2.7.6 個々の試験のまとめの目次

項題名

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験17114（報告書番号PH-39515）

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験15356（報告書番号PH-37306）

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験16440（報告書番号PH-37657）

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象とした食事の影響及び用量比例性試験：試験18580（報告書番号PH-39598）

2.7.6.5 【国外試験】健康被験者を対象とした小児用製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験18581（報告書番号PH-40087）

2.7.6.6 【国外試験】健康被験者を対象とした単回投与試験：試験15355（報告書番号PH-37029）

2.7.6.7 【国外試験】健康被験者を対象とした反復投与試験：試験15357（報告書番号PH-37952）

2.7.6.8 【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回用量漸増試験：試験15837（報告書番号PH-37362）

2.7.6.9 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験：試験15836（報告書番号PH-37442）

2.7.6.10 【国外試験】健康被験者を対象としたマスバランス試験：試験15817（報告書番号PH-38476）

2.7.6.11 【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験：試験16964（報告書番号PH-40150）

2.7.6.12 【国外試験】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（報告書番号PH-37944）

2.7.6.13 【国外試験】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（報告書番号PH-38785）

2.7.6.14 【国外試験】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（報告書番号PH-38645）

2.7.6.15 【国外試験】健康被験者を対象としたオメプラゾール及び制酸剤〔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 懸濁液〕との薬物相互作用試験：試験15811（報告書番号PH-37185）

2.7.6.16 【国外試験】健康被験者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験：試験15812（報告書番号PH-37817）

2.7.6.17 【国外試験】健康被験者を対象としたアスピリンとの薬物相互作用試験：試験15838（報告書番号PH-38592）

2.7.6.18 【国外試験】健康被験者を対象としたニトログリセリンとの併用試験：試験17115（報告書番号PH-38794）

2.7.6.19 【国外試験】健康被験者を対象としたメフェナム酸との薬物相互作用試験：試験17116（報告書番号PH-38616）

2.7.6.20 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験：試験15815（報告書番号PH-38702）

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

項題名

2.7.6.21 【国外試験】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（報告書番号PH-39361）

2.7.6.22 【国外試験】健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験：試験15841（報告書番号PH-39190）

2.7.6.23 【国外試験】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（報告書番号PH-39300）

2.7.6.24 【国外試験】健康被験者を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用試験：試験17743（報告書番号PH-39419）

2.7.6.25 【国外試験】健康被験者を対象としたsacubitril・バルサルタンとの薬物相互作用試験：試験17745（報告書番号PH-39559）

2.7.6.26 【国外試験】健康被験者を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験：試験17746（報告書番号PH-39917）

2.7.6.27 【国外試験】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（報告書番号PH-40368）

2.7.6.28 【国外試験】安定冠動脈疾患患者を対象としたQT/QTc 評価試験：試験18979 （報告書番号PH-41049）

2.7.6.29 【国際共同試験】増悪が認められた左室駆出率が保持された心不全患者を対象とした第Ⅱb 相試験：試験15829（報告書番号PH-38449）

2.7.6.30 【国際共同試験】増悪が認められた左室駆出率が低下した心不全患者を対象とした第Ⅱb 相試験：試験15371（報告書番号PH-38448）

2.7.6.31 【国際共同試験】左室駆出率が低下した心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験16493（報告書番号PH-41322）

2.7.6.32 【国際共同試験】左室駆出率が保持された心不全患者を対象とした第Ⅱb 相試験：試験19334（報告書番号PH-40453）

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験17114（報告書番号 PH-39515）

参照項目：5.3.1.1.1 PH-39515

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 10mg を即放錠として高脂肪高カロリー食後経口投与時と、マイクロドーズ（20μg）の［^{14}C］ベルイシグアトの静脈内投与時の比較により絶対的バイオアベイラビリティを評価する単施設、非盲検、非対照試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（オランダ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

ベルイシグアト 10mg（即放錠）の経口投与4時間後にマイクロドーズ（20μg）の［^{14}C］ベルイシグアトを30分間かけて静脈内投与したときと、ベルイシグアト 10mg を高脂肪高カロリー食後に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの比較検討

副次目的

ベルイシグアト及びその主代謝物 M-1 の薬物動態並びにベルイシグアトの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、非対照試験であった。

すべての被験者は以下の方法で治験薬の投与を受けた。

- 投与方法 A：高脂肪高カロリーの朝食後にベルイシグアト 10mg を即放錠として単回経口投与
- 投与方法 B：即放錠の経口投与4時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を30分間静脈内投与

本試験は、スクリーニング来院及び入院期間〔投与日の前日（第－1日）から第8日の朝まで。投与日は第0日〕で構成された。評価終了後に健康状態に問題がないことを確認し、被験者を退院させた。

各被験者の試験期間は、同意書の署名から退院までの約4週間であった。各被験者は、退院日に実施した最終検査で試験を終了した。

試験スケジュールは 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 7-4 及び 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.1.1 PH-39515/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 5mg

［^{14}C］ベルイシグアト 1μg/mL

用法・用量

食後にベルイシグアト 10mg を経口投与し、その4時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を静脈内投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.0～30.0kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.1.1 PH-39515/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

- ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアトの AUC/D、C_{max}/D

副次パラメータ

- 経口投与：ベルイシグアトの AUC、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、V_z/F、CL/F、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R
- 静脈内投与：［^{14}C］ベルイシグアトの AUC、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{iv}（静脈内投与後の MRT）、V_z、V_{ss}、CL、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R
- 経口投与：M-1 の AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC/D、AUC(0-t_{last})/D、C_{max}/D、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R

その他のパラメータ

- すべての分析物における%AUC(t_{last}-∞)及び points terminal、経口投与における $A_{E,ur}$(t_1-t_2)及び$\%A_{E,ur}$(t_1-t_2)、尿中に排泄された放射能量の割合（%）

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、心電図（ECG）、バイタルサイン及び併用薬

被験者数：

目標被験者数

10 例

設定根拠

本試験では、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。薬物動態の評価可能な被験者を 8 例以上確保するため 10 例の被験者を組入れた。本被験者数で、ベルイシグアト単回投与後の絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を評価可能と判断した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：試験を完了し、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアトの AUC/D の「10mg 経口投与／20μg 静脈内投与」の比をベルイシグアトの絶対的バイオアベイラビリティ（F）とした。ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアトの AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて分散分析（ANOVA）を実施した。この ANOVA の結果を、個体内標準偏差（SD）を用いて逆対数変換することで、「10mg 経口投与／20μg 静脈内投与」の比（F）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた 27 例の健康男性被験者のうち、10 例が計画どおりに治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.1/3、14.1/6）。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 10 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.1/2）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter	Total N=10 (100%)
Sex	
Male	10 (100.0%)
Race	
White	10 (100.0%)
Age (Years)	
Mean	28.1
SD	11.0
Range	19 - 50
Screening Weight (kg)	
Mean	77.7
SD	9.6
Range	58.3 - 90.1
Screening Height (cm)	
Mean	181
SD	7.9
Range	168 - 198
Screening BMI (kg/m²)	
Mean	23.7
SD	3.1
Range	18.4 - 28.6

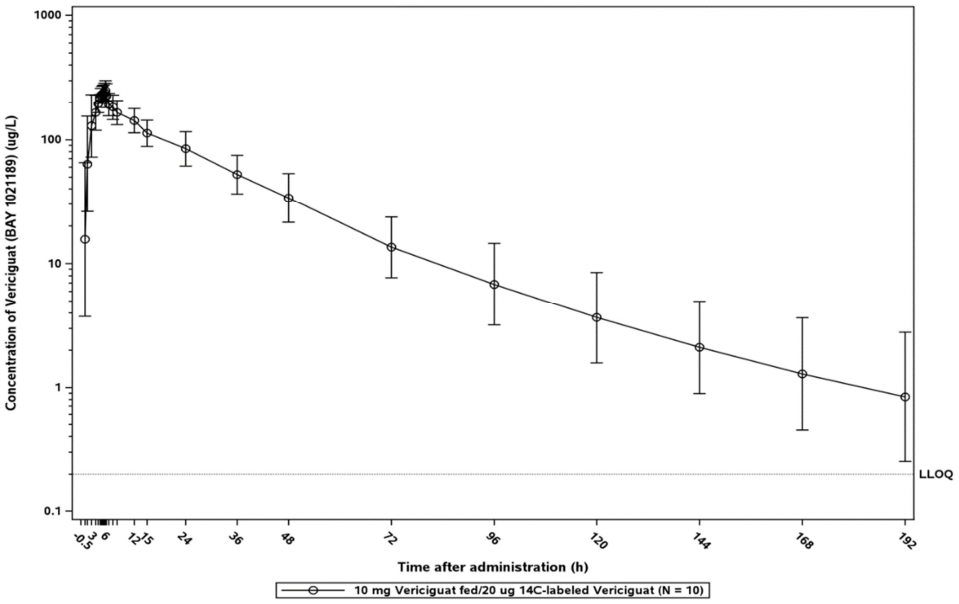
Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.1/7

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.1.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.1.2.2.1.1 ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアト

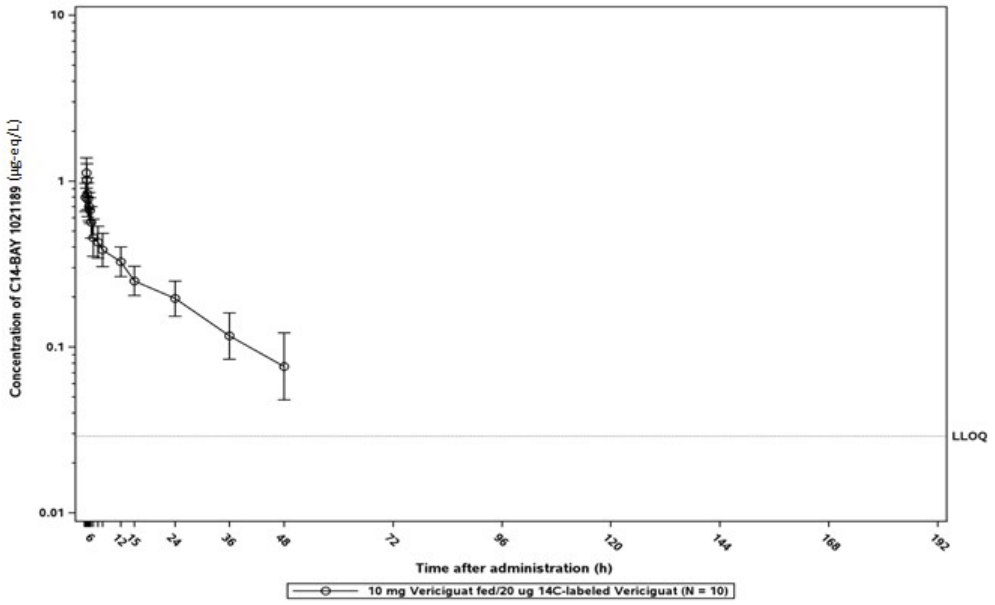
ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの血漿中ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.1-1 及び図 2.7.6.1-2 に示す。



BAY 1021189: vericiguat
LLOQ=0.2μg/L

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-1 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与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）（片対数目盛）（PKS）



BAY 1021189: vericiguat
LLOQ=0.029μg-eq/L

Source: 5.3.3.1.1 PH-39515/Figure 14.4/2

図 2.7.6.1-2 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの血漿中［^{14}C］ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（片対数目盛）（PKS）

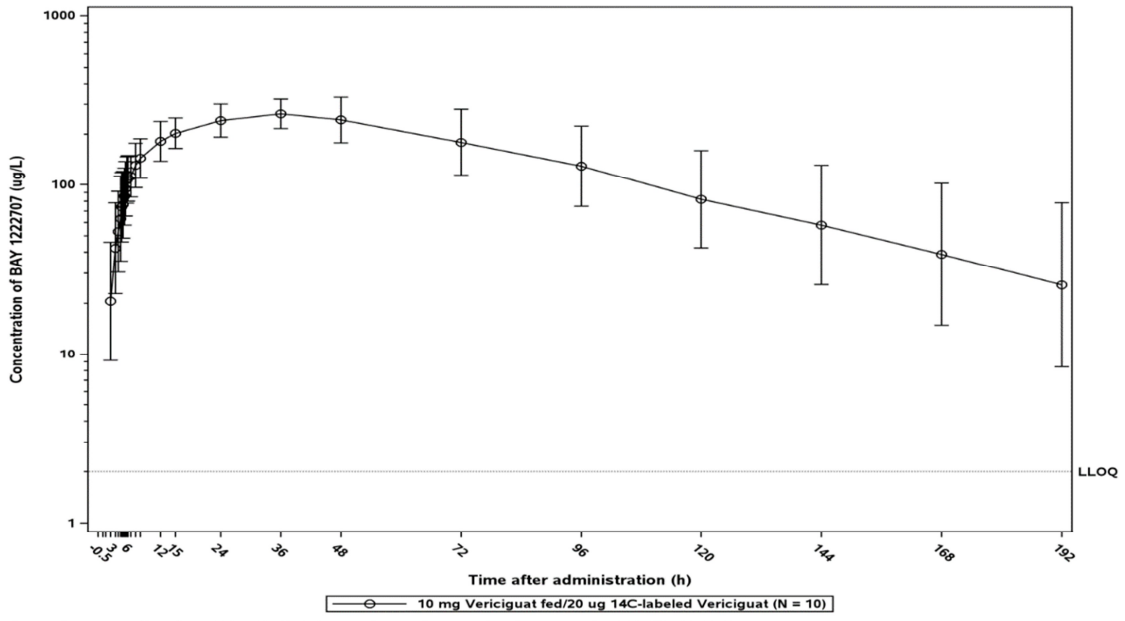
ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときでは、ベルイシグアトの t_{max}（中央値）は経口投与 4.85 時間後（範囲：2.00～5.25 時間）であった。ピークに到達後、血漿中濃度は多指数関数的に低下した。最終検体採取時点（治験薬投与 8 日後）まで血漿中ベルイシグアト濃度が定量下限（LLOQ）の 0.2μg/L 超である被験者は 9／10 例であった（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/1）。

血漿中［^{14}C］ベルイシグアト濃度は静脈内投与終了時（中央値：静脈内投与開始 0.45 時間後）にピークに到達した。血漿中［^{14}C］ベルイシグアト濃度は二相性で指数関数的に低下した。多相性の低下が認められなかった理由としては、血漿中ベルイシグアト濃度が速やかに LLOQ 未満に低下したためと考えられる。血漿中［^{14}C］ベルイシグアト濃度は治験薬投与 3 日後に被験者の半数で LLOQ を下回った（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/2）。

2.7.6.1.2.2.1.2 M-1

ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

M-1 の t_{max}（中央値）は 36.0 時間（範囲：24.0～72.0 時間）であった。血漿中濃度は単相性で低下し、最終検体採取時点（治験薬投与 8 日後）でも血漿中 M-1 濃度は LLOQ（2μg/L）を超えていた（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/3）。



BAY 1021189: vericiguat
LLOQ=2.00μg/L

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Figure 14.4/3

図 2.7.6.1-3 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（片対数目盛）（PKS）

2.7.6.1.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.1.2.2.2.1 血漿中ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアト

ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときのベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-2 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝10）

Parameter	Unit	Geometric Mean / CV%	Range
AUC	μg·h/L	5750 / 33.1	(4030-11900)
AUC/D	h/L	0.575 / 33.1	(0.403-1.19)
AUC_{norm}	kg·h/L	44.3 / 35.1	(30.4-96.1)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	5660 / 31.7	(4020-11400)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	0.566 / 31.7	(0.402-1.14)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	43.7 / 34.1	(30.3-92.4)
C_{max}	μg/L	255 / 17.4	(196-337)
C_{max}/D	1/L	0.0255 / 17.4	(0.0196-0.0337)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.97 / 20.4	(1.52-2.72)
t_{max}[a]	h	4.85	(2.00-5.25)
$t_{1/2}$	h	37.6 / 41.6	(20.2-80.3)
CL/F	L/h	1.74 / 33.1	(0.840-2.48)
MRT	h	32.4 / 29.1	(23.8-52.3)
V_z/F	L	94.4 / 30.0	(62.1-163)

a: Median (range)

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/10

表 2.7.6.1-3 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの［^{14}C］ベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝10）

Parameter	Unit	Geometric Mean / CV%	Range
AUC	μg-eq·h/L	12.0 / 35.4	(8.03-24.6)
AUC/D	h/L	0.618 / 35.8	(0.413-1.29)
AUC_{norm}	kg·h/L	47.7 / 36.2	(31.3-104)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg-eq·h/L	10.5 / 35.6	(7.14-21.5)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	0.541 / 36.0	(0.367-1.13)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	41.7 / 36.3	(27.5-90.9)
C_{max}	μg-eq/L	1.16 / 22.0	(0.829-1.62)
C_{max}/D	1/L	0.0599 / 22.3	(0.0426-0.0847)
$C_{max,norm}$	kg/L	4.62 / 20.6	(3.40-6.84)
t_{max}[a]	h	0.450	(0.450-0.583)
$t_{1/2}$	h	21.2 / 44.5	(14.2-48.8)
CL	L/h	1.62 / 35.8	(0.774-2.42)
MRT_{iv}	h	27.0 / 34.2	(19.6-51.7)
V_{ss}	L	43.7 / 8.23	(39.8-50.7)
V_z	L	49.4 / 15.3	(42.3-71.5)

a: Median (range)

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/11

ベルイシグアト及び［^{14}C］ベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータの個体間変動は、低度から中等度であった〔AUC（幾何変動係数（CV%）：33.1%及び 35.4%、C_{max}（幾何 CV%）：17.4%及び 22.0%〕。AUC/D（幾何平均値）は経口投与及び静脈内投与で同程度であり（それぞれ 0.575 及び 0.618h/L）、高い経口バイオアベイラビリティが示唆された。静脈内投与したときの $t_{1/2}$は 21.2 時間で、経口投与時の 37.6 時間と比較して短かった（いずれも幾何平均値）。これは静脈内投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度が低く、LLOQ を超えている時間が短かったためと考えられる。

2.7.6.1.2.2.2.2 血漿中 M-1

ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの M-1 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示す。

AUC 及び C_{max}の個体間変動は低度から中等度であった〔AUC（幾何 CV%）：47.0%、C_{max}（幾何 CV%）：22.5%〕。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 43.7 時間であった。

表 2.7.6.1-4 ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与 4 時間後に［^{14}C］ベルイシグアト 20μg を 30 分間静脈内投与したときの M-1 の血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝10）

Parameter	Unit	Geometric Mean / CV%	Range
AUC	μg·h/L	27700 / 47.0	(12300-54200)
AUC/D	h/L	1.96 / 47.0	(0.869-3.84)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	25300 / 39.8	(12200-42700)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	1.79 / 39.8	(0.864-3.02)
C_{max}	μg/L	272 / 22.5	(189-362)
C_{max}/D	1/L	0.0192 / 22.5	(0.0134-0.0256)
t_{max}[a]	h	36.0	(24.0-72.0)
$t_{1/2}$	h	43.7 / 34.9	(23.4-72.1)
CL/F	L/h	0.510 / 47.0	(0.261-1.15)
V_z/F	L	32.1 / 18.9	(24.1-41.6)

a: Median (range)

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/12

2.7.6.1.2.2.2.3 尿中データ

ベルイシグアト、［^{14}C］ベルイシグアト及び M-1 の累積尿中排泄量及び CL_Rを表 2.7.6.1-5 に示す。

表 2.7.6.1-5 ベルイシグアト、［^{14}C］ベルイシグアト及び M-1 の累積尿中排泄量及び CL_R〔算術平均値／算術 CV%（範囲）〕（PKS、N＝10）

Parameter	Unit	Vericiguat	^{14}C-labeled vericiguat	M-1
$A_{E,ur}$(0-192)	%	7.59/19.6	8.25/19.7	35.7/13.1
		(5.68-10.6)	(6.33-11.4)	(29.4-43.0)
$A_{E,ur}$(0-192)	mg	0.759/19.6	0.00160/19.2	5.05/13.1
		(0.568-1.06)	(0.00123-0.00218)	(4.15-6.08)
CL_R[a]	L/h	0.132/21.7	0.132/22.5	0.198/35.8
		(0.0929-0.192)	(0.0926-0.197)	(0.129-0.418)

a: given are geometric mean/geometric CV%

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/13～15, 14.4/25～27

投与経路に関係なく、投与量の約 8%が未変化体として尿中に排泄された。一方で、M-1 の尿中排泄率は投与量の約 36%であった。投与量の大部分が初回投与 48 時間後以内に排泄された（5.3.1.1.1 PH-39515/Figure 14.4/14、14.4/16）。経口及び静脈内投与したときのベルイシグアト及び M-1 の CL_R（幾何平均値）は低かった（それぞれ 0.132 及び 0.198L/h）。

2.7.6.1.2.2.3 統計学的評価

ANOVA モデルで算出した AUC/D 及び C_{max}/D の比（10mg 経口投与／20μg 静脈内投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.1-6 に示す。

ベルイシグアト 10mg の食後単回経口投与及び［^{14}C］ベルイシグアト 20μg の 30 分間静脈内投与の比較に基づき、経口バイオアベイラビリティは 93.0%と算出された。両投与方法の AUC/D の比の両側 90%CI は生物学的同等性の許容範囲（0.80～1.25）に含まれた。

C_{max}/D の比の点推定値（経口投与／静脈内投与）では、経口投与したときの C_{max}/D は、静脈内投与したときの C_{max}/D の 42.6%であった。

表 2.7.6.1-6 AUC/D 及び C_{max}/D の比（10mg 経口投与／20μg 静脈内投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS、N＝10）

Parameter	Geom. CV (%)	Estimated Ratio	90% Confidence Interval	95% Prediction Interval
AUC/D	4.23	0.9303	[0.8986 ; 0.9631]	[0.8073 ; 1.0720]
C_{max}/D	10.17	0.4261	[0.3921 ; 0.4631]	[0.3032 ; 0.5988]

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.4/16, 14.4/17

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.1-7 に示す。

8／10 例（80.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。2／10 例（20.0%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が発現し、5／10 例（50.0%）に試験手技と関連のある有害事象が発現した（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/3）。最も発現割合が高かった TEAE は、浮動性めまい、頭痛及びカテーテル留置部位関連反応であった〔各 2／10 例（20.0%）〕。その他すべての有害事象は各 1／10 例（10.0%）のみに報告された。

ベルイシグアトと関連のある TEAE は、頭痛が 2／10 例（20.0%）、浮動性めまい及び咳嗽が各 1／10 例（10.0%）であった（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/7）。治験責任（分担）医師により［^{14}C］ベルイシグアトと関連があると判断された TEAE はなく（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/4、14.3.1/8）、500 倍高用量である未標識ベルイシグアトとの関連性がより可能性が高かった。

すべての TEAE は軽度であり、試験終了までに完全に回復した（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/6）。

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.2/1～3）。

表 2.7.6.1-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class (SOC) PT (MedDRA version 19.0)／器官別大分類 基本語	10 mg vericiguat fed alone N=10 (100%)	10 mg vericiguat fed / 20 µg ^{14}C-labeled vericiguat N=10 (100%)	Total N=10 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	2 (20.0%)	8 (80.0%)	8 (80.0%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	4 (40.0%)	4 (40.0%)
Abdominal discomfort／腹部不快感	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Defaecation urgency／便意切迫	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Flatulence／鼓腸	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Nausea／悪心	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Sensitivity of teeth／歯の知覚過敏	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (30.0%)	3 (30.0%)
Catheter site related reaction／カテーテル留置部位関連反応	0	2 (20.0%)	2 (20.0%)
Vessel puncture site haematoma／血管穿刺部位血腫	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Vessel puncture site reaction／血管穿刺部位反応	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Subcutaneous haematoma／皮下血腫	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	2 (20.0%)	2 (20.0%)
Flank pain／側腹部痛	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Muscle spasms／筋痙縮	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Nervous system disorders／神経系障害	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)
Headache／頭痛	2 (20.0%)	0	2 (20.0%)
Sciatica／坐骨神経痛	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (20.0%)	2 (20.0%)
Cough／咳嗽	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Epistaxis／鼻出血	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Generalised erythema／全身紅斑	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)

The column 10 mg vericiguat fed alone counts subjects with AEs starting within the 4 hours after administration of vericiguat 10 mg and prior to administration of 20 µg ^{14}C-labeled vericiguat.

The column `Total` counts the subjects with at least one AE over the total treatment period. As subjects may have had TEAEs in both periods, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/5

5／10 例（50.0%）に試験手技と関連のある TEAE が発現し、その内訳は血管穿刺部位血腫及び反応、カテーテル留置部位反応、鼓腸、悪心並びに浮動性めまいであった（5.3.1.1.1 PH-39515/Table 14.3.1/4）。

ベルイシグアト投与後に臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- ベルイシグアト 10mg 食後経口投与と［^{14}C］ベルイシグアト 20μg の 30 分間静脈内投与の比較に基づき、経口バイオアベイラビリティは 93.0%と算出された。
- 本試験の投与量でのベルイシグアトの投与は安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験 15356（報告書番号 PH-37306）

参照項目：5.3.1.2.1 PH-37306

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト即放錠 1.25 及び 5mg 又はベルイシグアト経口液剤 5mg を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と、ベルイシグアト即放錠 5mg を単回経口投与したときの高脂肪高カロリー食の影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ベルイシグアト即放錠 1.25 及び 5mg を単回経口投与したときとベルイシグアト経口液剤 5mg を単回経口投与したときの薬物動態の比較検討
- ベルイシグアト即放錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪高カロリー食）の影響の検討

副次目的

- ベルイシグアトの安全性、忍容性及び薬力学の検討

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験であった。16 例を Williams design により以下の 4 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割付けた。

A － B － D － C (N＝4)

B － C － A － D (N＝4)

C － D － B － A (N＝4)

D － A － C － B (N＝4)

投与方法 A：空腹時にベルイシグアト即放錠 1.25mg を単回経口投与

投与方法 B：空腹時にベルイシグアト即放錠 5mg を単回経口投与

投与方法 C：空腹時にベルイシグアト経口液剤 5mg を単回経口投与

投与方法 D：高脂肪高カロリー食後にベルイシグアト即放錠 5mg を単回経口投与

本試験は、それぞれの薬物動態プロファイル評価日を含む 4 期からなり、被験者は治験薬投与前夜から投与 72 時間後まで入院し検査・観察を行った。健康状態に問題がないことを確認し、投与 72 時間後に被験者を退院させた。次の治験薬投与まで 5 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 7-6 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.2.1 PH-37306/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 1.25 及び 5mg

対照薬：

ベルイシグアト経口液剤 5mg

用法・用量

投与方法 A、B 及び C：空腹時にベルイシグアト即放錠 1.25 又は 5mg、若しくはベルイシグアト経口液剤 5mg を経口投与

投与方法 D：高脂肪高カロリー食後にベルイシグアト即放錠 5mg を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.1 PH-37306/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中濃度－時間データに基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：AUC/D、AUC、C_{max}/D、C_{max}

副次パラメータ：AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、MRT

その他のパラメータ：AUC(t_{last}-∞)、points terminal、%AUC(t_{last}-∞)

薬力学の評価項目：

血圧、心拍数（1 分間）、インピーダンスカルジオグラフィーパラメータ（一回拍出量、心拍出量、心拍数及び心係数）及び血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）

安全性の評価項目：

有害事象、血圧、心拍数、心電図（ECG）パラメータ及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

16 例（4 つの投与順序：各 4 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験（脱落率 15%～20%）を基に 16 例は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数と判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、少なくとも 2 つの投与方法で評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

ベルイシグアトの薬物動態パラメータ AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて、順序、被験者（順序）、期及び投与方法を効果とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内標準偏差（SD）を用いて逆対数変換することで AUC 及び C_{max} の比〔即放錠

5mg（空腹時）／経口液剤 5mg（空腹時）、即放錠 5mg（食後）／即放錠 5mg（空腹時）〕及び AUC、ACU/D、C_{max} 及び C_{max}/D の比〔即放錠 1.25mg（空腹時）／経口液剤 5mg（空腹時）及び即放錠 5mg（空腹時）／即放錠 1.25mg（空腹時）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学の解析

薬力学データを要約表並びに平均値及び個別値を図示して解析した。投与方法による影響を検討するため、これらの薬力学パラメータを共分散分析（ANCOVA）により探索的に解析した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始後から最終投与 365 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 16 例を試験に組入れ、4 つの投与順序に無作為に割付けた。治験実施計画書に従って 15 例が試験を完了した。1 例は、ベルイシグアト即放錠 5mg を食後、ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時及びベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に投与され、第 3 期まで終了したが、医師の判断により第 4 期の開始前に試験を中止した（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.1/1、14.1/3～7）。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 16 例全例を SAF とした。試験を完了した 15 例を PDS 及び PKS とした。

試験を中止した 1 例の第 4 期の治験薬投与未実施が治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.1/8、14.1/9）。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性

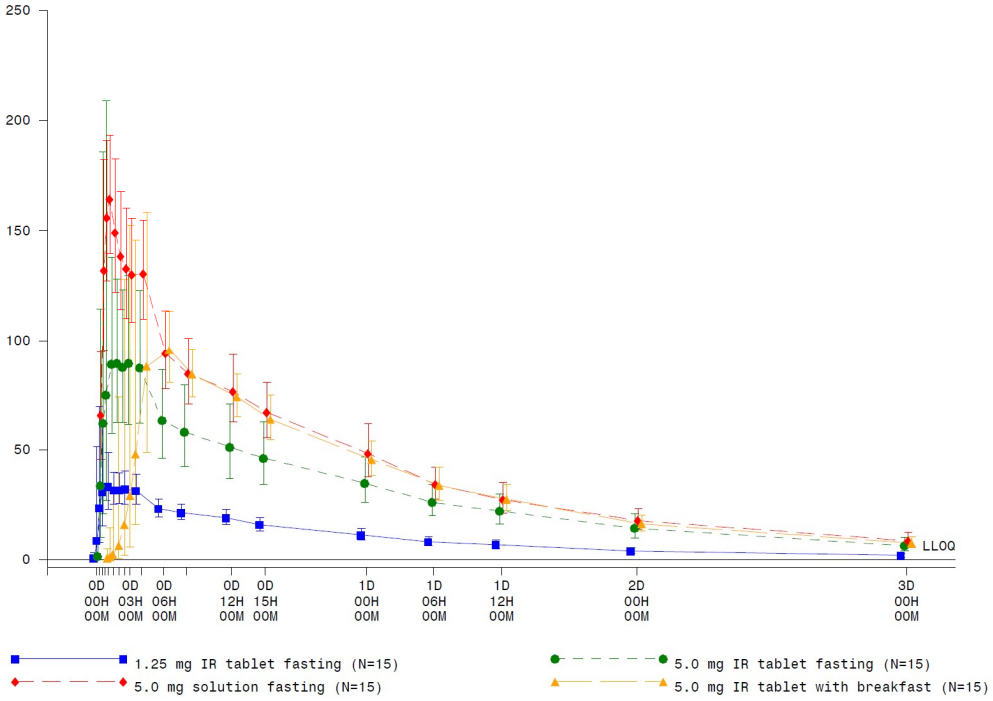
		Valid for PD and PK N=15 (100%)	Valid for safety N=16 (100%)
Age (years)	Arithmetic mean	38.5	38.5
	Range	24 - 45	24 - 45
Race	White	15 (100%)	16 (100%)
Sex	Male	15 (100%)	16 (100%)
Weight (kg)	Arithmetic mean	83.7	82.6
	SD	12.6	12.8
Height (cm)	Arithmetic mean	182.9	182.9
	SD	6.3	6.1
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	24.9	24.6
	SD	2.9	3.1

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.1/10, 14.1/11

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時、即放錠 5mg を空腹時及び食後並びに経口液剤 5mg 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 2.7.6.2-1 に示す。



Lower limit of quantification (LLOQ) = 0.2µg/L, IR: immediate release

NOTE: Smallest number displayed in plots.

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Figure 14.4/1

図 2.7.6.2-1 ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時、即放錠 5mg を空腹時及び食後並びに経口液剤 5mg 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）

2.7.6.2.2.2.2 薬物動態パラメータ

各投与方法でベルイシグアトを単回経口投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。

ベルイシグアトを空腹時に単回投与したとき、ベルイシグアトは速やかに吸収され、いずれの投与方法でも t_{max}（中央値）は 1.00～1.50 時間であった。ベルイシグアト即放錠 1.25mg 及びベルイシグアト経口液剤 5mg と比較してベルイシグアト即放錠 5mg の C_{max}/D は低かった。即放錠 5mg を空腹時に単回投与したときの AUC/D は即放錠 1.25mg と比較して 23.6%、AUC は経口液剤 5mg と比較して 29.4%低く、$t_{1/2}$（約 20 時間）は同程度であった。

表 2.7.6.2-2 各投与方法でベルイシグアトを単回経口投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25 mg tablet fasted (N=15)	5 mg tablet fasted (N=15)	5 mg solution fasted (N=15)	5 mg tablet fed (N=15)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.733-4.00)	1.50 (0.733-4.03)	1.00 (0.500-1.50)	4.00 (0.733-15.0)
AUC	µg·h/L	754/21.7 (542-1150)	2300/33.0 (1380-4490)	3260/21.9 (2330-4990)	2730/14.6 (2200-3470)
AUC_{norm}	kg·h/L	49.9/14.2 (37.5-64.6)	38.1/30.3 (20.4-56.6)	53.9/13.3 (42.5-69.8)	45.2/11.8 (36.8-55.6)
AUC/D	h/L	0.603/21.7 (0.434-0.918)	0.460/33.0 (0.275-0.898)	0.651/21.9 (0.467-0.997)	0.547/14.6 (0.439-0.694)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	703/20.0 (525-1040)	2100/31.3 (1290-4030)	2980/19.7 (2200-4200)	2530/13.0 (2070-3050)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	46.5/12.8 (35.3-59.4)	34.7/29.0 (19.4-50.8)	49.3/11.8 (40.1-63.9)	41.8/11.6 (32.9-50.2)
C_{max}	µg/L	41.0/29.7 (25.9-66.0)	106/44.9 (58.6-258)	176/17.5 (139-260)	115/16.9 (78.2-160)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.72/25.0 (1.88-4.34)	1.76/40.7 (0.994-3.26)	2.91/13.0 (2.31-3.69)	1.91/18.8 (1.36-2.33)
C_{max}/D	1/L	0.0328/29.7 (0.0207-0.0528)	0.0213/44.9 (0.0117-0.0517)	0.0351/17.5 (0.0279-0.0519)	0.0231/16.9 (0.0156-0.0319)
$t_{1/2}$	h	18.8/12.4 (14.4-22.9)	20.4/22.7 (14.5-33.5)	21.4/19.6 (15.9-32.5)	18.9/17.2 (14.1-22.9)
MRT	h	25.6/13.0 (19.0-30.7)	28.8/16.9 (21.0-40.2)	27.3/14.8 (22.6-37.1)	28.4/11.5 (24.3-35.7)
V_Z/F	L	44.9/13.3 (35.4-53.3)	64.1/29.7 (36.1-99.1)	47.5/19.9 (29.7-65.0)	49.8/16.2 (36.6-73.0)
CL/F	L/h	1.66/21.7 (1.09-2.31)	2.17/33.0 (1.11-3.63)	1.54/21.9 (1.00-2.14)	1.83/14.6 (1.44-2.28)

a: Median (range)

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.4/2～14.4/4

2.7.6.2.2.2.3 統計学的評価

ANOVA より得られたベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.2-3 に示す。

即放錠と経口液剤の比較

ベルイシグアト 5mg の用量では、経口液剤と比較して即放錠の AUC は 29.4%、C_{max}は 40.1%減少した。一方で、用量で除した曝露量（AUC/D 及び C_{max}/D）を用いた比較では、即放錠 1.25mg は経口液剤 5mg と同程度であった。AUC/D の比（錠剤／経口液剤）の両側 90%CI は 83.9%～102%であった。C_{max}/D の比（錠剤／経口液剤）の両側 90%CI は 78.5%～110%であり、同程度であった。

即放錠 1.25mg と即放錠 5mg の比較

ベルイシグアト即放錠 1.25mg と比較して、ベルイシグアト即放錠 5mg の AUC/D は 23.6%及び C_{max}/D は 35.4%減少した。

食事の影響

ベルイシグアト即放錠 5mg を単回経口投与したとき、食事の影響がわずかに認められた。高脂肪高カロリー食後にベルイシグアトを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の t_{max}（中央値：1.50 時間）と比較して吸収の遅延がみられた（表 2.7.6.2-2）。食後に投与したときの AUC 及び C_{max} は空腹時に投与したときよりもわずかに（18.8%及び 9.23%）高かった。これらの比（食後／空腹時）の両側 90%CI の上限は約 130%であった。

表 2.7.6.2-3 ベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV%	Estimated Ratio (%)	90% CI (%)
5 mg tablet fasted (B) /	AUC	μg·h/L	15	16	70.56	[64.09 ; 77.68]
5 mg solution fasted (C)	C_{max}	μg/L	15	28	59.94	[50.69 ; 70.88]
5 mg tablet fed (D) /	AUC	μg·h/L	15	16	118.76	[107.87 ; 130.74]
5 mg tablet fasted (B)	C_{max}	μg/L	15	28	109.23	[92.38 ; 129.15]
1.25 mg tablet fasted (A) /	AUC	μg·h/L	15	16	23.09	[20.98 ; 25.42]
5 mg solution fasted (C)	C_{max}	μg/L	15	28	23.21	[19.63 ; 27.45]
	AUC/D	h/L	15	16	92.38	[83.91 ; 101.70]
	C_{max}/D	1/L	15	28	92.85	[78.53 ; 109.79]
5 mg tablet fasted (B) /	AUC	μg·h/L	15	16	305.54	[277.53 ; 336.37]
1.25 mg tablet fasted (A)	C_{max}	μg/L	15	28	258.22	[218.38 ; 305.33]
	AUC/D	h/L	15	16	76.38	[69.38 ; 84.09]
	C_{max}/D	1/L	15	28	64.56	[54.60 ; 76.33]

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

2.7.6.2.2.3 薬力学の結果

バイタルサイン

バイタルサイン（血圧及び心拍数）のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響について ANCOVA 結果を表 2.7.6.2-4 に示す。

ベルイシグアトの投与方法で比較した ANCOVA により、すべてのバイタルサインパラメータに投与方法間で差異がみられた。血圧の解析では期の間でも差異がみられた（5.3.1.2.1 PH-37306/Listing 16.2.8.2/1）。

ベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したとき、収縮期血圧（－2.7mmHg）及び拡張期血圧（－2.6mmHg）並びに平均血圧（－2.7mmHg）の点推定値にわずかな低下がみられた。ベルイシグアト即放錠 5mg を食後に単回投与したとき、心拍数の増加（5.5bpm）を伴う拡張期血圧（－5.2mmHg）及び平均血圧（－4.0mmHg）への影響がみられた。

表 2.7.6.2-4 バイタルサイン（血圧及び心拍数）のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響について ANCOVA の結果（点推定値及び 95%CI）（PDS、N＝15）

Parameter (Unit)	*P* value of F Statistic of factor treatment	Treatment	Estimate	95% confidence limits Lower	Upper	*P* value of T statistic
Systolic blood pressure (mmHg)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	0.60	-1.94	3.13	0.6379
		5 mg tablet fasted	-0.79	-3.31	1.74	0.5331
		5 mg solution fasted	-2.73	-5.27	-0.20	0.0353
		5 mg tablet fed	0.19	-2.33	2.72	0.8780
Diastolic blood pressure (mmHg)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	0.29	-1.30	1.87	0.7178
		5 mg tablet fasted	-0.45	-2.03	1.13	0.5696
		5 mg solution fasted	-2.55	-4.15	-0.95	0.0025
		5 mg tablet fed	-5.18	-6.75	-3.60	<.0001
Mean blood pressure (mmHg)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	0.29	-1.16	1.74	0.6916
		5 mg tablet fasted	-0.68	-2.13	0.77	0.3509
		5 mg solution fasted	-2.72	-4.18	-1.26	0.0005
		5 mg tablet fed	-4.00	-5.44	-2.55	<.0001
Heart rate (bpm)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	-1.04	-3.96	1.87	0.4742
		5 mg tablet fasted	1.43	-1.49	4.35	0.3286
		5 mg solution fasted	1.91	-1.01	4.82	0.1949
		5 mg tablet fed	5.46	2.54	8.38	0.0005

P-value of F-statistic: test of equal treatment means.

P-value of T-statistic: test of change vs. baseline during 4 hours after administration equals zero for particular treatment.

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.2/5

心拍数（1 分間）

臥位心拍数（1 分間）のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響についての ANCOVA 結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

心拍数の従来型の評価では、投与 4 時間後までの変化にベルイシグアトの投与方法間で差異がみられた。ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時、ベルイシグアト即放錠 5mg を空腹時及びベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に投与したときは、ベースラインに対する変化は全く又はほとんどみられなかったが、即放錠 5mg を食後に投与したときは 5.6bpm の心拍数の増加がみられた。

表 2.7.6.2-5 臥位心拍数（1 分間）のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響についての ANCOVA 結果（点推定値及び 95%CI）（PDS、N＝15）

Parameter (Unit)	*P* value of F statistic of factor treatment	Treatment	Estimate	95% confidence limits Lower	Upper	*P* value of T statistic
Heart rate over 1 minute (bpm)	<.0001	1.25 mg tablet fast	-1.58	-4.05	0.90	0.2062
		5 mg tablet fast	0.47	-2.00	2.94	0.7028
		5 mg solution fast	2.12	-0.36	4.60	0.0918
		5 mg tablet fed	5.62	3.15	8.09	<.0001

P-value of F-statistic: test of equal treatment means.

P-value of T-statistic: test of change vs. baseline during 4 hours after administration equals zero for particular treatment.

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.2/7

cGMP

血漿中 cGMP 値のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響について ANCOVA 結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

投与 4 時間後までの cGMP の変化量はベルイシグアトの投与方法間で差異がみられ、ベルイシグアトの影響が認められた。ベルイシグアト即放錠 5mg を空腹時に単回投与したときでは、ベースラインから 0.74pmol/L（点推定値）の上昇がみられた。ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時、ベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時及び即放錠 5mg を食後に単回投与したときではベースラインからの変化はみられなかった。

表 2.7.6.2-6 血漿中 cGMP 値のベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響についての ANCOVA 結果（点推定値及び 95%CI）（PDS、N＝15）

Parameter (Unit)	*P* value of F statistic of factor treatment	Treatment	Estimate	95% confidence limits Lower	Upper	*P* value of T statistic
Cyclic GMP (pmol/L)	0.0429	1.25 mg tablet fasted	0.12	-0.54	0.78	0.7239
		5 mg tablet fasted	0.74	0.08	1.41	0.0284
		5 mg solution fasted	-0.0082	-0.67	0.65	0.9803
		5 mg tablet fed	0.0029	-0.66	0.67	0.9930

P-value of F-statistic: test of equal treatment means.

P-value of T-statistic: test of change vs. baseline during 4 hours after administration equals zero for particular treatment.

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.2/9

インピーダンスカルジオグラフィー

臥位でのインピーダンスカルジオグラフィーパラメータのベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響についての ANCOVA 結果を表 2.7.6.2-7 に示す。

すべてのインピーダンスカルジオグラフィーパラメータでベルイシグアトの投与方法間で差異がみられた。血圧の解析と同様に、ANCOVA で期の間にも差異がみられた（5.3.1.2.1 PH-37306/Listing 16.2.6/3）。ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時、ベルイシグアト即放錠 5mg を空腹時及びベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したときでは、ベースラインからの変化はみられなかった。即放錠 5mg を食後に単回投与したときでは、すべてのインピーダンスカルジオグラフィーパラメータで増加がみられた。心拍数は 6.4bpm、一回拍出量は 9.4mL、心拍出量は 1.1L/min、心係数は 0.53L/min/m^2 増加した。

表 2.7.6.2-7 臥位でのインピーダンスカルジオグラフィーのベースラインから治験薬投与 4 時間後までの変化量に及ぼすベルイシグアトの影響についての ANCOVA 結果（点推定値及び 95%CI）（PDS、N＝15）

Parameter (Unit)	*P* value of F Statistic of factor treatment	Treatment	Esti-mate	95% confidence limits Lower	Upper	*P* value of T statistic
Heart rate (bpm)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	-1.06	-3.80	1.69	0.4427
		5 mg tablet fasted	0.0025	-2.75	2.75	0.9985
		5 mg solution fasted	2.39	-0.35	5.14	0.0861
		5 mg tablet fed	6.40	3.65	9.15	<.0001
Stroke volume (mL)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	-0.22	-2.79	2.34	0.8617
		5 mg tablet fasted	-1.05	-3.63	1.52	0.4135
		5 mg solution fasted	1.50	-1.08	4.07	0.2470
		5 mg tablet fed	9.39	6.83	11.95	<.0001
Cardiac output (L/min)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	-0.098	-0.33	0.13	0.3983
		5 mg tablet fasted	-0.091	-0.32	0.14	0.4343
		5 mg solution fasted	0.20	-0.03	0.44	0.0835
		5 mg tablet fed	1.08	0.85	1.32	<.0001
Cardiac index (L/min/m^2)	<.0001	1.25 mg tablet fasted	-0.046	-0.19	0.10	0.5266
		5 mg tablet fasted	-0.042	-0.19	0.10	0.5638
		5 mg solution fasted	0.10	-0.04	0.25	0.1559
		5 mg tablet fed	0.53	0.39	0.68	<.0001

P-value of F-statistic: test of equal treatment means.

P-value of T-statistic: test of change vs. baseline during 4 hours after administration equals zero for particular treatment.

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.2/14

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-8 に示す。

10／16 例（62.5%）に、1 件以上の TEAE が発現した。投与方法別の TEAE の発現例数及び発現割合は、ベルイシグアト即放錠 1.25mg を空腹時に単回投与したときでは 6／16 例（37.5%）、ベルイシグアト即放錠 5mg を空腹時に単回投与したときでは 1／15 例（6.7%）、ベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したときでは 4／16 例（25.0%）、即放錠 5mg を食後に単回投与したときでは 7／16 例（43.8%）であった。

5／16 例（31.3%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した（表 2.7.6.2-9）。

最も発現割合の高かった TEAE は頭痛であり、4／16 例（25.0%）に 1 件以上発現した。このうち、治験薬と関連のある頭痛は 3／16 例（18.8%）〔ベルイシグアト即放錠 1.25mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）及びベルイシグアト即放錠 5mg 空腹時投与で 1／15 例（6.7%）、ベルイ

シグアト経口液剤 5mg 空腹時投与で 2／16 例（12.5%）〕（同一症例の複数発現を含む）に発現した。

治験薬と関連のある「胃腸障害」は、上腹部痛〔ベルイシグアト経口液剤 5mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）〕、消化不良〔ベルイシグアト即放錠 1.25mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）、ベルイシグアト即放錠 5mg 食後投与で 1／16 例（6.3%）〕及び悪心〔即放錠 1.25mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）〕であった。高脂肪高カロリー食後の消化不良は試験手技と関連のある TEAE でもあった（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.1/2）。その他の治験薬と関連のある TEAE は、鼻閉〔即放錠 1.25mg 空腹時投与及び経口液剤 5mg 空腹時投与で各 1／16 例（6.3%）〕、鼻乾燥〔経口液剤 5mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）、皮膚乾燥〔即放錠 1.25mg 空腹時投与で 1／16 例（6.3%）〕であった。

すべての TEAE の重症度は軽度であり、試験完了までに消失した（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.1/5）。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.1.2.1 PH-37306/Section 16.2.7、Table 14.3.2/1、14/3.2/2）。

治験薬と関連のある臨床検査値の変化はみられなかった。

ベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したとき、収縮期血圧及び拡張期血圧は低下し、心拍数は増加した（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.5/1、14.3.5/2、14.3.5/4）。ベルイシグアト即放錠 5mg を食後に単回投与したときの拡張期血圧の低下及び心拍数の増加は、おそらく食事の影響により増強されたと考えられる。

試験中すべての被験者の ECG は正常であった。ECG 評価では、ベースラインから 60msec を超える補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）及び補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）の延長がないことが示された（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.5/20、14.3.5/21）。ベルイシグアト経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したときでは 1／16 例（6.3%）、ベルイシグアト即放錠 5mg を食後に単回投与したときでは上記とは別の 1／16 例（6.3%）に 450msec をわずかに超える QTcB 値がみられた（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.5/23）。即放錠 5mg を空腹時に単回投与及び経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したときでは同一症例 1 例に 450msec をわずかに超える QTcF 値がみられた（5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.5/24）。

表 2.7.6.2-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 15.0 MedDRA primary SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	1.25 mg tablet fasted N=16 (100%)	5 mg tablet fasted N=15 (100%)	5 mg solution fasted N=16 (100%)	5 mg tablet fed N=16 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		6 (37.5%)	1 (6.7%)	4 (25.0%)	7 (43.8%)	10 (62.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Dyspepsia	消化不良	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Nausea	悪心	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (12.5%)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (12.5%)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	0	3 (18.8%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Wound	創傷	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.3%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (12.5%)	1 (6.7%)	3 (18.8%)	0	4 (25.0%)
Headache	頭痛	2 (12.5%)	1 (6.7%)	3 (18.8%)	0	4 (25.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)	3 (18.8%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (6.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)	3 (18.8%)

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.2-9 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 15.0 MedDRA primary SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	1.25 mg tablet fasted N=16 (100%)	5 mg tablet fasted N=15 (100%)	5 mg solution fasted N=16 (100%)	5 mg tablet fed N=16 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		4 (25.0%)	1 (6.7%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	5 (31.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Dyspepsia	消化不良	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Nausea	悪心	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)	1 (6.7%)	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)	1 (6.7%)	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (6.3%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)

Source: 5.3.1.2.1 PH-37306/Table 14.3.1/6

2.7.6.2.3 結論

- 健康男性被験者へのベルイシグアト即放錠 1.25mg の空腹時投与、ベルイシグアト即放錠 5mg の空腹時及び食後投与並びにベルイシグアト経口液剤 5mg の空腹時投与は、安全で忍容性は良好であった。

- 同用量（5mg）で比較すると、ベルイシグアト即放錠は経口液剤よりも低いバイオアベイラビリティを示した。経口液剤と比較して、即放錠の AUC は 29.4%、C_{max} は 40.1%減少した。

- ベルイシグアト経口液剤 5mg とベルイシグアト即放錠 1.25mg のバイオアベイラビリティは同程度であった（用量で補正したデータに基づく）。

- ベルイシグアト即放錠 5mg を空腹時に単回投与したときと比較して、食後に単回投与したときでは曝露量が増加した。空腹時に単回投与したときの t_{max}（中央値）は 1.50 時間であったが、食後に単回投与したときでは 4.00 時間に吸収が遅延し、空腹時より AUC は 18.8%増加、C_{max} は 9.23%増加した。

- すべての投与方法で $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 20 時間と同程度であり、薬物の消失／排出は剤形、用量又は食事摂取の影響を受けなかった。

- 空腹条件下で投与された製剤では、一貫して治験薬との関連の可能性がある薬力学はみられなかった。空腹条件下での薬力学パラメータの探索的な統計解析では、経口液剤 5mg を空腹時に単回投与したときに収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の低下がみられ、即放錠 5mg 空腹時投与後に cGMP の上昇がみられた。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験16440（報告書番号 PH-37657）

参照項目：5.3.1.2.2 PH-37657

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者 16 例を対象として、ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後に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単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後に単回経口投与したときの薬物動態の検討

副次目的

- ベルイシグアトの安全性及び忍容性の評価

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験であった。

被験者は以下の表の A、B、C、D の 4 つ投与方法のすべてを受けた。

Dose level	Treatment (Dose vericiguat) single dose	Amount / route of administration	Cumulative dose per subject	No. of subjects to be treated
1.25 mg	A (1.25 mg)	1 oral 1.25 mg IR-tablet	1.25 mg	16
2.5 mg	B (2.5 mg)	2 oral 1.25 mg IR-tablets	2.5 mg	16
5 mg	C (5 mg)	1 oral 5 mg IR-tablet	5 mg	16
10 mg	D (10 mg)	2 oral 5 mg IR-tablets	10 mg	16

組入れに適格であった被験者を、A-B-C-D、B-D-A-C、C-A-D-B 又は D-C-B-A の投与順序のいずれかに無作為に割付けた。

ベルイシグアトは、10 時間以上の絶食後、標準的な高脂肪高カロリー食の朝食を摂取後（食事は 30 分以内に終了することとし、食事開始から 30 分後）に投与した。

本試験は、各用量の薬物動態プロファイル評価を含む 4 期からなり、被験者を各期の治験薬投与の前夜から投与 72 時間後まで治験実施医療機関に入院させ、検査・観察を実施した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、被験者を投与 72 時間後に退院させた。次の治験薬投与まで 5 日間以上の休薬期間を設けた。治験薬の最終投与 1 週間後に追跡調査を実施した。

試験を完了し評価可能なデータを有する被験者が 12 例未満の場合には、試験を中止した被験者の代替を可能とした。

試験スケジュールは 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 7-45 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は、5.3.1.2.2 PH-37657/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 1.25 及び 5mg

用法・用量

A：ベルイシグアト 1.25 mg（即放錠 1.25 mgを 1 錠）を食後に経口投与

B：ベルイシグアト 2.5mg（即放錠 1.25 mgを 2 錠）を食後に経口投与

C：ベルイシグアト 5mg（即放錠 5 mgを 1 錠）を食後に経口投与

D：ベルイシグアト 10mg（即放錠 5 mgを 2 錠）を食後に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.2 PH-37657/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中濃度－時間データに基づき以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$

副次パラメータ：AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、MRT

その他の薬物動態パラメータ：$AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal、$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$

安全性の評価項目：

有害事象、血圧、心拍数、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査及び理学的検査

被験者数：

<u>目標被験者数</u>

16 例

<u>設定根拠</u>

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験から 16 例は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数と判断した。

解析方法：

<u>解析対象集団</u>

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、4 期とも評価可能な薬物動態のデータを持つすべての被験者

<u>薬物動態の解析</u>

薬物動態パラメータ（AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$）の対数変換値を用いて、順序、被験者（順序）、期及び用量を効果とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内標準偏差（SD）を用いて逆対数変換することで、各薬物動態パラメータの比（2.5mg／1.25mg、5mg／1.25mg 及び 10mg／1.25mg）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

<u>安全性の解析</u>

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた健康男性被験者 37 例のうち、16 例を 4 つの投与順序に無作為に割付けた。16 例全例が治験薬の投与を受け、このうち 15 例が試験を完了した(5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.1/2、14.1/4)。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 16 例を SAF とした。

4 期すべてを完了した 15 例のうち、2 例は第 3 期の投与前の血漿中ベルイシグアト濃度が C_{max} の 5%よりも高値であったことから、第 3 期の薬物動態が評価できないため、PKS から除外した。第 3 期中に治験責任医師の判断により試験中止となった 1 例は、ベルイシグアト 2.5mg の投与を受けていないため PKS から除外した。全体として 3 例を除外し、13 例を PKS とした（5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.1/3、14.1/8）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF）

			Treatment sequence				
			A-B-C-D (N=4)	B-D-A-C (N=4)	C-A-D-B (N=4)	D-C-B-A (N=4)	Total (N=16)
Age (years)		Arithmetic mean	34.0	35.8	39.5	34.0	35.8
		Range	22 - 43	28 - 42	29 - 45	29 - 44	22 - 45
Race	White	N	4	4	4	4	16
Sex	Male	N	4	4	4	4	16
Weight (kg)		Arithmetic mean	81.50	76.58	84.45	82.80	81.33
		SD	10.13	14.48	8.16	14.89	11.37
Height (cm)		Arithmetic mean	184.3	180.3	179.8	188.5	183.2
		SD	4.5	6.4	8.3	7.5	7.1
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.10	23.50	26.15	23.20	24.24
		SD	3.72	3.60	2.02	3.27	3.12

A = 1.25 mg vericiguat, B = 2.5 mg vericiguat, C = 5 mg vericiguat, D = 10 mg vericiguat

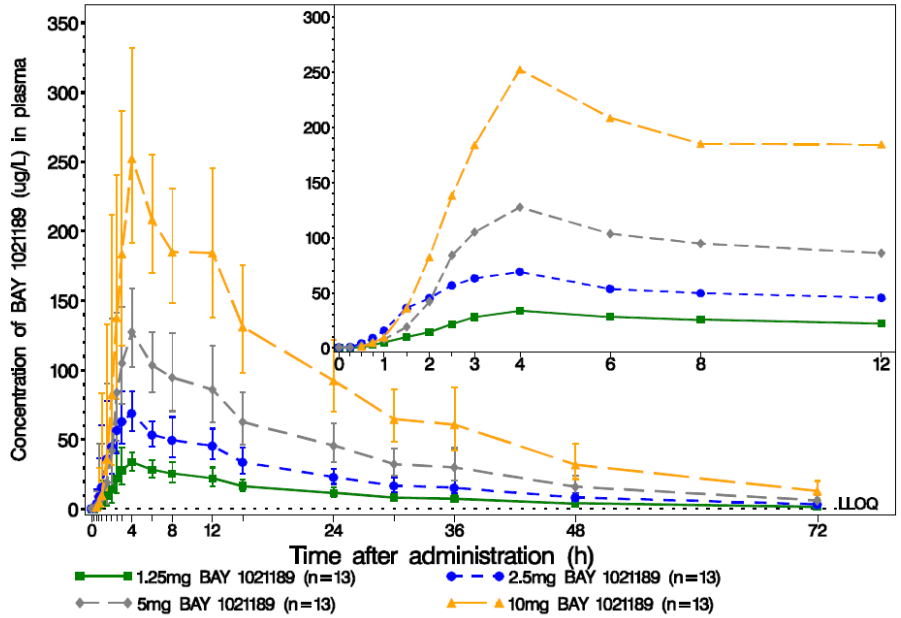
Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.1/10

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.3.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示す。

各用量で 7～9 例が治験薬投与前の血漿中ベルイシグアト濃度は定量下限（LLOQ）を超えていた。すべての被験者のすべての用量で、薬物動態評価用試料の最終採取時点（投与 72 時間後）での血漿中ベルイシグアト濃度は LLOQ を超えていた。



BAY 1021189: Vericiguat

Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.2μg/L

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/1

図 2.7.6.3-1 ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg 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）

2.7.6.3.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を食後に単回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 2.7.6.3-2 に示す。

ベルイシグアト 1.25mg を単回投与したときの AUC（幾何平均値）は 769μg·h/L であり、ベルイシグアト 10mg を単回投与したときでは 5,860μg·h/L と、用量の増加に伴い増加した。AUC/D（幾何平均値）は 0.581～0.629h/L であった。C_{max}（幾何平均値）も用量の増加に伴い、36.7μg/L から 266μg/L に上昇した。C_{max}/D（幾何平均値）は 0.0266～0.0299/L であった。

t_{max}（中央値）はすべての用量で同じ（4.00 時間）であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）の範囲は 17.1～18.2 時間とすべての用量で同程度であった。

CL/F、V_z/F 及び MRT（いずれも幾何平均値）はすべての用量で同程度であった。

表 2.7.6.3-2 ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を食後に単回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〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Vericiguat 1.25 mg fed (N=13)	Vericiguat 2.5 mg fed (N=13)	Vericiguat 5 mg fed (N=13)	Vericiguat 10 mg fed (N=13)
AUC	µg·h/L	769/22.0 (541-983)	1570/22.6 (1100-2400)	2900/27.6 (2180-5360)	5860/26.2 (4150-10100)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	720/21.0 (523-930)	1470/21.3 (1060-2250)	2740/26.2 (2070-4830)	5500/25.7 (3970-9300)
AUC/D	h/L	0.615/22.0 (0.433-0.786)	0.629/22.6 (0.439-0.960)	0.581/27.6 (0.435-1.07)	0.586/26.2 (0.415-1.01)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	45.8/22.1 (30.7-62.3)	46.7/21.5 (30.9-62.9)	43.5/23.2 (30.9-65.5)	43.7/22.1 (32.4-62.7)
AUC_{norm}	kg·h/L	48.8/23.8 (31.7-68.2)	49.9/23.6 (32.1-68.1)	46.1/24.6 (32.7-69.6)	46.5/23.2 (34.9-67.1)
C_{max}	µg/L	36.7/14.0 (29.3-45.7)	74.7/18.5 (58.7-119)	136/19.5 (95.6-176)	266/20.2 (194-364)
C_{max}/D	1/L	0.0293/14.0 (0.0234-0.0366)	0.0299/18.5 (0.0235-0.0476)	0.0273/19.5 (0.0191-0.0353)	0.0266/20.2 (0.0194-0.0364)
$C_{max, norm}$	kg/L	2.33/14.9 (1.73-2.80)	2.37/9.13 (2.07-2.88)	2.17/17.3 (1.59-2.79)	2.11/14.5 (1.70-2.56)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.00-8.00)	4.00 (1.50-8.00)	4.00 (1.00-8.00)	4.00 (4.00-6.00)
$t_{1/2}$	h	18.2/14.1 (13.7-22.5)	18.2/17.5 (13.8-24.9)	17.2/13.5 (13.4-21.7)	17.1/23.4 (11.0-24.0)
CL/F	L/h	0.00163/22.0 (0.00127-0.00231)	0.00159/22.6 (0.00104-0.00228)	0.00172/27.6 (0.000933-0.00230)	0.00171/26.2 (0.000988-0.00241)
MRT	h	25.5/13.6 (20.0-31.2)	25.6/15.9 (20.2-34.8)	25.4/13.3 (19.3-31.6)	25.9/13.0 (21.1-30.9)
V_Z/F	L	0.0426/20.8 (0.0308-0.0582)	0.0419/20.9 (0.0267-0.0535)	0.0426/24.7 (0.0292-0.0600)	0.0422/35.1 (0.0238-0.0649)

a: Median(Range)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/4

2.7.6.3.2.2.3 統計学的評価

ANOVA モデルより得られたベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を表 2.7.6.3-3 に示す。

高脂肪高カロリー食後にベルイシグアトを投与したときの曝露量は、用量比例的に増加した。AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D 及び $C_{max, norm}$ の比（2.5mg／1.25mg、5mg／1.25mg 及び 10mg／1.25mg）の点推定値は概して 100%であり、その 90%CI は一般的な生物学的同等性の判断基準の範囲（80%～125%）内であった。

表 2.7.6.3-3 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV%	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
B / A	AUC_{norm}	kg·h/L	13	9	102.18	[96.43 ; 108.26]
	AUC/D	h/L	13	9	102.18	[96.43 ; 108.26]
	$C_{max, norm}$	kg/L	13	12	102.68	[94.80 ; 111.22]
	C_{max}/D	1/L	13	12	102.68	[94.80 ; 111.22]
C / A	AUC_{norm}	kg·h/L	13	9	94.22	[88.92 ; 99.83]
	AUC/D	h/L	13	9	94.22	[88.92 ; 99.83]
	$C_{max, norm}$	kg/L	13	12	93.08	[85.93 ; 100.81]
	C_{max}/D	1/L	13	12	93.08	[85.93 ; 100.81]
D / A	AUC_{norm}	kg·h/L	13	9	95.37	[90.07 ; 100.97]
	AUC/D	h/L	13	9	95.37	[90.07 ; 100.97]
	$C_{max, norm}$	kg/L	13	12	90.63	[83.76 ; 98.07]
	C_{max}/D	1/L	13	12	90.63	[83.76 ; 98.07]

A=1.25 mg vericiguat, B=2.5 mg vericiguat, C=5 mg vericiguat, D=10 mg vericiguat

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.4/5～8

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を用量ごとに表 2.7.6.3-4 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を用量ごとに表 2.7.6.3-5 に示す。

12／16 例（75%）に 1 件以上の TEAE の発現が認められた（5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.3.1/1）。ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を投与したときではそれぞれ 2／16 例（13%）、3／15 例（20%）、5／16 例（31%）及び 8／16 例（50%）と、用量の増加に伴う発現割合の上昇がみられた。

治験薬と関連のある TEAE は 7／16 例（44%）に発現した。用量ごとでは、ベルイシグアト 1.25mg を投与したときでは 2／16 例（13%）、2.5mg を投与したときでは 2／15 例（13%）、5mg を投与したときでは 3／16 例（19%）及び 10mg を投与したときでは 5／16 例（31%）に発現した。

最も発現割合の高かった TEAE は頭痛であり、ベルイシグアト 1.25mg を投与したときでは 2／16例（13%）、2.5mg を投与したときでは 1／15 例（7%）、5 及び 10mg を投与したときでは各 3／16 例（19%）に発現し、すべて治験薬と関連ありと判断された。

すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。1／16 例（6%）に発現した複数の TEAE（いずれも治験薬と関連なし）を除き、ほとんどの TEAE は試験終了までに消失した（5.3.1.2.2 PH-37657/Table14.3.1/1、14.3.1/2）。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.3.1/1）。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に、時間又は投与に関連のある臨床的に意味のある変化又は所見は認められなかった（5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.3.4/9～52、14.3.5/1～9）。

表 2.7.6.3-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC PT (MedDRA version 16.0)	器官別大分類 基本語	Vericiguat 1.25 mg fed (N=16)	Vericiguat 2.5 mg fed (N=15)	Vericiguat 5 mg fed (N=16)	Vericiguat 10 mg fed (N=16)	Total N=16
Number of subjects with any AE		2 (13%)	3 (20%)	5 (31%)	8 (50%)	12 (75%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Nausea	悪心	0	0	0	2 (13%)	2 (13%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	3 (19%)	3 (19%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
Feeling cold	冷感	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (13%)	2 (13%)	1 (6%)	4 (25%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
INVESTIGATIONS	臨床検査					
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (7%)	0	0	1 (6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Headache	頭痛	2 (13%)	1 (7%)	3 (19%)	3 (19%)	5 (31%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
Agitation	激越	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Delusion of grandeur	誇大妄想	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Soliloquy	独語	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	咳嗽	1 (6%)	0	0	0	1 (6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (6%)	0	0	0	1 (6%)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.3-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC Preferred Term (MedDRA version 16.0)	器官別大分類 基本語	Vericiguat 1.25 mg fed (N=16)	Vericiguat 2.5 mg fed (N=15)	Vericiguat 5 mg fed (N=16)	Vericiguat 10 mg fed (N=16)	Total N=16
Number of subjects with any AE		2 (13%)	2 (13%)	3 (19%)	5 (31%)	7 (44%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
Nausea	悪心	0	0	0	2 (13%)	2 (13%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	3 (19%)	3 (19%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
Feeling cold	冷感	0	0	0	1 (6%)	1 (6%)
INVESTIGATIONS	臨床検査					
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (7%)	0	0	1 (6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Headache	頭痛	2 (13%)	1 (7%)	3 (19%)	3 (19%)	5 (31%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	咳嗽	1 (6%)	0	0	0	1 (6%)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37657/Table 14.3.1/6

2.7.6.3.3 結論

- ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後に単回経口投与したときのベルイシグアトの曝露量は用量比例的に増加した。

- ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後に単回投与したときの t_{max}（中央値：4.00 時間）、$t_{1/2}$（幾何平均値：約 18 時間）、CL/F、V_Z/F 及び MRT（いずれも幾何平均値）はすべての用量において同程度で、これらの薬物動態パラメータに用量の増加に伴う変化はみられなかった。

- ベルイシグアト 1.25、2.5、5 及び 10mg の高脂肪高カロリー食後の単回投与は、安全で忍容性は良好であった。

- 本試験でみられた TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。TEAE を発現した被験者数は、ベルイシグアト 1.25、2.5 及び 5mg を投与したときと比較して、ベルイシグアト 10mg を投与したときに最も多かった。

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象とした食事の影響及び用量比例性試験：試験18580（報告書番号 PH-39598）

参照項目：5.3.1.2.3 PH-39598

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、高脂肪高カロリー食後にベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg 並びに空腹時にベルイシグアト即放錠 10mg 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評価するとともに、食事の影響及び用量比例性を検討する、単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー、ピボタル試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 高脂肪高カロリー食後にベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg を単回経口投与したときの薬物動態の用量比例性の比較検討
- 高脂肪高カロリー食後及び空腹時にベルイシグアト即放錠 10mg を単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の影響の比較検討

副次目的

- ベルイシグアトの安全性及び忍容性の評価

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験であった。

各投与方法は、以下のとおりであった。

Treatment (condition)	Dose vericiguat/ route	Amount / formulation	Frequency of administration	Planned no. of subjects to be treated
A (fed)	2.5 mg orally	1 x 2.5 mg IR tablet	Single dose	32
B (fed)	5 mg orally	1 x 5 mg IR tablet	Single dose	32
C (fed)	10 mg orally	1 x 10 mg IR tablet	Single dose	32
D (fasted)	10 mg orally	1 x 10 mg IR tablet	Single dose	32

予定した 32 例の被験者は無作為化された順序で投与方法 A、B、C 及び D のすべてを受けることとした。各投与方法の間に 5 日以上の休薬期間を設けた。

本試験は、スクリーニング来院、治験薬投与前来院、4 回の入院投与期間及び追跡調査来院から構成された。

投与の約 14 時間前から 72 時間後まで、被験者は治験実施医療機関に入院した（いずれの投与方法でも 5 日間入院）。各被験者の試験期間は約 7 週間であった。

試験スケジュールは 5.3.1.2.3 PH-39598/Table7-3 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.2.3 PH-39598/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg

用法・用量

投与方法 A、B 及び C：食後にベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を経口投与

投与方法 D：空腹時にベルイシグアト 10mg を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.3 PH-39598/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトについて、濃度推移のデータに基づき以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：AUC、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、C_{max}/D、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F

その他のパラメータ：points terminal、%AUC(t_{last}-∞)

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

32 例

設定根拠

薬物動態解析対象集団（PKS）1 の評価例数が 26 例以上の場合には、本試験の主要目的を達成するのに十分と判断した。被験者が試験を脱落する可能性に備えて合計 32 例を含めることとした。

用量比例性

被験者数は、Sethuraman らによる解析法を用いて、ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} が対数正規分布に従うと仮定し決定した。x_k を投与量の対数変換値とすると、与えられた投与量は $\Sigma_k(x_k-\overline{x})^2=0.96$ である。以前の試験（ベルイシグアト／試験 16440）では、AUC 及び C_{max} の対数値の個体内標準偏差（SD）は大きく、0.118 であった。したがって、実際の傾き（β）が 1.09 と等しいと仮定すると $\theta'=(0.161-0.09)/0.118\sqrt{0.96}=0.592$ であった。これは、PKS1 の評価例数が 26 例以上で用量比例性を実証できること、すなわち、90%以上の検出力で β に対する両側 90%信頼区間（CI）は 0.84 から 1.16 の範囲に完全に含まれることを意味している。

食事の影響

AUC 及び C_{max} が対数正規分布に従うと仮定した場合、被験者数を 26 例で実施したときに予測される比の両側 90%CI と個体内変動との関係を 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 7-8 に示した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

PKS1（用量比例性）：投与方法 A、B 及び C の評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

PKS2（食事の影響）：投与方法 C 及び D の評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性の検討（確証：用量比例性試験）

主要解析はパワーモデル、すなわち AUC 及び C_{max} の対数変換値について、投与量の対数値との線形回帰をベルイシグアトの投与方法 A、B 及び C のデータに適合させた。用量効果の大きさの違いを考慮するため、個体間変動を変量効果とした。切片は混合効果モデルの固定効果とした。β の点推定値及び確証的両側 90%CI を非用量比例性の指標とした。β の確証的 CI が以下の範囲（β_L～β_U）内に含まれるとき、2.5～10mg の用量範囲で用量比例性が認められると判定した。

$$\beta_L = 1 + \frac{\ln(0.8)}{\ln\left(\frac{10}{2.5}\right)} = 0.84$$

及び

$$\beta_U = 1 + \frac{\ln(1.25)}{\ln\left(\frac{10}{2.5}\right)} = 1.16.$$

パワーモデルは以下のように定義する。

$$\ln(Y_{ij}) = \mu + S_i + \beta * \ln(D_j) + \varepsilon_{ij}$$

Y_{ij}：被験者 i の用量 j を投与したときの AUC 及び C_{max}

μ ：全体の平均値

S_i：被験者 i の変量効果

β ：共通の傾き

D_j：投与量 j（2.5、5 又は 10mg）

ε_{ij}：残余誤差

食事の影響の検討

薬物動態パラメータの対数変換値は、投与順序、被験者（順序）、投与期間及び投与方法を効果とした分散分析（ANOVA）で解析した。この ANOVA に基づき、ANOVA の個体内 SD を用いて逆対数変換することで食後／空腹時の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた 70 例の白人健康男性被験者のうち、30 例を 4 つの投与順序（A-D-B-C、B-A-C-D、C-B-D-A 又は D-C-A-B）のいずれかに無作為に割付けた（5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.1/4）。

30 例のうち 1 例が最初の投与期間のみ治験薬の投与を受け、その後有害事象のため試験を中止した。残りの 29 例は試験を完了した。目標被験者数について 32 例としていたものの、試験を完了した被験者数は本試験の解析に十分であると判断したため、被験者の補充はしなかった。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 30 例全例を SAF とし、試験を完了した 29 例全例を PKS2 とした。このうち、FDA のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性ガイドラインに従って、2.5 又は 5mg 投与前のベルイシグアト濃度が C_{max} の 5%より高い値を示した 2 例を除く 27 例を PKS1 とした（5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.1/3）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

			A-D-B-C (N=7)	B-A-C-D (N=8)	C-B-D-A (N=7)	D-C-A-B (N=8)	Total (N=30)
Race	White	N	7 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	30 (100%)
Sex	Male	N	7 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	30 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	35.0	35.5	35.6	34.0	35.0
		Range	23 - 45	19 - 45	23 - 44	23 - 45	19 – 45
Weight (kg)		Arithmetic mean	73.21	79.04	82.44	79.50	78.60
		SD	16.46	9.71	10.24	10.25	11.69
Height (cm)		Arithmetic mean	178.79	177.56	180.43	184.13	180.27
		SD	10.14	2.32	11.39	7.36	8.31
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	22.67	25.09	25.33	23.42	24.14
		SD	2.64	3.23	2.19	2.29	2.74
		Range	20.8 – 28.6	20.8 – 29.8	23.2 – 28.6	19.7 – 25.7	19.7 – 29.8

A: Vericiguat 2.5 mg fed; B: Vericiguat 5 mg fed;

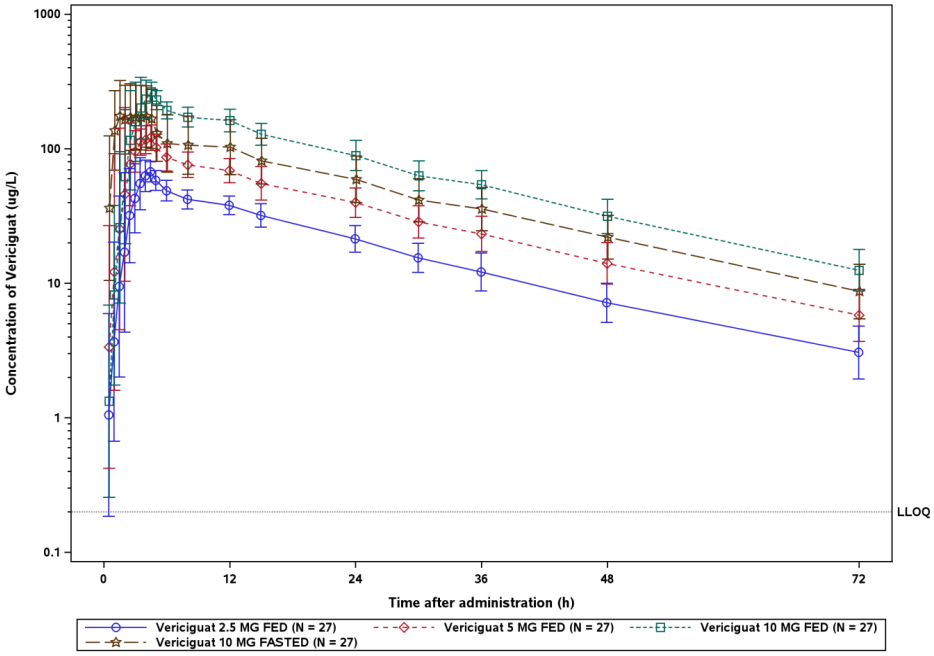
C: Vericiguat 10 mg fed; D: Vericiguat 10 mg fasted

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.1/15

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.4.2.2.1 血漿中濃度

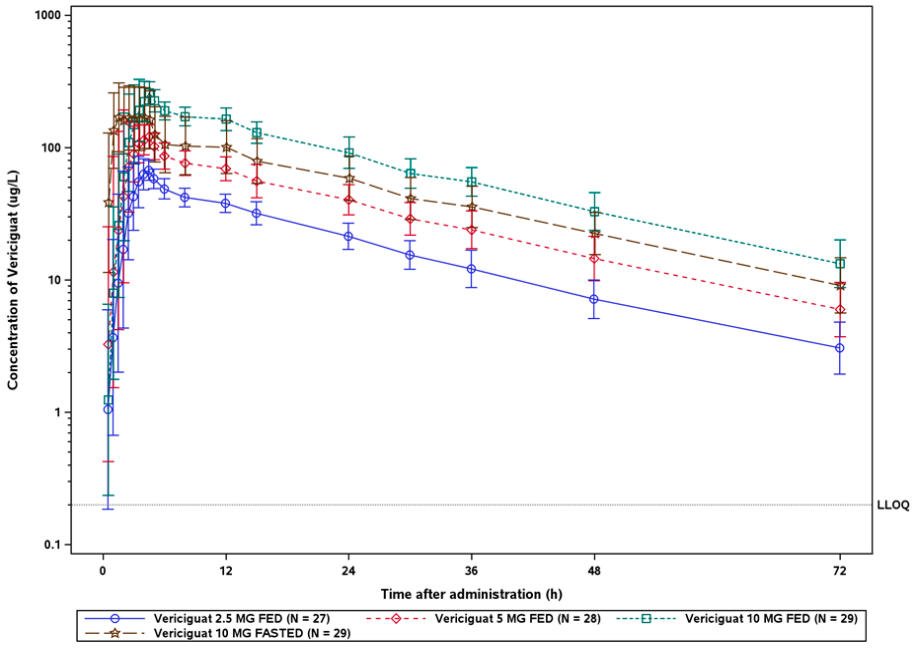
ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に示す。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-1 ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を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）（片対数目盛）（PKS1）



LLOQ=0.200μg/L

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figure 14.4/2

図 2.7.6.4-2 ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を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）（片対数目盛）（PKS2）

2.7.6.4.2.2.2 薬物動態パラメータ

PKS1（用量比例性）

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後並びにベルイシグアト 10mg を空腹時単回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（PKS1）を表 2.7.6.4-2 に示す。

食後にベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を投与したときの AUC（幾何平均値）はそれぞれ 1,360、2,520 及び 5,480μg･h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 72.0、129 及び 279μg/L であり投与量の増加に伴い増加した。投与量で除した値は同程度であった（AUC/D：0.542、0.505 及び 0.548h/L、C_{max}/D：0.0288、0.0257 及び 0.0279/L）。

食後にベルイシグアトを投与したときの個体間変動（幾何 CV%）の範囲は、AUC で 18.0%～22.9%及び C_{max} で 12.5%～22.8%と低度から中等度であった。

すべての投与方法で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 17.6～18.5 時間で同程度であった。

表 2.7.6.4-2 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後並びにベルイシグアト 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血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	Vericiguat 2.5mg fed N=27	Vericiguat 5mg fed N=27	Vericiguat 10mg fed N=27	Vericiguat 10mg fasted N=27
AUC	μg･h/L	1360/20.1 (920-2180)	2520/22.9 (1310-4070)	5480/18.0 (3870-7900)	3890/42.9 (1920-6850)
AUC(0-t_{last})	μg･h/L	1270/18.1 (889-1910)	2360/20.9 (1260-3420)	5140/16.8 (3720-7160)	3640/43.5 (1790-6410)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	0.507/18.1 (0.356-0.764)	0.472/20.9 (0.253-0.684)	0.514/16.8 (0.372-0.716)	0.364/43.5 (0.179-0.641)
AUC/D	h/L	0.542/20.1 (0.368-0.871)	0.505/22.9 (0.261-0.814)	0.548/18.0 (0.387-0.790)	0.389/42.9 (0.192-0.685)
C_{max}	μg/L	72.0/17.3 (48.4-103)	129/22.8 (66.8-189)	279/12.5 (207-338)	202/60.8 (76.2-474)
C_{max}/D	1/L	0.0288/17.3 (0.0194-0.0413)	0.0257/22.8 (0.0134-0.0379)	0.0279/12.5 (0.0207-0.0338)	0.0202/60.8 (0.00762-0.0474)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.47-5.00)	4.02 (1.50-4.53)	4.47 (2.98-5.00)	1.98 (0.967-4.52)
$t_{1/2}$	h	18.5/17.6 (13.3-24.3)	18.1/16.4 (13.7-27.5)	17.6/15.5 (12.8-23.3)	18.2/17.8 (12.7-27.0)
CL/F	L/h	1.84/20.1 (1.15-2.72)	1.98/22.9 (1.23-3.83)	1.82/18.0 (1.27-2.58)	2.57/42.9 (1.46-5.22)
V_Z/F	L	49.1/19.6 (38.0-79.1)	51.6/19.9 (38.9-82.1)	46.2/19.6 (34.0-74.0)	67.4/46.5 (36.1-155)

a: median and range

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/7

PKS2（食事の影響）

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後に並びにベルイシグアト 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血漿中薬物動態パラメータ（PKS2）を表 2.7.6.4-3 に示す。

空腹時にベルイシグアトを単回投与したとき、ベルイシグアトは速やかに吸収された。食後にベルイシグアトを単回投与したときの t_{max}（中央値）が 4.00～4.47 時間であったのに対し、空腹時に投与したときは 1.98 時間であった。ベルイシグアト 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max}（幾何平均値：3,890μg·h/L 及び 195μg/L）は、食後に単回投与したとき（幾何平均値：5,600μg·h/L 及び 274μg/L）よりも低かった。

食後にベルイシグアトを単回投与したときの個体間変動（幾何 CV%）は各投与方法で AUC が 19.3%～23.9%、C_{max} が 15.5%～22.4%の範囲で、いずれも低度から中等度であった。空腹時に投与したときの幾何 CV%は、AUC が 41.4%及び C_{max} が 60.4%で食後投与時より大きかった。

すべての投与方法で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 18.0～18.9 時間と同程度であった。

全体的に PKS1 及び PKS2 の薬物動態に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を高脂肪高カロリー食後並びにベルイシグアト 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血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS2）

Parameter	Unit	Vericiguat 2.5mg fed N=27	Vericiguat 5mg fed N=28	Vericiguat 10mg fed N=29	Vericiguat 10mg fasted N=29
AUC	μg· h/L	1360/20.1 (920-2180)	2560/23.9 (1310-4070)	5600/19.3 (3870-8430)	3890/41.4 (1920-6850)
AUC(0-t_{last})	μg· h/L	1270/18.1 (889-1910)	2390/21.5 (1260-3420)	5210/17.2 (3720-7160)	3600/42.3 (1790-6410)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	0.507/18.1 (0.356-0.764)	0.478/21.5 (0.253-0.684)	0.521/17.2 (0.372-0.716)	0.360/42.3 (0.179-0.641)
AUC/D	h/L	0.542/20.1 (0.368-0.871)	0.512/23.9 (0.261-0.814)	0.560/19.3 (0.387-0.843)	0.389/41.4 (0.192-0.685)
C_{max}	μg/L	72.0/17.3 (48.4-103)	128/22.4 (66.8-189)	274/15.5 (166-338)	195/60.4 (76.2-474)
C_{max}/D	1/L	0.0288/17.3 (0.0194-0.0413)	0.0257/22.4 (0.0134-0.0379)	0.0274/15.5 (0.0166-0.0338)	0.0195/60.4 (0.00762-0.0474)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.47-5.00)	4.02 (1.50-4.53)	4.47 (2.98-7.93)	1.98 (0.967-4.52)
$t_{1/2}$	h	18.5/17.6 (13.3-24.3)	18.3/17.2 (13.7-27.5)	18.0/18.3 (12.8-29.8)	18.9/23.5 (12.7-40.4)
CL/F	L/h	1.84/20.1 (1.15-2.72)	1.95/23.9 (1.23-3.83)	1.79/19.3 (1.19-2.58)	2.57/41.4 (1.46-5.22)
V_Z/F	L	49.1/19.6 (38.0-79.1)	51.4/19.6 (38.9-82.1)	46.5/19.0 (34.0-74.0)	69.9/48.2 (36.1-162)

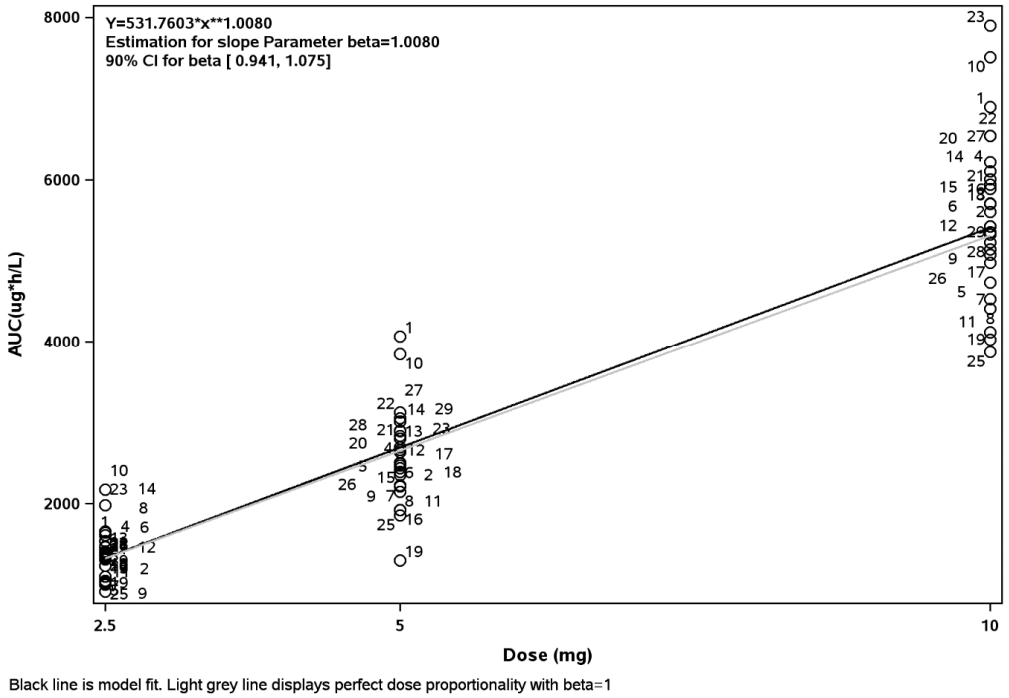
a: median and range

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.4/8

2.7.6.4.2.2.3 統計学的評価

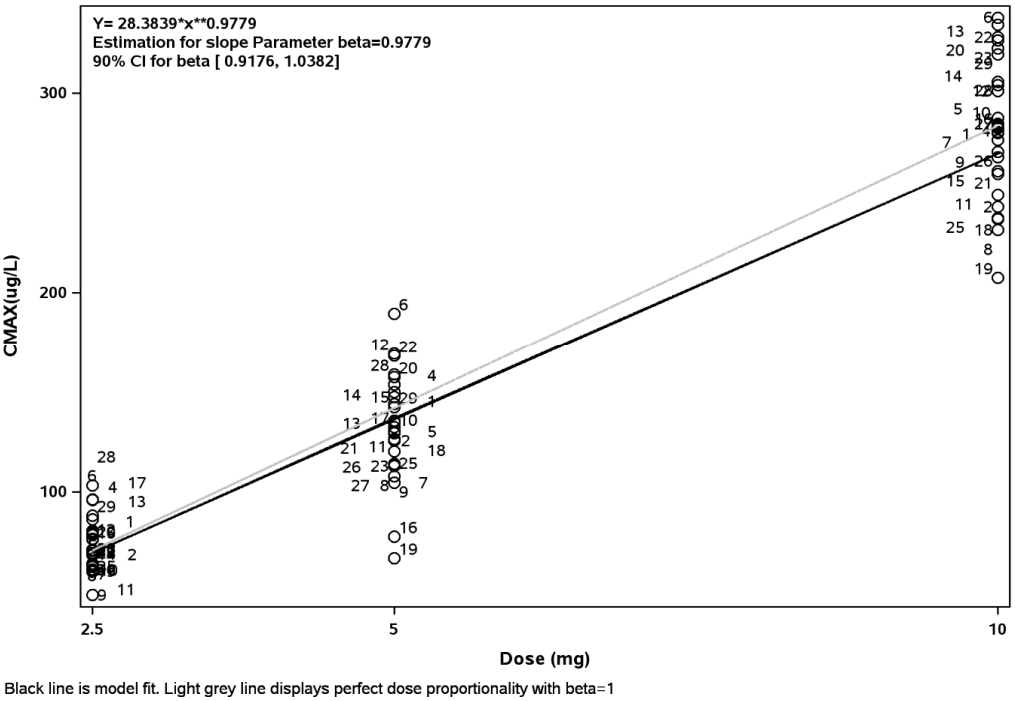
用量比例性の評価

対数変換した AUC 及び C_{max} と投与量の対数値間の線形回帰を、それぞれ図 2.7.6.4-3 及び図 2.7.6.4-4 に示す。



Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figure 14.4/7

図 2.7.6.4-3 血漿中ベルイシグアトの AUC の用量比例性（パワーモデル解析）（PKS1、N＝27）



Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Figure 14.4/8

図 2.7.6.4-4 血漿中ベルイシグアトの C_{max} の用量比例性（パワーモデル解析）（PKS1、N=27）

βの点推定値は AUC で 101%であり、両側 90%CI（94.1～108）は事前に規定した適合範囲（84～116）内に含まれていた。したがって、食後にベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の用量範囲で単回投与したときの AUC に用量比例性があることが示された。

βの点推定値は C_{max} で 97.8%であり、両側 90%CI（91.8～104）は事前に規定した適合範囲（84～116）内に含まれていた。したがって、食後にベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の用量範囲で単回投与したときの C_{max} に用量比例性があることが示された。

食事の影響の評価

AUC 及び C_{max} のベルイシグアト 10mg 食後／空腹時投与の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4 AUC 及び C_{max} のベルイシグアト 10mg 食後／空腹時投与の比の点推定値及び両側 90%CI（PKS2）

Parameter	Unit	N	Geo.CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
AUC	μg·h/L	29	28.02	143.79	[127.08 ; 162.69]
C_{max}	μg/L	29	38.91	140.67	[118.83 ; 166.52]

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

以上より、高脂肪高カロリー食後にベルイシグアトを単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ 43.8%及び 40.7%増加することが示された。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-5 に示す。治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-6 に示す。

治験薬の投与を受けた 24／30 例（80.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。そのうち 16／30 例（53.3%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が報告された。

TEAE の重症度は、軽度〔21／30 例（70.0%）〕及び中等度〔3／30 例（10.0%）〕であった。ベルイシグアトと関連のある TEAE の重症度は、中等度が 1／30 例（3.3%）、軽度が 15／30 例（50.0%）であった（5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.3.1/3）。

最も多く報告された TEAE は頭痛で 14／30 例（46.7%）に認められ、そのうち治験責任（分担）医師にベルイシグアトと関連があると判断されたのは 10／30 例（33.3%）であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 6／30 例（20.0%）に認められ、すべてベルイシグアトと関連なしと判断された。

最初の投与期間にベルイシグアト 5mg を食後投与された 1／30 例（3.3%）に軽度の発疹及びそう痒症が発現し、これらの TEAE のためその後の試験を中止した（5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.3.2/3）。

その他の TEAE のほとんどがベルイシグアトの血管拡張作用と関連している考えることができ、それゆえに予測されたものであった。

すべての有害事象は試験終了までに回復した。

本試験では、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 19.1 Primary System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 5mg fed N=30 (100%)	Vericiguat 10mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 10mg fasted N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		12 (41.4%)	15 (50.0%)	10 (34.5%)	15 (51.7%)	24 (80.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Ear pain	耳痛	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Vision blurred	霧視	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (10.3%)	3 (10.0%)	0	2 (6.9%)	6 (20.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Diarrhoea	下痢	0	3 (10.0%)	0	0	3 (10.0%)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9%)	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
Nausea	悪心	1 (3.4%)	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3%)	2 (6.7%)	0	0	4 (13.3%)
Fatigue	疲労	1 (3.4%)	1(3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Pyrexia	発熱	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	1(3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.4%)	1 (3.3%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	5 (16.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)
Rhinitis	鼻炎	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0	1 (3.4%)	3 (10.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (6.9%)	1 (3.3%)	0	1 (3.4%)	3 (10.0%)
Head injury	頭部損傷	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (3.3%)	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	4 (13.8%)	5 (16.7%)	5 (17.2%)	5 (17.2%)	14 (46.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	2 (6.7%)	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (10.3%)	2 (6.7%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	6 (20.0%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Cardiac murmur	心雑音	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (3.3%)	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA version 19.1 Primary System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 5mg fed N=30 (100%)	Vericiguat 10mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 10mg fasted N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (10.3%)	2 (6.7%)	2 (6.9%)	9 (31.0%)	14 (46.7%)
Headache	頭痛	3 (10.3%)	2 (6.7%)	2 (6.9%)	9 (31.0%)	14 (46.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	3 (10.0%)
Spontaneous penile erection	自発陰茎勃起	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	3 (10.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0	0	2 (6.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0	0	2 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Rash	発疹	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Hot flush	ほてり	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.4-6 ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 19.1 Primary System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 5mg fed N=30 (100%)	Vericiguat 10mg fed N=29 (100%)	Vericiguat 10mg fasted N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		6 (20.7%)	5 (16.7%)	3 (10.3%)	12 (41.4%)	16 (53.3%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Vision blurred	霧視	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (10.3%)	2 (6.7%)	0	2 (6.9%)	5 (16.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Diarrhea	下痢	0	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9%)	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
Nausea	悪心	1 (3.4%)	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (3.4%)	0	0	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	3 (10.0%)
Alanine amino-transferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	9 (31.0%)	10 (33.3%)
Headache	頭痛	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	9 (31.0%)	10 (33.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	3 (10.0%)
Spontaneous penile erection	自発陰茎勃起	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	3 (10.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Rash	発疹	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Hot flush	ほてり	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.3 PH-39598/Table 14.3.1/8

臨床検査値の上昇は軽度で一時的なものであり、いずれも試験終了までに回復した。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びリパーゼの上昇の中にはベルイシグアトと関連のある臨床検査値の変動と判定されたものもみられたが、被験者の健康に影響はみられなかった。

いずれの投与方法でも仰臥位での収縮期血圧への影響は認められなかった。食後投与での拡張期血圧（平均値）低下及び心拍数（平均値）上昇は、投与量の増加に伴いより顕著となり、ベルイシグアトがバイタルサインに影響を与えたと考えられた。しかし、いずれの投与方法でも収縮期血圧が 90mmHg 未満となる血圧降下は認められなかった。

本試験では ECG パラメータへの影響は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- 高脂肪高カロリー食後にベルイシグアトを単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ 43.8%及び 40.7%増加し、食後投与時にはベルイシグアト即放錠 10mg の相対的バイオアベイラビリティは上昇した。

- 統計解析の結果より、ベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg を食後に単回投与したときの AUC 及び C_{max} に用量比例性が示された。

- 健康被験者を対象としたベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg の食後単回経口投与並びにベルイシグアト即放錠 10mg の空腹時単回投与は、安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.5 【国外試験】健康被験者を対象とした小児用製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験 18581（報告書番号 PH-40087）

参照項目：5.3.1.2.4 PH-40087

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、高脂肪高カロリー食後に小児用低用量錠[redacted]mg、小児用高用量錠[redacted]mg、粉砕した成人用ベルイシグアト即放錠 10mg 又は成人用ベルイシグアト即放錠 10mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討と、成人用ベルイシグアト即放錠 10mg を投与したときの薬物動態に及ぼす標準食又は高脂肪高カロリー食の影響及び小児用高用量錠[redacted]mg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を探索的に検討する単施設、無作為化、非盲検、6 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 食後にベルイシグアト即放錠 10mg 並びに小児用高用量錠[redacted]mg 及び低用量錠[redacted]mg を単回経口投与したときの薬物動態の比較検討
- 空腹時又は高脂肪高カロリー食後に小児用高用量錠[redacted]mg を単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態に及ぼす食事の影響の比較検討
- 食後に粉砕したベルイシグアト即放錠 10mg を投与したときのベルイシグアトの薬物動態の検討
- 標準食後にベルイシグアト即放錠 10mg を投与したときのベルイシグアトの薬物動態の検討

副次目的

- ベルイシグアトの安全性及び忍容性の評価
- 小児用製剤及び粉砕したベルイシグアト即放錠の味及び舌触り（嗜好性）の評価

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、6 期クロスオーバー試験であった。30 例を A-C-B-E-F-D、B-D-C-F-A-E、C-E-D-A-B-F、D-F-E-B-C-A、E-A-F-C-D-B 又は F-B-A-D-E-C の投与順序のいずれかに無作為に割付けた。

Treatment (condition)	Dose vericiguat/ route	Amount / formulation	Frequency of administration	No. of subjects treated
A (fed, American breakfast)	10 mg orally	[redacted] x [redacted] mg / high-dose pediatric formulation	Single dose	29
B (fasted)	10 mg orally	[redacted] x [redacted] mg / high-dose pediatric formulation	Single dose	28
C (fed, American breakfast)	2.5 mg orally	[redacted] x [redacted] mg / low-dose pediatric formulation	Single dose	27
D (fed, American breakfast)	10 mg orally	1 x 10 mg IR tablet, intact	Single dose	29
E (fed, American breakfast)	10 mg orally	1 x 10 mg IR tablet, crushed	Single dose	30
F (fed, Continental breakfast)	10 mg orally	1 x 10 mg IR tablet, intact	Single dose	29

投与方法 A：ベルイシグアト 10mg（小児用高用量錠[redacted]mg [redacted]錠）を高脂肪高カロリー食後に単回投与

投与方法 B：ベルイシグアト 10mg（小児用高用量錠[redacted]mg [redacted]錠）を空腹時に単回投与

投与方法 C：ベルイシグアト 2.5mg（小児用低用量錠[redacted]mg [redacted]錠）を高脂肪高カロリー食後に単回投与

投与方法 D：ベルイシグアト 10mg（即放錠 10mg）を高脂肪高カロリー食後に単回投与

投与方法 E：ベルイシグアト 10mg（粉砕した即放錠 10mg）を高脂肪高カロリー食後に単回投与

投与方法 F：ベルイシグアト 10mg（即放錠 10mg）を標準食後に単回投与

各期の投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。

投与方法 A、B、C 及び E では、治験薬投与後、被験者は直ちに粉砕した錠剤及び小児用製剤の味に関する質問票に回答した。

本試験はスクリーニング、投与前評価、投与期 1～6 及び追跡調査から構成された。

被験者のスクリーニングは、同意取得時から治験薬投与前の適格性評価時までに実施した。各投与期の第 1 日に治験薬を投与した。被験者は、治験薬投与 14 時間前から投与 72 時間後まで治験実施医療機関に入院した（投与期あたり 5 日間の入院）。各被験者の試験期間は約 11 週間であった。

試験スケジュールは 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.2.4 PH-40087/Section 9.4.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 10mg、ベルイシグアト小児用低用量錠[redacted]mg 及び小児用高用量錠[redacted]mg（小児用製剤はいずれも[redacted]である）

用法・用量：

投与方法 A、C、D 及び E：高脂肪高カロリー食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）又はベルイシグアト 2.5mg（小児用低用量錠[redacted]錠）を経口投与

投与方法 F：標準食後にベルイシグアト 10mg（即放錠 1 錠）を経口投与

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）を経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.4 PH-40087/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

濃度推移のデータに基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：AUC/D、C_{max}/D

副次パラメータ：AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F

その他のパラメータ：points terminal、%AUC(t_{last}-∞)

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、心電図（ECG）及びバイタルサイン

その他の評価項目：

小児用製剤及び粉砕した即放錠の味及び嗜好性に関する質問票

被験者数：

目標被験者数

30 例

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。

本試験では 30 例に治験薬を投与する予定とし、24 例の評価可能なデータを得られれば、被験者の追加は行わないこととした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：少なくとも 2 つの投与方法（投与方法 A 及び投与方法 D、投与方法 C 及び投与方法 D、投与方法 A 及び投与方法 B、投与方法 E 及び投与方法 D 又は投与方法 F 及び投与方法 D）の比較で評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：少なくとも 1 つの時点での探索的及び比較評価可能な毛細管及び静脈血漿の薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

ベルイシグアトの AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて、投与順序、被験者（順序）、投与期及び投与方法を効果とした分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内標準偏差を用いて逆対数変換することで AUC/D 及び C_{max}/D の以下の投与方法間の比の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

- ベルイシグアト 10mg（小児用高用量錠[redacted]mg 錠を[redacted]錠）とベルイシグアト即放錠 10mg を、いずれも高脂肪高カロリー食後に投与したときの比較（投与方法 A／投与方法 D）
- ベルイシグアト 2.5mg（小児用低用量[redacted]mg 錠を[redacted]錠）とベルイシグアト即放錠 10mg を、いずれも高脂肪高カロリー食後に投与したときの比較（投与方法 C／投与方法 D）
- ベルイシグアト 10mg（小児用高用量錠[redacted]mg 錠を[redacted]錠）を高脂肪高カロリー食後に投与したときと空腹時に投与したときの比較（投与方法 A／投与方法 B）
- 粉砕したベルイシグアト即放錠 10mg と粉砕していないそのままのベルイシグアト即放錠 10mg を、いずれも高脂肪高カロリー食後に投与したときの比較（投与方法 E／投与方法 D）
- ベルイシグアト即放錠 10mg を高脂肪高カロリー食後に投与したときと標準食後に投与したときの比較（投与方法 F／投与方法 D）

ベルイシグアト濃度の対数変換値を、投与順序、被験者（順序）、投与方法、投与期、時間、マトリックス及び時間×マトリックスを効果とした ANOVA で解析した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内標準偏差を用いて逆対数変換することで、「毛細管血漿／静脈血漿」のベルイシグアト濃度の比の点推定値（最小二乗平均値）及び探索的両側 90%CI を全体及び時点ごとで算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニングで適格と判定された 30 例を 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割付け（投与順序あたり 5 例）、治験薬を投与した。27 例が予定したクロスオーバー法での投与を完了し、3 例が途中で試験を中止した。このうちの 1 例（投与順序 E-A-F-C-D-B）は、第 3 期の治験薬投与前にアルコール検査陽性のため試験を中止し、他の 1 例（投与順序 D-F-E-B-C-A）は、第 3 期後に追跡不能となり、他の 1 例（投与順序 F-B-A-D-E-C）は、第 5 期に中等度の有害事象（感冒）のため試験を中止した（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.1/3、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 30 例全例を SAF とした。バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するため、少なくとも 2 つの投与方法の評価可能な薬物動態データが得られた 29 例を PKS1 とした。第 2 期後に試験を中止した 1 例は投与方法 E 及び投与方法 A のデータのみを有していたため、PKS1 から除外した（5.3.1.2.4 PH-40087/Listing 16.2.3/1、16.2.5/2）。また、毛細管及び静脈血漿の比較評価に使用するため、少なくとも 1 時点の評価可能な毛細管及び静脈血漿の薬物濃度データを有していた全例を PKS2 とした。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的特性

PKS1 の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1、SAF 及び PKS2 の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（PKS1）

	A-C-B-E-F-D N=5 (100%)	B-D-C-F-A-E N=5 (100%)	C-E-D-A-B-F N=5 (100%)	D-F-E-B-C-A N=5 (100%)	E-A-F-C-D-B N=4 (100%)	F-B-A-D-E-C N=5 (100%)	Total N=29 (100%)
Sex Male (N)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	29 (100%)
Race White (N)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	29 (100%)
Age (years)							
Mean	30.2	35.4	33.4	23.8	34.5	31.0	31.3
SD	7.9	7.9	9.3	5.1	3.1	6.1	7.5
Range	23-39	23-44	22-44	19-30	30-37	25-41	19-44
Weight (kg)							
Mean	72.28	79.78	79.62	90.94	81.00	80.94	80.75
SD	8.13	10.39	10.32	7.73	5.18	12.23	10.23
Range	59.5-81.1	68.8-95.0	65.4-90.5	82.4-103	74.5-87.0	62.9-90.0	59.5-103
Height (cm)							
Mean	180.00	178.20	175.40	184.20	180.00	182.40	180.03
SD	4.47	8.04	6.19	12.48	3.56	4.62	7.26
Range	174-186	165-186	171-186	168-199	175-183	177-188	165-199
BMI (kg/m^2)							
Mean	22.32	25.10	25.86	26.92	25.00	24.26	24.91
SD	2.28	2.25	2.87	2.65	1.28	3.06	2.71
Range	19.7-25.6	21.6-27.5	21.6-29.1	23.0-29.2	24.2-26.9	20.1-27.7	19.7-29.2

A: 10 mg high-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fed state (American breakfast)
B: 10 mg high-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fasted state
C: 2.5 mg low-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fed state (American breakfast)
D: 10 mg IR intact tablet in fed state (American breakfast), E: 10 mg IR tablet, crushed in fed state (American breakfast), F: 10 mg IR intact tablet in fed state (Continental breakfast)
Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.1/10

表 2.7.6.5-2 人口統計学的特性（SAF 及び PKS2）

	A-C-B-E-F-D N=5 (100%)	B-D-C-F-A-E N=5 (100%)	C-E-D-A-B-F N=5 (100%)	D-F-E-B-C-A N=5 (100%)	E-A-F-C-D-B N=5 (100%)	F-B-A-D-E-C N=5 (100%)	Total N=30 (100%)
Sex Male (N)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	30 (100%)
Race White (N)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	30 (100%)
Age (years)							
Mean	30.2	35.4	33.4	23.8	32.8	31.0	31.1
SD	7.9	7.9	9.3	5.1	4.7	6.1	7.4
Range	23-39	23-44	22-44	19-30	26-37	25-41	19-44
Weight (kg)							
Mean	72.28	79.78	79.62	90.94	82.36	80.94	80.99
SD	8.13	10.39	10.32	7.73	5.42	12.23	10.13
Range	59.5-81.1	68.8-95.0	65.4-90.5	82.4-103	74.5-87.8	62.9-90.0	59.5-103
Height (cm)							
Mean	180.00	178.20	175.40	184.20	180.60	182.40	180.13
SD	4.47	8.04	6.19	12.48	3.36	4.62	7.16
Range	174-186	165-186	171-186	168-199	175-183	177-188	165-199
BMI (kg/m^2)							
Mean	22.32	25.10	25.86	26.92	25.24	24.26	24.95
SD	2.28	2.25	2.87	2.65	1.23	3.06	2.67
Range	19.7-25.6	21.6-27.5	21.6-29.1	23.0-29.2	24.2-26.9	20.1-27.7	19.7-29.2

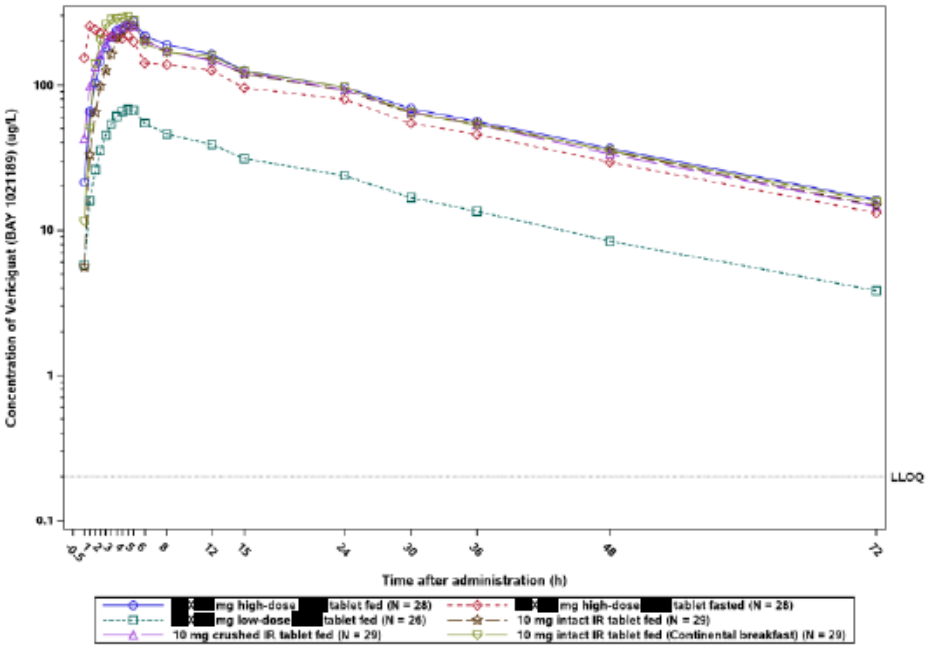
A: 10 mg high-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fed state (American breakfast)
B: 10 mg high-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fasted state
C: 2.5 mg low-dose pediatric formulation ([redacted] x [redacted] mg tablets) in fed state (American breakfast)
D: 10 mg IR intact tablet in fed state (American breakfast)
E: 10 mg IR tablet, crushed in fed state (American breakfast)
F: 10 mg IR intact tablet in fed state (Continental breakfast)
Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.1/9

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.5.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト即放錠 10mg、粉砕した即放錠 10mg、小児用高用量錠 10mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）又は小児用低用量錠 2.5mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）を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 2.7.6.5-1 に示す。

ベルイシグアト即放錠 10mg、粉砕した即放錠 10mg、小児用高用量錠 10mg 又は小児用低用量錠 2.5mg を経口投与したとき、t_{max}（中央値）は空腹時投与で 1.00 時間、食後投与で 3.50～4.75 時間であった。すべての投与方法を通じて、個別値の範囲は 0.500～5.02 時間であった。C_{max} 到達後、血漿中ベルイシグアト濃度は単相性の低下を示し、消失相はいずれの投与方法でも片対数目盛ですべて平行であった。



Lower limit of quantitation (LLOQ) = 0.2μg/L

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Figure 14.4.1/6

図 2.7.6.5-1 ベルイシグアト即放錠 10mg、粉砕した即放錠 10mg、小児用高用量錠 10mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）又は小児用低用量錠 2.5mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）を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）（片対数目盛）（PKS1）

2.7.6.5.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト即放錠 10mg、粉砕した即放錠 10mg 又は小児用低用量錠 2.5mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）を食後に単回経口投与したとき若しくは小児用高用量錠 10mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-3 に示す。

全体的に、ベルイシグアトの AUC の個体間変動は中等度であり、いずれの投与方法でも同程度であった（AUC/D の幾何変動係数 19.5%～30.2%）。C_{max} における個体間変動は低度か中等度であり、空腹時に小児用高用量錠を投与したとき高かった（C_{max}/D の幾何変動係数は食後 15.9%～28.4%、空腹時 43.5%）。

投与量で除したデータより、いずれの投与方法でも相対的バイオアベイラビリティが同等であることが示された。AUC/D（幾何平均値）は 0.530～0.625h/L であった。C_{max}/D もいずれの投与方法でも同様であった〔C_{max}/D（幾何平均値）：0.0267～0.0316/L〕。薬物動態データは製剤における差はなく、食事の影響は大きくないことが示された（5.3.1.2.4 PH-40087/Figure 14.4.1/4、14.4.1/5）。

空腹時に小児用高用量錠としてベルイシグアト 10mg を投与したときには速やかに t_{max} に達したが（1.00 時間）、他の投与方法の t_{max} はいずれも同程度であった（3.50～4.75 時間）。ただし、すべての投与方法の個別値は広範に重複していた。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、すべての投与方法でほぼ等しかった（19.7～21.1 時間）。更に、CL/F 及び V_Z/F（いずれも幾何平均値）においても、投与方法による違いは認められなかった（CL/F：1.60～1.89L/h、V_Z/F：47.8～57.4L）。

表 2.7.6.5-3 ベルイシグアト即放錠 10mg、粉砕した即放錠 10mg、小児用高用量錠 10mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）又は小児用低用量錠 2.5mg（[redacted]mg 錠[redacted]錠）を単回経口投与したときの静脈血漿中ベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	Treatment A [redacted]x[redacted]mg[redacted] fed (American breakfast) (N=28)	Treatment B [redacted]x[redacted]mg[redacted] fasted (N=28)	Treatment C [redacted]x[redacted]mg[redacted] fed (American breakfast) (N=26)	Treatment D 10 mg intact IR tablet fed (American breakfast) (N=29)	Treatment E 10 mg crushed IR tablet fed (American breakfast) (N=29)	Treatment F 10 mg intact IR tablet fed (Continental breakfast) (N=29)
AUC/D	h/L	0.621 / 23.2 (0.382 – 0.988)	0.530 / 30.2 (0.289 – 0.789)	0.603 / 22.5 (0.402 – 0.984)	0.578 / 22.6 (0.386 – 0.955)	0.584 / 19.5 (0.437 – 0.819)	0.625 / 26.3 (0.284 – 0.922)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	5670 / 20.9 (3750 – 8790)	4830 / 30.6 (2500 – 7170)	1380 / 20.2 (982 – 2140)	5310 / 21.4 (3580 – 8280)	5390 / 17.7 (4230 – 7440)	5700 / 26.4 (2360 – 8430)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	0.567 / 20.9 (0.375 – 0.879)	0.483 / 30.6 (0.250 – 0.717)	0.553 / 20.2 (0.393 – 0.858)	0.531 / 21.4 (0.358 – 0.828)	0.539 / 17.7 (0.423 – 0.744)	0.570 / 26.4 (0.236 – 0.843)
C_{max}/D	1/L	0.0282 / 16.3 (0.0186 – 0.0387)	0.0283 / 43.5 (0.00751 – 0.0439)	0.0285 / 16.2 (0.0202 – 0.0392)	0.0267 / 26.0 (0.0134 – 0.0376)	0.0272 / 15.9 (0.0201 – 0.0379)	0.0316 / 28.4 (0.0110 – 0.0438)
t_{max}[a]	h	4.75 (2.50 – 5.00)	1.00 (0.500 – 5.00)	4.50 (2.50 – 5.00)	4.50 (1.00 – 5.02)	4.50 (2.00 – 5.00)	3.50 (1.00 – 5.00)
$t_{1/2}$	h	20.6 / 23.0 (13.1 – 33.4)	21.1 / 25.7 (12.6 – 38.1)	20.4 / 22.1 (13.3 – 31.6)	19.7 / 20.3 (12.9 – 30.0)	19.7 / 17.8 (12.6 – 25.4)	21.0 / 25.2 (12.5 – 44.6)
CL/F	L/h	1.61 / 23.2 (1.01 – 2.62)	1.89 / 30.2 (1.27 – 3.46)	1.66 / 22.5 (1.02 – 2.49)	1.73 / 22.6 (1.05 – 2.59)	1.71 / 19.5 (1.22 – 2.29)	1.60 / 26.3 (1.08 – 3.52)
V_Z/F	L	47.8 / 22.1 (30.5 – 76.0)	57.4 / 39.2 (34.1 – 137)	48.9 / 21.2 (31.7 – 81.2)	49.1 / 23.2 (29.2 – 96.6)	48.7 / 16.8 (36.8 – 63.0)	48.5 / 34.0 (31.0 – 158)

a: median and range

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.4.1/4

2.7.6.5.2.3 統計学的評価

製剤及び投与方法の同等性の探索的評価

ベルイシグアトの選択した薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.5-4 に示す。

ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} に関する ANOVA 解析の結果、粉砕した即放錠 10mg（投与方法 E）、小児用高用量錠（投与方法 A）又は小児用低用量錠（投与方法 C）は、即放錠 10mg（投与方法 D）と同等であることが示された。AUC/D 及び C_{max}/D の投与方法間の比の点推定値は、投与方法 A／投与方法 D で 1.08 及び 1.06、投与方法 E／投与方法 D で 1.01 及び 1.02、投与方法 C／投与方法 D で 1.04 及び 1.07 であり、1 に近かった。これらの比の両側 90%CI は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

ベルイシグアト 10mg 小児用高用量錠を高脂肪高カロリー食後及び空腹時に投与したとき（それぞれ投与方法 A 及び投与方法 B）の AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値は、AUC/D が 1.17、C_{max}/D が 0.998 であった。C_{max}/D の比の両側 90%CI は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったが、AUC/D の比の両側 90%CI の上限は生物学的同等性の基準をわずかに上回っていた（1.2538）。しかし、高脂肪高カロリー食は小児用高用量錠 10mg を投与したときのベルイシグアトの AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

ベルイシグアト即放錠 10mg を標準食後及び高脂肪高カロリー食後に投与したとき（それぞれ投与方法 F／投与方法 D）の AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値は、AUC/D が 1.08、C_{max}/D が 1.19 であった。AUC/D の比の両側 90%CI は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったが、C_{max}/D の比の両側 90%CI はその上限をわずかに上回っていた（1.3118）。全体として、高脂肪高カロリー食又は標準食後にベルイシグアト即放錠 10mg を投与したときのベルイシグアトの AUC 及び C_{max} は薬理学的に意味のある差を示さなかった。

表 2.7.6.5-4 ベルイシグアトの選択した薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI（PKS1）

Ratio	Parameter	N	CV[a] (%)	Estimated ratio (%)	90% CI (%)
Assessment of bioavailability of pediatric formulations					
A/D	AUC/D	28	15.058	1.0776	[1.0088; 1.1511]
	C_{max}/D	28	22.958	1.0565	[0.9561; 1.1674]
C/D	AUC/D	26	15.058	1.0431	[0.9750; 1.1159]
	C_{max}/D	26	22.958	1.0690	[0.9652; 1.1839]
E/D	AUC/D	29	15.058	1.0110	[0.9472; 1.0791]
	C_{max}/D	29	22.958	1.0225	[0.9265; 1.1286]
Assessment of food effect					
A/B	AUC/D	28	15.058	1.1733	[1.0980; 1.2538]
	C_{max}/D	28	22.958	0.9981	[0.9027; 1.1035]
F/D	AUC/D	29	15.058	1.0826	[1.0143; 1.1556]
	C_{max}/D	29	22.958	1.1886	[1.0769; 1.3118]

A: [redacted] x [redacted] mg [redacted] in fed state (American breakfast); B: [redacted] x [redacted] mg [redacted] in fasted state; C: [redacted] x [redacted] mg [redacted] in fed state (American breakfast); D: 10 mg IR intact tablet in fed state (American breakfast); E: 10 mg crushed IR tablet in fed state (American breakfast); F: 10 mg IR intact tablet in fed state (Continental breakfast)

a: geometric coefficient of variation indicating intra-individual variability

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

静脈検体と毛細管検体由来の血漿中ベルイシグアト濃度を比較した統計学的評価

毛細管血漿及び静脈血漿中ベルイシグアト濃度の比の点推定値及び両側 90％CI を表 2.7.6.5-5 に示す。

2 つの異なる時点及び全体の毛細管血及び静脈血検体由来の血漿中ベルイシグアト濃度の比の推定値は 1 に近かった。両側 90%CI は 1.0 を上回っていた。これは、毛細管検体由来の血漿中ベルイシグアト濃度が静脈検体由来の血漿中ベルイシグアト濃度よりも 6.04％～8.63％高いことを示した。

表 2.7.6.5-5 毛細管及び静脈血漿検体由来の血漿中ベルイシグアト濃度の比の点推定値及び両側 90%CI（PKS2、N＝30）

Geometric CV[a]	Time	Estimated ratio (capillary/ venous) between LSmean	90% CI
20.65	overall	1.0733	[1.0451; 1.1022]
	00d04h00m	1.0863	[1.0462; 1.1278]
	01d00h00m	1.0604	[1.0213; 1.1011]

a: geometric coefficient of variation indicating intra-individual variability

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.4.2/4

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

TEAE の要約を表 2.7.6.5-6 に、TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-7 に示す。

20／30 例（66.7%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。このうち、2／30 例（6.7%）に治験薬と関連のある軽度の頭痛が発現した（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.1/7）。

5／30 例（16.7%）に治験実施計画書で規定された試験手技と関連のある TEAE が発現した。その内訳は血管穿刺部位硬結が 1／30 例（3.3%）、カテーテル留置部位静脈炎が 2／30 例（6.7%）、浮動性めまいが 1／30 例（3.3%）、採血直後の失神寸前の状態が 1／30 例（3.3%）及び採血のためカテーテル留置中の失神が 1／30 例（3.3%）であった（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.1/2、14.3.1/3）。

1／30 例（3.3%）に第 3 期の治験薬投与前に軽度の鼻閉塞が発現し、その後第 5 期に中等度のウイルス性上気道感染が発現し、当該被験者の試験を中止した（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.1/2）。

TEAE は軽度〔17／30 例（56.7%）〕から中等度〔3／30 例（10.0%）〕であった。中等度の TEAE は、ウイルス性上気道感染及び頭痛〔2／30 例（6.7%）及び 1／30 例（3.3%）〕であり、これらは食後に粉砕したベルイシグアト即放錠 10mg を投与したときに発現したが、治験薬と関連はないと判断した。

すべての TEAE は試験完了までに回復した。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-6 TEAE の要約（SAF）

	[redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=29 (100%)	[redacted] mg [redacted] fasted N=28 (100%)	[redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=27 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (American breakfast) N=29 (100%)	10 mg crushed IR tablet fed (American breakfast) N=30 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (Continental breakfast) N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with the specified TEAE:							
Any AE	7 (24.1%)	4 (14.3%)	6 (22.2%)	5 (17.2%)	8 (26.7%)	3 (10.3%)	20 (66.7%)
Any vericiguat related AE	1 (3.4%)	0	0	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	2 (7.1%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	0	5 (16.7%)
Maximum intensity for any AE							
Mild	7 (24.1%)	4 (14.3%)	6 (22.2%)	5 (17.2%)	5 (16.7%)	3 (10.3%)	17 (56.7%)
Moderate	0	0	0	0	3 (10.0%)	0	3 (10.0%)
Maximum intensity for vericiguat related AE							
Mild	1 (3.4%)	0	0	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
AE-related deaths	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of vericiguat due to AE	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Discontinuation of vericiguat due to SAE	0	0	0	0	0	0	0

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.1/1

表 2.7.6.5-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 20.0 Primary SOC PT	[redacted] x [redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=29 (100%)	[redacted] x [redacted] mg [redacted] fasted N=28 (100%)	[redacted] x [redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=27 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (American breakfast) N=29 (100%)	10 mg crushed IR tablet fed (American breakfast) N=30 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (Continental breakfast) N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	7 (24.1%)	4 (14.3%)	6 (22.2%)	5 (17.2%)	8 (26.7%)	3 (10.3%)	20 (66.7%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (3.6%)	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)	0	4 (13.3%)
Abdominal pain lower／下腹部痛	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Diarrhoea／下痢	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Dyspepsia／消化不良	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Dysphagia／嚥下障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Vomiting／嘔吐	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身および投与部位の状態	0	1 (3.6%)	0	0	2 (6.7%)	0	3 (10.0%)
Catheter site phlebitis／カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.3%)	0	2 (6.7%)
Vessel puncture site induration／血管穿刺部位硬結	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)	0	3 (10.0%)
Otitis externa／外耳炎	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Viral upper respiratory tract infection／ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
Investigations／臨床検査	2 (6.9%)	0	2 (7.4%)	0	0	0	4 (13.3%)
Blood Creatine Kinaseincreased／血中クレアチンキナーゼ増加	1 (3.4%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	2 (6.7%)
C-reactive protein increased／C－反応性蛋白増加	1 (3.4%)	0	1 (3.7%)	0	0	0	2 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.7%)	0	1 (3.3%)	0	2 (6.7%)
Back pain／背部痛	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Myalgia／筋肉痛	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (3.3%)

表 2.7.6.5-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA version 20.0 Primary SOC Preferred term	[redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=29 (100%)	[redacted] mg [redacted] fasted N=28 (100%)	[redacted] mg [redacted] fed (American breakfast) N=27 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (American breakfast) N=29 (100%)	10 mg crushed IR tablet fed (American breakfast) N=30 (100%)	10 mg intact IR tablet fed (Continental breakfast) N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Nervous system disorders／神経系障害	5 (17.2%)	1 (3.6%)	2 (7.4%)	4 (13.8%)	4 (13.3%)	3 (10.3%)	10 (33.3%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Headache／頭痛	5 (17.2%)	0	1 (3.7%)	3 (10.3%)	4 (13.3%)	3 (10.3%)	9 (30.0%)
Presyncope／失神寸前の状態	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Syncope／失神	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6%)	1 (3.7%)	0	0	0	2 (6.7%)
Nasal obstruction／鼻閉塞	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (3.3%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.1/4

ベルイシグアト投与後、臨床検査値に臨床的にる意味のある変化は認められなかった。クレアチンキナーゼ増加及びC‐反応性蛋白増加〔各 2／30 例（6.7%）〕が軽度の TEAE として報告されたが、治験薬と関連はないと判断された。

バイタルサイン及び ECG パラメータに投与方法間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2／30 例（6.7%）に発現した失神寸前の状態及び失神は、軽度の TEAE と報告された。どちらの事象も採血の直後に発現したため、試験手技と関連があると判断された。被験者はショック体位に置かれた後すぐに回復した。全体として、本試験の異なる投与方法でのベルイシグアト投与により、バイタルサインに臨床的に意味のある影響はなかった。しかし、投与 6 時間後に心拍数（算術平均値）のわずかな増加（ベースラインと比較して、小児用低用量錠投与後で＋7.44bpm、他のすべての投与方法で＋12.03～＋14.97bpm）がみられ（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.5/1）、すべての投与方法で投与 1～8 時間後でベースラインと比較して拡張期血圧（算術平均値）では－3.33～－8.38mmHg の低下がみられた（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.5/3）。

2.7.6.5.2.5 その他の評価項目

過半数の被験者は小児用低用量錠及び高用量錠並びに粉砕した即放錠 10mg の印象及び外観を好ましいと回答した。また、香り及び味についてはほとんどの被験者が好ましい又は普通と評価した。93%を超える被験者が、治験薬が飲み込みやすいと回答した（5.3.1.2.4 PH-40087/Table 14.3.5/25）。

2.7.6.5.3 結論

- ベルイシグアトの相対的バイオアベイラビリティは、即放錠 10mg（又は粉砕した即放錠 10mg）、小児用高用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）又は低用量錠（[redacted]mg 錠 [redacted] 錠）で同等であった。
- 高脂肪高カロリー食は、小児用高用量錠としてベルイシグアトを投与したときの AUC 及び C_{max} に対して臨床使用上意味のある影響を与えなかった。
- 高脂肪高カロリー食又は標準食後にベルイシグアト即放錠 10mg を投与したとき、ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} に関連する差は認められなかった。
- 全体として、本試験は以下のことを示した。
  - ベルイシグアト小児用高用量錠、小児用低用量錠、粉砕した即放錠 10mg 及び即放錠 10mg は互換使用が可能である。
  - ベルイシグアトは様々な種類の食事と共に服用可能である。
  - ベルイシグアト小児用高用量錠は食事の有無にかかわらず服用可能である。
- 過半数の被験者は小児用低用量錠及び高用量錠並びに粉砕した即放錠 10mg の印象及び外観を好ましいと回答した。また、香り及び味についてはほとんどの被験者が好ましい又は普通と評価した。93%を超える被験者が、治験薬が飲み込みやすいと回答した。
- ベルイシグアト即放錠 10mg、小児用高用量錠 10mg 及び小児用低用量錠 2.5mg の単回経口投与は安全で忍容性は良好であった。これらの製剤を用いてベルイシグアトを単回投与したときの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異は認められなかった。

2.7.6.6 【国外試験】健康被験者を対象とした単回投与試験：試験 15355（報告書番号 PH-37029）

参照項目：5.3.3.1.1 PH-37029

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

喫煙及び非喫煙健康男性被験者（喫煙者は 1 ステップのみ）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安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 健康男性被験者にベルイシグアトを液剤として 0.5mg から最高 20mg まで単回経口投与したときの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- ベルイシグアトの薬力学及び薬物動態の検討

試験方法：

本試験は、喫煙及び非喫煙健康男性被験者（喫煙者及び非喫煙者。喫煙者は投与ステップ 4 の 1 ステップのみ）を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。治験薬は経口液剤として単回投与した。

ベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20mg の各投与ステップに非喫煙者 10 例（ベルイシグアト 8 例、プラセボ 2 例）を組入れた。更にベルイシグアト 5mg 投与ステップには喫煙者 10 例（ベルイシグアト 8 例、プラセボ 2 例）も組入れることとした（投与ステップ 4b）。

Dose step	Dose of Vericiguat	Formulation	Volume	Number of subjects Vericiguat	Placebo
1	0.5 mg	Oral solution	1 mL	8	2
2	1 mg [a]	Oral solution	2 mL [a]	8	2
3	2.5 mg [a]	Oral solution	5 mL [a]	8	2
4a	5 mg [a]	Oral solution	10 mL [a]	8	2
4b [b]	5 mg [a]	Oral solution	10 mL [a]	8	2
5	7.5 mg [a]	Oral solution	15 mL [a]	8	2
6	10 mg [a]	Oral solution	20 mL [a]	8	2
7	15 mg [a]	Oral solution	30 mL [a]	8	2
8	20 mg [a]	Oral solution	40 mL [a]	8	2

a: Dose adaptations might have been conducted according to the upcoming results on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics.

b: Smoker group

本試験の初回投与量は 0.5mg とした。用量の増加は最大 2.5 倍（1、2.5、5、7.5、10、15 及び 20mg）とし、前の投与ステップの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態の結果を確認後、用量漸増を行うこととした。そのため、本試験の成績は投与ステップ毎に評価され、許容可能な安全性及び忍容

性が示された場合にのみ、次の投与ステップへ移行した。

1 つの投与ステップで 50%以上の被験者に中等度及び高度の臨床的に意味のある有害事象が発現し、かつ治験薬と関連がある場合、又は被験者 1 例に重篤な有害事象が発現し、かつ治験薬と関連がある場合は、用量漸増を中止しその時点で試験を評価するか、用量漸減を検討することとした。

チトクローム P450（CYP）1A1 による代謝を介したベルイシグアトの薬物動態に及ぼす喫煙の影響の可能性を評価するため、投与ステップ 4 は非喫煙者で実施後に喫煙者でも試験を実施した。

前投与ステップの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に基づき、用量を調節又は漸減可能とした。液剤の内容物がポリエチレングリコール（PEG）であること及びそれに関連する胃腸系副作用を考慮し、被験者への最大投与量は 20mg とした。

実際は、過度の薬力学的反応がみられたため、用量漸増は 15mg までとした。

試験スケジュールは 5.3.3.1.1 PH-37029/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.1 PH-37029/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト経口液剤：ベルイシグアトを PEG 希釈液に溶解した液剤（0.5mg/mL PEG 希釈液）

対照薬：

プラセボ経口液剤：PEG 希釈液

用法・用量

空腹時にベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10、15mg 又はプラセボを経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康男性被験者

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.1 PH-37029/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトの血漿濃度－時間データに基づいて以下のパラメータを算出した。

主要パラメータ

AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

副次パラメータ

$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$V_z$/F、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、$CL_R$

その他のパラメータ

$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

薬力学の評価項目：

ベルイシグアト投与後の薬力学を評価するために以下のパラメータを用いた。

- 心拍数及び血圧
- 心拍数（1 分間）
- 立位血圧
- 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、心拍数、心係数（心拍出量／体表面積）及び体血管抵抗〕
- 血管作用性ホルモン〔血漿中レニン活性（PRA）、血漿中アンジオテンシンⅡ、ノルアドレナリン、アドレナリン、環状グアノシン一リン酸（cGMP）及び血清アルドステロン〕

- その他のバイオマーカー〔血清脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、ヒト BNP 前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）、不斉ジメチルアルギニン（ADMA）及びオステオポンチン〕

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

90 例（各投与ステップ 10 例：ベルイシグアト 8 例及びプラセボ 2 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験をもとに各投与ステップで評価例数 6 例を得るために十分な被験者数として 10 例（ベルイシグアト 8 例及びプラセボ 2 例）を設定した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与日（第 1 日）に評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、第 1 日に評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性を検討するため、非喫煙者の AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて分散分析（ANOVA）を探索的に実施した。これらの薬物動態パラメータについて、0.5mg 投与ステップと他の投与ステップ間での比の点推定値（最小二乗平均値）及び 90%信頼区間（CI）を ANOVA で得られた結果を逆対数変換することで算出した。喫煙の影響を評価するため、5mg 投与ステップで AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて喫煙の有無を要因とした ANOVA を探索的に実施した。

薬力学の解析

ベルイシグアトの薬力学を検討するため、投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）、インピーダンスカルジオグラフィーパラメータ、血管作用性ホルモン及びその他のバイオマーカー（NT-proBNP、BNP、ADMA 及びオステオポンチン）について、共分散分析（ANCOVA）を探索的に実施した。これらのパラメータのベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量について、治験薬投与日（第 1 日）と投与前日（第－1 日）間の差を、投与量、時間、投与量×時間を固定効果並びにベルイシグアト投与日と投与前日のベースラインの差を共変量とした ANCOVA で解析した。更に、第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量について投与量、時間及び投与量×時間を固定効果並びにベースライン値を共変量とした ANCOVA を探索的に実施した。投与効果は有意水準を 0.05 として評価した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 99 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 73 例を試験に組入れた。そのうち 69 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。4 例は治験薬の投与を受けなかった（5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.1/3）。投与前に試験を中止した理由は、2 例が治験責任医師の判断、1 例が有害事象、1 例が有害事象による被験者の同意撤回であった（5.3.3.1.1 PH-37029/Listing 16.2.1.2/1, 16.2.7/1）。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

試験を完了した 69 例全例を SAF、PKS 及び PDS とした。いずれの被験者にも治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 人口統計学的特性 (SAF)

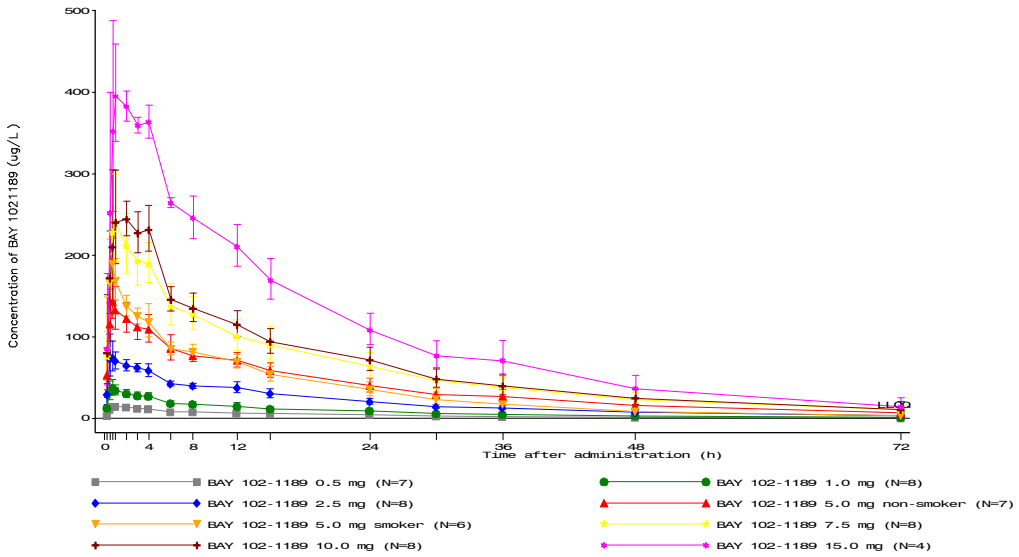
		Placebo N=13	0.5 mg non-smokers N=7	1 mg non-smokers N=8	2.5 mg non-smokers N=8	5 mg non-smokers N=7	5 mg smokers N=6	7.5 mg non-smokers N=8	10 mg non-smokers N=8	15 mg non-smokers N=4	Total N=69
Age (years)	Arithmetic mean	37.1	30.4	30.5	31.8	38.9	39.5	36.4	35.8	32.0	34.9
	Range	22 - 45	22 - 42	24 - 43	20 - 44	30 - 44	27 - 44	24 - 45	25 - 43	25 - 41	20 - 45
Race	White	13 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	69 (100%)
Sex	Male	13 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	69 (100%)
Weight (kg)	Arithmetic mean	77.5	82.0	83.9	79.5	82.6	74.0	76.4	84.9	83.8	80.2
	SD	9.9	9.9	12.4	8.1	8.9	11.7	10.9	8.2	12.1	10.2
Height (cm)	Arithmetic mean	182.9	182.3	182.9	177.3	182.0	178.2	176.9	183.4	177.8	180.7
	SD	7.5	4.2	7.1	7.3	5.5	8.0	5.8	6.4	3.3	6.7
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	23.1	24.6	25.0	25.3	24.9	23.3	24.4	25.2	26.4	24.5
	SD	2.3	2.2	2.8	1.9	1.5	3.2	2.7	1.1	2.9	2.4
Alcohol use	Abstinent	3 (23%)	1 (14%)	1 (13%)	5 (63%)	1 (14%)					11 (16%)
	Light	10 (77%)	6 (86%)	7 (88%)	3 (38%)	6 (86%)	6 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	58 (84%)
Smoking history	Current	2 (15%)					6 (100%)				8 (12%)
	Former	2 (15%)	2 (29%)	1 (13%)	2 (25%)	2 (29%)		4 (50%)	5 (63%)	1 (25%)	19 (28%)
	Never	9 (69%)	5 (71%)	7 (88%)	6 (75%)	5 (71%)		4 (50%)	3 (38%)	3 (75%)	42 (61%)
Coffee use	No	2 (15%)	3 (43%)	3 (38%)	2 (25%)	2 (29%)			1 (13%)		13 (19%)
	Yes	11 (85%)	4 (57%)	5 (63%)	6 (75%)	5 (71%)	6 (100%)	8 (100%)	7 (88%)	4 (100%)	56 (81%)

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.1/9

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.6.2.2.1 血漿中濃度

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投与 72 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す。



BAY 1021189: Vericiguat

Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.2, 0.4, 0.8, 1.0μg/L

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/2

図 2.7.6.6-1 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）（PKS）

2.7.6.6.2.2.2 薬物動態パラメータ

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ベルイシグアトの血漿中及び尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 に示す。

ベルイシグアトは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.733～1.75 時間であった。

投与量で除した並びに投与量及び体重で標準化したベルイシグアトの曝露量（C_{max}/D、AUC/D、$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm}）は、0.5～15mg の用量範囲を通して類似しており、被験者間のばらつきは小さかった（25%未満）。喫煙者の AUC_{norm} は非喫煙者と比較して約 23%少なかった。

ベルイシグアトは $t_{1/2}$（幾何平均値）14.5～20.7 時間で血漿中から消失した。喫煙者は非喫煙者（約 19 時間）と比較して $t_{1/2}$ が約 15 時間と最も短かった。

投与後 0～72 時間の尿中回収率は全投与量で 5.63%～7.65%であった。また、CL_R は 0.10～0.15L/h で、ベルイシグアトの腎排泄は主に糸球体ろ過によることが示唆された。

表 2.7.6.6-2 ベルイシグアトの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	0.5 mg non-smokers (N=7)	1.0 mg non-smokers (N=8)	2.5 mg non-smokers (N=8)	5.0 mg non-smokers (N=7)	5.0 mg smokers (N=6)	7.5 mg non-smokers (N=8)	10.0 mg non-smokers (N=8)	15.0 mg non-smokers (N=4)
AUC	μg·h/L	273/26.9 (199-442)	618/20.1 (442-800)	1450/14.0 (1190-1800)	2900/24.1 (2290-4610)	2500/16.3 (2020-3030)	4460/21.9 (3420-6200)	4940/20.0 (3550-6390)	7900/16.2 (6750-9520)
AUC_{norm}	kg·h/L	44.5/23.6 (31.9-61.8)	51.4/19.8 (37.5-64.8)	45.8/21.9 (36.5-66.9)	47.7/24.3 (34.4-74.7)	36.6/21.0 (25.1-45.4)	45.0/14.3 (37.4-56.2)	41.8/19.6 (29.5-50.2)	43.8/22.7 (31.5-51.3)
AUC/D	h/L	0.547/26.9 (0.398-0.883)	0.618/20.1 (0.442-0.800)	0.578/14.0 (0.477-0.719)	0.580/24.1 (0.459-0.922)	0.500/16.3 (0.405-0.605)	0.595/21.9 (0.456-0.826)	0.494/20.0 (0.355-0.639)	0.527/16.2 (0.450-0.635)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	259/25.1 (194-405)	579/19.2 (425-755)	1350/12.0 (1140-1650)	2660/18.7 (2220-3770)	2420/14.4 (2010-2870)	4140/20.2 (3240-5620)	4520/16.0 (3500-5240)	7460/12.7 (6510-8380)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	42.2/21.8 (31.0-56.7)	48.1/18.6 (36.0-61.1)	42.7/19.8 (34.8-61.5)	43.8/19.4 (33.3-61.1)	35.4/19.4 (25.0-43.0)	41.8/12.1 (35.7-51.0)	38.2/15.6 (29.1-47.3)	41.3/21.5 (30.4-49.4)
C_{max}	μg/L	17.2/20.8 (12.7-22.5)	39.3/23.2 (29.4-54.1)	82.7/23.3 (57.5-112)	158/12.8 (130-192)	194/15.1 (151-228)	259/20.5 (188-364)	285/8.9 (248-315)	430/9.3 (396-491)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.80/17.6 (2.03-3.31)	3.26/22.3 (2.41-4.53)	2.62/21.4 (1.82-3.45)	2.60/16.1 (2.11-3.32)	2.84/14.2 (2.36-3.36)	2.61/16.1 (2.03-3.30)	2.41/11.1 (2.13-2.87)	2.38/12.0 (2.06-2.71)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	34.4/20.8 (25.4-44.9)	39.3/23.2 (29.4-54.1)	33.1/23.3 (23.0-44.7)	31.7/12.8 (26.0-38.4)	38.7/15.1 (30.2-45.5)	34.5/20.5 (25.1-48.6)	28.5/8.9 (24.8-31.5)	28.7/9.3 (26.4-32.7)
$C_{max}/C(12)$		2.64/17.6 (2.21-3.33)	2.64/15.2 (2.05-3.05)	2.19/32.3 (1.36-3.52)	2.22/21.0 (1.60-2.74)	2.78/19.8 (2.20-3.86)	2.57/11.8 (1.99-2.97)	2.48/13.0 (2.01-3.12)	2.04/19.3 (1.67-2.53)
$C_{max}/C(24)$		4.00/29.4 (2.69-6.45)	4.18/11.4 (3.41-4.89)	3.99/31.3 (2.63-6.02)	3.91/27.7 (2.18-5.01)	5.45/33.0 (3.89-10.0)	4.06/13.4 (3.27-4.92)	3.98/18.5 (3.24-5.77)	3.98/26.6 (3.21-5.77)
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)	0.733 (0.483-1.00)	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 (13.9-21.7)	19.4/13.9 (15.9-23.4)	19.4/16.9 (16.2-26.0)	19.8/24.4 (14.8-29.9)	14.5/25.9 (9.72-18.5)	19.8/15.9 (15.1-24.2)	20.7/43.9 (11.5-39.9)	17.2/27.8 (13.8-25.5)
MRT	h	22.9/16.6 (18.6-28.2)	24.4/9.6 (21.3-27.7)	24.9/13.3 (21.6-29.9)	26.6/22.7 (20.5-41.8)	18.8/22.1 (13.1-23.3)	25.4/13.0 (20.6-29.8)	26.3/31.0 (16.8-40.1)	22.8/24.6 (19.2-32.4)
V_Z/F	L	45.3/21.6 (33.7-59.4)	45.2/17.3 (33.0-55.9)	48.5/12.2 (41.6-57.8)	49.3/9.6 (44.0-56.1)	41.9/13.9 (34.6-52.5)	47.9/17.8 (39.5-68.0)	60.4/31.9 (46.8-115)	47.2/19.6 (38.2-58.0)

表 2.7.6.6-2 ベルイシグアトの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）（続き）

Parameter	Unit	0.5 mg non-smokers (N=7)	1.0 mg non-smokers (N=8)	2.5 mg non-smokers (N=8)	5.0 mg non-smokers (N=7)	5.0 mg smokers (N=6)	7.5 mg non-smokers (N=8)	10.0 mg non-smokers (N=8)	15.0 mg non-smokers (N=4)
CL/F	L/h	1.83/26.9 (1.13-2.51)	1.62/20.1 (1.25-2.26)	1.73/14.0 (1.39-2.10)	1.72/24.1 (1.08-2.18)	2.00/16.3 (1.65-2.47)	1.68/21.9 (1.21-2.19)	2.02/20.0 (1.57-2.82)	1.90/16.2 (1.58-2.22)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	5.63/1.09 (3.90-7.15)	5.97/1.73 (3.75-8.63)	5.98/0.931 (4.97-7.81)	7.44/1.16 (6.32-9.82)	5.77/1.02 (3.97-6.84)	7.65/1.35 (6.16-9.67)	6.88/1.57 (5.35-9.14)	6.77/0.443 (6.50-7.43)
$A_{E,ur}$[b, c]	μg	28.1/5.44 (19.5-35.8)	59.7/17.3 (37.5-86.3)	149/23.3 (124-195)	372/58.1 (316-491)	288/51.0 (198-342)	574/102 (462-725)	688/157 (535-914)	1020/66.4 (974-1110)
CL_R	L/h	0.107/33.5 (0.0699-0.175)	0.0994/35.7 (0.0584-0.134)	0.110/23.5 (0.0793-0.157)	0.138/17.1 (0.102-0.170)	0.118/18.9 (0.0985-0.158)	0.137/14.2 (0.102-0.162)	0.149/17.4 (0.118-0.180)	0.136/17.6 (0.118-0.171)

a: Median (range)

b: Arithmetic mean/SD (range)

c: Summary statistics of $A_{E,ur}$ during the sampling intervals 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-48, and 48-72 hours are presented in 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/19.

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/3～14.4/5

2.7.6.6.2.2.3 統計学的評価

非喫煙者を対象としてベルイシグアト 1.0、2.5、5、7.5、10 及び 15mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータとベルイシグアト 0.5mg を単回経口投与したときと比較するため、0.5mg 投与に対する比の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.6-3 に示す。

用量比例性の探索的な解析の結果、ベルイシグアト 0.5mg 投与に対する他の投与量の AUC/D 及び AUC_{norm} の比の点推定値は、最高用量である 15mg まですべて約 100%であり線形に近かったが、C_{max} の増加はわずかに用量比例性を下回った。

表 2.7.6.6-3 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）

Ratio	Parameter	N	CV(%)	Estimated ratio (%)	90%CI (%)
1.0 mg / 0.5 mg	AUC/D	15	21	113.11	[94.44 ; 135.47]
	AUC_{norm}	15	21	115.31	[96.39 ; 137.95]
	C_{max}/D	15	19	114.13	[97.24 ; 133.96]
	$C_{max,norm}$	15	18	116.36	[100.03 ; 135.35]
2.5 mg / 0.5 mg	AUC/D	15	21	105.81	[88.35 ; 126.73]
	AUC_{norm}	15	21	102.77	[85.91 ; 122.94]
	C_{max}/D	15	19	96.11	[81.88 ; 112.80]
	$C_{max,norm}$	15	18	93.34	[80.25 ; 108.58]
5.0 mg / 0.5 mg	AUC/D	14	21	106.11	[88.07 ; 127.84]
	AUC_{norm}	14	21	107.02	[88.94 ; 128.79]
	C_{max}/D	14	19	92.08	[78.04 ; 108.64]
	$C_{max,norm}$	14	18	92.87	[79.45 ; 108.56]
7.5 mg / 0.5 mg	AUC/D	15	21	108.78	[90.83 ; 130.29]
	AUC_{norm}	15	21	101.04	[84.46 ; 120.87]
	C_{max}/D	15	19	100.43	[85.57 ; 117.88]
	$C_{max,norm}$	15	18	93.28	[80.20 ; 108.51]
10.0 mg / 0.5 mg	AUC/D	15	21	90.46	[75.53 ; 108.35]
	AUC_{norm}	15	21	93.83	[78.43 ; 112.25]
	C_{max}/D	15	19	82.75	[70.51 ; 97.13]
	$C_{max,norm}$	15	18	85.83	[73.79 ; 99.84]
15.0 mg / 0.5 mg	AUC/D	11	21	96.35	[77.44 ; 119.87]
	AUC_{norm}	11	21	98.24	[79.08 ; 122.06]
	C_{max}/D	11	19	83.31	[68.62 ; 101.14]
	$C_{max,norm}$	11	18	84.95	[70.74 ; 102.01]

Further comparisons are displayed in the source tables.

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/9～14.4/12

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薬物動態パラメータの の比（喫煙者／非喫煙者）の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.6-4 に示す。

喫煙者では AUC/D 及び AUC_{norm} がそれぞれ 13.8%及び 23.2%減少したが、$C_{max,norm}$ 及び C_{max}/D はわずかに上昇した。

表 2.7.6.6-4 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薬物動態パラメータの比（喫煙者／非喫煙者）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	N	CV(%)	Estimated ratio (%)	90%CI (%)
5 mg (smokers) / 5 mg (non-smokers)	AUC/D	13	21	86.19	[70.13 ; 105.93]
	AUC_{norm}	13	23	76.83	[61.34 ; 96.24]
	C_{max}/D	13	14	122.33	[106.53 ; 140.48]
	$C_{max,norm}$	13	15	109.04	[93.72 ; 126.87]

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.4/13～14.4/16

2.7.6.6.2.3 薬力学の結果

心拍数（1 分間）

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-5 に示す。

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量を比較したところ、ベルイシグアトの投与量間で差がみられた。ベルイシグアト 0.5、1.0 及び 2.5mg 群では、事前に設定した探索的な有意水準（$p<0.05$）で有意な増加はみられなかったが、5mg 群（非喫煙者）では有意な増加がみられ、投与量の増加とともに心拍数（1 分間）の増加の程度が大きくなった。しかしながら、10mg 群では有意差はみられず、一貫性はみられなかった。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-6 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量には、ベルイシグアトの投与量間で差がみられた。ベルイシグアト 5mg 群（喫煙者及び非喫煙者）では、事前に設定した探索的な有意水準で有意な増加がみられた。投与量とともに心拍数の増加の程度が大きくなったが、7.5mg 群では有意差はみられず、一貫性はみられなかった。

表 2.7.6.6-5 第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active - placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Heart rate over 1 minute (BPM)	0.5 mg (non-smokers)	-1.17	-4.27	1.94
	1.0 mg (non-smokers)	-1.01	-4.03	2.01
	2.5 mg (non-smokers)	-1.01	-3.99	1.96
	5.0 mg (non-smokers)	3.66	0.56	6.77
	5.0 mg (smokers)	1.27	-1.99	4.54
	7.5 mg (non-smokers)	3.39	0.41	6.36
	10.0 mg (non-smokers)	2.93	-0.08	5.93
	15.0 mg (non-smokers)	9.62	5.81	13.42

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/3, 16.1.9.1/3

表 2.7.6.6-6 第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Heart rate over 1 minute (BPM)	0.5 mg (non-smokers)	1.26	-2.57	5.08
	1.0 mg (non-smokers)	0.04	-3.62	3.69
	2.5 mg (non-smokers)	-0.30	-3.96	3.37
	5.0 mg (non-smokers)	6.18	2.37	10.00
	5.0 mg (smokers)	4.80	0.61	8.98
	7.5 mg (non-smokers)	2.22	-1.44	5.87
	10.0 mg (non-smokers)	7.07	3.38	10.76
	15.0 mg (non-smokers)	11.82	7.12	16.53

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/4, 16.1.9.1/4

インピーダンスカルジオグラフィー

第 1 日と第－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パラメータの変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-7 に示す。

第 1 日と第－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各パラメータの変化量を比較したところ、心拍数、心拍出量、心係数及び体血管抵抗にはベルイシグアトの投与量間で差がみられたが、1 回拍出量には投与量間で差はみられなかった。心拍数の変化量は、ベルイシグアト 5（非喫煙者）及び 15mg 群では、事前に設定した探索的な有意水準で有意な増加がみられた。心拍出量及び心係数で有意な増加がみられたのは 15mg 群のみであった。体血管抵抗は 7.5 及び 15mg 群で有意な減少がみられた。

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パラメータの変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数、心拍出量、心係数及び体血管抵抗の変化量は、ベルイシグアトの投与量間で差がみられたが、1 回拍出量では投与量間で差はみられなかった。心拍数は、プラセボと比較したときでは、ベルイシグアト 5（喫煙者及び非喫煙者）、10 及び 15mg 群では事前に設定した探索的な有意水準で有意な増加がみられ、投与量とともに増加の程度が大きくなる傾向がみられた。心拍出量及び心係数にも心拍数と同様のパターンで増加がみられた。体血管抵抗はベルイシグアト 5mg 群（喫煙者及び非喫煙者）とこれより高用量で有意な減少がみられ、投与量の増加とともに減少の程度が大きくなる傾向がみられた。

表 2.7.6.6-7 第1日と第－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＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Stroke volume (mL)	0.5 mg (non-smokers)	-1.95	-7.08	3.19
	1.0 mg (non-smokers)	-2.56	-7.46	2.35
	2.5 mg (non-smokers)	-1.26	-6.22	3.70
	5.0 mg (non-smokers)	0.44	-4.67	5.56
	5.0 mg (smokers)	1.61	-3.77	6.99
	7.5 mg (non-smokers)	3.44	-1.43	8.30
	10.0 mg (non-smokers)	0.53	-4.35	5.41
	15.0 mg (non-smokers)	3.87	-2.32	10.06
Heart rate (BPM)	0.5 mg (non-smokers)	-1.72	-4.54	1.10
	1.0 mg (non-smokers)	-0.90	-3.67	1.87
	2.5 mg (non-smokers)	-0.95	-3.66	1.75
	5.0 mg (non-smokers)	2.85	0.01	5.69
	5.0 mg (smokers)	1.22	-1.74	4.18
	7.5 mg (non-smokers)	2.69	-0.01	5.38
	10.0 mg (non-smokers)	2.25	-0.45	4.94
	15.0 mg (non-smokers)	8.91	5.49	12.33
Cardiac output (L/min)	0.5 mg (non-smokers)	-0.29	-0.73	0.16
	1.0 mg (non-smokers)	-0.25	-0.67	0.17
	2.5 mg (non-smokers)	-0.10	-0.52	0.33
	5.0 mg (non-smokers)	0.23	-0.21	0.66
	5.0 mg (smokers)	0.19	-0.27	0.65
	7.5 mg (non-smokers)	0.38	-0.04	0.79
	10.0 mg (non-smokers)	0.19	-0.22	0.61
	15.0 mg (non-smokers)	1.04	0.51	1.57
Cardiac index ($L/min/m^2$)	0.5 mg (non-smokers)	-0.14	-0.36	0.08
	1.0 mg (non-smokers)	-0.12	-0.33	0.09
	2.5 mg (non-smokers)	-0.05	-0.26	0.17
	5.0 mg (non-smokers)	0.10	-0.12	0.32
	5.0 mg (smokers)	0.11	-0.12	0.34
	7.5 mg (non-smokers)	0.20	-0.01	0.41
	10.0 mg (non-smokers)	0.10	-0.11	0.31
	15.0 mg (non-smokers)	0.53	0.26	0.79
Systemic vascular resistance (mmHg·min/L)	0.5 mg (non-smokers)	1.16	-0.99	3.30
	1.0 mg (non-smokers)	1.26	-0.77	3.30
	2.5 mg (non-smokers)	0.88	-1.20	2.95
	5.0 mg (non-smokers)	-0.48	-2.59	1.62
	5.0 mg (smokers)	-0.74	-2.97	1.49
	7.5 mg (non-smokers)	-2.51	-4.52	-0.49
	10.0 mg (non-smokers)	-0.81	-2.83	1.21
	15.0 mg (non-smokers)	-3.12	-5.68	-0.56

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/15, 16.1.9.1/5

表 2.7.6.6-8 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 ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Stroke volume (mL)	0.5 mg (non-smokers)	3.59	-0.48	7.67
	1.0 mg (non-smokers)	2.92	-0.98	6.83
	2.5 mg (non-smokers)	3.84	-0.07	7.74
	5.0 mg (non-smokers)	4.97	0.91	9.03
	5.0 mg (smokers)	4.04	-0.29	8.38
	7.5 mg (non-smokers)	4.30	0.33	8.27
	10.0 mg (non-smokers)	3.96	0.07	7.85
	15.0 mg (non-smokers)	9.14	4.17	14.11
Heart rate (BPM)	0.5 mg (non-smokers)	2.56	-0.67	5.79
	1.0 mg (non-smokers)	-0.09	-3.18	3.00
	2.5 mg (non-smokers)	-0.30	-3.39	2.79
	5.0 mg (non-smokers)	4.63	1.39	7.87
	5.0 mg (smokers)	4.30	0.78	7.83
	7.5 mg (non-smokers)	2.29	-0.81	5.38
	10.0 mg (non-smokers)	5.33	2.21	8.46
	15.0 mg (non-smokers)	9.85	5.88	13.81
Cardiac output (L/min)	0.5 mg (non-smokers)	0.39	-0.02	0.79
	1.0 mg (non-smokers)	0.14	-0.25	0.53
	2.5 mg (non-smokers)	0.19	-0.19	0.58
	5.0 mg (non-smokers)	0.68	0.27	1.08
	5.0 mg (smokers)	0.58	0.15	1.01
	7.5 mg (non-smokers)	0.38	-0.01	0.77
	10.0 mg (non-smokers)	0.67	0.28	1.06
	15.0 mg (non-smokers)	1.46	0.96	1.96
Cardiac index ($L/min/m^2$)	0.5 mg (non-smokers)	0.18	-0.03	0.38
	1.0 mg (non-smokers)	0.06	-0.14	0.25
	2.5 mg (non-smokers)	0.11	-0.09	0.31
	5.0 mg (non-smokers)	0.31	0.11	0.52
	5.0 mg (smokers)	0.32	0.10	0.54
	7.5 mg (non-smokers)	0.21	0.01	0.41
	10.0 mg (non-smokers)	0.31	0.11	0.51
	15.0 mg (non-smokers)	0.73	0.48	0.99
Systemic vascular resistance (mmHg· min/L)	0.5 mg (non-smokers)	-2.02	-3.66	-0.38
	1.0 mg (non-smokers)	-0.29	-1.86	1.28
	2.5 mg (non-smokers)	-1.15	-2.71	0.42
	5.0 mg (non-smokers)	-2.28	-3.91	-0.65
	5.0 mg (smokers)	-2.58	-4.31	-0.86
	7.5 mg (non-smokers)	-1.93	-3.51	-0.35
	10.0 mg (non-smokers)	-2.86	-4.43	-1.30
	15.0 mg (non-smokers)	-4.76	-6.77	-2.75

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/16, 16.1.9.1/6

血管作用性ホルモン

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血管作用性ホルモンの変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-9 に示す。

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量を比較したところ、cGMP、ノルアドレナリン及び PRA にはベルイシグアトの投与量間で差がみられたが、血清アルド

ステロンでは差はみられなかった。cGMP の変化量はベルイシグアト 1mg 群及び最高用量である 15mg 群では、事前に設定した探索的な有意水準で有意な増加がみられた。ノルアドレナリンは 5mg 群（喫煙者及び非喫煙者）とこれより高用量で有意な増加がみられ、この増加は用量依存的であった。PRA には 10 及び 15 mg投与群で有意な増加がみられた。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血管作用性ホルモンの変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-10 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量を比較したところ、血漿中 cGMP、ノルアドレナリン及び PRA にはベルイシグアトの投与量間で差がみられたが、血清アルドステロンでは差はみられなかった。プラセボと比較したとき、血漿中 cGMP は、1、7.5 及び 15mg 群では事前に設定した探索的な有意水準で有意な増加がみられ、ノルアドレナリンは 5mg 群（喫煙者及び非喫煙者）とこれより高用量では有意な増加がみられたが、用量依存的な増加ではなかった。PRA の有意な増加は 10 及び 15mg 群でみられた。

表 2.7.6.6-9 第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血管作用性ホルモンの変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Aldosterone (pmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	-17.21	-72.60	38.18
	1.0 mg (non-smokers)	14.74	-37.63	67.10
	2.5 mg (non-smokers)	-10.20	-62.67	42.27
	5.0 mg (non-smokers)	-10.36	-65.13	44.40
	5.0 mg (smokers)	-13.03	-70.71	44.66
	7.5 mg (non-smokers)	3.32	-49.13	55.77
	10.0 mg (non-smokers)	27.65	-25.69	80.98
	15.0 mg (non-smokers)	31.84	-34.85	98.53
cGMP (nmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	0.88	-1.01	2.76
	1.0 mg (non-smokers)	3.10	1.23	4.97
	2.5 mg (non-smokers)	1.16	-0.67	2.99
	5.0 mg (non-smokers)	0.23	-1.71	2.17
	5.0 mg (smokers)	0.02	-1.96	2.01
	7.5 mg (non-smokers)	1.53	-0.30	3.36
	10.0 mg (non-smokers)	1.49	-0.32	3.31
	15.0 mg (non-smokers)	3.02	0.73	5.31
Noradrenaline (ng/L)	0.5 mg (non-smokers)	5.52	-33.05	44.09
	1.0 mg (non-smokers)	33.60	-4.51	71.71
	2.5 mg (non-smokers)	24.62	-12.41	61.65
	5.0 mg (non-smokers)	54.59	14.67	94.50
	5.0 mg (smokers)	66.72	26.01	107.42
	7.5 mg (non-smokers)	54.27	16.66	91.87
	10.0 mg (non-smokers)	76.73	39.62	113.84
	15.0 mg (non-smokers)	118.35	69.96	166.75
Plasma renin activity (ng/mL/h)	0.5 mg (non-smokers)	-0.05	-0.24	0.14
	1.0 mg (non-smokers)	0.18	-0.00	0.36
	2.5 mg (non-smokers)	0.03	-0.15	0.21
	5.0 mg (non-smokers)	0.02	-0.16	0.21
	5.0 mg (smokers)	0.20	-0.00	0.40
	7.5 mg (non-smokers)	0.14	-0.04	0.32
	10.0 mg (non-smokers)	0.30	0.12	0.48
	15.0 mg (non-smokers)	0.39	0.16	0.62

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/29, 16.1.9.1/7

表 2.7.6.6-10 第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血管作用性ホルモンの変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Aldosterone (pmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	-11.85	-50.74	27.04
	1.0 mg (non-smokers)	24.20	-12.77	61.18
	2.5 mg (non-smokers)	-3.62	-40.63	33.39
	5.0 mg (non-smokers)	2.05	-36.47	40.56
	5.0 mg (smokers)	2.83	-37.70	43.37
	7.5 mg (non-smokers)	0.63	-36.29	37.54
	10.0 mg (non-smokers)	43.06	6.03	80.09
	15.0 mg (non-smokers)	49.48	2.38	96.57
cGMP (nmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	0.41	-1.52	2.34
	1.0 mg (non-smokers)	4.18	2.39	5.98
	2.5 mg (non-smokers)	0.95	-0.84	2.73
	5.0 mg (non-smokers)	1.20	-0.66	3.06
	5.0 mg (smokers)	0.87	-1.10	2.84
	7.5 mg (non-smokers)	1.92	0.11	3.74
	10.0 mg (non-smokers)	1.73	-0.09	3.55
	15.0 mg (non-smokers)	3.20	0.92	5.48
Noradrenaline (ng/L)	0.5 mg (non-smokers)	-16.90	-61.18	27.38
	1.0 mg (non-smokers)	-15.51	-59.10	28.07
	2.5 mg (non-smokers)	29.08	-13.05	71.21
	5.0 mg (non-smokers)	76.48	32.42	120.55
	5.0 mg (smokers)	82.30	35.52	129.09
	7.5 mg (non-smokers)	84.07	41.85	126.30
	10.0 mg (non-smokers)	92.12	48.38	135.86
	15.0 mg (non-smokers)	72.01	17.38	126.64
Plasma renin activity (ng/mL/h)	0.5 mg (non-smokers)	-0.05	-0.25	0.14
	1.0 mg (non-smokers)	0.06	-0.12	0.25
	2.5 mg (non-smokers)	0.09	-0.10	0.27
	5.0 mg (non-smokers)	0.06	-0.13	0.25
	5.0 mg (smokers)	0.01	-0.20	0.21
	7.5 mg (non-smokers)	0.11	-0.08	0.30
	10.0 mg (non-smokers)	0.24	0.06	0.43
	15.0 mg (non-smokers)	0.39	0.15	0.62

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/30, 16.1.9.1/8

その他のバイオマーカー

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカーの変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-11 に示す。

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカー（ADMA、BNP、NT-proBNP 及びオステオポンチン）の変化量と比較したところ、いずれにも投与量間で差はみられなかった。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカーの変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.6-12 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカーの変化量は、ADMA にのみベルイシグアトの投与量間で差がみられた。15m 群では、事前に設定した探索的な有意水準で有意な変化がみられたが、変化量自体は臨床的に意味のない軽微な変化であった。

表 2.7.6.6-11 第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカーの変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Asymmetric dimethyl-arginine (μmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	0.000	-0.03	0.03
	1.0 mg (non-smokers)	-0.004	-0.03	0.03
	2.5 mg (non-smokers)	-0.006	-0.04	0.02
	5.0 mg (non-smokers)	0.007	-0.02	0.04
	5.0 mg (smokers)	0.014	-0.02	0.05
	7.5 mg (non-smokers)	-0.016	-0.05	0.01
	10.0 mg (non-smokers)	0.002	-0.03	0.03
	15.0 mg (non-smokers)	-0.010	-0.05	0.03
BNP (pg/mL)	0.5 mg (non-smokers)	0.019	-6.20	6.23
	1.0 mg (non-smokers)	-2.679	-8.68	3.32
	2.5 mg (non-smokers)	0.040	-5.93	6.01
	5.0 mg (non-smokers)	0.006	-6.19	6.21
	5.0 mg (smokers)	-0.364	-7.06	6.33
	7.5 mg (non-smokers)	-2.090	-8.03	3.86
	10.0 mg (non-smokers)	-5.641	-11.60	0.31
	15.0 mg (non-smokers)	-2.622	-10.25	5.01
NT-proBNP (ng/L)	0.5 mg (non-smokers)	4.939	-10.15	20.03
	1.0 mg (non-smokers)	-0.423	-14.72	13.88
	2.5 mg (non-smokers)	3.019	-11.33	17.37
	5.0 mg (non-smokers)	3.450	-11.48	18.39
	5.0 mg (smokers)	-1.929	-17.70	13.84
	7.5 mg (non-smokers)	2.904	-11.92	17.72
	10.0 mg (non-smokers)	-10.975	-25.37	3.42
	15.0 mg (non-smokers)	-3.503	-22.22	15.21
Osteopontin (μg/L)	0.5 mg (non-smokers)	-49.738	-93.29	-6.19
	1.0 mg (non-smokers)	20.085	-21.69	61.86
	2.5 mg (non-smokers)	26.440	-15.56	68.44
	5.0 mg (non-smokers)	20.020	-23.64	63.68
	5.0 mg (smokers)	36.396	-9.46	82.25
	7.5 mg (non-smokers)	8.430	-34.06	50.92
	10.0 mg (non-smokers)	24.927	-16.92	66.78
	15.0 mg (non-smokers)	2.576	-51.40	56.55

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/39, 16.1.9.1/9

表 2.7.6.6-12 第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのその他のバイオマーカーの変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝69）

Parameter	Treatment	Difference (active-placebo)	95% confidence limits Lower	Upper
Asymmetric dimethyl-arginine (μmol/L)	0.5 mg (non-smokers)	0.04	-0.00	0.09
	1.0 mg (non-smokers)	-0.03	-0.06	0.01
	2.5 mg (non-smokers)	0.01	-0.03	0.04
	5.0 mg (non-smokers)	0.01	-0.03	0.05
	5.0 mg (smokers)	-0.01	-0.05	0.03
	7.5 mg (non-smokers)	-0.03	-0.07	0.02
	10.0 mg (non-smokers)	-0.03	-0.07	0.01
	15.0 mg (non-smokers)	0.05	0.00	0.10
BNP (pg/mL)	0.5 mg (non-smokers)	-1.88	-5.25	1.49
	1.0 mg (non-smokers)	-0.86	-4.11	2.38
	2.5 mg (non-smokers)	-2.11	-5.32	1.11
	5.0 mg (non-smokers)	-3.11	-6.50	0.28
	5.0 mg (smokers)	-3.33	-6.86	0.20
	7.5 mg (non-smokers)	-3.43	-6.65	-0.21
	10.0 mg (non-smokers)	-4.68	-7.91	-1.45
	15.0 mg (non-smokers)	-4.86	-8.97	-0.75
NT-proBNP (ng/L)	0.5 mg (non-smokers)	-2.86	-8.23	2.51
	1.0 mg (non-smokers)	-0.75	-5.77	4.27
	2.5 mg (non-smokers)	-1.05	-6.09	3.98
	5.0 mg (non-smokers)	0.05	-5.19	5.30
	5.0 mg (smokers)	-1.84	-7.35	3.68
	7.5 mg (non-smokers)	-0.64	-5.67	4.38
	10.0 mg (non-smokers)	-3.28	-8.35	1.79
	15.0 mg (non-smokers)	-6.53	-12.94	-0.12
Osteopontin (μg/L)	0.5 mg (non-smokers)	-10.98	-64.71	42.75
	1.0 mg (non-smokers)	28.61	-19.26	76.48
	2.5 mg (non-smokers)	28.41	-20.78	77.60
	5.0 mg (non-smokers)	24.68	-25.16	74.53
	5.0 mg (smokers)	40.30	-12.16	92.77
	7.5 mg (non-smokers)	9.54	-38.43	57.51
	10.0 mg (non-smokers)	8.76	-39.69	57.20
	15.0 mg (non-smokers)	38.76	-22.39	99.90

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.2/40, 16.1.9.1/10

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-13 に示す。治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-14 に示す。

30／69 例（44%）に 1 件以上の TEAE が発現した。21／69 例（30%）に 1 件以上の治験薬と関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE の SOC は「神経系障害」（頭痛及び体位性めまい）であった。治験薬と関連のある TEAE のほとんどは、ベルイシグアトの作用機序に関連しており、「血管拡張」（頭痛、体位性めまい、自発陰茎勃起、起立性低血圧、眼充血及び鼻閉）又は PEG と関連する既知の「胃腸障害」（下痢、悪心及び腹部不快感）であった。15mg 群の 4／4 例（100%）に 1 件以上の治験薬と関連のある TEAE が発現した。

TEAE の重症度は、ベルイシグアト 15mg 群の洞性徐脈、起立性低血圧及び立位血圧測定手技中の失神（各 1 例）が中等度であったことを除いてすべて軽度であった（5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.3.1/2、14.3.1/5）。15mg 群の 3／4 例（75%）に起立性反応が発現した

（5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.3.5/11）。これらの過度の薬力学的反応により、用量漸増は15mg で中止した。

すべての TEAE は、試験期間中に消失した（5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.3.1/2）。

本試験では、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与下での臨床検査値異常はいずれもわずかな変化であり、一過性で、臨床的に意味のあるものはなかった。治験薬によって誘発された臨床検査値の変化はなかった。

拡張期血圧及び平均動脈圧へのベルイシグアトの作用は、予想された血管拡張に対応するもので、心拍数の代償的増加を伴っていた。ベルイシグアト 10mg 投与までは安全で、忍容性は良好であった。ベルイシグアト 15mg 投与は、過度の薬力学的反応（血管拡張による起立性反応及び失神）のため忍容性は低かった。

ECG パラメータ、特に QTc 間隔の解析結果では、ベルイシグアトによる予想外の影響又は悪影響はみられなかった。

表 2.7.6.6-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Ver. 14.1	器官別大分類 基本語	0.5 mg non-smokers N=7	1 mg non-smokers N=8	2.5 mg non-smokers N=8	5 mg non-smokers N=7	5 mg smokers N=6	7.5 mg non-smokers N=8	10 mg non-smokers N=8	15 mg non-smokers N=4	Placebo N=13	Total N=69
Number of subjects with any AE		1 (14%)	2 (25%)	3 (38%)	5 (71%)	3 (50%)	4 (50%)	5 (63%)	4 (100%)	3 (23%)	30 (44%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	2 (29%)	1 (17%)	0	1 (13%)	0	0	4 (5.8%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	2 (29%)	0	0	1 (13%)	0	0	3 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (13%)	0	1 (14%)	1 (17%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (50%)	1 (7.7%)	10 (15%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Diarrohea	下痢	0	1 (13%)	0	0	1 (17%)	1 (13%)	0	0	0	3 (4.3%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	2 (50%)	0	2 (2.9%)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	1 (1.4%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14%)	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (25%)	2 (15%)	5 (7.2%)
Application site erythema	適用部位紅斑	1 (14%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	1 (7.7%)	2 (2.9%)
Feeling cold	冷感	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (14%)	1 (17%)	0	0	0	1 (7.7%)	3 (4.3%)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	1 (14%)	1 (17%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (13%)	1 (25%)	0	2 (2.9%)
Scratch	引っかき傷	0	0	0	0	0	0		1 (25%)	0	1 (1.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (13%)		0	1 (1.4%)

表 2.7.6.6-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Ver. 14.1	器官別大分類 基本語	0.5 mg non-smokers N=7	1 mg non-smokers N=8	2.5 mg non-smokers N=8	5 mg non-smokers N=7	5 mg smokers N=6	7.5 mg non-smokers N=8	10 mg non-smokers N=8	15 mg non-smokers N=4	Placebo N=13	Total N=69
Investigations	臨床検査	0	0	1 (13%)	0	1 (17%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1 (13%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (13%)	2 (25%)	2 (29%)	0	1 (13%)	1 (13%)	3 (75%)	0	10 (14%)
Dizziness postural	体位性めまい	0		2 (25%)		0		1 (13%)	2 (50%)	0	5 (7.2%)
Headache	頭痛	0	1 (13%)	1 (13%)	2 (29%)	0	1 (13%)	0	2 (50%)	0	7 (10%)
Syncope	失神	0	0	0		0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Spontaneous penile erection	自発陰茎勃起	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (14%)	1 (17%)	1 (13%)	1 (13%)	0	0	4 (5.8%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (13%)	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	2 (2.9%)
Haematoma	血腫	0	1 (13%)	0	0	0	0	0		0	1 (1.4%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0		0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.6-14 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Ver. 14.1	器官別大分類 基本語	0.5 mg non-smokers N=7	1 mg non-smokers N=8	2.5 mg non-smokers N=8	5 mg non-smokers N=7	5 mg smokers N=6	7.5 mg non-smokers N=8	10 mg non-smokers N=8	15 mg non-smokers N=4	Placebo N=13	Total N=69
Number of subjects with any AE		0	1 (13%)	3 (38%)	3 (43%)	1 (17%)	4 (50%)	4 (50%)	4 (100%)	1 (7.7%)	21 (30%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (14%)	1 (17%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	1 (14%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (13%)	0	1 (14%)	0	2 (25%)	1 (13%)	2 (50%)	0	7 (10%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Diarrohea	下痢	0	1 (13%)	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	2 (2.9%)
Dry mouth	口内乾燥	0		0	0	0	0	0	2 (50%)	0	2 (2.9%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	1 (7.7%)	2 (2.9%)
Feeling cold	冷感	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (13%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1 (13%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	2 (25%)	1 (14%)	0	1 (13%)	1 (13%)	3 (75%)	0	8 (12%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	2 (25%)		0		1 (13%)	2 (50%)	0	5 (7.2%)
Headache	頭痛	0	0	1 (13%)	1 (14%)	0	1 (13%)	0	2 (50%)	0	5 (7.2%)
Syncope	失神	0	0	0		0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Spontaneous penile erection	自発陰茎勃起	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (14%)	0	1 (13%)	1 (13%)	0	0	3 (4.3%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (1.4%)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	1 (14%)	0	0	1 (13%)	0	0	2 (2.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	1 (1.4%)

Source: 5.3.3.1.1 PH-37029/Table 14.3.1/6

2.7.6.6.3 結論

薬物動態

- ベルイシグアトの薬物動態は用量 0.5～15mg の範囲で、AUC は用量比例性の増加を示し、C_{max} は用量比例性よりわずかに低い増加を示した。曝露量の被験者間のばらつきは小さかった（25%未満）。
- ベルイシグアトは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.733～1.75 時間であった。
- 用量 0.5～15mg の範囲で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 14.5～20.7 時間であった。喫煙者は非喫煙者（約 19 時間）と比較して $t_{1/2}$ が約 15 時間とわずかに短かった。
- 喫煙者におけるベルイシグアトの曝露量（AUC/D 及び AUC_{norm}）は非喫煙者と比較して約 20%減少した。
- 平均尿中回収率（投与後 0～72 時間）は 5.63%～7.65%であった。また、CL_R は 0.10～0.15L/h であったことから、ベルイシグアトの腎排泄は主に糸球体ろ過によることが示唆された。

薬力学

- 薬力学の評価項目へのベルイシグアトの影響は、ベルイシグアトの作用機序（可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激を介した血管拡張）が関連していた。
- 第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量を第－1 日と比較した ANCOVA の結果、ベルイシグアト 5mg 以上の投与で心拍数及び血管作用性ホルモンに対する一貫した変化がみられ始めた。
- 第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの変化量の ANCOVA の結果、ベルイシグアト 5mg 以上の投与で心拍数、心拍出量、心係数、体血管抵抗及び血管作用性ホルモンに対する変化がみられ始めた。
- 喫煙はベルイシグアトの薬力学に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

安全性

- 健康男性を対象とした経口液剤でのベルイシグアト 0.5、1、2.5、5、7.5、10 又は 15mg の単回経口投与は安全であった。また、ベルイシグアト 10mg までの忍容性は良好であった。ベルイシグアト 15mg の単回投与は過度の薬力学的反応（血管拡張による起立性反応及び失神）のため忍容性は低かった。

2.7.6.7 【国外試験】健康被験者を対象とした反復投与試験：試験 15357（報告書番号 PH-37952）

参照項目：5.3.3.1.2 PH-37952

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

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 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安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

各投与ステップで健康男性被験者に、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安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、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。治験薬を以下のとおりに投与した。

Dose Step	Dose of vericiguat for 7 days	Amount / route of administration	Cumulative dose per subject	No. of subjects planned	No. of subjects treated
1	1.25 mg active	1.25 mg IR-tablet (fasted) or	8.75 mg	9	9
	Placebo	placebo once daily per os	0.00 mg	3	3
2	5 mg active	4 x 1.25 mg IR-tablet (fasted)	35.00 mg	9	8
	Placebo	or placebo once daily per os	0.00 mg	3	2
3	10 mg active	8 x 1.25 mg IR-tablet (fasted)	70.00 mg	9	8
	Placebo	or placebo once daily per os	0.00 mg	3	3
4	10 mg active	4 x 1.25 mg IR-tablet (fasted)	65.00 mg	9	7
	Placebo	or placebo twice daily per os	0.00 mg	3	3
5* not con-ducted	7.5 mg active	6 x 1.25 mg IR-tablets (fasted)	52.50 mg	9	0
	Placebo	or placebo once daily per os	0.00 mg	3	0

*: ベルイシグアト 10mg を投与したときの安全性及び忍容性に問題がみられた場合に実施する計画であったが、実際には実施しなかった。

1 段階前の投与ステップで許容可能な安全性及び忍容性が示された場合にのみ用量を増加した。そのため、各投与ステップ後に安全性評価を実施し、次の投与ステップへ移行するかは安全性評価チームにより決定した。

1 つの投与ステップで、50%を超える被験者に臨床的に意味のある中等度又は高度の有害事象が発現し治験薬と関連のある場合並びに被験者 1 例に臨床的に意味のある重篤な有害事象が発現し治験薬と関連がある場合、その時点で試験を中止することとした。

各投与ステップでの被験者への治験薬（ベルイシグアト又はプラセボ）の割付けは、生物統計担当者がコンピュータで作成した割付表により決定した。適格と判断された被験者へ昇順に被験者番号を付与し、被験者番号に対応する治験薬（ベルイシグアト又はプラセボ）を割付け表に従って投与した。

すべての被験者は治験薬初回投与前日（第－1 日）に入院し、第 1 日から第 7 日まで治験薬の投与を受けた（プロファイル評価日：第 1 日及び第 7 日）。最終投与 96 時間後（第 10 日）に健康状態に問題がないことを確認し、被験者を退院させた。

各被験者は、治験薬最終投与約 1 週間後の最終検査をもって試験終了とした。

被験者の試験期間は約 5 週間（スクリーニング来院及び追跡調査を含む）で、本試験の合計期間は、全投与ステップ及び補充被験者での実施を考慮し約 4 ヵ月を予定した。

試験スケジュールは 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 7-4～7-8 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は、5.3.3.1.2 PH-37952/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

対照薬：

プラセボフィルムコーティング錠

用法・用量

投与ステップ 1：ベルイシグアト 1.25mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与

投与ステップ 2：ベルイシグアト 5mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与

投与ステップ 3：ベルイシグアト 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与

投与ステップ 4：ベルイシグアト 5mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与（最終日は朝 1 回投与）

投与期間

7 日間

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.2 PH-37952/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

- 第 1 日：AUC、C_{max}
- 第 7 日：$AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$

副次パラメータ

- 第 1 日：AUC/D、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、$A_{E,ur}(0\text{-}48)$、CL_R、CL/F、V_z/F、C_{max}/C_{24} 比（1 日 1 回投与）、C_{max}/C_{12} 比（1 日 2 回投与）
- 第 7 日：$AUC_{\tau,md}/D$、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md}/D$、$C_{max,md,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、peak trough fluctuation（PTF）、反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）（R_AC_{max}）、反復投与後 AUC_τ と初回投与後の AUC から算出した蓄積率（比）（R_A4）、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_AAUC）、$A_{E,ur}(0\text{-}24)$、CL_R、$C_{max,md}/C_{24,md}$ 比（1 日 1 回投与）、$C_{max,md}/C_{12,md}$ 比（1 日 2 回投与）

AUC の外挿部分が大きかったため、AUC に代えて $AUC(0\text{-}t_{last})$ を主要パラメータとした。また、第 1 日～第 7 日の中間日の C_{trough} は直接当該日の濃度データとした。

- その他のパラメータ：第 1 日の $AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ 並びに第 1 日及び第 7 日それぞれの point terminal

薬力学の評価項目：

血圧、心拍数（1 分間）、立位血圧、インピーダンスカルジオグラフィー及び血管作用性ホルモン〔環状グアノシン一リン酸（cGMP）、レニン活性、アンジオテンシン、ノルアドレナリン及びアドレナリン〕

安全性の評価項目：

有害事象、血圧、心拍数、心電図（ECG）パラメータ及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

60 例（各投与ステップ 12 例：ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験をもとに各投与ステップ 12 例（ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数と判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与後、薬物動態プロファイル評価日（第 1 日又は第 7 日）に少なくとも 1 つの評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与後、薬力学プロファイル評価日（第 1 日又は第 7 日）に少なくとも 1 つの評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性を検討するため、薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、用量を要因とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。この ANOVA の対数値における結果を逆対数変換することで、ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 投与の薬物動態パラメータの点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕を算出した。

更に、用量間の対比較として、薬物動態パラメータの比（5mg／1.25mg、10mg／1.25mg 及び 10mg／5mg）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学の解析

ベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）、血圧、インピーダンスカルジオグラフィー及び血管作用性ホルモンにおけるベルイシグアトの薬力学を検討するため、ベースライン（又は第 7 日の投与直前）から投与 4 時間後までの変化量の第 1 日と第－1 日の差、第 7 日と第－1 日の差及び第 7 日と第 1 日の差についてそれぞれ投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びにベースライン値を共変量とした探索的な共分散分析（ANCOVA）を実施した。更に、第 1 日及び第 7 日の治験薬投与前から投与 4 時間後までの変化量について、投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びにベースライン値を共変量とした探索的な ANCOVA を実施した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始から最終投与 99 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

46 例の健康男性被験者を試験に組入れ、各投与群に無作為に割付けた。3 例が治験薬投与前に試験を中止した。中止理由は 2 例が同意撤回、1 例が TEAE〔グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）増加〕であった。43 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

試験に組入れた 46 例のうち治験薬の投与を受けなかった 3 例を、SAF、PKS 及び PDS から除外した。残りの 43 例を SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.1/2）。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（SAF）

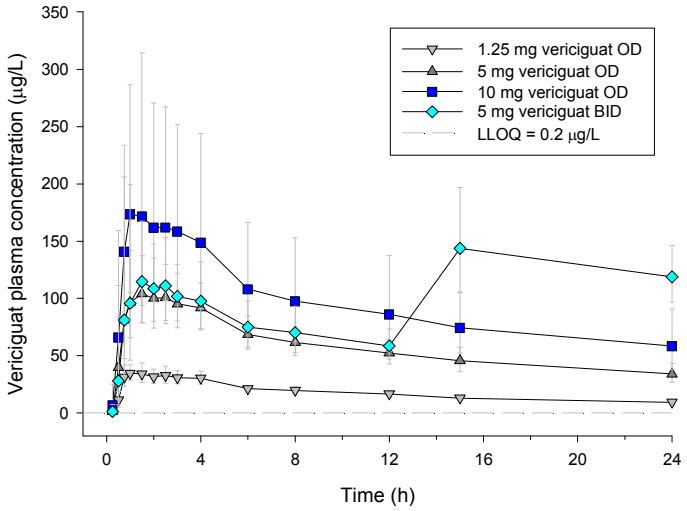
	Vericiguat				Placebo	Total
	1.25 mg OD (N=9)	5 mg OD (N=8)	10 mg OD (N=8)	5 mg BID (N=7)	(N=11)	(N=43)
Age (years)						
Mean	37.2	35.1	34.4	29.3	31.1	33.4
SD	7.7	5.6	8.4	7.4	6.7	7.4
Range	22-45	24-42	25-45	23-44	23-41	22-45
Race						
White (N)	9	8	8	7	11	43
Sex						
Male (N)	9	8	8	7	11	43
Weight (kg)						
Mean	74.4	86.6	89.0	83.9	77.8	81.8
SD	6.2	11.9	5.7	11.5	11.0	10.7
Range	63-85	62-104	80-98	70-101	66-94	62-104
Height (cm)						
Mean	177.3	182.1	180.9	180.7	179.3	179.9
SD	5.3	5.7	6.4	6.9	6.1	6.0
Range	170-185	175-190	171-191	167-188	170-190	167-191
BMI (kg/m²)						
Mean	23.64	26.08	27.23	25.61	24.14	25.21
SD	1.18	3.16	1.26	2.66	2.48	2.54
Range	21.8-25.4	20.2-29.7	25.8-29.3	22.4-29.2	20.8-27.1	20.2-29.7
Smoking history						
Never	5 (55.6%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	4 (57.1%)	9 (81.8%)	26 (60.5%)
Former	2 (22.2%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (28.6%)	2 (18.2%)	9 (20.9%)
Current	2 (22.2%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (14.3%)	0	8 (18.6%)
Alcohol use						
Abstinent	0	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (28.6%)	3 (27.3%)	11 (25.6%)
Light	9 (100%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	5 (71.4%)	8 (72.7%)	32 (74.4%)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.1/11

2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.7.2.2.1 血漿中濃度

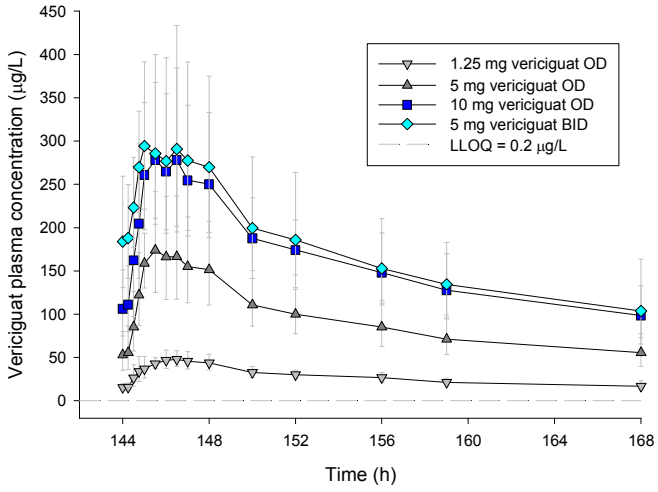
ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回（最終日は朝 1 回）7 日間反復経口投与したときの第 1 日の初回投与 24 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.7-1 に第 7 日の最終投与 24 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.7-2 に示す。



LLOQ: Lower limit of quantitation

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/1

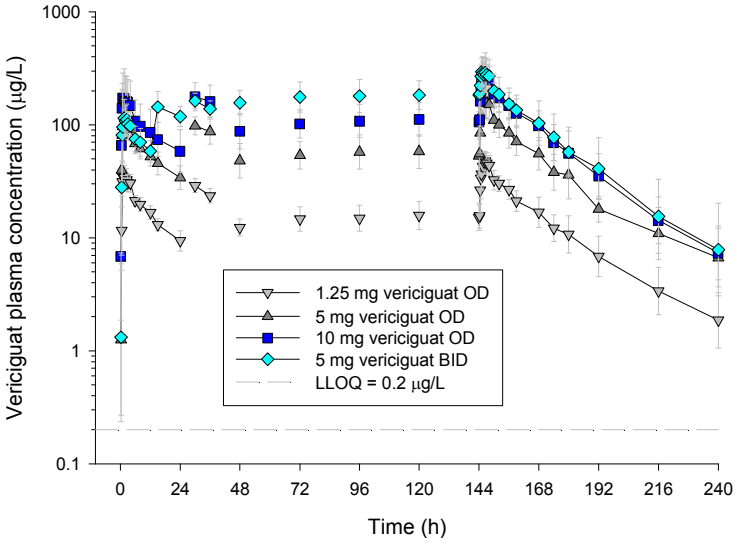
図 2.7.6.7-1 ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回並びに 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの第 1 日の初回投与 24 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS、N＝43）



Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/1

図 2.7.6.7-2 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第 7 日の最終投与 24 時間後まで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）（PKS、N＝43）

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第 1 日の初回投与 240 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.7-3 に示す。トラフ値の推移から血漿中ベルイシグアト濃度は 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与 48～72 時間後に定常状態に達したことが示された。ベルイシグアトの最終投与 4 日後の血漿中ベルイシグアト濃度の幾何平均値 - 時間曲線は、定量下限未満に達していなかった。



Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/1

図 2.7.6.7-3 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第 1 日の初回投与 240 時間後まで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）（PKS、N＝43）

2.7.6.7.2.2.2 薬物動態パラメータ

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 回反復経口投与したときの第 1 日の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に示す。

第 1 日の初回投与後、ベルイシグアトは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は全投与群で約 1 時間であった。ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群並びに 5mg BID 群の C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 38.5、114、200 及び 136 μg/L であった。

第 1 日の AUC の外挿部分〔%AUC(t_{last}-∞)の幾何平均値：31.8%～59.1%〕が大きかったことにより、主要薬物動態パラメータは AUC(0-t_{last})とした。ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群並びに 5mg BID 群の AUC(0-t_{last})は 423、1,360、2,240 及び 943 μg･h/L であった。なお、第 1 日の $t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F 及び第 7 日の R_A4 などの正確な外挿及び AUC の算出に依存する薬物動態パラメータは評価できなかった。

表 2.7.6.7-2 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 回反復経口投与したときの第 1 日の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	vericiguat			
		1.25 mg OD (N=9)	5 mg OD (N=8)	10 mg OD (N=8)	5 mg BID (N=7)
AUC_{τ}	μg･h/L	423/12.6 (326-498)	1370/20.0 (1020-1670)	2240/45.1 (1240-4820)	951/26.8 (768-1630)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg･h/L	423/12.6 (325-498)	1360/20.1 (1010-1670)	2240/45.1 (1240-4820)	943/26.8 (760-1620)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	0.338/12.6 (0.260-0.398)	0.273/20.1 (0.203-0.334)	0.224/45.1 (0.124-0.482)	0.189/26.8 (0.152-0.324)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg･h/L	25.1/15.8 (19.8-31.6)	23.4/32.8 (12.6-32.1)	19.9/41.2 (12.2-38.5)	15.7/23.0 (12.5-23.0)
C_{max}	μg/L	38.5/21.8 (27.2-48.5)	114/28.2 (76.1-177)	200/61.6 (81.0-486)	136/33.0 (85.3-227)
C_{max}/C_{24} (OD) C_{max}/C_{12} (BID)		4.10/23.6 (2.46-5.55)	3.35/33.6 (2.15-5.70)	3.42/30.3 (2.20-4.84)	2.33/31.2 (1.30-3.51)
C_{max}/D	1/L	0.0308/21.8 (0.0218-0.0388)	0.0229/28.2 (0.0152-0.0354)	0.0200/61.6 (0.0081-0.0486)	0.0273/33.0 (0.0171-0.0453)
$C_{max,norm}$	kg/L	2.29/26.3 (1.37-2.96)	1.96/41.0 (0.944-3.33)	1.78/57.4 (0.794-3.89)	2.27/28.0 (1.72-3.48)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.733-2.48)	1.00 (0.733-2.47)	1.00 (0.733-2.48)	1.00 (0.733-2.98)
CL_R	L/h	0.1092/29.3 (0.0558-0.1449)	0.1308/34.2 (0.0851-0.2033)	0.1105/27.4 (0.0609-0.1370)	0.1585/23.8 (0.1107-0.2227)

11 subjects received placebo
τ: dosing interval was 24 h for OD and 12 h for BID dosing
a: Median (range)
Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/2, 14.4/3, 14.4/5, 14.4/8

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 回反復経口投与したときの第 7 日の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に示す。

第 7 日の最終投与後、ベルイシグアトは第 1 日と同様に速やかに吸収され、t_{max}（中央値）はベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群で、それぞれ 1.98、1.48 及び 1.00 時間であった。ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群並びに 5mg BID 群の $C_{max,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 51.4、185、310 及び 312μg/L であった。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群並びに 5mg BID 群の第 7 日の $AUC_{\tau,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 656、2,230、3,840 及び 2,600μg･h/L であった。7 日間反復投与したときのベルイシグアトの蓄積は、R_AAUC（幾何平均値）が 155%～171%、R_AC_{max}（幾何平均値）が 133%～155%の範囲であり、1 日 1 回投与では蓄積は認められなかった。5mg BID 群は、R_AAUC（幾何平均値）が 273%及び R_AC_{max}（幾何平均値）が 229%とより高い蓄積率（比）を示した。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg OD 群の $t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 25.7、24.7 及び 19.9 時間と同程度であった。ベルイシグアト 10mg OD 群及びベルイシグアト 5mg BID 群の $t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 19.9 時間及び 20.7 時間であり、排泄の用量依存性を示唆する明らかな差はなかった。

ベルイシグアトの未変化体の尿中排泄量（$A_{E,ur}$）は投与量の 5.14%～6.65%であった。

表 2.7.6.7-3 ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg を 1 日 1 回投与及び 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの第 7 日の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Vericiguat			
		1.25 mg OD (N=9)	5 mg OD (N=8)	10 mg OD (N=8)	5 mg 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)
$C_{max,md}/C_{168}$ (OD) $C_{max,md}/C_{156}$ (BID)		3.05/32.4 (2.20-5.34)	3.33/25.7 (2.35-5.08)	3.15/18.8 (2.39-4.17)	2.04/12.8 (1.60-2.32)
$C_{max,md}/D$	1/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)
MRT	h	28.8/21.1 (19.9-37.9)	28.3/17.6 (22.4-36.7)	25.5/11.5 (21.6-30.1)	25.0/17.7 (19.2-33.3)
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)
$A_{E,ur}(0-24)$[b]	μg	83.1/16.1 (68.8-121)	297/60.6 (184-378)	564/89.2 (377-645)	514/168 (316-842)
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)

11 subjects received placebo
τ: dosing interval was 24 h for OD and 12 h for BID dosing
a: Median (range)
b: Arithmetic mean/SD (range)
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

2.7.6.7.2.2.3 用量比例性の解析

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 ANCOVA 結果を表 2.7.6.7-4 に示す。

ANOVA の結果、$AUC(0-t_{last})/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$ では用量間での差異が示された。これは、ベルイシグアト 1.25mg OD 群では、他の用量群と比べ $AUC(0-t_{last})/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$ の最小二乗平均値

が高かったことによると考えられた。しかしながら、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ 及び $AUC_{\tau,md,norm}$ では $AUC(0\text{-}t_{last})/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$ よりも用量間の差は小さかった。この原因として、ベルイシグアト 1.25mg OD 群では他のベルイシグアト OD 群より体重の軽い被験者が多かったことが考えられた。

全体として、用量群間の体重の不均衡を考慮すると、投与量 1.25～10mg の範囲でベルイシグアトを単回又は反復投与したときの曝露量に用量比例からの逸脱はみられなかった。

表 2.7.6.7-4 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）

	Parameter	N	Ratio	Estimate of ratio	90%CI		CV (%)
					lower	upper	
Day 1	$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.807	0.640	1.017	28.32
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.663	0.525	0.835	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.821	0.647	1.042	
	$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.933	0.725	1.201	30.94
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.793	0.616	1.021	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.850	0.656	1.102	
	C_{max}/D	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.742	0.541	1.018	39.32
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.649	0.473	0.890	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.875	0.632	1.211	
	$C_{max,norm}$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.858	0.612	1.203	42.27
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.777	0.554	1.090	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.905	0.639	1.282	
Day 7	$AUC_{\tau,md}/D$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.848	0.694	1.035	24.33
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.731	0.598	0.893	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.862	0.702	1.059	
	$AUC_{\tau,md,norm}$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.980	0.821	1.171	21.53
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.875	0.733	1.045	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.892	0.743	1.071	
	$C_{max,md}/D$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	0.900	0.728	1.112	25.83
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.754	0.610	0.932	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.838	0.673	1.042	
	$C_{max,md,norm}$	25	5 mg OD / 1.25 mg OD	1.041	0.869	1.246	21.83
			10 mg OD / 1.25 mg OD	0.902	0.754	1.080	
			10 mg OD / 5 mg OD	0.867	0.720	1.043	

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.4/10～14.4/17

2.7.6.7.2.3 薬力学の結果

2.7.6.7.2.3.1 血圧

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 時間後までの血圧の変化量の差の ANCOVA（第 1 日と第－1 日の差及び第 7 日と第－1 日の差）又は ANOVA（第 7 日と第 1 日の差）結果を表 2.7.6.7-5 に示す。

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのベルイシグアト 5mg OD 群の収縮期血圧の変化量をプラセボ群と比較したところ、ベルイシグアト 5mg OD 群では 4.6mmHg（最小二乗平均値）の低下を示した。第 7 日と第－1 日の変化量の差はベルイシグアト 1.25mg OD 群でみられ、プラセボ群と比較してベルイシグアト 1.25mg OD 群は 4.8mmHg（最小二乗平均値）上昇した。

第 7 日と第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのベルイシグアト群の拡張期血圧の変化量の差をプラセボ群と比較したところ、ベルイシグアト 1.25mg OD 群では 4.1mmHg（最小二乗平均値）上昇した。

表 2.7.6.7-5 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 時間後までの血圧の変化量の差の ANOVA 又は ANCOVA 結果（SAF、N＝43）

Para-meter (Unit)	Differences	Vericiguat dose (treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI Lower limit	95%CI Upper limit
Systolic blood pressure (mmHg)	Day 1 vs Day -1	1.25 mg OD	1.8139	-1.81	5.44
		5 mg OD	-4.5703	-8.03	-1.11
		10 mg OD	0.1161	-3.34	3.57
		5 mg BID	-2.9680	-6.78	0.84
	Day 7 vs Day -1	1.25 mg OD	3.9173	-0.11	7.94
		5 mg OD	-3.6857	-7.55	0.18
		10 mg OD	-2.4795	-6.34	1.39
		5 mg BID	-2.8157	-6.89	1.26
	Day 7 vs Day 1	1.25 mg OD	4.7644	1.01	8.51
		5 mg OD	2.7602	-1.13	6.65
		10 mg OD	-1.3387	-5.21	2.54
		5 mg BID	1.6372	-2.45	5.73
Diastolic blood pressure (mmHg)	Day 1 vs Day -1	1.25 mg OD	-1.1245	-4.39	2.14
		5 mg OD	-0.7784	-4.08	2.52
		10 mg OD	-1.4695	-4.76	1.83
		5 mg BID	-2.0286	-5.50	1.44
	Day 7 vs Day -1	1.25 mg OD	2.1685	-1.68	6.01
		5 mg OD	-1.2020	-5.21	2.81
		10 mg OD	-2.3555	-6.44	1.73
		5 mg BID	-2.3283	-6.50	1.85
	Day 7 vs Day 1	1.25 mg OD	4.1219	1.20	7.04
		5 mg OD	-0.8027	-3.83	2.23
		10 mg OD	-1.1014	-4.16	1.96
		5 mg BID	-1.0633	-4.26	2.14

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.5/9

各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.7-6 に示す。

表 2.7.6.7-6 各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の ANCOVA 結果（SAF、N＝43）

Para-meter (Unit)	Variable: Change from baseline on:	Vericiguat dose (treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI Lower limit	95%CI Upper limit
Systolic blood pressure (mmHg)	Day 1	1.25 mg OD	-0.07635	-3.28	3.13
		5 mg OD	-1.9670	-5.19	1.25
		10 mg OD	-0.4014	-3.67	2.87
		5 mg BID	-1.5720	-5.33	2.18
	Day 7	1.25 mg OD	6.5670	1.79	11.35
		5 mg OD	0.08285	-4.72	4.89
		10 mg OD	-0.4626	-5.35	4.42
		5 mg BID	2.4061	-3.20	8.01
Diastolic blood pressure (mmHg)	Day 1	1.25 mg OD	0.09520	-3.22	3.41
		5 mg OD	-1.1916	-4.62	2.23
		10 mg OD	-1.3345	-4.88	2.21
		5 mg BID	-1.9295	-5.48	1.62
	Day 7	1.25 mg OD	3.7932	-0.45	8.04
		5 mg OD	-2.7036	-7.08	1.68
		10 mg OD	-2.4890	-7.02	2.04
		5 mg BID	-4.4785	-9.02	0.06

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.5/10

プラセボ及びベースライン値で補正した収縮期血圧は、第 7 日のプラセボ群と比較してベルイシグアト 1.25mg OD 群で 6.6mmHg（最小二乗平均値）上昇した。拡張期血圧は、第 7 日のプラセボ群と比較してベルイシグアト 1.25mg OD 群で 3.8mmHg（最小二乗平均値）上昇した。

全体として、探索的解析の結果は注意して評価しなければならない。

2.7.6.7.2.3.2 立位血圧

ベルイシグアト及びプラセボの投与前後のいずれでも、立位血圧測定中に起立性反応が散発されたことから、健康男性被験者ではベルイシグアトを投与したときの起立性反応のリスクは高まらないものと考えられた（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.5/11～15）。

2.7.6.7.2.3.3 心拍数（1 分間）

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 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の差の ANCOVA（第 1 日と第－1 日の差及び第 7 日と第－1 日の差）又は ANOVA（第 7 日と第 1 日の差）結果を表 2.7.6.7-7 に示す。

心拍数（1 分間）についての ANOVA 又は ANCOVA の結果より、第 7 日と第－1 日では用量の影響がみられた。第 1 日と第－1 日の差及び第 7 日と第 1 日の差において心拍数（1 分間）の増加は少なかった。ANOVA 又は ANCOVA の結果では投与量と時間の交互作用は認められなかった。

表 2.7.6.7-7 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 時間後までの心拍数（1 分間）（bpm）の変化量の差の ANCOVA 又は ANOVA 結果（PDS、N＝43）

Differences	Vericiguat dose (treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI Lower limit	95%CI Upper limit
Day 1 vs	1.25 mg OD	4.9370	-0.03	9.90
Day -1	5 mg OD	3.6593	-1.38	8.70
	10 mg OD	4.7085	-0.32	9.74
	5 mg BID	1.9984	-3.39	7.39
Day 7 vs	1.25 mg OD	5.0090	0.60	9.42
Day -1	5 mg OD	6.5736	2.10	11.05
	10 mg OD	8.4046	3.93	12.88
	5 mg BID	5.1948	0.40	9.99
Day 7 vs	1.25 mg OD	1.1616	-3.03	5.35
Day 1	5 mg OD	2.8977	-1.43	7.23
	10 mg OD	3.3665	-0.96	7.70
	5 mg BID	4.0584	-0.45	8.56

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/3

各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.7-8 に示す。

更なる ANCOVA の結果より、第 1 日と第 7 日ではプロファイル評価日内の投与量の影響が認められた。ベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量をプラセボ群と比較したところ、ベルイシグアト 10mg OD 群では第 1 日に 5.1bpm 及び第 7 日に 8.1bpm の増加を示した。ベルイシグアト 5mg OD 群は第 7 日に 4.8bpm の増加を示した。ANCOVA の結果では投与量と時間の交互作用は認められなかった。

表 2.7.6.7-8 各プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝43）

Variable: Change from baseline on:	Vericiguat dose (treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI Lower limit	95%CI Upper limit
Day 1	1.25 mg OD	1.3966	-1.56	4.35
	5 mg OD	2.3668	-0.71	5.44
	10 mg OD	5.1377	2.07	8.21
	5 mg BID	0.3550	-2.82	3.53
Day 7	1.25 mg OD	2.3453	-1.85	6.54
	5 mg OD	4.7910	0.43	9.15
	10 mg OD	8.0514	3.69	12.41
	5 mg BID	4.4113	-0.09	8.92

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/4

2.7.6.7.2.3.4 インピーダンスカルジオグラフィー

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 時間後までの体血管抵抗の変化量の差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.7-9 に示す。

ベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの体血管抵抗の変化量は、第 1 日と第－1 日で差が認められた。プラセボと比較してベルイシグアトを投与したとき体血管抵抗（最小二乗平均値）は 1.9～2.6mmHg･min/L 低下したが、投与量と関連はなかった。投与量と時間の交互作用は第 1 日では認められなかった。第 1 日の心係数、心拍出量、心拍数及び 1 回拍出量に変化は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/15）。

表 2.7.6.7-9 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 時間後までの体血管抵抗の変化量の差の ANCOVA 結果（PDS、N＝43）

Parameter (Unit)	Vericiguat dose (Treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI Lower limit	95%CI Upper limit
Systemic vascular resistance (mmHg･min/L)	1.25 mg OD	-2.1987	-3.72	-0.67
	5 mg OD	-2.5890	-4.19	-0.99
	10 mg OD	-2.1412	-3.75	-0.53
	5 mg BID	-1.9472	-3.60	-0.29

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/15

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 2.7.6.7-10 に示す。

第 7 日のインピーダンスカルジオグラフィーには一貫した変化が認められた。プラセボと比較したベルイシグアト投与による変化で、体血管抵抗（最小二乗平均値）2.7～3.8mmHg･min/L の減少が、心拍出量（最小二乗平均値）0.55～0.72L/min 及び心係数（最小二乗平均値）0.27～0.37L/min/m^2 の増加と共に認められた。プラセボと比較してベルイシグアト投与で心拍数が 4.0～5.4bpm とわずかに増加したが、1 回拍出量（最小二乗平均値）2.1～7.2mL は意味のある増加ではなかった。インピーダンスカルジオグラフィーの各パラメータの変化に用量依存性はみられなかった。第 7 日に投与量と時間の交互作用が認められた。

第 7 日と第 1 日では、プラセボと比較したベルイシグアト投与による変化に意味のある差は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/15）。

表 2.7.6.7-10 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）

Parameter (Unit)	Vericiguat dose (Treatment group)	Difference active - placebo (LSmean)	95%CI	
			Lower limit	Upper limit
Cardiac output (L/min)	1.25 mg OD	0.7227	0.25	1.19
	5 mg OD	0.6999	0.21	1.19
	10 mg OD	0.5476	0.07	1.02
	5 mg BID	0.6589	0.15	1.17
Cardiac index (L/min/m²)	1.25 mg OD	0.3672	0.13	0.60
	5 mg OD	0.3226	0.08	0.57
	10 mg OD	0.2687	0.03	0.51
	5 mg BID	0.3190	0.06	0.58
Heart rate (bpm)	1.25 mg OD	4.1629	0.85	7.48
	5 mg OD	3.9647	0.55	7.37
	10 mg OD	5.3817	1.99	8.78
	5 mg BID	4.1397	0.53	7.75
Stroke volume (mL)	1.25 mg OD	7.2465	1.68	12.81
	5 mg OD	6.9984	1.17	12.82
	10 mg OD	2.0807	-3.74	7.90
	5 mg BID	5.1826	-0.83	11.19
Systemic vascular resistance (mmHg·min/L)	1.25 mg OD	-2.7898	-5.03	-0.55
	5 mg OD	-3.8351	-6.19	-1.48
	10 mg OD	-2.6758	-5.04	-0.31
	5 mg BID	-3.1743	-5.61	-0.74

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/15

更に、プロファイル評価日（第 1 日及び第 7 日）のベルイシグアト及びプラセボでのベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの体血管抵抗の変化量の差の ANCOVA を実施した。プラセボ及びベースラインで補正した体血管抵抗は、ベルイシグアト 10mg OD 群では第 1 日に 2.6mmHg･min/L（最小二乗平均値）及び第 7 日に 3.2mmHg･min/L（最小二乗平均値）減少した。心拍出量は第 1 日のベルイシグアト 10mg OD 群では 0.6L/min（最小二乗平均値）増加した（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/16）。

2.7.6.7.2.3.5 血管作用性ホルモン（血漿中環状グアノシン一リン酸、レニン活性、ノルアドレナリン）

プラセボと比較したベルイシグアト投与によるベルイシグアト投与前からの投与 4 時間後までの cGMP の変化量に、プロファイル評価日間の差は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/24）。

プラセボ、ベースライン及び投与前対照日で補正したベルイシグアト投与前からの投与 4 時間後までのノルアドレナリンの変化量は、第 1 日のベルイシグアト 5mg OD 群では 43.1ng/L、10mg OD 群では 46.3ng/L 及び 5mg BID 群では 39.2ng/L（最小二乗平均値）の上昇が認められた。また、第 7 日のベルイシグアト 10mg OD 群では 81.0ng/L 及び 5mg BID 群では 117.1ng/L の上昇が認められた。ベルイシグアト 5mg BID 群では、第 1 日と比較して第 7 日にノルアドレナリンの上昇が認められた（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/24）。

第 1 日のベルイシグアト 1.25mg OD 群、10mg OD 群及び 5mg BID 群並びに第 7 日のベルイシグアト 10mg OD 群及び 5mg BID 群で、プラセボ及びベースラインで補正したノルアドレナリンの上昇が認められた（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/23）。

プラセボ、ベースライン及び投与前対照日で補正した血漿レニン活性の変化量に差は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/24）。

第 7 日のベルイシグアト 10mg OD 群で、プラセボ及びベースラインで補正した血漿レニン活性の増加が認められた（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.2/23）。

アドレナリン濃度は、定量下限以上であったデータが少なかったため評価しなかった。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 2.7.6.7-11 に示す。

35／43 例（81.4%）に 1 件以上の TEAE が発現した〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：8／9 例（88.9%）、5mg OD 群：5／8 例（62.5%）、10mg OD 群：8／8 例（100%）、5mg BID 群：7／7 例（100%）及びプラセボ群：7／11 例（63.6%）〕。TEAE の重症度は、ベルイシグアト 1.25mg OD 群の 1 例に発現した治験薬と関連のある中等度の頭痛以外はすべて軽度であり、いずれも試験期間中に消失した。

死亡又は重篤な TEAE は発現しなかった。

表 2.7.6.7-11 TEAE の要約（SAF）

Number of subjects (%) with the specified TEAE	1.25 mg OD N=9 (100%)	5 mg OD N=8 (100%)	10 mg OD N=8 (100%)	5 mg BID N=7 (100%)	Placebo N=11 (100%)	Total N=43 (100%)
Any AE	8 (88.9%)	5 (62.5%)	8 (100%)	7 (100%)	7 (63.6%)	35 (81.4%)
Any study drug related AE	7 (77.8%)	3 (37.5%)	8 (100%)	7 (100%)	3 (27.3%)	28 (65.1%)
Any procedure related AE	4 (44.4%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	3 (27.3%)	11 (25.6%)
Maximum intensity of AE						
Mild	7 (77.8%)	5 (62.5%)	8 (100%)	7 (100%)	7 (63.6%)	34 (79.1%)
Moderate	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
Maximum intensity of study drug related AE						
Mild	6 (66.7%)	3 (37.5%)	8 (100%)	7 (100%)	3 (27.3%)	27 (62.8%)
Moderate	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
AE related death	0	0	0	0	0	0
Any SAEs	0	0	0	0	0	0
Any study drug related SAE	0	0	0	0	0	0
Any procedure related SAE	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.1/1

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-12 に示す。

ベルイシグアトの主な有害事象プロファイルは作用機序に基づくもの（例：用量依存的に発現する平滑筋の弛緩）であった。有害事象は血管拡張に起因し、オディ括約筋の弛緩による消化不良のような消化管作用も含まれた。

治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-13 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は 28／43 例（65%）に発現した。ベルイシグアト及びプラセボのすべての用量で合計 11／43 例（26%）に頭痛が発現し、特に 5mg BID 群では 5／7 例（71%）と多く発現した。消化不良はベルイシグアト群の 10 例〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）、5mg OD 群：2／8 例（25%）、10mg OD 群：4／8 例（50%）、5mg BID 群：3／7 例（43%）〕にのみ発現した。眼充血は 7 例〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）、10mg OD 群：5／8 例（63%）、プラセボ群：1／11 例（9%）〕に発現した。

その他の治験薬と関連のある TEAE は鼻閉がベルイシグアト 1.25mg OD 群の 2／9 例（22%）及びプラセボ群の 1／11 例（9%）に、眼刺激〔プラセボ群：1／9 例（9%）〕、腹痛〔ベルイシグアト 5mg OD 群：1／8 例（13%）〕、上腹部痛〔プラセボ群：1／9 例 （9%）〕、熱感〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びグルタミン酸脱水素酵素（GLDH）増加 〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）〕、背部痛及び筋肉痛〔ベルイシグアト 10mg OD 群：1／8 例（13%）〕、体位性めまい〔プラセボ群：1／9 例（9%）〕、傾眠〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）〕及び尿意切迫〔ベルイシグアト 1.25mg OD 群：1／9 例（11%）〕が発現した。

一過性の ALT 及び GLDH 増加が、治験薬と関連のある TEAE として 1 例（ベルイシグアト 1.25mg OD 群）に発現した。他の肝機能検査（主に ALT 及び GLDH）値の増加は軽度であり、一過性で、有害事象として報告されなかった。全体として、肝機能検査〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT、GLDH 又はγ-グルタミルトランスペプチダーゼ〕で基準値上限の 1.5 倍上回る増加がプラセボ群を含むすべての投与群で認められた（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.4/8）。発現割合はベルイシグアト 1.25mg OD 群は 1／9 例（11%）、ベルイシグアト 5 及び 10mg OD 群は 2／8 例（25%）、ベルイシグアト 5mg BID 群は 3／7 例（43%）、プラセボ投与群は 1／11 例（9%）であった。

ECG パラメータではベルイシグアトが影響を及ぼす可能性は示されなかった。特に、ベルイシグアトは QTc 間隔を延長する可能性は示されなかった。

クレアチニンクリアランスに関する探索的な解析で、第 1 日と比較して第 7 日でプラセボ群と比較してベルイシグアト 1.25mg OD 群及び 10mg OD 群でクレアチニンクリアランスのわずかな増加が示された。プラセボ群との差はそれぞれ 14.0 及び 15.3mL/min/1.73m²であった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.4/105）。ナトリウムの尿中濃度及び尿中排泄量はプラセボ群と比較してベルイシグアト OD 群で第 1 日と比較して第 7 日で高かった。これら以外は、尿量又は尿中電解質排泄の一貫した変化を生じなかった（5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.4/102）。

表 2.7.6.7-12 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT (MedDRA version 16.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat 1.25 mg OD (N=9)	 5 mg OD (N=8)	 10 mg OD (N=8)	 5 mg BID (N=7)	Place-bo (N=11)	Total (N=43)
Number of subjects with any AE		8 (89%)	5 (63%)	8(100%)	7(100%)	7 (64%)	35 (81%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Eye disorders	眼障害						
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (11%)	0	5 (63%)	0	1 (9%)	7 (16%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Dyspepsia	消化不良	1 (11%)	2 (25%)	4 (50%)	3 (43%)	0	10 (23%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Application site erythema	適用部位紅斑	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Application site induration	適用部位硬結	0	0	1 (13%)	0	0	1 (2%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	2 (22%)	1 (13%)	1 (13%)	0	0	4 (9%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Chest pain	胸痛	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Discomfort	不快感	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Feeling hot	熱感	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Pain	疼痛	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	2 (22%)	1 (13%)	2 (25%)	0	0	5 (12%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Glutamate dehydrogenase increased	グルタミン酸脱水素酵素増加	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)

表 2.7.6.7-12 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC PT (MedDRA version 16.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat 1.25 mg OD (N=9)	 5 mg OD (N=8)	 10 mg OD (N=8)	 5 mg BID (N=7)	Place-bo (N=11)	Total (N=43)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Back pain	背部痛	0	1 (13%)	2 (25%)	0	1 (9%)	4 (9%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (13%)	1 (13%)	0	0	2 (5%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Headache	頭痛	2 (22%)	2 (25%)	1 (13%)	5 (71%)	2 (18%)	12 (28%)
Somnolence	傾眠	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Micturition urgency	尿意切迫	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Nasal congestion	鼻閉	2 (22%)	0	0	0	1 (9%)	3 (7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (11%)	1 (13%)	0	0	0	2 (5%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Pruritus	そう痒症	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.7-13 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT (MedDRA version 16.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat 1.25 mg OD (N=9)	 5 mg OD (N=8)	 10 mg OD (N=8)	 5 mg BID (N=7)	Place-bo (N=11)	Total (N=43)
Number of subjects with any AE		7 (78%)	3 (38%)	8 (100%)	7(100%)	3 (27%)	28 (65%)
Eye disorders	眼障害						
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (11%)	0	5 (63%)	0	1 (9%)	7 (16%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	0	1 (13%)	0	0	0	1 (2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Dyspepsia	消化不良	1 (11%)	2 (25%)	4 (50%)	3 (43%)	0	10 (23%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の投与部位の状態						
Feeling hot	熱感	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Glutamate dehydrogenase increased	グルタミン酸脱水素酵素増加	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Back pain	背部痛	0	0	1 (13%)	0	0	1 (2%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (13%)	0	0	1 (2%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	1 (9%)	1 (2%)
Headache	頭痛	2 (22%)	1 (13%)	1 (13%)	5 (71%)	2 (18%)	11 (26%)
Somnolence	傾眠	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Micturition urgency	尿意切迫	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Nasal congestion	鼻閉	2 (22%)	0	0	0	1 (9%)	3 (7%)

Source: 5.3.3.1.2 PH-37952/Table 14.3.1/6

2.7.6.7.3 結論

- 健康男性被験者にベルイシグアト 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忍容性は良好であった。
- 用量増加に伴う消化不良のわずかな増加など、TEAE の多くはベルイシグアトの作用機序、すなわち、既知の用量依存的に発現する平滑筋の弛緩に関連しているものであった。
- 一貫した血圧に関する変化はみられなかった。プラセボと比較してベルイシグアトを投与したときに臨床的に意味のある明らかな変化はなかった。
- ベルイシグアトを投与したときには起立性反応が発現したが、同様の反応はベルイシグアトを投与する前及びプラセボを投与したときにもみられた。
- ベルイシグアトを単回及び反復投与したときでは同様の薬物動態が認められ、ベルイシグアトの薬物動態に時間の影響はないことが示された。

2.7.6.8 【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回用量漸増試験：試験 15837（報告書番号 PH-37362）

参照項目：5.3.3.1.3 PH-37362

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：

中国人健康男性被験者を対象として、ベルイシグアトを空腹時に単回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する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（シンガポール）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 中国人健康男性被験者にベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- 中国人健康男性被験者にベルイシグアトを投与したときの薬物動態及び薬力学の検討

試験方法：

本試験は、中国人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。治験薬を以下のとおりに投与した。

- 投与群 A：ベルイシグアト 1.25mg（即放錠 1.25mg を 1 錠）又はプラセボを単回経口投与（12 例：ベルイシグアト 9 例＋プラセボ 3 例）
- 投与群 B：ベルイシグアト 5mg（即放錠 1.25mg を 4 錠）又はプラセボを単回経口投与（12 例：ベルイシグアト 9 例＋プラセボ 3 例）
- 投与群 C：ベルイシグアト 10mg（即放錠 1.25mg を 8 錠又は液剤[a)] 20mL）若しくはプラセボを単回経口投与（12 例：ベルイシグアト 9 例＋プラセボ 3 例）
- 投与群 D[b)]（任意、ベルイシグアト 10mg で非忍容性又は安全性上の問題があった場合）：ベルイシグアト 7.5mg（即放錠 1.25mg を 6 錠又は液剤 15mL）若しくはプラセボを単回経口投与（12 例：ベルイシグアト 9 例＋プラセボ 3 例）

ベルイシグアト又はプラセボ投与に 3：1 の割合で 12 例の被験者を各投与群に無作為に割付けた。被験者を治験薬初回投与前 2 日（第－2 日）に治験実施医療機関に入院させ、第 0 日の空腹時に治験薬を単回経口投与した。

第 4 日の試験に関連する検査・観察を完了後に健康状態に問題がないことを確認し、被験者を退院させた。追跡調査は退院後 1 週間以内に実施した。

試験 15356（相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験）の結果に基づき、以下を治験実

a) ベルイシグアト 10mg は即放錠としてのみ投与した（液剤は投与していない）。

b) ベルイシグアト 10mg の忍容性は良好であり安全性の問題が起こらなかったため、ベルイシグアト 7.5mg の投与（投与群 D）は実施しなかった。

施計画書に含めた。すべての投与群で、1.25mg 錠 1 錠と比較して 1.25mg 錠を複数錠投与したときにバイオアベイラビリティ（AUC/D）が 25%超減少した場合、曝露量を十分に確保するために治験薬の剤形を液剤に切替えることとした。バイオアベイラビリティ（AUC/D）が 10mg／1.25mg 及び 5mg／1.25mg 共に約 15%しか減少しなかったため（5.3.3.1.3 PH-37362/Section 9.4.4）、剤形は即放錠で継続し、液剤はいずれの被験者にも投与しなかった。

本試験は用量漸増試験であることから、次の投与群への移行の可否は 1 段階前の投与群の第 3 日のすべての安全性評価項目の結果に基づき決定した。このため、各投与群の後に用量漸増についてのミーティングを実施し、治験依頼者の医学専門家及び治験責任（分担）医師で次の投与群への移行について決定した。

治験薬の用量漸増基準は 5.3.3.1.3 PH-37362/Section 7.3.1 を参照。

試験スケジュールは 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.3 PH-37362/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

対照薬：

プラセボフィルムコーティング錠

用法・用量

空腹時にベルイシグアト 1.25、5、10mg 又はプラセボを経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 21～45 歳で体格指数（BMI）が 19～27kg/m^2 の中国人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.3 PH-37362/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

以下の薬物動態パラメータを血漿及び尿中濃度 - 時間プロファイルから算出した。

主要パラメータ

AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

副次パラメータ

$C_{max,norm}$、C_{max}/C_{24}[c)]、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$V_z/F$、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$（各検体採取期間及び全検体採取期間）、$CL_R$

その他のパラメータ

$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

薬力学の評価項目：

心拍数（1 分間）及び血圧

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査

c)治験実施計画書には記載されていなかったが、統計解析計画書に追加した。

被験者数：

目標被験者数

48 例（各投与群 12 例：ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験をもとに各投与群 12 例（ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数と判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了したすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性を検討するため、ベルイシグアトの AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて、投与量を固定効果とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。この ANOVA の結果を逆対数変換することで、投与量比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学の解析

ベルイシグアトの心拍数（1 分間）への薬力学を検討するため、プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前（ベースライン）から投与 4 時間後までの変化量と、ベースライン日（第－1 日）の同時点での変化量との差について、投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びに投与前から投与 4 時間後までの変化量（差）を共変量とした探索的な共分散分析（ANCOVA）を実施した。投与効果は有意水準 0.05 で検証した。

更に、プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのこれらのパラメータの変化量について、投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びにベースライン値を共変量とした探索的な ANCOVA を実施した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 15.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた中国人健康男性被験者 55 例のうち、36 例に治験薬を無作為割付けし、36 例全例が試験を完了した（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.1/3）。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

試験を完了した 36 例全例を SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.1/2）。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

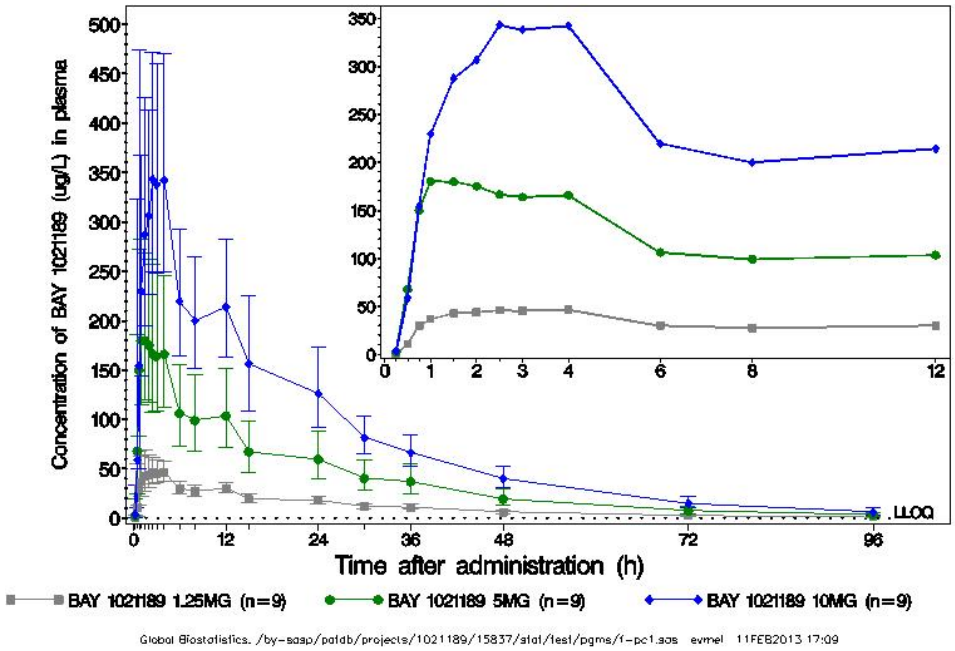
			1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)	Placebo (N=9)	Total (N=36)
Age (years)		Arithmetic mean	29.7	33.8	31.7	35.2	32.6
		Range	23 - 41	23 - 44	21 - 43	29 - 41	21 - 44
Race	Asian	N	9	9	9	9	36
Sex	Male	N	9	9	9	9	36
Weight (kg)		Arithmetic mean	68.5	67.8	72.1	65.9	68.6
		SD	8.2	7.7	7.7	9.1	8.2
Height (cm)		Arithmetic mean	172.1	170.7	174.2	169.8	171.7
		SD	7.5	7.2	4.4	6.0	6.3
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	23.1	23.2	23.7	22.8	23.2
		SD	2.0	1.6	2.1	2.6	2.1

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.1/10

2.7.6.8.2 薬物動態の結果

2.7.6.8.2.1 血漿中濃度

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 2.7.6.8-1 に示す。



BAY 1021189=Vericiguat

Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200 μg/L

Source: 5.3.3.1.4 PH-37362/Figure 14.4/1

図 2.7.6.8-1 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／幾何標準偏差）（PKS）

2.7.6.8.2.2.2 薬物動態パラメータ

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薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群の AUC（幾何平均値）は、それぞれ 1,100、3,720 及び 7,490 μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 58.6、210 及び 389 μg/L であった。AUC 及び C_{max} の個体間変動はベルイシグアト 1.25 及び 10mg 群で低度から中等度〔変動係数（CV%）：21.3%～28.0%〕であったが、5mg 群ではより高かった（AUC の CV%：39.7%、C_{max} の CV%：44.0%）。

AUC/D（幾何平均値）は、ベルイシグアト 5 及び 10mg 群（それぞれ 0.743 及び 0.749h/L）よりも 1.25mg 群（0.879h/L）でわずかに高かった。C_{max}/D（幾何平均値）はいずれの投与群でも同様であった（0.0389～0.0468/L）。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）でも同様のパターンが認められた。

ベルイシグアトの全投与群で t_{max}（中央値）は 1.00～2.50 時間で、範囲は 0.750～4.00 時間と同程度であった。1.25、5 及び 10mg 群の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 20.2 時間、19.0 時間及び 18.0 時間と同程度であった。

表 2.7.6.8-2 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薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

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(0-t_{last})	μg·h/L	1060/20.9 (764-1480)	3620/39.3 (1680-4860)	7310/26.7 (5270-13200)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	57.6/18.4 (40.5-72.0)	48.7/38.2 (21.0-71.4)	52.4/22.6 (36.8-77.8)
AUC/D	h/L	0.879/21.3 (0.624-1.23)	0.743/39.7 (0.340-0.981)	0.749/27.0 (0.541-1.36)
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}/C_{24}		3.24/19.2 (2.42-4.08)	3.52/22.1 (2.65-5.27)	3.09/13.3 (2.60-3.80)
C_{max}/D	1/L	0.0468/28.0 (0.0307-0.0738)	0.0421/44.0 (0.0173-0.0671)	0.0389/26.2 (0.0280-0.0654)
$C_{max,norm}$	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)
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)
MRT	h	27.5/15.0 (22.5-33.1)	25.0/11.1 (20.3-29.3)	24.6/11.9 (21.1-30.1)
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)

a: Median (Range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.4/4

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尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に示す。

表 2.7.6.8-3 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尿中薬物動態パラメータ〔算術平均値／算術標準偏差（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)
CL_R[a]	L/h	0.0914/27.4 (0.0497-0.119)	0.103/21.7 (0.0727-0.135)	0.106/21.7 (0.0721-0.137)
$\%A_{E,ur}$	%	7.94/1.87(5.01-11.0)	7.73/2.16(4.01-10.8)	7.97/1.99(4.50-9.84)
$A_{E,ur}$	μg	99.2/23.3(62.6-138)	387/108(201-541)	797/199(450-984)

a: Geometric Mean/CV% (Range)

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.4/5

いずれの投与群でも、投与後 0～96 時間の$\%A_{E,ur}$は投与量の約 8%であり、そのほとんどは投与 48 時間後までに排泄された（5.3.3.1.3 PH-37362/Figure 14.4/8）。

2.7.6.8.2.2.3 統計学的評価

ベルイシグアトの AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の投与量比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.8-4 に示す。

ベルイシグアト 1.25mg 群と比較して、5 及び 10mg 群の AUC/D は約 15%低かった。5 及び 10mg 群の AUC/D はほぼ等しかった（いずれも 100.7%）。ベルイシグアトの C_{max}/D は 7.5%（10mg／5mg）、16.9%（10mg／1.25mg）及び 10.2%（5mg／1.25mg）減少した。

1.25mg 群と比較して、5 及び 10mg 群の AUC_{norm} は 16.3％（5mg／1.25mg）及び 10.2％（10mg／1.25mg）低かった。5 及び 10mg 群の $C_{max,norm}$ はほぼ等しかったが、1.25mg 群と比較するとそれぞれ 11.1％（5mg／1.25mg）及び 12.4％（10mg／1.25mg）低かった。

用量比例性の探索的検討では 5 及び 10mg の投与量で除したパラメータはほぼ等しく（投与量比の点推定値は約 100％）、5 及び 10mg 群と 1.25mg 群を比較すると、投与量で除したパラメータのわずかな減少傾向が認められた。

しかしながら、両側 90％CI は生物学的同等性の要件である 80％～125％の範囲内に入っていない。

表 2.7.6.8-4 ベルイシグアトの AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の投与量比の点推定値及び両側 90%CI（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	Estimated Ratio (%)	Exploratory 90% confidence interval (%)
vericiguat	10mg / 5mg	AUC	µg·h/L	18	30	201.4	[158.7 ; 255.6]
		AUC/D	h/L	18	30	100.7	[79.4 ; 127.8]
		AUC_{norm}	kg·h/L	18	28	107.2	[86.0 ; 133.8]
		C_{max}	µg/L	18	34	185.1	[142.3 ; 240.8]
		C_{max}/D	1/L	18	34	92.5	[71.1 ; 120.4]
		$C_{max,norm}$	kg/L	18	32	98.5	[76.7 ; 126.6]
	10mg / 1.25mg	AUC	µg·h/L	18	30	681.5	[537.2 ; 864.8]
		AUC/D	h/L	18	30	85.2	[67.1 ; 108.1]
		AUC_{norm}	kg·h/L	18	28	89.8	[72.0 ; 112.0]
		C_{max}	µg/L	18	34	664.7	[511.0 ; 864.8]
		C_{max}/D	1/L	18	34	83.1	[63.9 ; 108.1]
		$C_{max,norm}$	kg/L	18	32	87.6	[68.1 ; 112.5]
	5mg / 1.25mg	AUC	µg·h/L	18	30	338.4	[266.7 ; 429.4]
		AUC/D	h/L	18	30	84.6	[66.7 ; 107.3]
		AUC_{norm}	kg·h/L	18	28	83.7	[67.1 ; 104.5]
		C_{max}	µg/L	18	34	359.2	[276.1 ; 467.3]
		C_{max}/D	1/L	18	34	89.8	[69.0 ; 116.8]
		$C_{max,norm}$	kg/L	18	32	88.9	[69.1 ; 114.2]

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.4/7～12

2.7.6.8.2.3 薬力学の結果

心拍数（1 分間）

プロファイル評価日（第 1 日）のベルイグアト投与前（ベースライン）からベルイシグアト投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量とベースライン日（第－1 日）の同時点での変化量との差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.8-5 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量と第－1 日の同時点での変化量との差には、投与量の有意な影響が認められた。ベルイシグアト群とプラセボ群を比較したところ、ベルイシグアト 5 及び 10mg 群では有意な上昇が認められたが、ベルイシグアト 1.25mg 群では認められなかった。

表 2.7.6.8-5 プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前（ベースライン）から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量とベースライン日（第－1 日）の同時点での変化量との差の ANCOVA 結果（PDS）

Parameter(Unit)	Treatment vericiguat	Difference active-placebo	95% Confidence Limits Lower	Upper
Heart rate over 1 minute (BEATS/MIN)	1.25mg	-0.819	-3.58	1.94
	5mg	4.22	1.44	7.00
	10mg	3.94	1.18	6.70

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.2/3

プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.8-6 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量には、投与量の有意な影響が認められた。ベルイシグアト 10mg 群とプラセボ群を比較したところ、有意な上昇が認められたが、1.25 及び 5mg 群では認められなかった。

表 2.7.6.8-6 プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果（PDS）

Parameter(Unit)	Treatment vericiguat	Difference active-placebo	95% Confidence Limits Lower	Upper
Heart rate over 1 minute (BEATS/MIN)	1.25mg	0.872	-3.15	4.89
	5mg	3.95	-0.07	7.96
	10mg	6.51	2.49	10.53

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.2/4

バイタルサイン（血圧及び心拍数）

プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化量とベースライン日（第－1 日）の同時点での変化量との差の ANCOVA 結果を表 2.7.6.8-7 に示す。

表 2.7.6.8-7 プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化量とベースライン日（第－1 日）の同時点での変化量との差の ANCOVA 結果（SAF）

Parameter(Unit)	Treatment vericiguat	Difference active-placebo	95% Confidence Limits Lower	Upper
Systolic Blood Pressure (mmHg)	1.25mg	-0.79	-4.29	2.71
	5mg	2.81	-0.92	6.54
	10mg	1.04	-2.50	4.58
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	1.25mg	1.00	-2.48	4.48
	5mg	0.83	-2.74	4.40
	10mg	-3.31	-6.74	0.11
Heart Rate (BEATS/MIN)	1.25mg	1.39	-1.61	4.39
	5mg	5.32	2.31	8.32
	10mg	3.43	0.43	6.42

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.5/7

第 1 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の差（第 1 日の変化量－第－1 日の変化量）には、投与量の有意な影響は認められなかったが、心拍数の変化量の差（第 1 日の変化量－第－1 日の変化量）には、投与量の有意な影響が認められた。ベルイシグアト 5 及び 10mg 投与群とプラセボ群を比較したところ、心拍数には有意な上昇が認められたが、ベルイシグアト 1.25mg 群では認められなかった。

プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.8-8 に示す。

第 1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量には投与量の有意な影響が認められなかったが、心拍数の変化量には、投与量の有意な影響が認められた。ベルイシグアト 5 及び 10mg 群とプラセボ群を比較したところ、心拍数に有意な上昇が認められたが、ベルイシグアト 1.25mg 群では認められなかった。

表 2.7.6.8-8 プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までのバイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化量の ANCOVA 結果（SAF）

			95% Confidence Limits	
Parameter(Unit)	Treatment vericiguat	Difference active-placebo	Lower	Upper
Systolic Blood Pressure (mmHg)	1.25mg	-0.03	-3.86	3.81
	5mg	-1.68	-5.74	2.39
	10mg	0.50	-3.35	4.34
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	1.25mg	-0.24	-3.53	3.06
	5mg	-2.78	-6.23	0.68
	10mg	-2.86	-6.24	0.53
Heart Rate (BEATS/MIN)	1.25mg	2.88	-0.17	5.94
	5mg	5.38	2.35	8.41
	10mg	5.19	2.17	8.21

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.5/8

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-9 に示す。

5／36 例（13.9%）に 1 件以上の TEAE が発現した。その内訳は、ベルイシグアト 1.25mg 群で 2／9 例（22.2%）、5mg 群で 2／9 例（22.2%）、10mg 群で 1／9 例（11.1%）であった。プラセボの投与を受けた被験者には TEAE は発現しなかった。

2 例以上に発現した TEAE は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び浮動性めまい〔各2／9 例（22.2%）〕のみであった。

TEAE の重症度は、ベルイシグアト 1.25mg 群で 2／9 例（22.2%）に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加が中等度であったことを除いてすべて軽度であった（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.1/5）。すべての TEAE は試験終了までに回復した（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.2/1～14.3.2/3）。

表 2.7.6.8-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 15.1 Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)	Placebo (N=9)	Total (N=36)
Number of subjects with any AE	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	5 (13.9%)
Investigations／臨床検査					
Aspartate aminotransferase increased／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.8%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.2%)	0	0	0	2 (5.6%)
Blood lactate dehydrogenase increased／血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11.1%)	0	0	0	1 (2.8%)
Nervous system disorders／神経系障害					
Dizziness／浮動性めまい	0	2 (22.2%)	0	0	2 (5.6%)
Skin and subcutaneuous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害					
Rash erythematous／紅斑性皮疹	0	0	1 (11.1%)	0	1 (2.8%)

Source: 5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.1/4

臨床検査値の変化の大部分は臨床的に意味のある変化ではなく、一過性であり、追跡調査時には基準値範囲内に回復した。いくつかの臨床検査項目はスクリーニング時又は治験薬の投与前から基準値範囲外値であった。すなわち、臨床検査値の評価では、検査したパラメータにおけるベルイシグアトの影響は認められなかった。

バイタルサインでは、プロファイル評価日（第 1 日）のベルイシグアト投与前（ベースライン）から投与 4 時間後までの変化量とベースライン日（第 1 日）の同時点での変化量との差を分析したところ、心拍数において有意な影響が認められた（ベルイシグアト 5 及び 10mg 群）。一方、血圧においては、、有意な影響は認められなかった（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.5/7、14.3.5/8）。結論として、5 及び 10mg 群でのベルイシグアトの心拍数への影響は、予想された血管拡張に伴う代償性の心拍数上昇と一致していた。

ベルイシグアト 5mg 群の 2／9 例（22.2%）に、第 1 日の立位での血圧測定中に軽度の浮動性めまいが発現し、有害事象として報告された（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.1/2）。浮動性めまいはベルイシグアトの作用機序、すなわち血管拡張に関連している可能性があった。もう一つの理由として、試験中の空腹時の処置が影響した可能性が考えられた（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.1/3）。したがって当該有害事象は治験薬及び試験手順と関連していると評価した。なお、当該被験者の ECG 及びその他のバイタルサインには、これらの時点で所見は認められなかった（5.3.3.1.3 PH-37362/Table 14.3.5/27、Listing 16.2.8.2/2）。

ECG パラメータはベルイシグアトによる影響はなかった（5.3.3.1.3 PH-37362/Figure 14.3.5/27～38）。

2.7.6.8.3 結論

安全性及び薬力学

- 中国人健康男性被験者へのベルイシグアト即放錠 1.25、5 又は 10mg の単回投与は安全で、忍容性は良好であった。
- バイタルサインについては、心拍数に有意な影響が認められた。ベルイシグアト 5 及び 10mg 群でのベルイシグアトの心拍数への影響は、予想された血管拡張に伴う代償性の心拍数上昇と一致していた。

薬物動態

- ベルイシグアトは全投与量で t_{max}（中央値）1.00～2.50 時間で速やかに吸収され、$t_{1/2}$（幾何平均値）18.0～20.2 時間で消失した。

- AUC/D 及び AUC_{norm} は、ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg の全投与量で類似しており、個体間変動は中等度であった（最大 39.7%）。C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ は投与量の増加に伴って少しずつ低下し、用量比例性を下回る増加がみられた。

- ベルイシグアトの投与後 0～96 時間までの尿中排泄量（算術平均値）は、いずれの投与群でも投与量の約 8%であった。CL_R（幾何平均値）は 0.09～0.11L/h であった。

2.7.6.9 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験：試験 15836（報告書番号 PH-37442）

参照項目：5.3.3.1.4 PH-37442

2.7.6.9.1 試験計画の概要

試験の標題：

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 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安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 日本人健康男性被験者にベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性の検討

副次目的

- 日本人健康男性被験者にベルイシグアトを投与したときの薬力学及び薬物動態の検討
- 日本人健康男性被験者にベルイシグアトを投与したときの薬物動態への食事の影響の探索的検討

試験方法：

本試験は、日本人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化（投与群内）、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験であった。

本試験は、以下の 4 つの投与ステップで実施した。

Dose Step (dose level)	Treatment (Dose vericiguat)		Amount / route of administration	Cumulative dose per subject	No. of subjects treated	
1 (1.25mg)	Vericiguat Placebo	1.25mg 0mg	1.25mg tablet or placebo / oral	10mg 0mg	9 3	12
2 (5mg)	Vericiguat Placebo	5mg 0mg	4 x 1.25mg tablet or placebo / oral	40mg 0mg	9 3	12
3 (7.5mg)	Vericiguat Placebo	7.5mg 0mg	6 x 1.25mg tablet or placebo / oral	60mg 0mg	9 3	12
4 (10mg)	Vericiguat Placebo	10mg 0mg	8 x 1.25mg tablet or placebo / oral	80mg 0mg	9 3	12

各投与ステップに 12 例の被験者をベルイシグアト又はプラセボ投与に 3：1 の割合で無作為に割付けた。

被験者は治験薬初回投与前 2 日（第－2 日）に治験実施医療機関に入院した。治験薬は第 1 日に単回投与し、第 5 日から第 11 日まで 1 日 1 回 7 日間反復投与した。第 5 日の投与前までに規定した観察及び検査結果に基づき、治験薬に関連すると考えられる高度の有害事象又は重篤な有害事象が発現し

ていないことを確認した後に、第5日の治験薬を投与した。

治験薬は、第5日を除いて空腹時（10時間以上の絶食後）に経口投与し、第5日は食後（10時間以上の絶食後、治験薬投与30分前から20分間で高脂肪高カロリー食を摂取させた後）に経口投与した。被験者は治験薬最終投与後4日（第15日）に、治験責任（分担）医師が入院期間中に実施した観察及び検査の結果から有害事象を評価した後、当該被験者の退院に影響を及ぼすような有害事象がないと判断した場合に、治験実施医療機関を退院できることとした。追跡調査は治験薬最終投与後8日（±1日）に1回実施した。

本試験は用量漸増試験であることから、次の投与ステップへの移行の可否は1段階前の投与ステップでの入院期間中のすべての安全性評価項目の結果に基づき決定した。治験薬の用量漸増基準は5.3.3.1.4 PH-37442/Section 7.3.1を参照。

試験スケジュールは5.3.3.1.4 PH-37442/Table 7-6を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は5.3.3.1.4 PH-37442/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠1.25mg

対照薬：

プラセボフィルムコーティング錠

用法・用量

第1日：空腹時にベルイシグアト 1.25、5、7.5、10mg又はプラセボを経口投与

第5日～第11日：第5日は食後に、第6日～第11日は空腹時にベルイシグアト 1.25、5、7.5、10mg又はプラセボを経口投与

投与期間

第1日：単回投与

第5日～第11日：7日間

選択・除外基準：

年齢が20～40歳で体格指数（BMI）が17.6～26.4kg/m^2の日本人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.4 PH-37442/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトについて、以下の薬物動態パラメータを算出した。尿中排泄パラメータについては可能な場合に算出した。

主要パラメータ

- 第1日～第5日：AUC、AUC/D、AUC_{norm}、AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、$AUC(0\text{-}24)_{norm}$、C_{max}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$
- 第5日～第6日：AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、$AUC(0\text{-}24)_{norm}$、C_{max}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}
- 第11日～第15日：$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss}/D$、$AUC_{\tau,ss,norm}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss}/D$、$C_{max,ss,norm}$

副次パラメータ

- 第1日～第5日：$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$t_{max}$、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、$A_{E,ur}$、$A_{E,ur}(0\text{-}24)$、$\%A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}(0\text{-}24)$、$CL_R$、$V_z/F$
- 第11日～第15日：t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL_{ss}/F、peak trough fluctuation（PTF）、$A_{E,ur}(0\text{-}24)$、$\%A_{E,ur}(0\text{-}24)$、CL_R、反復投与後と初回投与後のC_{max}から算出した蓄積率（比）（R_AC_{max}）、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（R_{LIN}）、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_AAUC）

その他のパラメータ

- 第 1 日～第 5 日：points terminal、%AUC(t_{last}-∞)
- 第 11 日～第 15 日：C_{trough}

薬力学の評価項目：

心拍数、血圧、心拍数（1 分間）、立位血圧及び血管作用性ホルモン〔環状グアノシン一リン酸（cGMP）、レニン活性（PRA）、ノルアドレナリン及びアドレナリン〕

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、立位血圧、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

48 例（各投与ステップ 12 例：ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験をもとに各投与ステップ 12 例（ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数と判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者
薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与後、薬物動態プロファイル評価日（第 1 日、第 5 日又は第 11 日）に少なくとも 1 つの評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者
薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与後薬力学プロファイル評価日（第 1 日、第 5 日又は第 11 日）に少なくとも 1 つの評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性を検討するため、選択した薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与量を固定効果とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。この ANOVA の結果を逆対数変換することで、高用量／低用量の比の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC(0-24)/D 及び C_{max}/D について、対数変換値を用いて一標本 t 検定により算出した被験者内差の点推定値及び両側 90%CI を逆対数変換することで、食後投与（第 5 日～第 6 日）／空腹時投与（第 1 日～第 5 日）の比及びその両側 90%CI を算出した。

薬力学の解析

ベルイシグアトの心拍数（1 分間）及び血管作用性ホルモンへの薬力学を検討するため、ベースラインから投与 4 時間後までの変化量のベースライン日（第－1 日）と各プロファイル評価日の差（それぞれ第 1 日－第－1 日及び第 11 日－第－1 日）について投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びにベースラインからの変化量（差）を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）を探索的に実施した。ベースラインから投与 4 時間後までの変化量のプロファイル評価日間の差（第 11 日－第 1 日）について、同様の ANCOVA を実施した。更に、プロファイル評価日（第 1 日及び第 11 日）におけるベースラインから投与 4 時間後までの変化量について、投与量、時点及び投与量×時点を固定効果並びにベースライン値を共変量として含めた ANCOVA を探索的に実施した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階に分類した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 試験対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた健康男性被験者 86 例のうち、48 例に治験薬を無作為に割付けた。このうち 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。無作為割付けされた 48 例のうち、ベルイシグアト 5mg 群の 1 例が有害事象のため試験を中止し、47 例が試験を完了した（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.1/1、14.1/3～14.1/5）。

治験薬は第 5 日に試験を中止した 1 例を除き、全例に計画どおり投与された。

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされ治験薬の投与を受けた 48 例全例を PKS、PDS 及び SAF とした（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.1/2）。

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 人口統計学的特性（SAF）

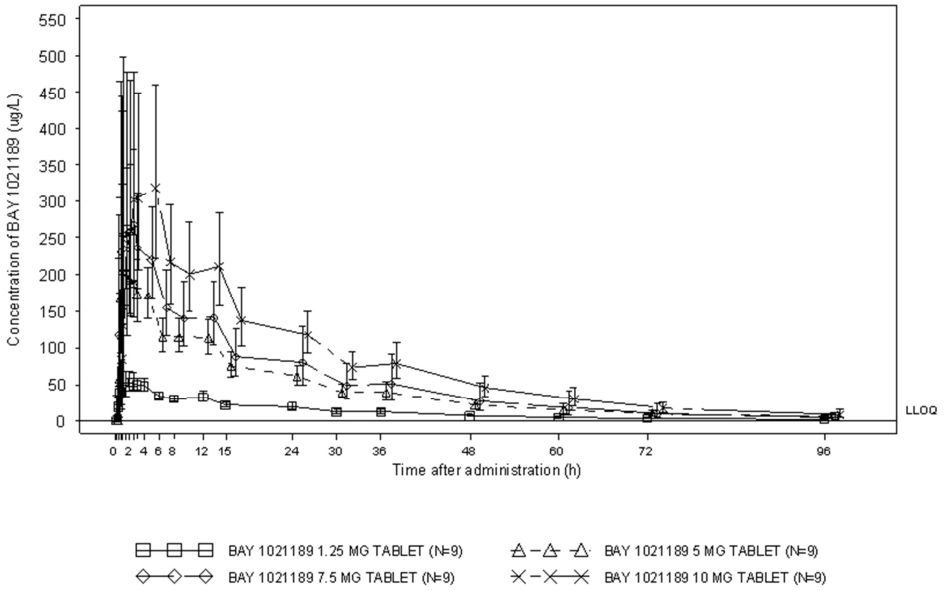
			Placebo (N=12)	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	7.5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)	Total (N=48)
Age (years)		Arithmetic mean	25.4	31.3	28.0	24.1	27.3	27.1
		Range	21 - 32	23 - 39	21 - 38	21 - 30	21 - 40	21 - 40
Race	Asian	N	12	9	9	9	9	48
Sex	Male	N	12	9	9	9	9	48
Weight (kg)		Arithmetic mean	59.7	64.3	57.8	66.3	64.8	62.4
		SD	5.4	10.3	9.7	8.8	10.1	9.1
Height (cm)		Arithmetic mean	169.5	171.5	167.7	174.9	173.2	171.2
		SD	5.8	3.7	6.1	4.6	6.0	5.7
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	20.8	21.8	20.5	21.7	21.6	21.2
		SD	1.5	3.1	2.4	3.0	2.9	2.5

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.1/10

2.7.6.9.2 薬物動態の結果

2.7.6.9.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移について、空腹時に単回経口投与したとき（第 1 日）を図 2.7.6.9-1、高脂肪高カロリー食後に単回投与したとき（第 5 日）を図 2.7.6.9-2 及び 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき（第 11 日）を図 2.7.6.9-3 に示す。

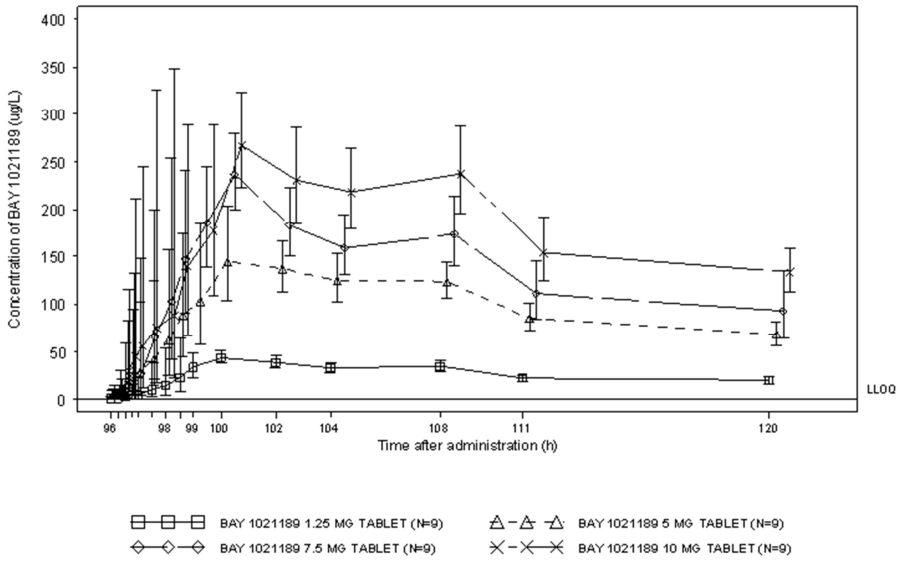


BAY 1021189=Vericiguat

Lower limit of quantification (LLOQ)=0.200 μg/L

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Figure 14.4.1/1

図 2.7.6.9-1 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）：第 1 日（PKS）

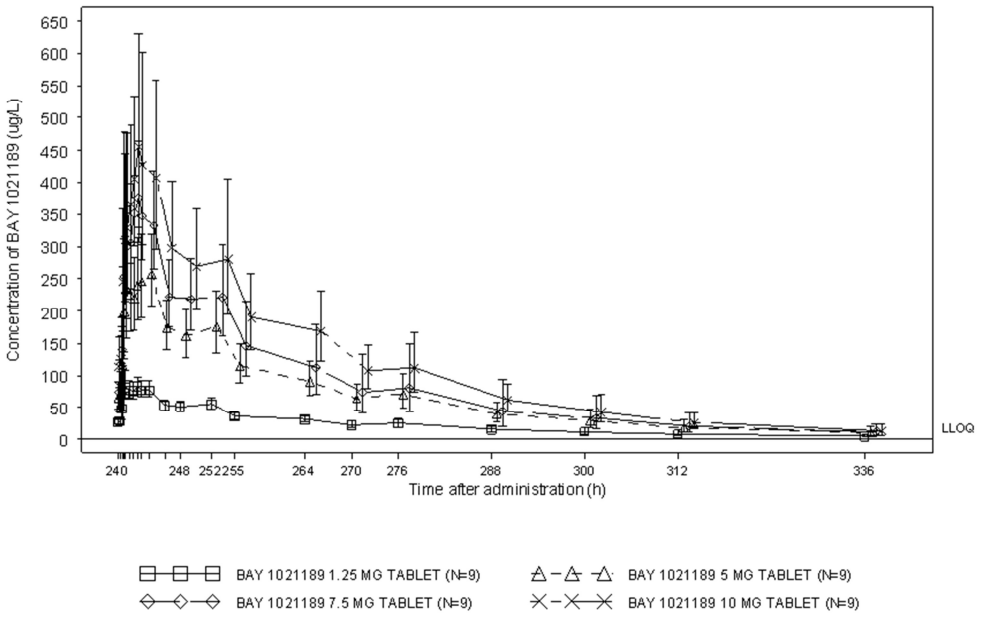


BAY 1021189=Vericiguat

LLOQ=0.200 μg/L

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Figure 14.4.1/1

図 2.7.6.9-2 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／幾何標準偏差）：第 5 日（PKS）



BAY 1021189=Vericiguat

LLOQ=0.200μg/L

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Figure 14.4.1/1

図 2.7.6.9-3 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を 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／幾何標準偏差）：第 11 日（PKS）

2.7.6.9.2.2.2 薬物動態パラメータ

空腹時単回投与（第 1 日）

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に単回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 2.7.6.9-2 及び尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-3 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に単回投与したとき、ベルイシグアトは速やかに吸収され、いずれの投与量でも 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。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 及び 10mg 群の AUC（幾何平均値）はそれぞれ 1,190、4,140、5,140 及び 7,410μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 61.8、236、324 及び 365μg/L であった。

AUC/D 及び C_{max}/D（幾何平均値）は投与量の増加に伴って減少したことから、ベルイシグアトの薬物動態に吸収の飽和に起因する非線形性が示唆された。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）でも同様であった。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に単回投与したとき、投与後 0～96 時間の $\%A_{E,ur}$（算術平均値）は 4.93%～5.65%であった。投与後の CL_R（幾何平均値）は 0.0566～0.0744L/h であった。

表 2.7.6.9-2 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に単回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：第 1 日〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	7.5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (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/D	h/L	0.955/17.5 (0.767-1.33)	0.827/21.1 (0.579-1.03)	0.686/38.6 (0.354-1.03)	0.741/30.5 (0.484-1.14)
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(0-24)/D	h/L	0.563/16.6 (0.429-0.700)	0.508/20.6 (0.357-0.614)	0.431/30.7 (0.282-0.623)	0.441/29.9 (0.287-0.649)
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	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)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	1140/17.3 (891-1550)	3960/21.6 (2810-4940)	5010/37.8 (2650-7480)	7190/29.7 (4750-11100)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	h/L	0.913/17.3 (0.713-1.24)	0.792/21.6 (0.562-0.988)	0.669/37.8 (0.354-0.998)	0.719/29.7 (0.475-1.11)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	kg·h/L	58.0/15.8 (46.9-72.3)	45.2/19.4 (35.8-62.0)	44.0/30.1 (25.5-60.1)	46.1/29.0 (29.4-62.7)
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}/D	1/L	0.0495/28.5 (0.0279-0.0647)	0.0472/28.9 (0.0318-0.0629)	0.0431/39.6 (0.0248-0.0760)	0.0365/37.1 (0.0228-0.0580)
$C_{max,\ norm}$	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)
MRT	h	28.3/14.9 (22.6-33.8)	26.9/21.3 (19.0-39.1)	24.0/24.5 (12.8-28.8)	26.9/13.8 (21.4-32.7)
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: Median(range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/2, 14.4.1/4

表 2.7.6.9-3 ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に単回投与したときのベルイシグアトの尿中薬物動態パラメータ：第 1 日〔算術平均値／標準偏差（範囲）〕（PKS）

Parameters	Units	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=9)	7.5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)
$\%A_{E,ur}$	%	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)
$A_{E,ur}$	µg	66.3/15.8 (43.9-93.2)	270/68.7 (176-364)	369/156 (180-569)	565/190 (307-860)
$\%A_{E,ur}(0\text{-}24)$	%	3.21/0.733 (2.12-4.68)	3.47/0.705 (2.67-4.44)	3.48/1.16 (2.08-4.95)	3.82/1.26 (2.35-5.51)
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$	µg	40.1/9.16 (26.5-58.5)	173/35.2 (134-222)	261/86.7 (156-371)	382/126 (235-551)
CL_R[a]	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)

a: Geometric Mean/CV(range)

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/3, 14.4.1/29

食後単回投与（第 5 日）

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後に単回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 2.7.6.9-4 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を食後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は投与量にかかわらず 4.00 時間であり、空腹時に単回投与したときと比較して t_{max}（中央値）の遅延がみられた。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を食後に単回投与したときの C_{max}（幾何平均値）は空腹時に単回投与したときと比較して 25%～35%低下したが、AUC(0-24)（幾何平均値）には大きな差異はみられなかった（2.7.6.9.2.2.3）。

表 2.7.6.9-4 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後に単回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：第 5 日〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=8)	7.5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (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(0-24)/D	h/L	0.533/11.0 (0.462-0.634)	0.474/13.0 (0.397-0.537)	0.440/18.6 (0.305-0.553)	0.434/13.9 (0.376-0.555)
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	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}/D	1/L	0.0371/17.1 (0.0295-0.0465)	0.0323/18.1 (0.0251-0.0427)	0.0323/13.5 (0.0279-0.0416)	0.0285/18.1 (0.0236-0.0378)
$C_{max,\,norm}$	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

空腹時反復投与（第 11 日）

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 日間に反復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 2.7.6.9-5 に、尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-6 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に反復投与したとき、ベルイシグアトは速やかに吸収され、いずれの投与量でも 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）20.7～27.0 時間で血漿中から消失した。

ベルイシグアト 1.25、5、7.5 及び 10mg 群の $AUC_{\tau,ss}$（幾何平均値）はそれぞれ 1,170、3,670、4,810 及び 6,170μg･h/L であり、$C_{max,ss}$（幾何平均値）はそれぞれ 89.2、289、407 及び 472μg/L であった。

AUC/D 及び C_{max}/D（幾何平均値）は投与量の増加に伴って減少したことから、ベルイシグアトの薬物動態に吸収の飽和に起因する非線形性が示唆された。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）でも同様であった。

空腹時に反復投与したときの AUC(0-24)及び C_{max} は、第 1 日と比較してそれぞれ 1.40～1.66 及び 1.16～1.44 倍に増加した（R_AAUC 及び R_AC_{max} の幾何平均値の範囲）。しかし、R_{LIN} は 0.832～0.978 であり、いずれも単回投与したときの薬物動態から予想された範囲内の蓄積であった。

ベルイシグアト 1.25～10mg を空腹時に反復投与したときの定常状態での$\%A_{E,ur}$(0-24)（算術平均値）は 4.75％～6.04％であった。反復投与したときの CL_R（幾何平均値）は 0.0614～0.0752L/h であった。

表 2.7.6.9-5 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：第 11 日〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat (N=9)	5mg vericiguat (N=8)	7.5mg vericiguat (N=9)	10mg vericiguat (N=9)
$AUC_{\tau,ss}$	μg･h/L	1170/14.5 (978-1570)	3670/23.4 (2660-5130)	4810/27.6 (2790-6460)	6170/29.9 (4160-9790)
$AUC_{\tau,ss}$/D	h/L	0.934/14.5 (0.782-1.26)	0.733/23.4 (0.532-1.03)	0.642/27.6 (0.372-0.861)	0.617/29.9 (0.416-0.979)
$AUC_{\tau,ss,norm}$	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)
$C_{max,ss}$/D	1/L	0.0714/18.6 (0.0554-0.106)	0.0577/25.1 (0.0428-0.0783)	0.0543/24.2 (0.0395-0.0776)	0.0472/30.6 (0.0303-0.0726)
$C_{max,ss,norm}$	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)
MRT	h	34.1/20.8 (23.8-43.8)	29.4/22.3 (21.4-39.9)	26.2/27.0 (13.3-31.9)	27.3/14.0 (21.5-34.1)
CL_{ss}/F	L/h	1.07/14.5 (0.797-1.28)	1.36/23.4 (0.974-1.88)	1.56/27.6 (1.16-2.69)	1.62/29.9 (1.02-2.41)
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

表 2.7.6.9-6 ベルイシグアトを 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの尿中薬物動態パラメータ：第 11 日〔算術平均値／標準偏差（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25mg vericiguat (N=8)	5mg vericiguat (N=8)	7.5mg vericiguat (N=8)	10mg vericiguat (N=9)
$\%A_{E,ur}$(0-24)	%	6.04/2.02 (2.40-9.35)	5.18/1.53 (3.43-7.36)	4.75/1.24 (2.41-6.71)	5.01/1.99 (2.16-8.38)
$A_{E,ur}$(0-24)	μg	75.5/25.2 (30.0-117)	259/76.4 (171-368)	356/93.2 (181-504)	501/199 (216-838)
CL_R[a]	L/h	0.0614/36.6 (0.0278-0.0903)	0.0681/31.8 (0.0393-0.0960)	0.0722/12.7 (0.0630-0.0898)	0.0752/22.4 (0.0512-0.109)

a: Geometric Mean/CV

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/3, 14.4.1/29

2.7.6.9.2.2.3 統計学的評価

用量比例性

投与量と体重で標準化した薬物動態パラメータに対する投与量を固定効果とした ANOVA の結果の要約を表 2.7.6.9-7 に示す。

ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の用量比例性について、投与量と体重で標準化した薬物動態パラメータを用いて検討した結果、第 5 日及び第 11 日の投与量の効果に対する p 値は 0.05 を下回っていた。

また、ベルイシグアト 1.25 及び 10mg を投与したときの AUC 及び C_{max} について、投与量と体重で標準化した薬物動態パラメータを用いて投与量比（10mg／1.25mg）の点推定値及び探索的両側 90%CI を検討した結果、いずれの投与日でも投与量比の両側 90%CI の上限値は 1 を下回っていた（表 2.7.6.9-8）。

表 2.7.6.9-7 用量比例性：投与量と体重で標準化した薬物動態パラメータの ANOVA の結果の要約（PKS）

	Parameter	Unit	N	p-value	CV%	Dose	LS mean	90% CI
Day 1 (fasting)	AUC_{norm}	kg·h/L	36	0.0606	24.7	1.25mg	60.7	[52.9 ; 69.7]
						5mg	47.2	[41.2 ; 54.2]
						7.5mg	45.1	[39.3 ; 51.8]
						10mg	47.6	[41.4 ; 54.6]
	$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	36	0.0527	20.4	1.25mg	35.8	[31.9 ; 40.1]
						5mg	29.0	[25.9 ; 32.5]
						7.5mg	28.4	[25.3 ; 31.8]
						10mg	28.3	[25.2 ; 31.7]
	$C_{max,norm}$	kg/L	36	0.1492	27.2	1.25mg	3.14	[2.70 ; 3.66]
						5mg	2.69	[2.32 ; 3.13]
						7.5mg	2.84	[2.44 ; 3.30]
						10mg	2.34	[2.01 ; 2.72]
Day 5 (fed)	$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	35	0.0004	11.3	1.25mg	33.9	[31.8 ; 36.1]
						5mg	26.2	[24.5 ; 28.0]
						7.5mg	29.0	[27.2 ; 30.9]
						10mg	27.8	[26.1 ; 29.6]
	$C_{max,norm}$	kg/L	35	0.0006	14.1	1.25mg	2.36	[2.18 ; 2.55]
						5mg	1.78	[1.64 ; 1.94]
						7.5mg	2.12	[1.96 ; 2.30]
						10mg	1.83	[1.69 ; 1.98]
Day 11 (fasting)	$AUC_{\tau,ss,norm}$	kg·h/L	35	0.0008	21.3	1.25mg	59.4	[52.7 ; 66.9]
						5mg	40.5	[35.7 ; 46.0]
						7.5mg	42.2	[37.5 ; 47.5]
						10mg	39.6	[35.1 ; 44.5]
	$C_{max,ss,norm}$	kg/L	35	0.0008	20.2	1.25mg	4.54	[4.05 ; 5.08]
						5mg	3.19	[2.83 ; 3.60]
						7.5mg	3.57	[3.19 ; 4.00]
						10mg	3.02	[2.70 ; 3.39]

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/6

表 2.7.6.9-8 投与量及び体重で標準化した薬物動態パラメータの投与量比の点推定値及び探索的両側 90%CI（PKS）

	Ratio	Parameter	Unit	N	CV%	Estimated Ratio	Exploratory 90% CI
Day 1 (fasting)	10mg / 1.25mg	AUC_{norm}	kg·h/L	18	24.7	0.783	[0.645 ; 0.951]
		$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	18	20.4	0.790	[0.673 ; 0.928]
		$C_{max,norm}$	kg/L	18	27.2	0.744	[0.601 ; 0.922]
Day 5 (fed)	10mg / 1.25mg	$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	kg·h/L	18	11.3	0.822	[0.751 ; 0.899]
		$C_{max,norm}$	kg/L	18	14.1	0.776	[0.694 ; 0.868]
Day 11 (fasting)	10mg / 1.25mg	$AUC_{\tau,ss,norm}$	kg·h/L	18	21.3	0.666	[0.563 ; 0.788]
		$C_{max,ss,norm}$	kg/L	18	20.2	0.667	[0.568 ; 0.782]

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/7～14.4.1/20

食事の影響

ベルイシグアトの空腹時投与（第 1 日）に対する食後投与（第 5 日）の AUC(0-24)/D 及び C_{max}/D の比の点推定値及び探索的両側 90%CI の要約を表 2.7.6.9-9 に示す。

AUC(0-24)/D の食後／空腹時の比はほぼ 1 で、その両側 90%CI は 80%～125%の範囲内であり、ベルイシグアトの吸収量に食事の影響はみられなかった。C_{max} の食後／空腹時の比の点推定値 0.734 で、両側 90%CI の上限値は 1 を下回っており、食事の摂取は吸収速度に影響する可能性がある。

表 2.7.6.9-9 食事の影響の要約：AUC(0-24)/D 及び C_{max}/D の食後／空腹時の比（PKS）

Treatment groups	N	AUC(0-24)/D Ratio (Fed / Fasted)		C_{max}/D Ratio (Fed / Fasted)	
		Point estimate	90% CI	Point estimate	90% CI
1.25mg vericiguat	9	0.946	[0.892, 1.00]	0.750	[0.655, 0.859]
5mg vericiguat	8	0.930	[0.834, 1.04]	0.651	[0.555, 0.764]
7.5mg vericiguat	9	1.02	[0.905, 1.15]	0.749	[0.614, 0.913]
10mg vericiguat	9	0.984	[0.865, 1.12]	0.782	[0.670, 0.913]
Total	35	0.971	[0.925, 1.02]	0.734	[0.682, 0.790]

90%CI is calculated based on one-sample t-test.

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.4.1/21, 14.4.1/22

2.7.6.9.2.3 薬力学の結果

バイタルサイン（心拍数及び血圧）

ベルイシグアトのいずれの投与群でも、第－1 日と比較して第 1 日の心拍数は増加していた（$p<0.05$、投与量、時点、投与量×時点を固定効果並びにベースラインからの変化量を共変量として含めた ANCOVA）。また、ベルイシグアト 7.5mg 群では第 5 日、10mg 群では第 5 日及び第 11 日にも、心拍数の増加が認められた（表 2.7.6.9-10）。血圧についても同様にベースライン日と各プロファイル評価日の差を検討したが、差異はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.1/9）。

表 2.7.6.9-10 投与後 4 時間までの心拍数（bpm）のベースライン日とプロファイル評価日の差の ANCOVA の結果（PDS）

	p-value of F-statistic for				95% confidence limits		
Change from baseline of	treatment	treatment*time	Treatment vericiguat	Difference Active-Placebo	Lower	Upper	p-value of t-statistic
Day 1 - Day -1	0.0014[a]	0.1795	1.25mg	2.4747	0.1090	4.8405	0.0408[a]
			5mg	2.6594	0.2920	5.0267	0.0286[a]
			7.5mg	4.0494	1.6724	6.4263	0.0013[a]
			10mg	5.0870	2.6863	7.4877	0.0001[a]
Day 5 - Day -1	0.0395[a]	0.1776	1.25mg	0.9543	-1.7906	3.6991	0.4863
			5mg	2.7048	-0.3242	5.7339	0.0786
			7.5mg	2.9332	0.1692	5.6971	0.0381[a]
			10mg	3.9939	1.2582	6.7296	0.0053[a]
Day 11 - Day -1	0.0326[a]	0.5212	1.25mg	2.3817	-1.3276	6.0910	0.2017
			5mg	2.3408	-1.9378	6.6194	0.2752
			7.5mg	3.5802	-0.1032	7.2636	0.0564
			10 mg	6.2494	2.4733	10.0255	0.0018[a]

a: $p<0.05$

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442//Table 14.2.1/9

収縮期血圧の上昇はベルイシグアト 10mg 群の第 11 日で認められた（p＝0.0356）。拡張期血圧の低下は 5mg 群の第 1 日でのみ認められた（p＝0.0045）。平均動脈圧の低下は 5mg 群の第 1 日でのみ、平均動脈圧の上昇は 10mg 群の第 5 日及び第 11 日で認められた（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.1/10）。

立位血圧

ベルイシグアト 10mg 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例に、初回投与後 2 時間及び 4 時間の立位血圧測定手順中に起立性反応が発現した。反復投与期間及び最終投与時の立位血圧測定手順中に起立性反応は認められなかった。プラセボ群と比較してベルイシグアト群で起立性反応の発現割合がより高くなる傾向はみられなかった（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.2/1、2.7.6.9.2.4）。

心拍数（1 分間）

ベルイシグアト単回投与及び反復投与後 4 時間までの心拍数（1 分間）のベースラインから各評価日の変化量（第 1 日－第－1 日及び第 11 日－第－1 日）にベルイシグアトの影響が認められた。この心拍数（1 分間）の増加は 1.25mg 群から認められ、投与量の増加と一致していた（表 2.7.6.9-11）。

表 2.7.6.9-11 投与後 4 時間までの心拍数（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）

	p-value of F-statistic for			Difference	95% confidence limits		
Change from baseline of	treatment	treatment*time	Treatment vericiguat	Active-Placebo	Lower	Upper	*p*-value of t-statistic
Day 1 - Day -1	0.0002[a]	0.0249[a]	1.25mg	2.5019	0.1870	4.8168	0.0348[a]
			5mg	3.5001	1.1948	5.8055	0.0038[a]
			7.5mg	3.6701	1.3748	5.9654	0.0024[a]
			10mg	5.8263	3.5290	8.1237	<0.0001[a]
Day 11 - Day -1	0.0084[a]	0.5106	1.25mg	2.9510	0.0566	5.8454	0.0459[a]
			5mg	3.7464	0.4111	7.0817	0.0287[a]
			7.5mg	3.7517	0.8518	6.6515	0.0126[a]
			10mg	5.4223	2.4217	8.4228	0.0008[a]

a：p<0.05

Source：5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.3/3

第 1 日の投与後 4 時間までの心拍数（1 分間）のベースラインからの変化量にベルイシグアトの影響が認められた。この心拍数（1 分間）の増加は 1.25mg 群から認められ、投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた（表 2.7.6.9-12）。

表 2.7.6.9-12 投与後 4 時間までの心拍数（1 分間）（bpm）のプロファイル評価日における ベースラインからの変化量の ANCOVA 結果（PDS）

Change from baseline on	p-value of F-statistic for treatment	p-value of F-statistic for treatment*time	Treatment vericiguat	Difference Active-Placebo	95% confidence limits Lower	95% confidence limits Upper	*p*-value of t-statistic
Day 1	0.0099[a]	0.0174[a]	1.25mg	3.3057	0.4548	6.1567	0.0241[a]
			5mg	3.7881	0.9381	6.6382	0.0104[a]
			7.5mg	3.5233	0.6481	6.3985	0.0175[a]
			10mg	5.1552	2.2750	8.0353	0.0008[a]
Day 11	0.0857	0.4006	1.25mg	3.1462	-1.4912	7.7836	0.1778
			5mg	2.5593	-2.7423	7.8610	0.3349
			7.5mg	1.8904	-2.7899	6.5708	0.4189
			10mg	6.7444	2.0552	11.4336	0.0060

a: $p<0.05$
Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.3/4

血管作用性ホルモン

ベースラインから投与後 4 時間までの血管作用性ホルモンの変化量について、ベースライン日と各プロファイル評価日の差（第 1 日－第－1 日及び第 11 日－第－1 日）を検討したところ、ベルイシグアト反復投与後の PRA にベルイシグアトの影響が認められた。同様の影響はノルアドレナリン又は cGMP では認められなかった。10mg 群で第－1 日と比較して第 11 日に PRA の増加が認められた（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.4/9）。

ベースラインからベルイシグアト投与後 4 時間までの変化量では、第 1 日及び第 11 日のノルアドレナリン及び cGMP にベルイシグアトの影響が認められた。ノルアドレナリンの上昇は 1.25、7.5 及び 10mg 群で第 1 日に、7.5mg 群で第 11 日に認められた。PRA の増加は 5 及び 10mg 群で第 11 日に認められた。cGMP の上昇は 5、7.5 及び 10mg 群で第 1 日に、7.5 及び 10mg で第 11 日に認められた（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.2.4/10）。

アドレナリンの薬力学パラメータの ANCOVA は、大部分の結果が定量下限未満であったため実施しなかった。

2.7.6.9.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-13 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-14 に示す。

22／48 例（45.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。その内訳は、ベルイシグアト 1.25mg 群で 3／9 例（33.3%）、5mg 群で 6／9 例（66.7%）、7.5mg 群で 3／9 例（33.3%）、10mg 群で 4／9 例（44.4%）、プラセボ群で 6／12 例（50.0%）であった。

2 例以上に発現した TEAE は、尿中蛋白陽性（6／48 例）、鼻咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各 3／48 例）並びに腹痛、下痢、血中トリグリセリド増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、尿中白血球陽性、頭痛及び起立性低血圧（各 2／48 例）であった。

16／48 例（33.3%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した。投与群別では、1.25mg 群で 3／9 例（33.3%）、5mg 群で 3／9 例（33.3%）、7.5mg 群で 3／9 例（33.3%）、10mg 群で 3／9 例（33.3%）、プラセボ群で 4／12 例（33.3%）であった。