等であった。したがって、推定 eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上で透析未治療の心不全患者では、ベルイシグアトの投与量の調節は必要ないと考える。試験 16493 では、治療開始時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満の患者及び透析中の患者を対象としたベルイシグアトの検討は行われていない。したがって、これらの患者へのベルイシグアト投与は推奨されない。

2.7.2.3.3.6 肝機能障害

参照項目：2.7.2.2.6.3
2.7.4.3.1.2

心不全を有さない肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与臨床薬理試験 15840 で、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）の非結合型ベルイシグアトの曝露量 $AUC_{u,norm}$ は、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較して、それぞれ 20.9%及び 47.1%増加したが、$C_{max,u,norm}$ に肝機能障害の影響はみられなかった。この曝露量の変化は臨床的に有意とみなされなかった。なお、本試験では重度の肝機能障害を有する被験者については検討されなかった。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する HFrEF 患者は用量調節なしで第Ⅲ相試験（試験 16493）に組入れ可能とされたが、重度の肝機能障害を有する HFrEF 患者は除外された。試験 16493 では Child-Pugh スコアを収集していなかったため、ベルイシグアトの曝露量に対する肝機能障害の影響は評価できなかった。Child-Pugh スコアに含まれるアルブミン、ビリルビンなどのパラメータは、HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相（試験 15371 及び試験 16493）母集団薬物動態解析において共変量として検討されたが、ベルイシグアトの曝露量に影響を及ぼさなかった。試験 16493 では、肝臓に関連した有害事象及び肝機能検査値に注目して評価したが、ベルイシグアト投与とこれらの有害事象の発現率増加との関連を示すエビデンスはなかった。アラニンアミ

ノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇の発現率及び上昇の程度は、ビリルビン上昇を伴うか否かにかかわらず、ベルイシグアト群とプラセボ群間で概ね同程度であった。

以上をまとめると、軽度または中等度の肝機能障害を有する心不全患者に対する用量調節は不要であると考えられた。重度の肝機能障害を有する心不全患者は試験 16493 から除外されていたことから、ベルイシグアトの投与は推奨されない。

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

参照項目：2.6.4.7.2
2.6.4.7.3
2.6.4.7.5

臨床濃度で実施した *in vitro* 試験において、ベルイシグアト及び M-1 に、主な CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）又は UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7）の阻害作用はなく、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導作用もないことが示されている。

ベルイシグアトは P-gp 及び BCRP トランスポーターの基質であり、OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。M-1 は P-gp、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。ベルイシグアト及び M-1 は、臨床濃度において、P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を含む薬物トランスポーターを阻害しない。

ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響を検討した薬物相互作用試験成績の概要を図 2.7.2.3-19 に、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した薬物相互作用試験成績の概要を図 2.7.2.3-20 に示す。

In vitro データから薬物動態相互作用は予測されなかったが、抗血栓薬、NO シグナル伝達経路に作用する薬物及び心不全患者に一般的に使用される薬物との薬物相互作用試験を実施した。これらの試験のいずれにおいても、ベルイシグアトの用量漸増法又は併用する他の薬剤の調整を必要とするような薬物動態学的相互作用はみられなかった。

薬物動態の結果の詳細については、2.7.2.2.4 を参照。これらの相互作用試験の薬力学の結果は、抗凝固薬及び抗血栓薬については 2.7.2.3.4.3 に、一酸化窒素又は cGMP シグナル伝達経路に作用する薬物については 2.7.2.3.4.4 に、心不全患者に一般的に処方される他の薬物については 2.7.2.3.4.5 に示す。

図 2.7.2.3-19　他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響

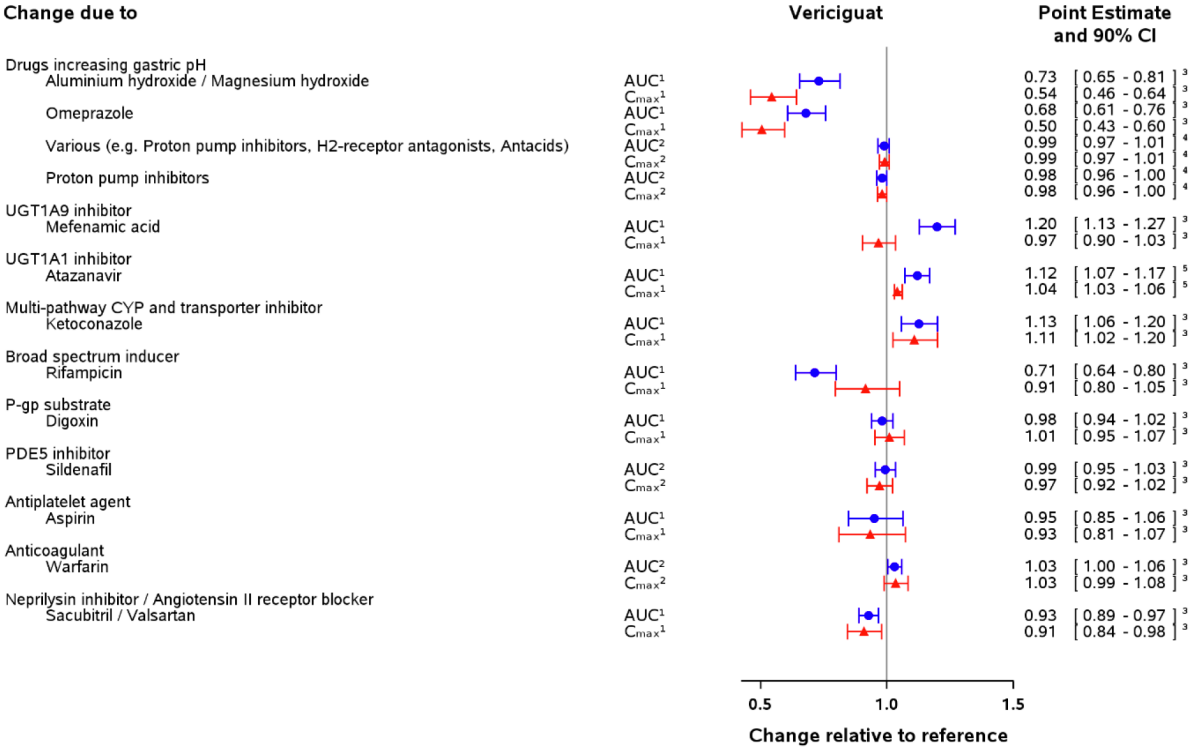


Figure includes data of studies 15811, P007; 15812, P008; 17116, P023; 17746, P026; 15838, P015; 15839, P016; 17743, P024; 17745, P025; 15841, P018; 20871, 058S33 and 20964, 05D7T5.
1: AUC and C_{max} after single dose administration.
2: AUC over the dosing interval after multiple dose administration. C_{max} after multiple dose administration.
3: Based on data from healthy subjects (Phase I trial)
4: Based on population-pharmacokinetic (POP-PK) modeling of VICTORIA and SOCRATES-REDUCES.
5: Based on physiologically-based PK (PBPK) modeling, interval represents 90% population interval.
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.5/1

図 2.7.2.3-20 ベルイシグアトが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

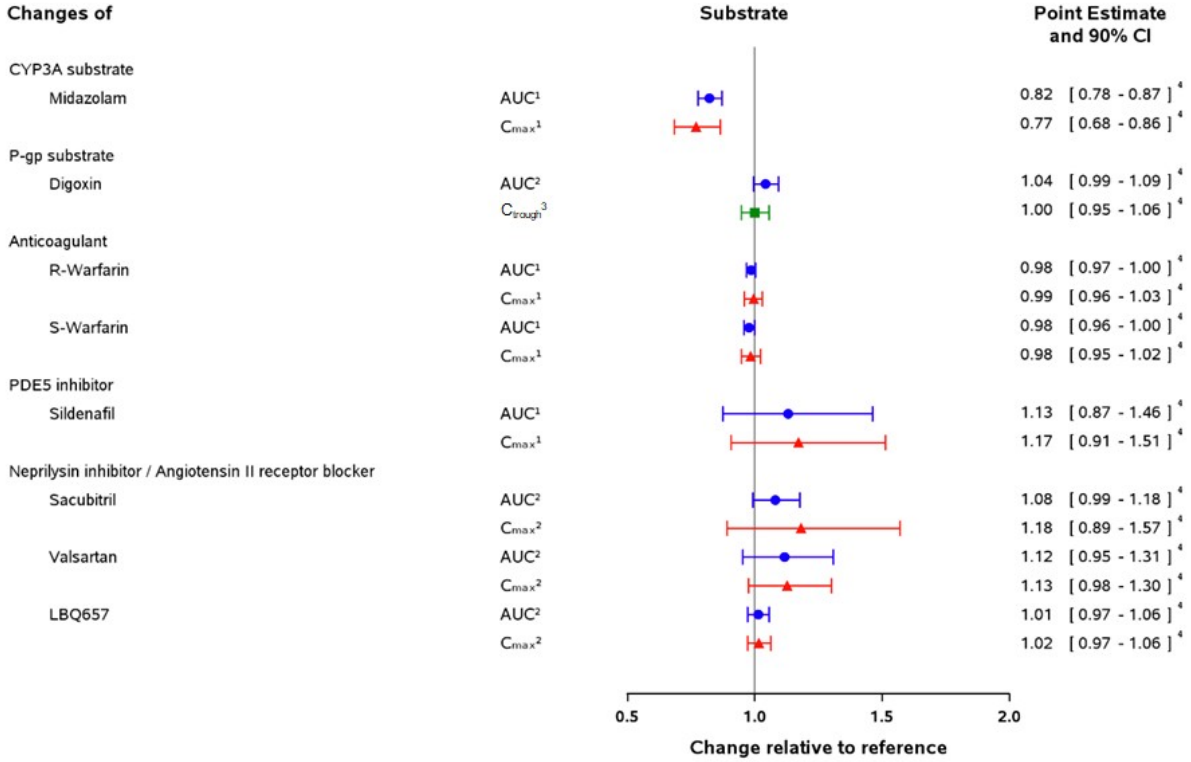


Figure includes data from studies 15815, P010; 15841, P018; 15839, P016; 17743, P024 and 17745, P025.
1: AUC and C_{max} after single dose administration.
2: AUC over the dosing interval after multiple dose administration. C_{max} after multiple dose administration.
3: C_{trough} of digoxin was calculated on Day 10.
4: Based on data from healthy subjects (Phase I trial)
Source: 5.3.5.3.3 PH-41493/Figure 14.4.5/5

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

2.7.2.3.4.1.1 吸収に関する薬物動態相互作用

参照項目：2.3.P.5.3.4
2.3.S.1.3.9
2.7.1.3.1
2.7.2.2.4.1.1.1

ベルイシグアトは解離定数（pK_a）が 4.19（計算値）の低溶解性弱塩基であり、胃内 pH を上昇させる薬物によりベルイシグアトの溶解度とバイオアベイラビリティが影響を受けると予想されることから、オメプラゾール 40mg 及び水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合制酸剤 10mL の二つの胃内 pH 修飾薬について、ベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討した。オメプラゾールは空腹時に投与したときのベルイシグアトの AUC（幾何平均値）を 32.2%、C_{max}（幾何平均値）を 49.6%低下させ、t_{max}（中央値）を 0.98 時間から 2.5 時間に遅延させた。制酸剤はベルイシグアトの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均値）を同程度低下させ（それぞれ－27.1%及び－45.7%）、ベルイシグアトの t_{max}（中央値）を 0.98 時間から 3.5 時間に遅延させた〕。

本試験では、ベルイシグアトを空腹時に投与した。しかし、2.7.1 に概説しているように、ベルイシグアトの曝露量は食後に投与したときに増加し、食事はベルイシグアトの曝露量のばらつきを減少させることから、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を食後に投与することが推奨されている。食事は胃内 pH も 5～6 に上昇させるが[9, 10]、この pH 範囲内ではベルイシグアトの緩衝液への溶解度は低い）。しかしながら、食後に投与したとき、ベルイシグアトは事実上完全な吸収を示し、食事の影響が pH 上昇の影響を上回った。したがって、ベルイシグアトを食後に投与したときには、空腹時に投与したときと比較して胃内 pH を上昇させる薬物による影響が少ないと予想される。そのため、試験 15371 及び 16493 では胃内 pH を上昇させる薬物の併用投与が許容された。

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解析の結果、PPI を含む胃酸抑制剤併用の影響を検討したが、ベルイシグアトの曝露量に影響はみられなかった。

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

参照項目：2.7.2.2.4.1.2.1
2.7.2.2.4.1.2.2
2.7.2.2.4.1.2.3
2.7.2.2.6.8

ベルイシグアトは、ヒトにおいてグルクロン酸抱合（主に UGT1A9 及び UGT1A1 を介して M-1 を生成）、腎臓における未変化体の糸球体ろ過、酸化的代謝（M-15 を生成）並びに胆汁中への未変化体排泄という複数の経路を介して消失する。

ベルイシグアトの代謝及び消失に関与している代謝酵素やトランスポータの概略は 2.6.4.7 に示す。他の薬剤がベルイシグアトの薬物動態に影響を及ぼす相互作用の可能性を更に評価するために、以下の薬剤との臨床薬物相互作用試験を実施した。

- ケトコナゾール（広域スペクトルの CYP 及びトランスポーター阻害薬）
- メフェナム酸（UGT1A9 阻害薬）
- RIF（UGT、CYP、トランスポーター誘導薬）

更に、PBPK モデリングにより、UGT1A1 阻害薬のアタザナビルがベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を推定した。

ケトコナゾール（200mg を 1 日 2 回）の前投与及び併用投与は、ベルイシグアト 1.25mg 単回投与時の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった（AUC が約 13%増加及び C_{max} が約 11%上昇、$t_{1/2}$ は同程度）。これは、ベルイシグアトの CL に対する CYP 酵素の寄与が小さかったことと一致している。

メフェナム酸の前投与及び併用投与（総投与量 2,500mg を 3 日間かけて投与）は、ベルイシグアト 2.5mg 単回投与時の曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった（AUC が約 20%増加、C_{max} 及び t_{max} は同程度）。

PBPK モデルによりプロスペクティブに評価したところ、アタザナビル 400mg の 1 日 1 回投与との併用は、ベルイシグアト 10mg を投与したときの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される（AUC は 12%及び C_{max} は 4%増加）。RIF 600mg を 1 日 1 回 9 日間（前投与 6 日間、ベルイシグアト投与当日及びその後 2 日間）反復投与したときには、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、ベルイシグアトの曝露量は減少した（AUC は 29%及び C_{max} は 9%減少）。

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

参照項目：2.7.2.2.4.2.1
2.7.2.2.4.4.4
2.7.2.2.4.5.2

ベルイシグアトが CYP3A4 の基質（指標基質として MDZ）及び P-gp の基質（指標基質としてジゴキシン）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回投与と併用したとき（4 日間の前投与及び併用投与）には、MDZ 7.5mg を単回投与したときの曝露量は増加せず（AUC は 18%及び C_{max} は 23%減少）、ベルイシグアトは CYP3A4 の阻害薬ではないことが示された。また、CYP3A4 を介して生成する MDZ の代謝物 1'-OH MDZ の曝露量は 12%減少し、C_{max} は 16%減少した。したがって、1'-OH MDZ はベルイシグアトとの併用でも曝露量が低下し、MDZ の代謝物の未変化体に対する AUC（幾何平均値）の比はベルイシグアトの併用の有無にかかわらず同程度であることから（それぞれ 0.294 及び 0.274）、ベルイシグアトは MDZ の代謝に対して阻害作用を示さないと結論付けることができる。更に、シルデナフィルも CYP3A4 の基質であり、シルデナフィルの薬物動態はベルイシグアト併用投与の影響を受けなかった。

ベルイシグアトは心不全に対して一般的に処方される薬剤であるジゴキシンの曝露量に影響を及ぼさなかったことから、ベルイシグアトは P-gp の阻害薬ではないことが示され、これは *in vitro* での P-gp 阻害データと一致している。

2.7.2.3.4.3 抗凝固薬及び抗血栓薬との相互作用

最新の心不全ガイドラインによれば、心不全及び心房細動を有する患者は、心房細動の併発や血栓塞栓性イベントの危険性があるため、経口抗凝固薬を投与すべきとされている [6, 7]。したがって、ワルファリン及びアスピリンとの薬物相互作用試験を実施した。

2.7.2.3.4.3.1 ワルファリンとの相互作用

参照項目：2.7.2.2.4.3.2

ワルファリンは心血管疾患に対して幅広く使用されており、治療域が狭い。したがって、健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験（試験 15839）を実施した。試験 15839 では、ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回 6 日間投与したときに、ワルファリン単独投与時と比較して、ワルファリンの血液凝固作用（プロトロンビン時間、第 X、第 VII、第 II 因子の活性）に対して相加的な効果は認められなかった（表 2.7.2.2-35）。また、薬物動態相互作用は認められなかった。

2.7.2.3.4.3.2 アスピリンとの相互作用

参照項目：2.7.2.2.4.3.1

アスピリンは、心不全患者には一般的に低用量で投与される。ベルイシグアトによる sGC の刺激による血小板中の cGMP の増加は、アスピリンの血小板に対する抗凝集効果を増大させる。この潜在的な薬力学的相互作用について、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（試験 15838）で検証した。ベルイシグアトは、単独投与したときに出血時間又は血小板凝集能に影響を及ぼさず、アスピリンと併用投与したときにも出血時間又は血小板凝集能に相加的な影響を及ぼさなかった。血小板凝集能の結果は、使用したすべての試験法（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、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）を通して一貫していた。

全体として、ベルイシグアトと併用投与したときに、ワルファリン及びアスピリンの抗凝固作用及び抗血栓作用の増加は認められなかった。

したがって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）ではワルファリン及びアスピリンのいずれの投与も許容した。

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

2.7.2.3.4.4.1 有機硝酸塩との相互作用

参照項目：2.7.2.2.4.4.1
2.7.2.2.4.4.2
2.7.2.2.5.1
2.7.2.2.6.5
2.7.3.2.2.1.2
2.7.4.1.3.1.2
2.7.4.1.3
2.7.4.5.3.1

ベルイシグアトと、ニトログリセリンや一硝酸イソソルビドなどの有機硝酸塩によって体内に供与された NO は、sGC に作用してセカンドメッセンジャーcGMP を増加させる。ベルイシグアトと有機硝酸塩は体循環において同じ経路に作用することから、これらを併用投与した場合には血圧低下に関して相乗効果が起き、安全性及び忍容性への影響が予想される。この潜在的な薬力学的相互作用を動物試験、健康被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験及び冠動脈疾患患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験において評価した。

非臨床試験として、麻酔ラット及び意識下ビーグル犬を用いて、ベルイシグアトとの併用投与後の硝酸塩の血行動態への影響を検討した。両試験とも、血圧の相加的な低下はみられなかった。

臨床試験として、健康被験者を対象としたニトログリセリン（短時間作用型硝酸薬）との薬物相互作用試験（試験 17115）、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）、冠動脈疾患患者を対象とした一硝酸イソソルビド（長時間作用型硝酸薬）との薬物相互作用試験（試験 18582）の薬物相互作用試験 3 試験を実施した。

試験 17115 は健康被験者を対象としたニトログリセリン 0.2mg との相互作用試験であり、ニトログリセリンの血圧（低下）及び HR（上昇）に対する効果は、ベルイシグアトの併用による影響を受けないことが示された。

硝酸塩との相互作用試験の対象集団（安定冠動脈疾患患者）の選択は、冠動脈疾患患者と心不全患者の疾患の類似性に基づいて行った。両集団で同様の合併症として糖尿病、高血圧などを有しており、それにより同様の併用薬を使用しているからである。また、同じ用量を投与したときのベルイシグアトの曝露量は二つの集団で同程度であり、冠動脈疾患患者での曝露量は、心不全患者の曝露量の範囲に含まれている。更に、冠動脈疾患は心不全でよくみられる合併症であり、第Ⅲ相試験（試験 16493）では、患者の約 60%に冠動脈疾患の既往歴があった。急性狭心症の発作時の症状緩和には、硝酸薬、特に短時間作用型硝酸薬が推奨される[11)]。

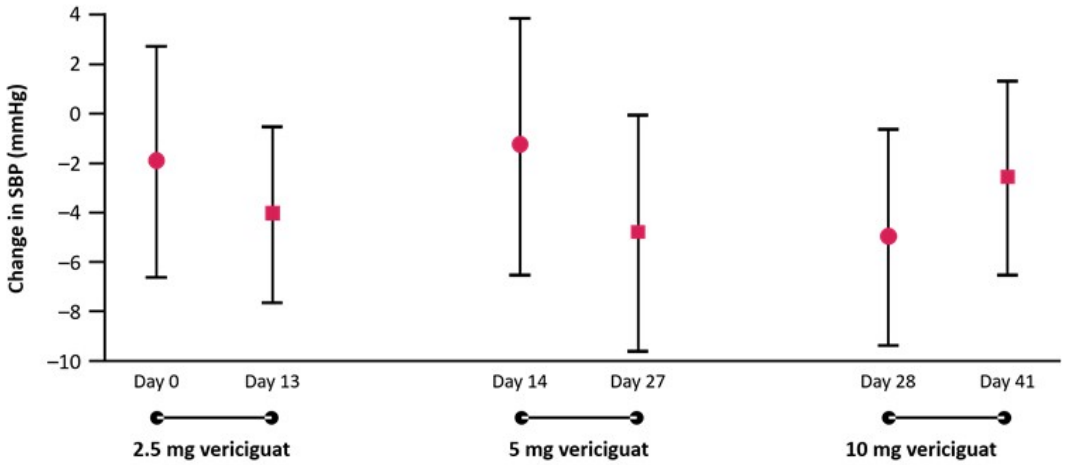
ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときとプラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの SBP の差及び両側 90%CI を図 2.7.2.3-21 に示す。

試験 17849 は冠動脈疾患患者を対象としたニトログリセリンとの相互作用試験であり、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態においてニトログリセリンス

プレー0.4mg を併用投与したが、ベルイシグアト群とプラセボ群の血行動態パラメータ（SBP、DBP 及び HR）に統計学的な差は認められず、併用投与時の忍容性は全般的に良好であった。

試験 18582 は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相互作用試験であり、ベルイシグアト（10mg まで漸増）の定常状態において一硝酸イソソルビド 60mg を併用投与したとき、ベースライン（平均値）及びプラセボで調整した SBP（平均値）は 1.4～5.1mmHg 低下、DBP（平均値）は 0.4～2.9mmHg 低下、HR は最大 2bpm 増加したが、これらの差は臨床的に重要とは考えられない。

図 2.7.2.3-21　ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときとプラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの SBP の差及び 90%CI



Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/10

試験 18582 でみられた薬力学的作用への影響は用量依存性を示さなかった。更に、一硝酸イソソルビド 60mg と 10mg までの用量範囲のベルイシグアトを併用投与した場合でも、SBP が 90mmHg を下回る症候性の血圧低下は認められなかった。この併用投与時の忍容性は概して良好であり、一硝酸イソソルビド併用に報告された有害事象の発現率はベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。

試験 16493 では短時間作用型硝酸薬の使用が許容されていた。長時間作用型硝酸薬や NO 供与体については併用は認められていなかったが、治験実施計画書からの逸脱として 3.2%の被験者からベルイシグアトとの併用が報告されている。硝酸薬とベルイシグアト又はプラセボとの併用を報告した被験者では、99.8%が併用に対する忍容性は良好であったと報告した。

全体として、ベルイシグアトと有機硝酸塩の併用投与による相加的な血圧の低下や HR の増加は認められず、試験 16493 の HErEF 患者における併用投与でも有害事象が増加する傾向はみられなかった。心不全患者においてベルイシグアトと長時間作用型硝酸薬の併用に関する使用例は限られている。

2.7.2.3.4.4.2　　シルデナフィルとの相互作用

参照項目：2.7.2.2.4.4.4

シルデナフィル等のホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬は、平滑筋弛緩の NO - sGC－cGMP シグナル伝達経路にも作用することから、ベルイシグアトとシルデナフィルの薬力学的相互作用

が血圧低下に及ぼす可能性について、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（試験 17743）で評価した。

試験 17743 では、定常状態のベルイシグアト 10mg 投与にシルデナフィル 25 及び 100mg を単回投与したところ、プラセボと比較して座位 SBP がそれぞれ 4.8 及び 5.4mmHg 低下し、これは統計学的に有意であった。シルデナフィル 50mg の投与では、同様の効果はみられなかった。座位 DBP 及び HR については、有意な変化は認められなかった（表 2.7.2.2-44）。

全体として、ベルイシグアトの反復投与とシルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回投与を併用したときでは、プラセボとシルデナフィルを併用投与したときと比較して、座位 SBP、DBP 及び平均動脈圧が最大 5.4mmHg 低下した。シルデナフィルの投与量に依存した傾向はみられなかった。併用投与の忍容性はおおむね良好であった。しかしながら、ベルイシグアトとシルデナフィルの併用投与は一過性の「神経系障害」、特に頭痛及び頭部不快感の発現割合が増加した。これらの重症度は主に軽度であり、同じ経路で作用する二つの薬物の併用によって平滑筋の弛緩と血管拡張が過度になった可能性が高いと考えられた。

この薬物相互作用試験は第Ⅲ相試験（試験 16493）と並行して実施され、試験 16493 開始時にこれらの成績は得られていなかったため、試験 16493 では、ベルイシグアトと PDE5 阻害薬の併用投与は禁止された。意図しない併用投与は非常にまれであった（ベルイシグアトと PDE5 阻害薬を投与された被験者は 2 例のみ）。

以上をまとめると、ベルイシグアトとシルデナフィルなどの PDE5 阻害薬との併用投与は、心不全患者では検討されていないため、症候性低血圧の危険性が増大する可能性があるため推奨されない。

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

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

参照項目：2.6.2.5.2
2.7.2.2.4.5.1
2.7.4.2.1.5.2.1
2.7.4.2.1.5.2.2

サクビトリル・バルサルタン合剤との併用は、心不全患者に対する標準治療であり、血圧降下作用を有する[6)]。動物実験において、サクビトリル及びバルサルタンの併用により、ベルイシグアト 0.1mg/kg では血圧と HR に相乗効果はみられず、0.3mg/kg では血圧（低下）及び HR（上昇）に相加効果がみられたが、相加効果を超えるものではなかった。

健康被験者に定常状態下で、サクビトリル・バルサルタン 97／103mg の投与 2 時間前にベルイシグアト 2.5mg を反復経口投与したとき、血行動態プロファイルにおいて座位血圧に相加効果はみられなかった。

第Ⅲ相試験（試験 16493）でベルイシグアト群とプラセボ群との間にみられた症候性低血圧及び失神の不均衡は、サクビトリル・バルサルタン併用群及び非併用群のいずれにおいても同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 12.2.3.1）。

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

参照項目：2.7.2.2.6.2
2.7.2.2.6.4
2.7.2.2.6.4.2
2.7.2.2.6.4.3

母集団薬物動態

第Ⅱ相試験（試験 15371）のデータを用いて予備的な母集団薬物動態モデルが構築された。このモデルを用いて試験 15371 の HFrEF 患者における曝露量を求め、曝露量と SBP 及び NT-proBNP との関係を評価した。

第Ⅲ相試験（試験 16493）終了後、試験 15371 及び試験 16493 のデータを併合した母集団薬物動態解析を実施した。得られた最終の母集団薬物動態モデルは、臨床用量での曝露量を算出するための血漿中濃度－時間プロファイルのシミュレーションに適していると考えられた。これにより得られたベルイシグアトの曝露量を用い、試験 16493 における有効性や安全性との関連性を検討した。

試験 16493 でみられた曝露量－応答関係を評価するため、薬物動態－安全性及び薬物動態－有効性解析を実施した。少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度が測定された被験者（無作為に割付けられたベルイシグアト群の 78%）を解析対象とした。プラセボ群についてはすべての被験者を解析対象とした。プラセボ群の血中濃度はすべて 0 とした。

母集団薬物動態－安全性

試験 15371 では、初回投与後のベルイシグアトの C_{max} と SBP の投与前後の変化量の間に相関関係がみられた。12 週間の試験期間中、目標用量 10mg の長期投与時には SBP の投与前後の変化量と C_{max} との間に相関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（解析 17401）。

試験 16493 では、高ベルイシグアト曝露量（C_{max}）と第 1 日の投与 2 時間後の SBP のベースラインからの低下量との間に、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、その後の SBP はベルイシグアトの C_{max} 又は AUC と相関しなかった。更に、症候性低血圧又は失神の発現率について、有意な曝露量－応答関係は観察されなかった。これらの解析は、試験 16493 における用法・用量が安全で忍容性が良好であったことを更に裏付けるものである。

母集団薬物動態－薬力学

試験 15371 では、ベルイシグアトの曝露量と疾患重症度の指標である NT-proBNP の変化量を関連付けるために、セミメカニスティックなターンオーバーモデルを構築した（解析 17401）。NT-proBNP のベースラインからの変化量に関する薬物動態－薬力学モデリングでは、ベルイシグアトの曝露量に依存した NT-proBNP の減少が示されたが、これはベースラインの NT-proBNP にも依存していた。

母集団薬物動態－有効性

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入院の初発までの期間に関する曝露量－応答関係を探索した。本試験のようなフレキシブルな用量漸増法を採用した試験は、有効性に関する曝露量－応答関係の評価が難しい典型とされる。第一の理由としては、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高いこと、第二の理由としては、用量漸増後についても、目標用量（すなわち、ベルイシグアト 10mg）に達し

ない又は維持されない被験者のサブセットにより、曝露量－応答解析は交絡を受けることである。これらの課題を考慮し 2 通りの解析を探索的に実施した。これらは曝露量の算出の際の一時的な減量及び休薬の考慮の方法が異なっていた（例えば、時間加重平均 AUC には一時的な投与中断及び減量が考慮され、定常状態 AUC では考慮されなかった）。これらの解析から、試験 16493 のベルイシグアト群においてはベルイシグアトの曝露量に関係なく有効性がみられたことから、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を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.6 用量、用量漸増法及び目標用量の設定根拠

参照項目：2.7.1.3.2
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.2.3
2.7.2.2.6.2
2.7.2.2.6.4
2.7.2.2.6.4.2
2.7.2.2.6.4.3
2.7.2.3.3
2.7.2.3.4
2.7.2.3.5
2.7.3.2.1.2
2.7.3.2.2.1.4
2.7.3.2.2.2.1
2.7.3.4

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相用量設定試験（試験 15371）成績に基づいて第Ⅲ相試験（試験 16493）の用法・用量である、開始用量 2.5mg から目標用量 10mg まで約 2 週間ごとに SBP に基づき用量を倍量ずつ漸増するという用量漸増法が選択された。第Ⅲ相試験 16493 において、心血管死及び心不全による初回入院までの時間の複合項目が有意に減少したことにより、この用法・用量の適切性が支持された。

開始用量：2.5mg

第Ⅱ相試験 15371 でベルイシグアト 2.5mg を開始用量とした被験者におけるベルイシグアトの忍容性は良好であった。初回投与後のベルイシグアトの C_{max} と SBP の低下量との間に関連性が認められたが、定常状態では C_{max} と SBP の変化量との間に関連性は認められず、経時的なベルイシグアトの血行動態への影響に対する適応が示唆された。

したがって、第Ⅲ相試験 16493 ではすべての被験者の開始用量をベルイシグアト 2.5mg とした。試験期間中に症候性低血圧又は失神がみられた被験者の割合はベルイシグアト群の方がプラセボ群よりわずかに高かった。曝露量－SBP 解析では、ベルイシグアトの C_{max} と 1 日目の投与 2 時間後の SBP のベースラインからの低下量の間に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、第 14 日の来院時及び残りの試験期間中のベルイシグアト曝露量とベースラインからの SBP の変化量との間に関連性は認められなかった。更に、投与開始 14 日間に 2.5mg を投与した被験者では、症候性低血圧又は失神について有意な曝露量－応答関係は認められなかった（2.7.2.2.6.4.1）。これらの結果を総合すると、2.5mg は心不全患者におけるベルイシグアトの開始用量として適切であると考えられた。

用量漸増法及び目標用量：10mg

健康被験者において、血漿中ベルイシグアト濃度と HR 及び血圧等の血行動態パラメータとの間に直接的な関係が認められた。ベルイシグアト投与開始 1 週間後の最終投与日にも HR 上昇がみられたことから、薬力学的な定常状態には達していないことが示唆された。したがって、約 14 日間の漸増間隔を第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）の用法・用量に含めた。

SBP に基づいた用量漸増法は、第Ⅱ相試験 15371 のデータを用いて最初に検討した。第Ⅱ相試験 15371 では、前述のように、定常状態における C_{max} と SBP の変化量との間に関連性は認められず、経時的なベルイシグアトの血行動態への影響に対する適応が示唆された。その後、第Ⅲ相試験 16493 においてこの用法・用量を検討した結果、同様の適応が認められた。前述したように、第Ⅲ相試験 16493 では第 1 日のベルイシグアトの C_{max} と投与 2 時間後の SBP のベースラインの低下量との間に、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 日の来院時及び残りの試験期間を通じて、ベルイシグアトの曝露量と SBP のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。更に、ベルイシグアトは症候性低血圧及び失神の観点から第Ⅲ相試験 16493 において良好な安全性プロファイルを示した。

第Ⅱ相試験 15371 では、10mg 投与により NT-proBNP の最大の減少が認められた。更に、第Ⅱ相試験 15371 では、被験者の 71.8%が SBP に基づいた用量漸増法により 10mg に到達した。したがって、第Ⅲ相試験 16493 の目標用量として 10mg を選択した。

第Ⅲ相試験 16493 では、10mg の目標用量まで漸増された被験者の割合は、ベルイシグアト群では 81.9%、プラセボ群では 84.1%（プラセボ群は見かけ上の増量）であり、各群で同程度であった。ベルイシグアト群の被験者では、心血管死又は心不全による入院期間の複合リスクが有意に低下した。曝露量－有効性解析の結果、第Ⅲ相試験 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を及ぼさないものと考えられた。これらの結果を総合すると、心不全患者に対して、開始用量 2.5mg から目標用量 10mg まで約 2 週間ごとに SBP に基づき用量を倍量ずつ漸増するという用法・用量が適切であることが示された。

推奨用量

本文書に示されたデータに基づき、提出された添付文書に以下のベルイシグアトの推奨用量が明記されている。

- ベルイシグアトの推奨開始用量は 1 日 1 回 2.5mg であり、食後に服用する。
- 約 2 週間おきにベルイシグアトを倍量ずつ投与し、患者の忍容性に応じて目標維持量である 1 日 1 回 10mg まで増量する。
- 内因性要因及び外因性要因のうち、ベルイシグアトの用量の調節を必要とするものがあると考えられるものはない。

これらの推奨用法・用量に関連するベネフィットとリスクについては 2.7.3.4 及び 2.5.6 にて追加の考察を提示する。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

参考文献一覧

1) Willmann S et al., Biosilico 2003 : 1(4):121-24

2) KINM 190166-ELB: Vericiguat: Determination of Ki Values of Atazanavir on 3-Glucuronidation of 17β-Estradiol via UGT1A1 and of Mefenamic Acid on Glucuronidation of Propofol via UGT1A9. 2019.

3) FDA, Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies ―Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions, CDER, Jan 2020

4) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37(27):2129-2200

5) Yancy CW et al., J Card Fail 2017:23(8):628-651

6) ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005

7) ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3), Dec 2015

8) ICH E14 Guidance for Industry: Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions and Answers (R3), Jun 2017

9) Diakidou A et al., Biopharm Drug Dispos 2009:30(6):318-325

10) Charman WN et al., J Pharm Sci 1997:86(3):269-282

11) Montalescot G et al., Eur Heart J 2013:34:2949-3003