治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者数は、ALT 増加が 3／48 例（6.3%）、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、尿中蛋白陽性、頭痛及び起立性低血圧が各 2／48 例（4.2%）、咳嗽及び紅斑が各1／48 例（2.1%）であった。

TEAE の重症度は、鼻咽頭炎（5mg 群で 2 例）及び起立性低血圧（10mg 群及びプラセボ群で各 1 例）並びに試験中止に至ったインフルエンザ（5mg 群で 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（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.3.1/5）。

すべての TEAE は、試験期間中に消失又は基準値範囲内に回復した。

起立性低血圧は 10mg 群及びプラセボ群の各 1 例に発現した。これらは初回投与後 2 時間（第 1 日）の立位血圧測定のため起立中に認められた血圧の低下である。いずれも発現日のうちに消失した。これらの有害事象の重症度は中等度であり、治験責任（分担）医師によって治験薬と関連のある TEAE と判定された。治験責任（分担）医師の判断により、被験者は治験薬の投与を含め計画どおりに試験を継続し、以降、最終投与日の立位血圧測定手順を含めて更なる起立性反応の発現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なかった。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.3.2/1～14.3.2/3）。

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、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。

バイタルサインでは、ベルイシグアトのいずれの投与群でも心拍数の増加が認められたが、血圧には明らかな傾向は認められなかった（2.7.6.9.2.3）。QT 間隔を含めた ECG の各パラメータは、プラセボと比較してベルイシグアトによる影響はなかった。臨床的に意味のあるバイタルサインの変化及び ECG 所見はなかった。

## 表 2.7.6.9-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 16.0<br>MedDRA primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Placebo<br>N=12 (100%) | 1.25mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 5mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 7.5mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 10mg vericiguat<br>N=9 (100%) | Total<br>N=48 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 6 (50.0%) | 3 (33.3%) | 6 (66.7%) | 3 (33.3%) | 4 (44.4%) | 22 (45.8%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | | | | | | |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| INFECTIONS AND INFESTATIONS | 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| Influenza | インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 1 (8.3%) | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 3 (6.3%) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| 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 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 0 | 3 (6.3%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| Blood triglycerides increased | 血中トリグリセリド増加 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Blood urine present | 尿中血陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (2.1%) |
| C-reactive protein increased | Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| Creatinine renal clearance decreased | 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Protein urine present | 尿中蛋白陽性 | 1 (8.3%) | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 1 (11.1%) | 1 (11.1%) | 6 (12.5%) |
| White blood cells urine positive | 尿中白血球陽性 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (4.2%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | | | |
| Headache | 頭痛 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (4.2%) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| Cough | 咳嗽 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| Erythema | 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (2.1%) |
| VASCULAR DISORDERS | 血管障害 | | | | | | |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (4.2%) |

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.3.1/4

## 表 2.7.6.9-14 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 16.0<br>MedDRA primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Placebo<br>N=12 (100%) | 1.25mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 5mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 7.5mg vericiguat<br>N=9 (100%) | 10mg vericiguat<br>N=9 (100%) | Total<br>N=48 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 4 (33.3%) | 3 (33.3%) | 3 (33.3%) | 3 (33.3%) | 3 (33.3%) | 16 (33.3%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | | | | | | |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| 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 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) | 0 | 3 (6.3%) |
| Blood triglycerides increased | 血中トリグリセリド増加 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Creatinine renal clearance decreased | 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2%) |
| Protein urine present | 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 2 (4.2%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | | | |
| Headache | 頭痛 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (4.2%) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| Cough | 咳嗽 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| Erythema | 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (2.1%) |
| VASCULAR DISORDERS | 血管障害 | | | | | | |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (4.2%) |

Source: 5.3.3.1.4 PH-37442/Table 14.3.1/6

### 2.7.6.9.3 結論

**安全性及び薬力学**

- ベルイシグアト 1.25、5、7.5 又は 10mg を単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与は、安全で忍容性は良好であった。
- 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心拍数の増加と一致していた。
- 薬力学に関連した所見は、ベルイシグアトの作用機序に起因しており、既存の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬でみられた所見と一致していた。

**薬物動態**

- ベルイシグアトを空腹時に単回又は反復投与したときの $t_{max}$（中央値）は 1.00～2.50 時間で、いずれの投与量でも速やかに吸収され、その後単回投与では $t_{1/2}$（幾何平均値）17.9～22.3 時間、反復投与では $t_{1/2}$（幾何平均値）20.7～27.0 時間で血漿中から消失した。
- ベルイシグアトの AUC/D 及び $C_{max}$/D（いずれも幾何平均値）は、投与量 1.25、5、7.5 又は 10mg の範囲で投与量増加に伴って減少し、探索的な ANOVA の結果からは用量比例的であると結論できなかった。
- ベルイシグアト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吸収速度に遅延がみられたが、吸収量に有意な影響はなかった。
- ベルイシグアトを反復投与したときの AUC(0-24)及び $C_{max}$ にわずかな蓄積が認められたが、単回投与時の成績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、5、7.5 又は 10mg 単回投与後 0～96 時間の $\%A_{E,ur}$（算術平均値）は 4.93%～5.65%であった。定常状態での 24 時間にも同程度（4.75%～6.04%）が排泄された。

## 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）

参照項目：5.3.3.1.5 PH-38476
4.2.2.4.4 PH-38512

### 2.7.6.10.1 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、［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの薬物動態、代謝及びマスバランスを検討する単施設、非無作為化、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

- ［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg 経口液剤を単回経口投与したときの治験薬に関連する放射能の尿中及び糞中への経時的及び累積排泄量の評価
- 血漿中、尿中及び糞中での代謝パターンの評価及び可能であれば代謝物の同定
- 血漿中及び血液中の総放射能量の測定
- 血漿中ベルイシグアト未変化体及び代謝物の測定

副次目的

- 健康男性被験者にベルイシグアト 5mg 経口液剤を単回投与したとき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、非無作為化、非盲検、非対照試験であった。

被験者は、治験薬投与前日（第－1 日）から治験薬投与後 10 日間以上〔投与 240 時間後、（第 11 日）〕治験実施医療機関に入院した。被験者は、簡易測定で放射能の累積排泄量が投与量の 90%を超えた場合又は 2 日間連続の検体採取日における 24 時間の尿中及び糞中の放射能量が投与量の 1%未満であった場合、第 11 日に退院した。第 11 日に退院の基準を満たしていない場合、退院の基準を満たすまで被験者は追加で最長 4 日間（第 15 日まで）入院することとした（簡易測定により毎日確認した）。被験者は第 11 日に退院の基準を満たした場合は退院し、規定された 24 時間の間に（第 12 日から第 13 日及び第 14 日から第 15 日の間）自宅にて尿又は糞を採取し、規定来院日（第 13 日及び第 15 日）に治験実施医療機関に持参することとした。

試験スケジュールは 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.5 PH-38476/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬：**

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg〔3.7MBq（100μCi）〕経口液剤

**用法・用量**

空腹時に［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 45～65 歳で体格指数（BMI）が 18.0～30.0kg/m²の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.5 PH-38476/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

- ベルイシグアト及びその代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（AUC、$C_{max}$、$AUC_{norm}$、$C_{max,norm}$）
- 血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイル（4.2.2.4.4 PH-38512）
- 血漿中、血液中、尿中及び糞中の放射能測定値及び薬物動態パラメータ〔$A_{E,ur}$（%）及び $A_{E,fec}$（%）〕。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合、嘔吐物中の放射能測定値及び投与量に対する割合

**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

6 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。評価可能な被験者を少なくとも 4 例確保するため、6 例の被験者を組入れた。

これまでの経験から、上記被験者数で［$^{14}$C］ベルイシグアトを単回投与したときの薬物動態プロファイル、マスバランス、代謝物プロファイル、安全性及び忍容性が評価可能と判断した。

**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要な逸脱がなく試験を完了し、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.17.1 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。

## 2.7.6.10.2 成績

### 2.7.6.10.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.10.2.1.1 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 23 例のうち、適格と判定された 6 例が［$^{14}$C］ベルイシグアトの投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した。（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.1/4、14.1/8）。

### 2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg の投与を受けた 6 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.1/3）。

### 2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

| | | | Total N=6 (100%) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | Mean | 57.2 |
| | | Range | 51-62 |
| Race | White | N (%) | 6 (100%) |
| Sex | Male | N (%) | 6 (100%) |
| Weight (kg) | | Mean | 77.17 |
| | | SD | 15.44 |
| | | Range | 60.3-102.4 |
| Height (cm) | | Mean | 180.50 |
| | | SD | 9.09 |
| | | Range | 167.0-192.0 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Mean | 23.55 |
| | | SD | 3.29 |
| | | Range | 19.1-29.0 |

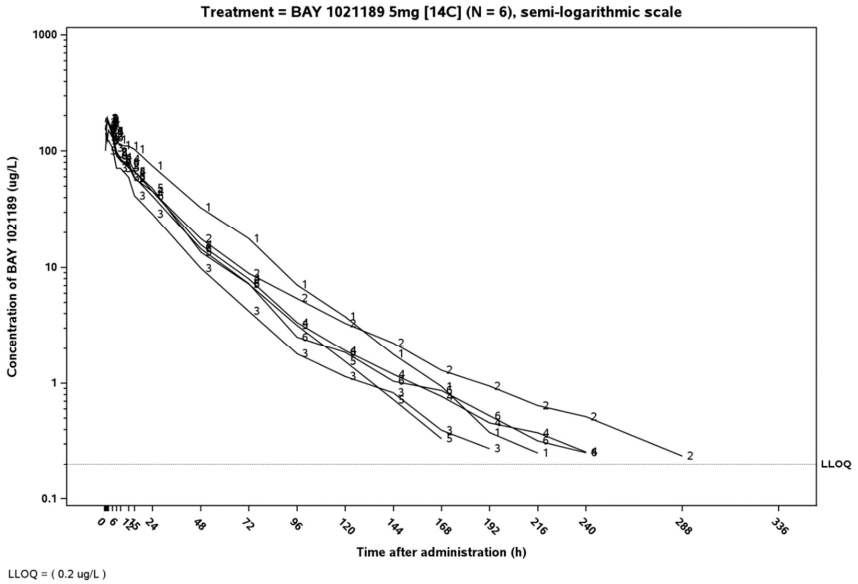
Mean=Arithmetic mean

Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.1/9

### 2.7.6.10.2.2 薬物動態の結果

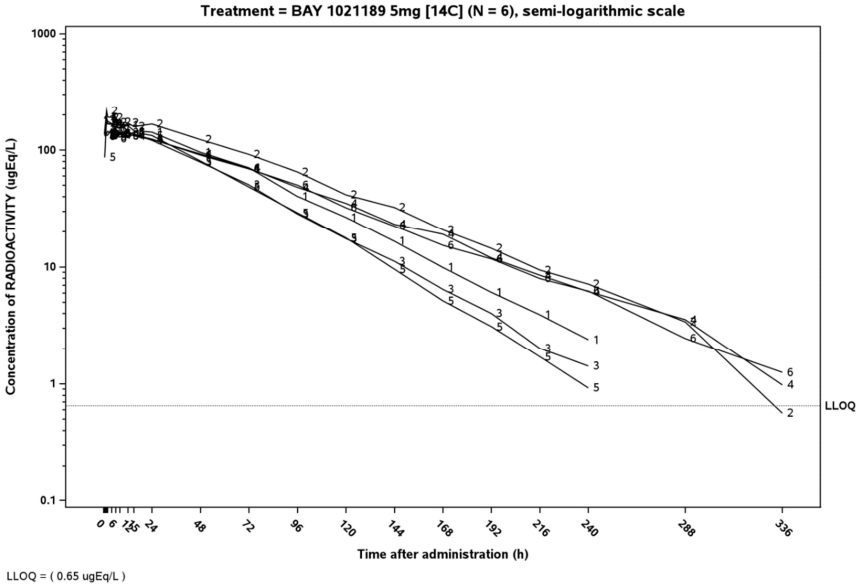
### 2.7.6.10.2.2.1 血漿中ベルイシグアト濃度並びに血漿中及び血液中放射能濃度

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの被験者別の血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.10-1 に示す。血漿中放射能濃度推移及び血液中放射能濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-2 及び図 2.7.6.10-3 に示す。



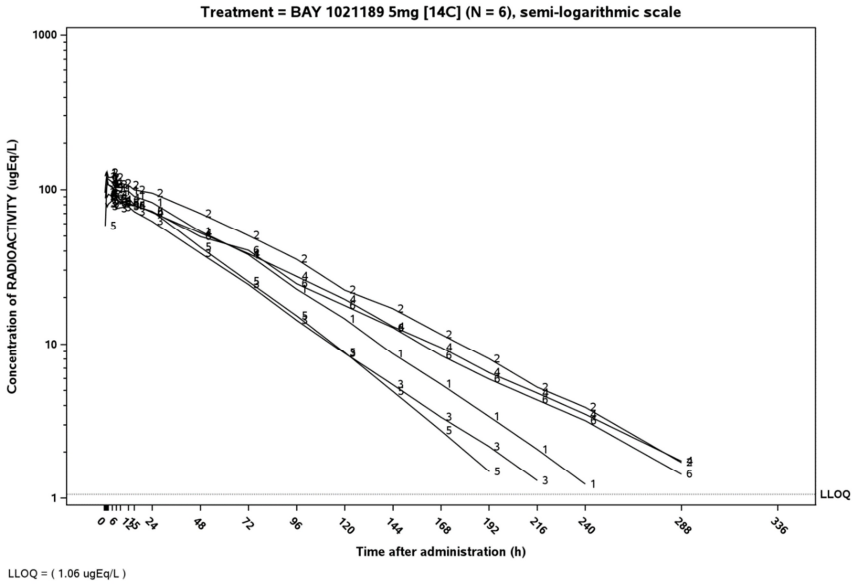

BAY 1021189=Vericiguat
LLOQ: Lower limit of quantitation
Actual sampling times were used for individual data after dosing. Planned sampling time (0h) only used for pre-dose sample.
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Figure 14.4/4

**図 2.7.6.10-1 [$^{14}$C] ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの被験者別の血漿中ベルイシグアト濃度推移（片対数目盛、PKS）**




BAY 1021189=Vericiguat
Actual sampling times were used for individual data after dosing. Planned sampling time (0h) only used for pre-dose sample.
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Figure 14.4/5

**図 2.7.6.10-2 [$^{14}$C] ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの被験者別の血漿中放射能濃度推移（片対数目盛、PKS）**




BAY 1021189=Vericiguat
Actual sampling times were used for individual data after dosing. Planned sampling time (0h) only used for pre-dose sample.
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Figure 14.4/6

**図 2.7.6.10-3 ［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの被験者別の血液中放射能濃度推移（片対数目盛、PKS）**

### 2.7.6.10.2.2.2 薬物動態パラメータ

**血漿中ベルイシグアト並びに［$^{14}$C］ベルイシグアト由来の血漿中及び血液中放射能**

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト並びに血漿中及び血液中放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示す。

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg 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、投与 0.500～2.00 時間後以内（中央値：1.26 時間後）に $C_{max}$（幾何平均値）174μg/L に達した。ベルイシグアトの $t_{max}$ と比較して $^{14}$C 放射能の $t_{max}$ はわずかに遅延し、投与 1.00～4.00 時間後以内（中央値：1.57 時間後）であった。ベルイシグアトの AUC（幾何平均値）は 3,280μg･h/L であった。ベルイシグアトの薬物動態パラメータのばらつきは中程度であった〔幾何変動係数（CV%）：AUC 26.6%、$C_{max}$ 11.5%〕。ベルイシグアトの $C_{max,norm}$（幾何平均値）は 2.95kg/L、$AUC_{norm}$（幾何平均値）は 55.6kg･h/L であった。血漿中ベルイシグアトの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 34.2 時間（範囲：22.3～49.6 時間）であり、血漿中 $^{14}$C 放射能の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 37.4 時間（範囲：28.5～45.1 時間）と同程度であった。投与後の血漿中 $^{14}$C 放射能及びベルイシグアトの $C_{max}$（幾何平均値）は同程度であった（放射能：176μg-eq/L、ベルイシグアト：174μg/L）。血漿中 $^{14}$C 放射能の総曝露量〔AUC（幾何平均値）〕はベルイシグアトと比較して約 3 倍高く（放射能：11,700μg-eq･h/L、ベルイシグアト：3,280μg･h/L）、血漿中の総放射能の大部分がベルイシグアトの代謝物であることが示された。$^{14}$C 放射能の $C_{max,norm}$（幾何平均値）は、血漿中で 2.97kg/L 及び血液中で 1.85kg/L であり、$AUC_{norm}$（幾何平均値）は、血漿中で 199kg･h/L 及び血液中で 111kg･h/L であった。

表 2.7.6.10-2 ［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝6）

| Parameter | Unit | Geo. Mean/CV% | Range |
|---|---|---|---|
| AUC | μg·h/L | 3280/26.6 | (2240 - 5030) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 3270/26.7 | (2230 - 5020) |
| AUC/D | h/L | 0.732/26.7 | (0.500 - 1.13) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 55.6/12.0 | (49.3 - 68.0) |
| AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ | kg·h/L | 55.3/12.1 | (49.1 - 67.9) |
| $C_{max}$ | μg/L | 174/11.5 | (142 - 190) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0389/11.4 | (0.0317 - 0.0426) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.95/9.38 | (2.57 - 3.25) |
| $t_{max}$[a] | h | 1.26 | (0.500 - 2.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 34.2/33.4 | (22.3 - 49.6) |
| CL/F | L/h | 1.37/26.7 | (0.886 - 2.00) |
| MRT | h | 28.8/13.6 | (24.9 - 35.3) |
| $V_z$/F | L | 67.4/50.6 | (30.7 - 99.6) |

geo.=geometric, a: Median (Range)
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/11

表 2.7.6.10-3 ［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの血漿中及び血液中放射能の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝6）

| Specimen | Parameter | Unit | Geo. Mean/CV% | Range |
|---|---|---|---|---|
| plasma | AUC | μg-eq·h/L | 11700/19.9 | (9400 - 16100) |
| | AUC(0-$t_{last}$) | μg-eq·h/L | 11700/19.7 | (9340 - 15800) |
| | AUC/D | h/L | 2.62/19.6 | (2.10 - 3.56) |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 199/18.0 | (157 - 234) |
| | AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ | kg·h/L | 197/17.9 | (156 - 233) |
| | $C_{max}$ | μg-eq/L | 176/15.6 | (144 - 217) |
| | $C_{max}$/D | 1/L | 0.0392/15.4 | (0.0322 - 0.0481) |
| | $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.97/9.92 | (2.61 - 3.47) |
| | $t_{max}$[a] | h | 1.57 | (1.00 - 4.00) |
| | $t_{1/2}$ | h | 37.4/19.1 | (28.5 - 45.1) |
| | MRT | h | 61.3/18.2 | (48.6 - 72.6) |
| blood | AUC | μg-eq·h/L | 6560/23.5 | (4850 - 9150) |
| | AUC(0-$t_{last}$) | μg-eq·h/L | 6480/23.4 | (4780 - 9030) |
| | AUC/D | h/L | 1.46/23.2 | (1.08 - 2.03) |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 111/18.6 | (85.6 - 133) |
| | AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ | kg·h/L | 110/18.4 | (84.6 - 131) |
| | $C_{max}$ | μg-eq/L | 109/17.1 | (85.1 - 129) |
| | $C_{max}$/D | 1/L | 0.0243/17.1 | (0.0190 - 0.0287) |
| | $C_{max,norm}$ | kg/L | 1.85/4.29 | (1.73 - 1.95) |
| | $t_{max}$[a] | h | 1.57 | (1.00 - 4.00) |
| | $t_{1/2}$ | h | 39.0/22.3 | (28.5 - 49.8) |
| | MRT | h | 59.5/18.4 | (46.7 - 71.4) |

geo.=geometric, a: Median (Range)
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/12, 14.4/13

血漿中及び血液中放射能濃度は投与 1.00～4.00 時間後に $C_{max}$ に到達した。$C_{max}$（幾何平均値）は血漿中で 176μg-eq/L 及び血液中で 109μg-eq/L であった。AUC（幾何平均値）は血液中と比較して血漿中で 2 倍近く高かった（血漿中で 11,700 μg-eq·h/L 及び血液中で 6,560μg-eq·h/L）。

AUC（幾何平均値）に基づくと、［$^{14}$C］ベルイシグアト由来の血漿中総放射能の 28%はベルイシグアト未変化体であったことから、総放射能の 72%はベルイシグアトの代謝物である可能性がある。

**尿中及び糞中の［$^{14}$C］ベルイシグアト由来総放射能**

回収期間ごとの尿中及び糞中への総放射能排泄率を表 2.7.6.10-4 に示す。投与後 336 時間以内の尿中及び糞中への［$^{14}$C］ベルイシグアト由来放射能累積排泄率は 98.3%で、ほぼ完全に排泄されたことが示された（表 2.7.6.10-5）。

投与後 336 時間（14 日間）以内に尿中及び糞中に排泄された［$^{14}$C］ベルイシグアト由来の総放射能の算術平均値は、それぞれ 53.1%及び 45.2%であった（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/20 及び 14.4/22）。尿中に排泄された放射能の大部分は投与 48 時間後までに速やかに排泄された（平均 39.1%）（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/20）。糞中への放射能の排泄はより緩やかで、投与 72～96 時間後の間で最も排泄量が多かった（平均 15.3%）（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/21）。

**表 2.7.6.10-4 尿中及び糞中への放射能排泄率（%）（PKS）**

| Collection interval (h) | Unit | N | Arithm. Mean/CV% | Range |
|---|---|---|---|---|
| 0 - 24 | % | 6 | 28.7 / 13.2 | (24.8 - 33.5) |
| 24 - 48 | % | 6 | 18.1 / 46.6 | (9.90 - 31.8) |
| 48 - 72 | % | 6 | 15.8 / 52.7 | (5.90 - 27.2) |
| 72 - 96 | % | 6 | 18.7 / 48.7 | (9.50 - 34.9) |
| 96 - 120 | % | 6 | 5.80 / 36.9 | (2.50 - 8.00) |
| 120 - 144 | % | 6 | 4.52 / 63.5 | (0.700 - 9.30) |
| 144 - 168 | % | 6 | 2.27 / 62.7 | (0.700 - 4.00) |
| 168 - 192 | % | 6 | 1.92 / 60.8 | (0.800 - 3.50) |
| 192 - 216 | % | 6 | 1.10 / 68.3 | (0.200 - 2.30) |
| 216 - 240 | % | 6 | 0.833 / 55.6 | (0.200 - 1.30) |
| 240 - 264 | % | 4 | 0.575 / 38.6 | (0.300 - 0.800) |
| 264 - 288 | % | 4 | 0.275 / 54.5 | (0.100 - 0.400) |
| 288 - 312 | % | 0 | - | - |
| 312 - 336 | % | 1 | 0.00 / N.C. | 0.00 |

N.C.=not calculated
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/23

**表 2.7.6.10-5 尿中及び糞中への放射能累積排泄率（%）（PKS）**

| Collection interval (h) | Unit | N | Arithm. Mean/CV% | Range |
|---|---|---|---|---|
| 0 - 24 | % | 6 | 28.8 / 13.1 | (24.8 - 33.5) |
| 0 - 48 | % | 6 | 46.9 / 19.1 | (34.9 - 57.0) |
| 0 - 72 | % | 6 | 62.6 / 20.8 | (41.2 - 77.6) |
| 0 - 96 | % | 6 | 81.3 / 7.42 | (73.8 - 90.0) |
| 0 - 120 | % | 6 | 87.1 / 7.49 | (76.3 - 94.7) |
| 0 - 144 | % | 6 | 91.6 / 4.31 | (85.6 - 95.7) |
| 0 - 168 | % | 6 | 93.9 / 3.76 | (89.5 - 97.9) |
| 0 - 192 | % | 6 | 95.8 / 2.90 | (92.0 - 98.7) |
| 0 - 216 | % | 6 | 96.9 / 2.37 | (93.2 - 98.9) |
| 0 - 240 | % | 6 | 97.7 / 1.93 | (94.6 - 99.5) |
| 0 - 264[a] | % | 6 | 98.1 / 1.69 | (95.2 - 99.7) |
| 0 - 288[a] | % | 6 | 98.3 / 1.53 | (95.6 - 99.8) |
| 0 - 312[a] | % | 6 | 98.3 / 1.53 | (95.6 - 99.8) |
| 0 - 336[a] | % | 6 | 98.3 / 1.53 | (95.6 - 99.8) |

a: last observation carried forward technique was used for subjects without observations
Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/24

**$^{14}$C 放射能の血液／血漿比**

最初の投与 24 時間後の $^{14}$C 放射能の平均血液／血漿比は 0.5～0.7 であり、放射能は主に血漿中に分布することが示された。その後、血液／血漿比は 0.5 までわずかに低下し、この後の検体採取期間中、放射能が主に血漿中に蓄積することが示された（5.3.3.1.5 PH-38476/Figure 14.4/9）。

AUC（幾何平均値）に基づくと、放射能の血液／血漿比は約 0.559 であり、［$^{14}$C］ベルイシグアト由来放射能は血球中ではなく主に血漿中に分布されることが示された（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.4/10）。

### 2.7.6.10.2.2.3 血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイル

ヒトの血漿中放射能は、ベルイシグアト及び血漿中で唯一検出可能な主代謝物 M-1（N-グルクロンサン抱合体）が大半を占めていた。薬物動態解析では、すべての被験者で、ベルイシグアトは総放射能の AUC の平均 26.6%（範囲：21.3%～44.6%）を占め、M-1 は総放射能の AUC の平均 72.1%（範囲：55.5%～79.6%）を占めたことが示された。

［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときのヒトの尿及び糞中の代謝物プロファイルでは、ベルイシグアト未変化体及び M-1 が排泄物中に認められた放射能のほぼすべてを占めていることが示された。全体で、放射能量の 53.1%が尿中に排泄されたが、そのうち M-1 が多くを占めており〔$\%A_{E,ur}(0\text{-}t_{last})$：40.8%〕、次いでベルイシグアトが多かった〔$\%A_{E,ur}(0\text{-}t_{last})$：9.00%〕。放射能量の 45.2%は主に未変化体として糞中に排泄された〔$\%A_{E,fec}(0\text{-}t_{last})$：42.6%〕。代謝物 M-15 は、脱メチル化、脱炭酸及びアセチル化によって生成すると考えられ、尿中〔$\%A_{E,ur}(0\text{-}t_{last})$：1.91%〕及び糞中〔$\%A_{E,fec}(0\text{-}t_{last})$：1.61%〕でわずかに認められた。

### 2.7.6.10.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.10-6 に示す。

5／6 例（83.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

2 例以上に発現した TEAE は頭痛、傾眠及び頻尿〔各 2／6 例（33.3%）〕であった。その他のすべての TEAE は 1／6 例（16.7%）のみで発現した。

1／6 例（16.7%）に中等度の TEAE〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GTP）増加〕が認められた。その他のすべての TEAE は軽度であった。高度の TEAE は認められなかった（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/6）。

2／6 例（33.3%）に治験薬と関連のある頭痛が発現した（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/7）。1／6 例（16.7%）に試験手技と関連のある TEAE（ALT 増加、γ－GTP 増加）が発現した（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/4）。

すべての TEAE は、試験完了までに完全に回復又は軽快した（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/4）。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/3）。

臨床検査値には、治験薬と関連のある明らかな傾向及び臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬による影響は認められなかった。

表 2.7.6.10-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 17.1<br>MedDRA Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Total<br>N=6 (100%) |
|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such AE | | 5 (83.3%) |
| EAR AND LABYRINTH DISORDERS | 耳および迷路障害 | 1 (16.7%) |
| Ear pain | 耳痛 | 1 (16.7%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | 3 (50.0%) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 (16.7%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 1 (16.7%) |
| Proctalgia | 肛門周囲痛 | 1 (16.7%) |
| GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7%) |
| Facial pain | 顔面痛 | 1 (16.7%) |
| INFECTIONS AND INFESTATIONS | 感染症および寄生虫症 | 1 (16.7%) |
| Rhinitis | 鼻炎 | 1 (16.7%) |
| INVESTIGATIONS | 臨床検査 | 1 (16.7%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7%) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7%) |
| MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (16.7%) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 1 (16.7%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | 4 (66.7%) |
| Disturbance in attention | 注意力障害 | 1 (16.7%) |
| Headache | 頭痛 | 2 (33.3%) |
| Somnolence | 傾眠 | 2 (33.3%) |
| RENAL AND URINARY DISORDERS | 腎および尿路障害 | 2 (33.3%) |
| Pollakiuria | 頻尿 | 2 (33.3%) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (16.7%) |
| Throat irritation | 咽喉刺激感 | 1 (16.7%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (16.7%) |
| Dry skin | 皮膚乾燥 | 1 (16.7%) |

Source: 5.3.3.1.5 PH-38476/Table 14.3.1/5

## 2.7.6.10.3 結論

- ［$^{14}$C］ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したとき、投与後 336 時間以内に尿中及び糞中に排泄されたベルイシグアトの平均総放射能量（幾何平均値）は、投与量の 98.3%で、その内訳は尿中 53.1%、糞中 45.2%であった。

- 最初の投与 24 時間後及びその後の検体採取期間中では、血液／血漿比は 0.5～0.7 であり、［$^{14}$C］ベルイシグアト由来の放射能は主に血漿中に分布することが示された。

- AUC（幾何平均値）に基づくと、血漿中に存在する［$^{14}$C］ベルイシグアト由来の総放射能の 28%はベルイシグアト未変化体であった。

- 健康男性被験者へのベルイシグアト 5mg 単回経口投与は、安全で忍容性は良好であった。

## 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）

参照項目：5.3.3.1.6 PH-40150

### 2.7.6.11.1 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、ベルイシグアトを食後に単回及び反復経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**実施医療機関：**1ヵ国1施設（中国）

**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を食後に単回及び1日1回7日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学の検討

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安全性及び忍容性の検討
- 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食事の内容（高脂肪高カロリー食又は標準食）がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響の検討

**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、並行群間比較試験であった。本試験は、以下の3つの投与群で構成された。

| Treatment group (dose level) | Treatment (Dose BAY 1021189) | | Amount / route of administration | Cumulative dose per subject | No. of subjects treated[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (1.25 mg) | Vericiguat<br>Placebo | 1.25 mg<br>0 mg | 1.25 mg tablet or placebo / oral | 10 mg<br>0 mg | 9<br>3 | 12 |
| 2 (5 mg) | Vericiguat<br>Placebo | 5 mg<br>0 mg | 5 mg tablet or placebo / oral | 40 mg<br>0 mg | 18<br>6 | 24 |
| 3 (10 mg) | Vericiguat<br>Placebo | 10 mg<br>0 mg | 2 x 5 mg tablet or placebo / oral | 80 mg<br>0 mg | 9<br>3 | 12 |

a: Number of subjects in the Treatment Group 2 amended by Amendment 2

各投与群では、食後にベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与（第0日）し、3日間（第1日～第3日）の休薬期間後に、1日1回7日間（第4日～第10日）反復経口投与した。第0日の朝は高脂肪高カロリー食を、第4日～第10日の朝は標準食を治験薬投与30分前に提供した。

肝臓のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の上昇を更に検討するため、被験者を追加して同様のデザインで投与群2（5mg群）を繰り返した。5mg群を繰り返した後、安全性評価チーム〔治験依頼者の医学専門家又は治験責任（分担）医師〕が完了した投与群の安全性及び忍容性を検討及び評価し、10mg群への移行を含めて試験の継続を共同で決定した。

試験スケジュールは 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 7-6～7-7 を参照。
薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.6 PH-40150/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**：
プラセボフィルムコーティング錠

**用法・用量**
第 0 日、第 4 日～第 10 日：食後にベルイシグアト 1.25mg（1.25mg 即放錠 1 錠）、5mg（5mg 即放錠 1 錠）、10mg（5mg 即放錠 2 錠）又はプラセボを経口投与

**投与期間**
第 0 日：単回投与
第 4 日～第 10 日：7 日間

**選択・除外基準**：
年齢が 18～45 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、5.3.3.1.6 PH-40150/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 0 日～第 4 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 4 日～第 5 日：AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、$AUC(0\text{-}24)_{norm}$、$C_{max}$、$C_{max}/D$、$C_{max,norm}$、$t_{max}$
- 第 10 日～第 14 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 0 日～第 4 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 10 日～第 14 日：$t_{max}$、$t_{1/2}$、MRT、$CL_{ss}/F$、PTF、$A_{E,ur}(0\text{-}24)$、$\%A_{E,ur}(0\text{-}24)$、$CL_R$、第 4 日と比較した第 10 日の蓄積率（比）：$R_AC_{max}$、$R_AAUC$

その他の薬物動態パラメータ

- 第 0 日～第 4 日：points terminal、$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$
- 第 10 日～第 14 日：points terminal

また、第 4 日～第 10 日の投与前に採取した血漿中濃度を $C_{trough}$ とした。

**薬力学の評価項目**：
仰臥位での心拍数（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、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〔投与群 1 及び 3：12 例（ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）、投与群 2：24 例（ベルイシグアト 18 例及びプラセボ 6 例）〕

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、正式な統計学的な被験者数の算出は行わなかった。中国規制当局の要件に基づくと、一般的に少なくとも 8 例の健康被験者から得られた薬物動態プロファイルを評価する必要があった。これまでにベルイシグアトで実施された他の第 I 相試験での経験をもとに、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が、投与群 2 は異なる被験者を対象として繰り返し実施したため、24 例（ベルイシグアト 18 例及びプラセボ 6 例）であった。

**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 1 つの評価可能な薬物動態データ（第 0 日、第 4 日又は第 10 日）を有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、投与後に少なくとも 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、ベルイシグアトの AUC/D、$AUC_{norm}$、$C_{max}/D$、$C_{max,norm}$、$AUC_{\tau,ss}/D$、$AUC_{\tau,ss,norm}$、$C_{max,ss}/D$ 及び $C_{max,ss,norm}$ の対数変換値を用いて探索的な分散分析（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。

食事の内容がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討するために、第 0 日及び第 4 日に測定した AUC(0-24)及び $C_{max}$ の対数変換値を投与量ごとに、朝食の内容（高脂肪高カロリー食又は標準食）及び被験者を効果とした ANOVA モデルを用いて実施した。このモデルに基づき、対数変換値を逆対数変換することで、高脂肪高カロリー食摂取後と標準食摂取後の薬物動態パラメータ比（高脂肪高カロリー食／標準食）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を算出した。

薬力学の解析

ベルイシグアトの血圧及び心拍数（1 分間）への薬力学を検討するため、各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）の各薬力学パラメータの投与前（ベースライン）からの変化量を、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、ベースライン日（第－1 日）と各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）の差及び各プロファイル評価日間（第 4 日－第 0 日、第 10 日－第 0 日）を、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の差を共変量とする別の ANCOVA モデルを用いて評価した。

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後 30 日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。

## 2.7.6.11.2 成績

### 2.7.6.11.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニングを受けた中国人健康男性被験者 63 例のうち、46 例に治験薬を無作為に割付けた。このうち 34 例にベルイシグアトを投与し（1.25mg 群 8 例、5mg 群 17 例及び 10mg 群 9 例）、12 例にプラセボを投与した。無作為割付けされた 46 例のうち、プラセボ群の 1 例は被験者の申し出により試験を中止し、45 例は試験を完了した。

#### 2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 46 例全例を SAF とした。薬力学又は薬物動態評価からの除外基準に該当する重大な逸脱がなかったため、46 例全例を PDS 及び PKS とした。

#### 2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 人口統計学的特性（SAF）

| | | Placebo (N=12) | Vericiguat 1.25 mg (N=8) | Vericiguat 5 mg (N=17) | Vericiguat 10 mg (N=9) | Total (N=46) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | Mean ± SD<br>(Range) | 31.6 ± 5.2<br>(24 - 44) | 32.8 ± 7.5<br>(22 - 44) | 28.0 ± 6.2<br>(21 - 43) | 33.1 ± 7.4<br>(23 - 44) | 30.8 ± 6.6<br>(21 - 44) |
| Race | | | | | | |
| Asian | N (%) | 12 (100%) | 8 (100%) | 17 (100%) | 9 (100%) | 46 (100%) |
| Sex | | | | | | |
| Male | N (%) | 12 (100%) | 8 (100%) | 17 (100%) | 9 (100%) | 46 (100%) |
| Weight (kg) | Mean ± SD<br>(Range) | 64.01 ± 5.76<br>(55.4 - 72.6) | 61.63 ± 7.04<br>(52.8 - 73.2) | 65.01 ± 8.16<br>(52.8 - 84.5) | 60.54 ± 5.69<br>(54.0 - 70.2) | 63.29 ± 6.96<br>(52.8 - 84.5) |
| Height (cm) | Mean ± SD<br>(Range) | 167.7 ± 4.6<br>(158 - 175) | 166.8 ± 4.2<br>(160 - 173) | 169.2 ± 6.3<br>(157 - 178) | 166.1 ± 5.5<br>(157 - 174) | 167.8 ± 5.4<br>(157 - 178) |
| BMI (kg/m$^2$) | Mean ± SD<br>(Range) | 22.79 ± 2.13<br>(19.8 - 27.0) | 22.11 ± 1.79<br>(19.6 - 24.5) | 22.64 ± 1.86<br>(19.4 - 26.7) | 21.93 ± 1.55<br>(20.3 - 24.9) | 22.45 - 1.84<br>(19.4 - 27.0) |
| Smoking History | | | | | | |
| missing | N (%) | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| never | N (%) | 9 ( 75.0%) | 6 ( 75.0%) | 11 ( 64.7%) | 4 ( 44.4%) | 30 ( 65.2%) |
| former | N (%) | 2 ( 16.7%) | 1 ( 12.5%) | 3 ( 17.6%) | 2 ( 22.2%) | 8 ( 17.4%) |
| current | N (%) | 1 ( 8.3%) | 1 ( 12.5%) | 2 ( 11.8%) | 3 ( 33.3%) | 7 ( 15.2%) |

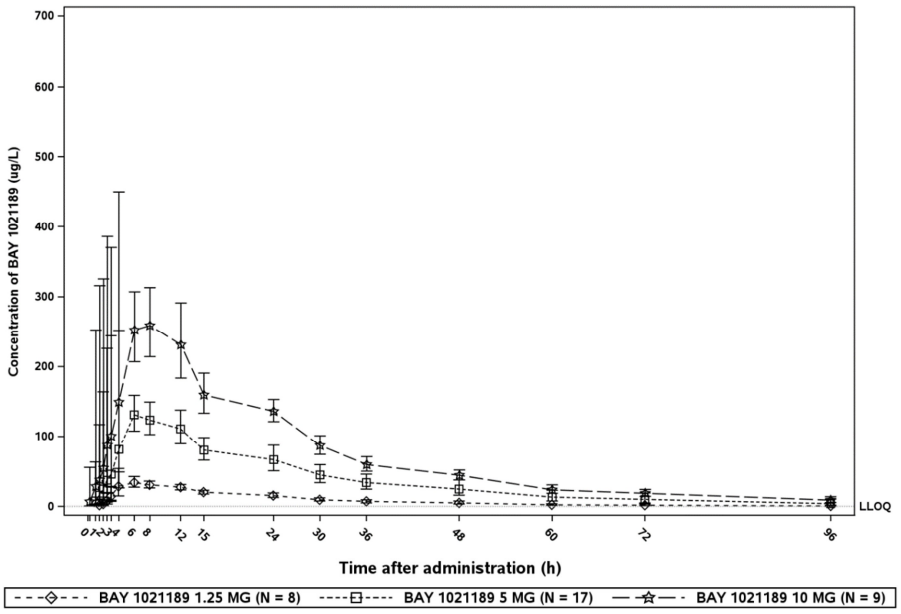
Weight, height and BMI: measured at screening.

Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.1/10

### 2.7.6.11.2.2 薬物動態の結果

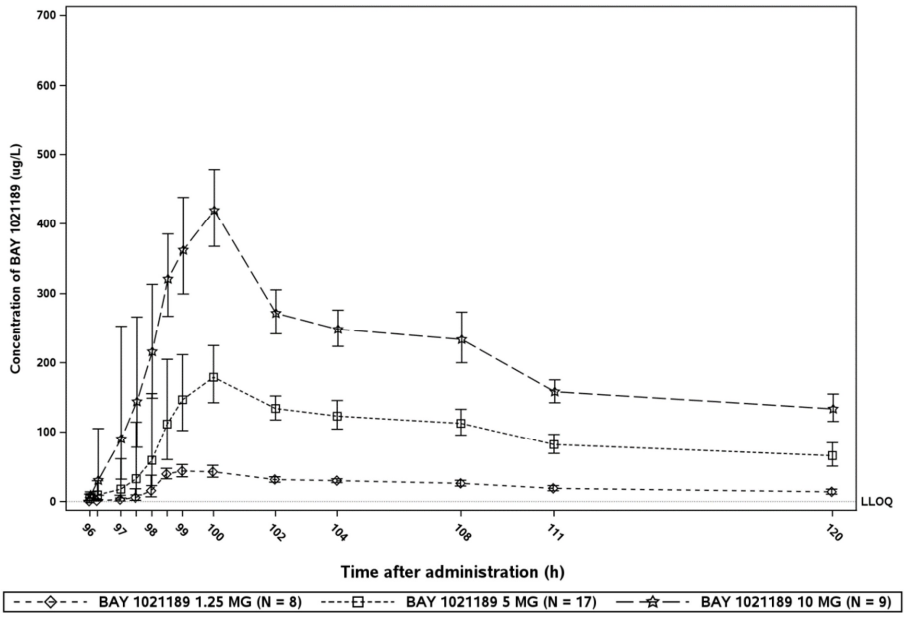
#### 2.7.6.11.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 1.25、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）を図 2.7.6.11-1 及び標準食後に投与したときを図 2.7.6.11-2 に示す。ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.11-3 に示す。



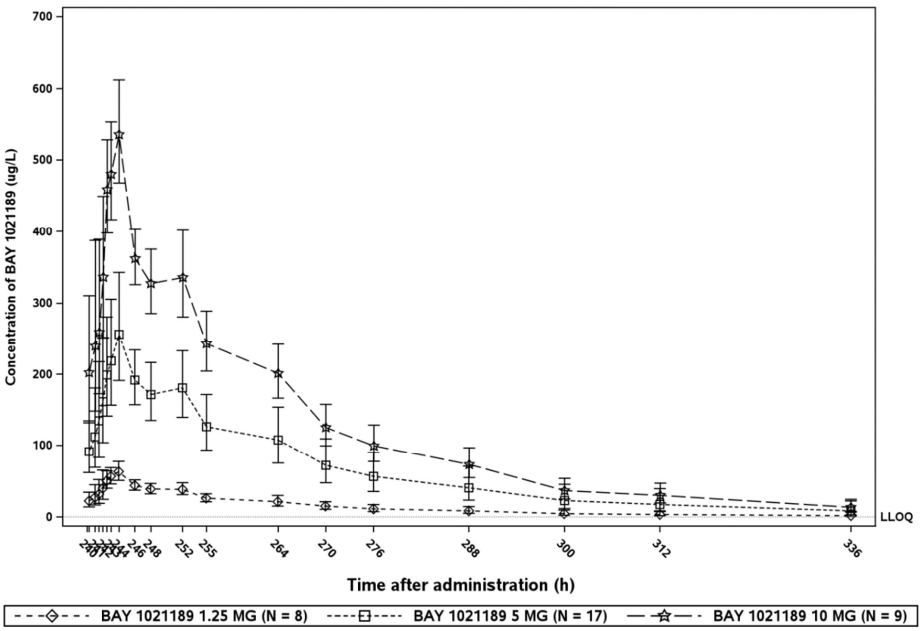

BAY 1021189: Vericiguat
LLOQ：Lower limit of quantitation
LLOQ=1μg/L, 0.2μg/L
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Figure 14.4/1

図 2.7.6.11-1 ベルイシグアト 1.25、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 0 日～第 4 日（プラセボを除いた PKS）




BAY 1021189: Vericiguat
LLOQ=1μg/L, 0.2μg/L
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Figure 14.4/1

図 2.7.6.11-2 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準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 4 日～第 5 日（プラセボを除いた PKS）




BAY 1021189: Vericiguat
LLOQ=1μg/L, 0.2μg/L
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Figure 14.4/1

**図 2.7.6.11-3 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与後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 10 日～第 14 日（プラセボを除いた PKS）**

血漿中ベルイシグアト濃度は、高脂肪高カロリー食後に単回投与したときでは投与 6～8 時間後及び標準食後に単回投与したときでは投与 3～4 時間後にピーク濃度に達し、その後、指数関数的に減少した。

反復投与期間中、毎朝投与前にトラフ値を測定したところ、初回投与の約 5 日後（第 9 日）に定常状態に達したことが示された（5.3.3.1.6 PH-40150/Figure 14.4/2）。

### 2.7.6.11.2.2.2 薬物動態パラメータ

**高脂肪高カロリー食後単回投与（第 0 日）**

ベルイシグアト 1.25、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 2.7.6.11-2、尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-3 に示す。

ベルイシグアト 1.25、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 $t_{max}$（中央値）は、いずれの投与群でも 4.00～8.00 時間であった。その後、$t_{1/2}$（幾何平均値）18.4～21.4 時間で血漿中から消失した。

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 849、3,880 及び 7,370μg·h/L であり、$C_{max}$（幾何平均値）はそれぞれ 39.7、169 及び 306μg/L であった。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群の AUC/D 及び $C_{max}$/D（幾何平均値）は、それぞれ 0.679～0.776h/L 及び 30.6～33.7·$10^{-3}$/L であり、群間で類似していた。$AUC_{norm}$ 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）でも同様であった。これらの評価可能なデータから、ベルイシグアト 1.25、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ベルイシグアトの薬物動態が線形性であることが示唆された。

**表 2.7.6.11-2 ベルイシグアト 1.25、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ベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ：第 0 日〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（プラセボを除いた PKS）**

| Parameter | Unit | 1.25 mg Vericiguat (N=8) | 5 mg Vericiguat (N=17) | 10 mg Vericiguat (N=9) |
|---|---|---|---|---|
| AUC | µg·h/L | 849 / 19.7 (613 - 1140) | 3880 / 26.0 (2630 - 8130) | 7370 / 12.4 (5750 - 8480) |
| AUC/D | h/L | 0.679 / 19.7 (0.490 - 0.916) | 0.776 / 26.0 (0.527 - 1.63) | 0.737 / 12.4 (0.575 - 0.848) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 41.7 / 27.1 (26.3 - 63.2) | 49.6 / 27.0 (36.2 - 100) | 44.0 / 15.4 (35.8 - 57.1) |
| AUC(0-24) | µg·h/L | 524 / 10.9 (436 - 594) | 2200 / 13.8 (1720 - 2770) | 4340 / 14.7 (3430 - 5400) |
| AUC(0-24)/D | h/L | 0.419 / 10.9 (0.348 - 0.475) | 0.440 / 13.8 (0.345 - 0.554) | 0.434 / 14.7 (0.343 - 0.540) |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg·h/L | 25.8 / 16.7 (18.7 - 31.9) | 28.1 / 15.7 (21.3 - 33.8) | 25.9 / 16.4 (21.3 - 37.4) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})$ | µg·h/L | 823 / 18.6 (605 - 1070) | 3700 / 22.3 (2570 - 6650) | 7060 / 12.0 (5590 - 8220) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})/D$ | h/L | 0.659 / 18.6 (0.484 - 0.853) | 0.739 / 22.3 (0.514 - 1.33) | 0.706 / 12.0 (0.559 - 0.822) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ | kg·h/L | 40.5 / 25.8 (25.9 - 58.9) | 47.3 / 23.6 (34.8 - 81.9) | 42.2 / 14.8 (34.8 - 56.1) |
| $C_{max}$ | µg/L | 39.7 / 13.9 (32.2 - 48.0) | 169 / 22.0 (118 - 244) | 306 / 16.3 (239 - 420) |
| $C_{max}/D$ | $10^{-3}$/L | 31.7 / 13.9 (25.8 - 38.4) | 33.7 / 22.0 (23.6 - 48.8) | 30.6 / 16.3 (23.9 - 42.0) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 1.95 / 16.3 (1.38 - 2.32) | 2.16 / 22.0 (1.52 - 2.85) | 1.83 / 20.1 (1.55 - 2.91) |
| $t_{max}$[a] | h | 6.00 (1.50 - 8.00) | 4.00 (1.00 - 12.0) | 8.00 (0.75 - 12.0) |
| $t_{1/2}$ | h | 18.4 / 25.7 (11.0 - 25.3) | 20.2 / 29.9 (10.9 -37.5) | 21.4 / 20.1 (16.5 - 28.9) |
| MRT | h | 26.2 / 16.8 (20.4 - 35.7) | 28.8 / 28.2 (16.6 - 58.1) | 28.6 / 17.9 (22.5 - 37.1) |
| $V_2/F$ | L | 39.1 / 19.9 (31.8 - 53.1) | 37.6 / 18.2 (27.3 - 50.4) | 42.0 / 20.7 (30.3 - 53.2) |
| CL/F | L/h | 1.47 / 19.7 (1.09 - 2.04) | 1.29 / 26.0 (0.615 - 1.90) | 1.36 / 12.4 (1.18 - 1.74) |

Displayed values are based on 3 valid digits. Raw individual values were used for the calculation of above descriptive statistics.

a: Median (range)

Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/3, 14.4/5, 14.4/6

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を単回投与したとき、投与後 0～96 時間の尿中排泄量（$A_{E,ur}$）は投与量の 6.97%～7.46%であった。単回投与したときの $CL_R$（幾何平均値）は 0.0964～0.109L/h であった。

表 2.7.6.11-3 ベルイシグアト 1.25、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ベルイシグアトの尿中薬物動態パラメータ：第 0 日～第 4 日〔算術平均値／算術標準偏差（範囲）〕（プラセボを除いた PKS）

| Parameter | Unit | 1.25 mg Vericiguat (N=8) | 5 mg Vericiguat (N=16) | 10 mg Vericiguat (N=9) |
|---|---|---|---|---|
| $\%A_{E,ur}$ | % | 7.40 / 1.76 (4.28 - 9.64) | 7.46 / 2.73 (3.96 - 15.5) | 6.97 / 1.51 (4.92 - 9.06) |
| $A_{E,ur}$ | mg | 0.0925 / 0.022 (0.0535 - 0.120) | 0.373 / 0.136 (0.198 - 0.777) | 0.697 / 0.151 (0.492 - 0.906) |
| $CL_R$[a] | L/h | 0.109 / 28.2 (0.0692 - 0.168) | 0.0964 / 20.2 (0.0737 - 0.129) | 0.0965 / 21.5 (0.0697 - 0.133) |

a: Geometric Mean/CV% (range)
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/4, 14.4/7

標準食後単回投与（第 4 日）

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準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 2.7.6.11-4 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に単回投与したときの $t_{max}$（中央値）は、いずれの投与群でも 3.00～4.00 時間であり、高脂肪高カロリー食後に単回投与したときよりも早く $t_{max}$ に到達した。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群の AUC(0-24)（幾何平均値）は、それぞれ 550、2,360 及び 5,010 μg·h/L であり、$C_{max}$（幾何平均値）はそれぞれ 45.6、184 及び 421 μg/L であった。

表 2.7.6.11-4 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準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：第 4 日〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（プラセボを除いた PKS）

| Parameter | Unit | 1.25 mg Vericiguat (N=8) | 5 mg Vericiguat (N=17) | 10 mg Vericiguat (N=9) |
|---|---|---|---|---|
| AUC(0-24) | μg·h/L | 550 / 13.4 (413 - 620) | 2360 / 16.5 (1740 - 3320) | 5010 / 9.27 (4340 - 5570) |
| AUC(0-24)/D | h/L | 0.440 / 13.4 (0.330 - 0.496) | 0.473 / 16.5 (0.348 - 0.664) | 0.501 / 9.27 (0.434 - 0.557) |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg·h/L | 27.1 / 20.4 (17.9 - 34.2) | 30.0 / 17.5 (23.3 - 41.2) | 29.5 / 14.8 (23.0 - 38.3) |
| $C_{max}$ | μg/L | 45.6 / 19.1 (37.0 - 64.7) | 184 / 22.9 (108 - 241) | 421 / 12.8 (335 - 513) |
| $C_{max}/D$ | $10^{-3}$/L | 36.5 / 19.1 (29.6 - 51.8) | 36.7 / 22.9 (21.6 - 48.2) | 42.1 / 12.8 (33.5 - 51.3) |
| $C_{max,\,norm}$ | kg/L | 2.25 / 22.0 (1.60 - 3.15) | 2.33 / 22.1 (1.45 - 3.20) | 2.48 / 16.1 (2.09 - 3.53) |
| $t_{max}$[a] | h | 3.00 (1.50 - 4.00) | 4.00 (2.50 - 6.00) | 4.00 (2.50 - 4.00) |

a: Median (range)
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/3, 14.4/5, 14.4/6

**標準食後反復投与（第 10 日）**

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-5、尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-6 に示す。

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に反復投与したときの $t_{max}$（中央値）は、いずれの投与群でも 4.00 時間であり、その後 $t_{1/2}$（幾何平均値）20.2～24.3 時間で血漿中から消失した。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群の $AUC_{\tau,ss}$（幾何平均値）は、それぞれ 820、3,710 及び 7,230 μg·h/L であった。$C_{max,ss}$（幾何平均値）はそれぞれ 65.9、261 及び 537 μg/L であった。

ベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群の $AUC_{\tau,ss}/D$ 及び $C_{max,ss}/D$（幾何平均値）は、それぞれ 0.656～0.742h/L 及び 52.2～53.7·$10^{-3}$/L であり、群間で類似していた。$AUC_{\tau,ss,norm}$ 及び $C_{max,ss,norm}$（幾何平均値）でも同様であった。

いずれの投与群でも 7 日間反復投与したときの AUC(0-24)及び $C_{max}$ にわずかな蓄積が認められた（$R_AAUC$：1.44～1.57、$R_AC_{max}$：1.27～1.45）。

**表 2.7.6.11-5 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ：第 10 日〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（プラセボを除いた PKS）**

| Parameter | Unit | 1.25 mg Vericiguat (N=8) | 5 mg Vericiguat (N=17) | 10 mg Vericiguat (N=9) |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{\tau,ss}$ | μg·h/L | 820 / 20.6 (585 - 1210) | 3710 / 26.9 (2360 - 7170) | 7230 / 13.4 (6170 - 8970) |
| $AUC_{\tau,ss}/D$ | h/L | 0.656 / 20.6 (0.468 - 0.970) | 0.742 / 26.9 (0.472 - 1.43) | 0.723 / 13.4 (0.617 - 0.897) |
| $AUC_{\tau,ss,norm}$ | kg·h/L | 40.3 / 27.5 (25.8 - 65.5) | 47.5 / 27.7 (33.6 - 90.3) | 42.9 / 19.0 (32.9 - 56.1) |
| $C_{max,ss}$ | μg/L | 65.9 / 22.0 (51.0 - 93.3) | 261 / 26.1 (152 - 406) | 537 / 12.8 (434 - 663) |
| $C_{max,ss}/D$ | $10^{-3}$/L | 52.7 / 22.0 (40.8 - 74.6) | 52.2 / 26.1 (30.4 - 81.2) | 53.7 / 12.8 (43.4 - 66.3) |
| $C_{max,ss,norm}$ | kg/L | 3.24 / 24.2 (2.25 - 5.05) | 3.34 / 27.0 (2.20 - 5.11) | 3.19 / 20.2 (2.37 - 4.58) |
| $t_{max}$[a] | h | 4.00 (1.50 - 4.00) | 4.00 (2.00 - 6.00) | 4.00 (1.50 - 4.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 24.3 / 47.9 (11.9 - 57.4) | 22.4 / 35.5 (13.1 - 48.0) | 20.2 / 16.6 (15.2 - 25.1) |
| MRT | h | 28.1 / 32.2 (18.1 - 52.8) | 29.2 / 29.6 (18.4 - 61.5) | 26.2 / 14.2 (20.5 - 31.0) |
| $CL_{ss}/F$ | L/h | 1.53 / 20.6 (1.03 - 2.14) | 1.35 / 26.9 (0.697 - 2.12) | 1.38 / 13.4 (1.12 - 1.62) |
| PTF | % | 140 / 18.7 (117 - 200) | 114 / 17.2 (68.2 - 149) | 120 / 21.0 (95.6 - 161) |
| $R_AAUC$ | | 1.49 / 11.9 (1.31 - 1.95) | 1.57 / 13.6 (1.28 - 2.16) | 1.44 / 7.57 (1.26 - 1.61) |
| $R_AC_{max}$ | | 1.45 / 15.4 (1.14 - 1.90) | 1.42 / 14.9 (1.04 - 1.87) | 1.27 / 12.0 (1.08 - 1.56) |

a: Median (range)

Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/3, 14.4/5, 14.4/6

ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を 7 日間反復投与したときの定常状態における投与間隔（24 時間）での尿中排泄量〔$A_{E,ur}$(0-24)〕は、投与量の 7.85%～8.44%であった。$CL_R$（幾何平均値）は 0.105～0.119L/h であった。

**表 2.7.6.11-6 ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を標準食後に 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 10 日〔算術平均値／算術標準偏差（範囲）〕（プラセボを除いた PKS）**

| Parameter | Unit | 1.25 mg Vericiguat (N=8) | 5 mg Vericiguat (N=17) | 10 mg Vericiguat (N=9) |
|---|---|---|---|---|
| $\%A_{E,ur}$(0-24) | % | 7.97 / 1.65 (6.28 - 10.1) | 8.44 / 3.07 (4.08 - 17.9) | 7.85 / 1.32 (6.04 - 9.76) |
| $A_{E,ur}$(0-24) | mg | 0.0997 / 0.0206 (0.0786 - 0.126) | 0.422 / 0.154 (0.204 - 0.894) | 0.785 / 0.132 (0.604 - 0.976) |
| $CL_R$[a] | L/h | 0.119 / 23.0 (0.0871 - 0.163) | 0.108 / 21.8 (0.0726 - 0.168) | 0.105 / 17.4 (0.0868 - 0.152) |

a: Geometric Mean/CV% (range)
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/4, 14.4/7

### 2.7.6.11.2.2.3 統計学的評価

**用量比例性**

用量比例性に関する探索的な ANOVA 結果を表 2.7.6.11-7 に示す。

評価したいずれの薬物動態パラメータについても非線形性を予測する兆候はなかった。

表 2.7.6.11-7 用量比例性に関する探索的な ANOVA 結果（プラセボを除いた PKS）

| | Parameter | Unit | N | %CV | Dose | LSMean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Day 0 - Day 4 (with high fat/high calorie breakfast) | AUC/D | h/L | 34 | 21.78 | 1.25 mg | 0.6789 | [0.5967 ; 0.7725] |
| | | | | | 5 mg | 0.7758 | [0.7101 ; 0.8477] |
| | | | | | 10 mg | 0.7369 | [0.6525 ; 0.8323] |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 34 | 24.52 | 1.25 mg | 41.736 | [36.108 ; 48.240] |
| | | | | | 5 mg | 49.629 | [44.935 ; 54.813] |
| | | | | | 10 mg | 44.028 | [38.408 ; 50.469] |
| | AUC(0-24)/D | h/L | 34 | 13.44 | 1.25 mg | 0.4189 | [0.3866 ; 0.4539] |
| | | | | | 5 mg | 0.4400 | [0.4164 ; 0.4649] |
| | | | | | 10 mg | 0.4342 | [0.4026 ; 0.4683] |
| | $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg·h/L | 34 | 16.09 | 1.25 mg | 25.751 | [23.398 ; 28.340] |
| | | | | | 5 mg | 28.147 | [26.356 ; 30.059] |
| | | | | | 10 mg | 25.941 | [23.700 ; 28.394] |
| | $C_{max}/D$ | 1/L | 34 | 18.98 | 1.25 mg | 0.0317 | [0.0283 ; 0.0355] |
| | | | | | 5 mg | 0.0337 | [0.0312 ; 0.0364] |
| | | | | | 10 mg | 0.0306 | [0.0275 ; 0.0340] |
| | $C_{max,\,norm}$ | kg/L | 34 | 20.32 | 1.25 mg | 1.9507 | [1.7291 ; 2.2007] |
| | | | | | 5 mg | 2.1569 | [1.9857 ; 2.3429] |
| | | | | | 10 mg | 1.8288 | [1.6322 ; 2.0489] |
| Day 4 - Day 5 (with standardized breakfast) | AUC(0-24)/D | h/L | 34 | 14.25 | 1.25 mg | 0.4401 | [0.4043 ; 0.4792] |
| | | | | | 5 mg | 0.4727 | [0.4459 ; 0.5011] |
| | | | | | 10 mg | 0.5012 | [0.4626 ; 0.5430] |
| | $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg·h/L | 34 | 17.54 | 1.25 mg | 27.145 | [24.455 ; 30.130] |
| | | | | | 5 mg | 30.029 | [27.954 ; 32.257] |
| | | | | | 10 mg | 29.522 | [26.756 ; 32.574] |
| | $C_{max}/D$ | 1/L | 34 | 19.85 | 1.25 mg | 0.0365 | [0.0324 ; 0.0410] |
| | | | | | 5 mg | 0.0367 | [0.0339 ; 0.0398] |
| | | | | | 10 mg | 0.0421 | [0.0377 ; 0.0471] |
| | $C_{max,\,norm}$ | kg/L | 34 | 20.71 | 1.25 mg | 2.2482 | [1.9883 ; 2.5421] |
| | | | | | 5 mg | 2.3313 | [2.1429 ; 2.5363] |
| | | | | | 10 mg | 2.4826 | [2.2111 ; 2.7875] |
| Day 10 - Day 14 (with standardized breakfast) | $AUC_{\tau,ss}/D$ | h/L | 34 | 22.66 | 1.25 mg | 0.6557 | [0.5734 ; 0.7498] |
| | | | | | 5 mg | 0.7425 | [0.6772 ; 0.8141] |
| | | | | | 10 mg | 0.7230 | [0.6371 ; 0.8205] |
| | $AUC_{\tau,ss,norm}$ | kg·h/L | 34 | 25.66 | 1.25 mg | 40.335 | [34.668 ; 46.929] |
| | | | | | 5 mg | 47.462 | [42.780 ; 52.656] |
| | | | | | 10 mg | 42.909 | [37.201 ; 49.493] |
| | $C_{max,ss}/D$ | 1/L | 34 | 22.37 | 1.25 mg | 0.0527 | [0.0461 ; 0.0601] |
| | | | | | 5 mg | 0.0522 | [0.0477 ; 0.0572] |
| | | | | | 10 mg | 0.0537 | [0.0474 ; 0.0609] |
| | $C_{max,ss,norm}$ | kg/L | 34 | 24.77 | 1.25 mg | 3.2406 | [2.7996 ; 3.7512] |
| | | | | | 5 mg | 3.3379 | [3.0192 ; 3.6903] |
| | | | | | 10 mg | 3.1879 | [2.7772 ; 3.6595] |

Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/8

薬物動態パラメータの投与量比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90％CI を表 2.7.6.11-8 に示す。

ベルイシグアトを単回及び反復投与したときのピーク及び全身曝露パラメータの点推定値の比の範囲は 0.8479（ベルイシグアト 10mg 群／5mg 群の $C_{max,norm}$ 比）～1.1891（5mg 群／1.25mg 群の $AUC_{norm}$ 比）であった。10mg 群／5mg 群の $C_{max,norm}$ 比及び 10mg 群／5mg 群の $C_{max}/D$ 比を除き、すべての 90％CI で 1 を含んだ。いずれの投与量における高又は低曝露量の点推定値の範囲内で傾向はみられず、半分以上の 90％CI は一般的に生物学的同等性の許容範囲内（0.80～1.25）であり、ベルイシグアト曝露量の非線形性は推定できなかった。

**表 2.7.6.11-8 薬物動態パラメータの投与量比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（プラセボを除いた PKS、N＝34）**

| | Parameter | Ratio of PK parameters of dose groups | Geo. LSmeans | Lower limit of 90% CI | Upper limit of 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Day 0 - Day 4 (with high fat/high calorie breakfast) | AUC/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.1427 | 0.9772 | 1.3364* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0854 | 0.9090 | 1.2961* |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9498 | 0.8171 | 1.1041 |
| | $AUC_{norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.1891 | 0.9976 | 1.4174* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0549 | 0.8645 | 1.2873* |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.8871 | 0.7493* | 1.0503 |
| | AUC(0-24)/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.0504 | 0.9530 | 1.1577 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0365 | 0.9283 | 1.1573 |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9868 | 0.8986 | 1.0835 |
| | $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.0930 | 0.9731 | 1.2277 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0074 | 0.8831 | 1.1492 |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9216 | 0.8242 | 1.0306 |
| | $C_{max}$/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.0626 | 0.9268 | 1.2183 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 0.9646 | 0.8261 | 1.1262 |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9078 | 0.7959* | 1.0353 |
| | $C_{max, norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.1057 | 0.9553 | 1.2798* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 0.9375 | 0.7943* | 1.1064 |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.8479 | 0.7367* | 0.9759 |
| Day 4 - Day 5 (with standardized breakfast) | AUC(0-24)/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.0741 | 0.9689 | 1.1907 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.1387 | 1.0131 | 1.2798* |
| | | 10 mg / 5 mg | 1.0602 | 0.9601 | 1.1706 |
| | $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.1062 | 0.9747 | 1.2554* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0876 | 0.9423 | 1.2553* |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9831 | 0.8705 | 1.1103 |
| | $C_{max}$/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.0068 | 0.8727 | 1.1615 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.1562 | 0.9833 | 1.3594* |
| | | 10 mg / 5 mg | 1.1483 | 1.0009 | 1.3175* |
| | $C_{max, norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.0370 | 0.8934 | 1.2036 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.1043 | 0.9327 | 1.3074* |
| | | 10 mg / 5 mg | 1.0649 | 0.9228 | 1.2289 |
| Day 10 - Day 14 (with standardized breakfast) | $AUC_{\tau,ss}$/D | 5 mg / 1.25 mg | 1.1324 | 0.9623 | 1.3324* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.1027 | 0.9170 | 1.3259* |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9738 | 0.8328 | 1.1387 |
| | $AUC_{\tau,ss,norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.1767 | 0.9793 | 1.4138* |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0638 | 0.8640 | 1.3099* |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9041 | 0.7578* | 1.0786 |
| | $C_{max,ss}$/D | 5 mg / 1.25 mg | 0.9912 | 0.8441 | 1.1640 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 1.0197 | 0.8499 | 1.2233 |
| | | 10 mg / 5 mg | 1.0287 | 0.8815 | 1.2005 |
| | $C_{max,ss,norm}$ | 5 mg / 1.25 mg | 1.0300 | 0.8626 | 1.2300 |
| | | 10 mg / 1.25 mg | 0.9837 | 0.8046 | 1.2028 |
| | | 10 mg / 5 mg | 0.9551 | 0.8053 | 1.1327 |

*: 90% CI was not exactly within [0.80, 1.25]
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.4/9～14.4/22

**食事の影響**

第 4 日の標準食後にベルイシグアトを投与したときと第 0 日の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 AUC(0-24)及び $C_{max}$ の比（高脂肪高カロリー食後／標準食後）の点推定値（最小二乗平均値）並びに両側 90%CI を表 2.7.6.11-9 に示す。

上記の評価からベルイシグアト曝露量の非線形性が推定できないため、食事の影響に関する更なる評価を AUC(0-24)/D 及び $C_{max}$/D で実施した。

点推定値は、標準食後と比較して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には最初の 24 時間の全身曝露量が低下することを示し、低下率はベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群でそれぞれ 4.8%、6.9%及び 13.4%であった。$C_{max}$ はベルイシグアト 1.25、5 及び 10mg 群でそれぞれ 12.9%、8.1%及び 27.4%低下した。これらの変化は、脂肪分の多い食事を摂取した後のベルイシグアトの吸収遅延に起因すると考えられ、全身曝露量については測定期間の延長と共に収束すると予測される。

AUC(0-24)/D の高脂肪高カロリー食／標準食の比はほぼ 1 で、90%CI は生物学的同等性の範囲（80%～125%）内であったため、食事の内容はベルイシグアトの吸収量に関連する影響はなかった。$C_{max}$ の比の点推定値は 0.8524 で、90%CI の下限値は生物学的同等性の範囲外であったため、食事の内容は吸収速度に影響する可能性があった。しかし、差はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられた。

**表 2.7.6.11-9 第 0 日の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及び第 4 日の標準食後にベルイシグアトを投与したときの AUC(0-24)及び $C_{max}$ の比（高脂肪高カロリー食後／標準食後）の点推定値（最小二乗平均値）並びに両側 90%CI（プラセボを除いた PKS）**

| Treatment groups | N | AUC(0-24) Ratio (Day 0 / Day 4) | | $C_{max}$ Ratio (Day 0 / Day 4) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Point estimate | 90% CI | Point estimate | 90% CI |
| 1.25 mg Vericiguat | 8 | 0.9517 | [0.9063 ; 0.9994] | 0.8705 | [0.8058 ; 0.9405] |
| 5 mg Vericiguat | 17 | 0.9308 | [0.8841 ; 0.9799] | 0.9187 | [0.8210 ; 1.0281] |
| 10 mg Vericiguat | 9 | 0.8663 | [0.7828 ; 0.9588] | 0.7262 | [0.6614 ; 0.7974] |
| | | AUC(0-24)/D Ratio (Day 0 / Day 4) | | $C_{max}$/D Ratio (Day 0 / Day 4) | |
| | | Point estimate | 90% CI | Point estimate | 90% CI |
| Total (across doses) | 34 | 0.9181 | [0.8849 ; 0.9525] | 0.8524 | [0.7975 ; 0.9111] |

90%CI is calculated based on ANOVA model with type of breakfast and subject as factors.
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Tables 14.4/23～14.4/26

## 2.7.6.11.2.3 薬力学の結果

### 血圧

各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 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 結果を表 2.7.6.11-10 に示す。

第 0 日と第－1 日のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血圧の変化量の差（第 0 日の変化量－第－1 日の変化量）をプラセボ群と比較したところ、変化量の差にベルイシグアトによる影響はおおむねないことが示された。ベルイシグアト 10mg 群では、第－1 日から第 10 日までの収縮期及び拡張期血圧の低下傾向が認められ、点推定値はプラセボ群と比較してそれぞれ 3.73 及び 2.67mmHg 低かったものの、いずれの 95%CI にも差はみられなかった。

各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血圧の変化量の ANCOVA 結果を表 2.7.6.11-11 に示す。

すべての 95%CI とともに、ベルイシグアト群とプラセボ群で血圧の投与前からの変化量に差がないことが示された。

表 2.7.6.11-10 各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 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 結果（PDS、N＝46）

| Parameter (Unit) | Differences | Vericiguat dose (treatment group) | Difference active - placebo (LSmean) | 95% CI | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower limit | Upper limit |
| Systolic blood pressure (mmHg) | Day 0 - Day -1 | 1.25 mg OD | -0.3359 | -3.4610 | 2.7891 |
| | | 5 mg OD | 1.5656 | -1.0889 | 4.2200 |
| | | 10 mg OD | -0.4229 | -3.4622 | 2.6164 |
| | Day 4 - Day -1 | 1.25 mg OD | -1.4114 | -5.3419 | 2.5190 |
| | | 5 mg OD | -0.8552 | -4.1407 | 2.4303 |
| | | 10 mg OD | -1.4133 | -5.1876 | 2.3610 |
| | Day 10 - Day -1 | 1.25 mg OD | -2.2740 | -6.1005 | 1.5526 |
| | | 5 mg OD | -2.4573 | -5.7689 | 0.8542 |
| | | 10 mg OD | -3.7318 | -7.4880 | 0.0243 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | Day 0 - Day -1 | 1.25 mg OD | -0.4602 | -2.7339 | 1.8136 |
| | | 5 mg OD | -0.4575 | -2.3356 | 1.4205 |
| | | 10 mg OD | -0.5328 | -2.7282 | 1.6625 |
| | Day 4 - Day -1 | 1.25 mg OD | -0.1937 | -3.1246 | 2.7372 |
| | | 5 mg OD | -0.1796 | -2.6113 | 2.2522 |
| | | 10 mg OD | -0.2721 | -3.0950 | 2.5508 |
| | Day 10 - Day -1 | 1.25 mg OD | -0.5979 | -3.4705 | 2.2747 |
| | | 5 mg OD | -1.1093 | -3.4094 | 1.1907 |
| | | 10 mg OD | -2.6711 | -5.4173 | 0.0752 |

Fixed factors of ANCOVA includes treatment, time, treatment*time and the differences at baseline as covariate
Baseline: 00H00M
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.2/8

表 2.7.6.11-11 各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの血圧の変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝46）

| Parameter (Unit) | Change from baseline on: | Vericiguat dose (treatment group) | Difference active - placebo (LSmean) | 95% CI | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower limit | Upper limit |
| Systolic blood pressure (mmHg) | Day 0 | 1.25 mg OD | -2.8034 | -6.4670 | 0.8603 |
| | | 5 mg OD | 2.7727 | -0.2369 | 5.7823 |
| | | 10 mg OD | 0.4320 | -3.0880 | 3.9520 |
| | Day 4 | 1.25 mg OD | 0.7208 | -3.8274 | 5.2691 |
| | | 5 mg OD | 0.6912 | -3.1557 | 4.5381 |
| | | 10 mg OD | -2.3633 | -6.7575 | 2.0308 |
| | Day 10 | 1.25 mg OD | -0.9338 | -5.7843 | 3.9168 |
| | | 5 mg OD | 0.0101 | -4.0424 | 4.0626 |
| | | 10 mg OD | -2.2937 | -7.0208 | 2.4333 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | Day 0 | 1.25 mg OD | -0.2640 | -3.9622 | 3.4342 |
| | | 5 mg OD | -1.4127 | -4.4465 | 1.6210 |
| | | 10 mg OD | -1.8107 | -5.3692 | 1.7477 |
| | Day 4 | 1.25 mg OD | 0.1195 | -3.2948 | 3.5337 |
| | | 5 mg OD | -1.3655 | -4.1950 | 1.4639 |
| | | 10 mg OD | -1.4939 | -4.7779 | 1.7900 |
| | Day 10 | 1.25 mg OD | 2.1881 | -1.4443 | 5.8206 |
| | | 5 mg OD | -0.9310 | -3.8850 | 2.0231 |
| | | 10 mg OD | -1.9470 | -5.4238 | 1.5299 |

Fixed factors of ANCOVA includes treatment, time, treatment*time and baseline as covariate
Baseline for Day 0, Day 4 and Day 10 were 0D00H00M, 4D00H00M and 10D00H00M respectively.
Source: 5.3.3.13.16 PH-40150/Table 14.2/7

**心拍数（1 分間）**

各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 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 結果を表 2.7.6.11-12 に示す。

ANCOVA の結果、心拍数（1 分間）へのベルイシグアトの影響が示唆された。プラセボ群と比較して、5mg 群の第 4 日と第－1 日の心拍数（1 分間）の変化量の差は 3.19bpm、第 10 日と第－1 日では 4.07bpm と高かった。10mg 群の第 0 日と第－1 日の変化量の差は 4.70bpm であり、第 4 日と第－1 日では 6.14bpm と変化量の差が増加した。第 4 日と第－1 日では、ベルイシグアト投与量の増加に伴い心拍数（1 分間）の変化量が増加し、第 0 日と第－1 日でも同様に投与量の増加に伴う心拍数の変化量が増加した。しかし、第 10 日と第－1 日の変化量の差は、プラセボ群と比較して心拍数（1 分間）の最大増加量は 5mg 群でみられた。

**表 2.7.6.11-12 各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日、第 10 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 結果（PDS、N＝46）**

| Differences | Vericiguat dose (treatment group) | Difference active – placebo (LSmean) | 95% CI | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower limit | Upper limit |
| Day 0 - Day -1 | 1.25 mg OD | 0.3673 | -3.0403 | 3.7749 |
| | 5 mg OD | 1.4159 | -1.3519 | 4.1838 |
| | 10 mg OD | 4.7041 | 1.4078 | 8.0004 |
| Day 4 - Day -1 | 1.25 mg OD | 0.8150 | -2.6197 | 4.2497 |
| | 5 mg OD | 3.1886 | 0.2936 | 6.0835 |
| | 10 mg OD | 6.1358 | 2.8124 | 9.4592 |
| Day 10 - Day -1 | 1.25 mg OD | 2.3627 | -1.1082 | 5.8336 |
| | 5 mg OD | 4.0721 | 1.1915 | 6.9528 |
| | 10 mg OD | 3.3303 | -0.0409 | 6.7015 |

Fixed factors of ANCOVA includes treatment, time, treatment*time and the differences at baseline as covariate
Baseline: 00H00M
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.2/8

各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日及び第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA の結果を表 2.7.6.11-13 に示す。

**表 2.7.6.11-13 各プロファイル評価日（第 0 日、第 4 日、第 10 日）のベルイシグアト投与前から投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）の変化量の ANCOVA 結果（PDS、N＝46）**

| Change from baseline on: | Vericiguat dose (treatment group) | Difference active – placebo (LSmean) | 95% CI | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower limit | Upper limit |
| Day 0 | 1.25 mg OD | 0.3042 | -4.1701 | 4.7784 |
| | 5 mg OD | 3.0107 | -0.6739 | 6.6954 |
| | 10 mg OD | 6.8082 | 2.3917 | 11.2247 |
| Day 4 | 1.25 mg OD | 2.2413 | -2.9675 | 7.4501 |
| | 5 mg OD | 4.7446 | 0.4041 | 9.0852 |
| | 10 mg OD | 9.0664 | 4.0611 | 14.0717 |
| Day 10 | 1.25 mg OD | 3.2612 | -0.4854 | 7.0078 |
| | 5 mg OD | 4.9028 | 1.7846 | 8.0210 |
| | 10 mg OD | 5.8689 | 2.2313 | 9.5065 |

Fixed factors of ANCOVA includes treatment, time, treatment*time and baseline as covariate
Baseline for Day 0, Day 4 and Day 10 were 0D00H00M, 4D00H00M and 10D00H00M respectively.
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.2/7

ANCOVA の結果、ベルイシグアトは各評価日の投与 4 時間後までの心拍数（1 分間）に対して、全体的に一貫した影響を及ぼすことが示された。影響が最も顕著にみられたのは 10mg 群の第 4 日の変化量であり、プラセボ群と比較した変化量の差は 9.07bpm であった。また、5mg 群の第 4 日及び第 10 日並びに 10mg 群の第 0 日、第 4 日及び第 10 日の 95%CI は 0 を含まなかった。

各プロファイル評価日でプラセボ群との心拍数の変化量の差は 10bpm 未満であり、心拍数のばらつきが全体的にかなり高いことを考慮すると、この所見は健康被験者におけるベルイシグアトの既知の血管拡張性活動に対するわずかな拮抗作用と考えられる。

### 2.7.6.11.2.4 安全性の結果

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を、それぞれ表 2.7.6.11-14 及び表 2.7.6.11-15 に示す。

28／46 例（60.9%）に TEAE が 1 件以上発現し、その内訳はベルイシグアト 1.25mg 群で 2／8 例（25.0%）、5mg 群で 12／17 例（70.6%）、10mg 群で 7／9 例（77.8%）、プラセボ群で 7／12 例（58.3%）であった。

23／46 例（50.0%）に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した。その内訳は、ベルイシグアト 1.25mg 群で 2／8 例（25.0%）、5mg 群で 8／17 例（47.1%）、10mg 群で 6／9 例（66.7%）、プラセボ群で 7／12 例（58.3%）であった。

試験期間中に最も多く報告された TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔10／46 例（21.7%）〕であり、その重症度はすべて軽度であった。ベルイシグアト 1.25 及び 5mg 群並びに各群のプラセボ投与で発現したことから、ベルイシグアト 5mg 群を繰り返し実施する治験実施計画書の改訂を行った。また、浮動性めまい〔10／46 例（21.7%）〕も同じ発現割合であり、その重症度は 1 例を除いてすべて軽度であった。2 番目に多く報告された TEAE は頭痛であり、7／46 例（15.2%）に発現した。

TEAE の重症度は、浮動性めまい〔ベルイシグアト 5mg 群で 1／17 例（5.9%）〕及び頭痛〔プラセボ群で 1／12 例（8.3%）及び 10mg 群で 1／9 例（11.1%）〕（いずれも治験薬と関連あり）が中等度であったことを除いてすべて軽度であった（5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.3.1/3）。

すべての TEAE は、試験終了までに回復及び消失した。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.3.2/1～14.3.2/2）。

## 表 2.7.6.11-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 20.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Placebo<br>N=12<br>(100%) | Vericiguat<br>1.25 mg<br>N=8<br>(100%) | Vericiguat<br>5 mg<br>N=17<br>(100%) | Vericiguat<br>10 mg<br>N=9<br>(100%) | Total<br>N=46<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 7 (58.3%) | 2 (25.0%) | 12 (70.6%) | 7 (77.8%) | 28 (60.9%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 2 (16.7%) | 0 | 2 (11.8%) | 6 (66.7%) | 10 (21.7%) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 1 ( 8.3%) | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 2 ( 4.3%) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 ( 4.3%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 ( 4.3%) |
| Mouth ulceration | 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 2 (22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 ( 2.2%) |
| Oral pain | 口腔内痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 ( 2.2%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 ( 8.3%) | 1 (12.5%) | 2 (11.8%) | 0 | 4 ( 8.7%) |
| Medical device site injury | 医療機器使用部位損傷 | 1 ( 8.3%) | 1 (12.5%) | 2 (11.8%) | 0 | 4 ( 8.7%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4 (33.3%) | 2 (25.0%) | 10 (58.8%) | 1 (11.1%) | 17 (37.0%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (25.0%) | 2 (25.0%) | 5 (29.4%) | 0 | 10 (21.7%) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (12.5%) | 5 (29.4%) | 0 | 6 (13.0%) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 ( 8.3%) | 0 | 3 (17.6%) | 0 | 4 ( 8.7%) |
| Blood triglycerides increased | 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 1 (11.1%) | 3 ( 6.5%) |
| Lipase increased | リパーゼ増加 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (16.7%) | 0 | 4 (23.5%) | 5 (55.6%) | 11 (23.9%) |

表 2.7.6.11-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 20.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Placebo<br>N=12<br>(100%) | Vericiguat<br>1.25 mg<br>N=8<br>(100%) | Vericiguat<br>5 mg<br>N=17<br>(100%) | Vericiguat<br>10 mg<br>N=9<br>(100%) | Total<br>N=46<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dizziness | 浮動性めまい | 2 (16.7%) | 0 | 4 (23.5%) | 4 (44.4%) | 10 (21.7%) |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 8.3%) | 0 | 2 (11.8%) | 4 (44.4%) | 7 (15.2%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 3 (33.3%) | 5 (10.9%) |
| Epistaxis | 鼻出血 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 3 (33.3%) | 4 ( 8.7%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Eczema | 湿疹 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 3 (17.6%) | 0 | 3 ( 6.5%) |
| Hypotension | 低血圧 | 0 | 0 | 3 (17.6%) | 0 | 3 ( 6.5%) |

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.3.1.6 PH-40150/Table 14.3.1/5

## 表 2.7.6.11-15 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 20.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Placebo<br>N=12<br>(100%) | Vericiguat 1.25 mg<br>N=8<br>(100%) | Vericiguat 5 mg<br>N=17<br>(100%) | Vericiguat 10 mg<br>N=9<br>(100%) | Total<br>N=46<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 7 ( 58.3%) | 2 ( 25.0%) | 8 ( 47.1%) | 6 ( 66.7%) | 23 (50.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 2 ( 16.7%) | 0 | 1 ( 5.9%) | 4 ( 44.4%) | 7 (15.2%) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 22.2%) | 2 ( 4.3%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 ( 22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 ( 22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 22.2%) | 2 ( 4.3%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 11.1%) | 1 ( 2.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 3 ( 25.0%) | 2 ( 25.0%) | 8 ( 47.1%) | 0 | 13 (28.3%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 25.0%) | 2 ( 25.0%) | 5 ( 29.4%) | 0 | 10 (21.7%) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 ( 12.5%) | 5 ( 29.4%) | 0 | 6 (13.0%) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 | 1 ( 2.2%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 2 ( 11.8%) | 0 | 2 ( 4.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 ( 16.7%) | 0 | 4 ( 23.5%) | 5 ( 55.6%) | 11 (23.9%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 2 ( 16.7%) | 0 | 4 ( 23.5%) | 4 ( 44.4%) | 10 (21.7%) |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 8.3%) | 0 | 1 ( 5.9%) | 4 ( 44.4%) | 6 (13.0%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 3 ( 33.3%) | 4 ( 8.7%) |
| Epistaxis | 鼻出血 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 | 2 ( 22.2%) | 3 ( 6.5%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 33.3%) | 3 ( 6.5%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 2 ( 11.8%) | 0 | 2 ( 4.3%) |
| Hypotension | 低血圧 | 0 | 0 | 2 ( 11.8%) | 0 | 2 ( 4.3%) |

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.3.3.16 PH-40150/Table 14.3.1/7

基準値上限の 5.9 倍となった ALT／AST 増加は、ベルイシグアト 1.25 及び 5mg 又はプラセボを投与した最初の 2 つの投与群で報告され、ベルイシグアトを投与した被験者だけでなくプラセボを投与した被験者でも発現した。全被験者が計画どおり試験手順を完了したが、最初に 5mg 群に割付けられた被験者の盲検開鍵後、一連の事象の状況を更に評価するため、本試験を保留にした。本解析では特定の原因は明らかにならなかった。中国人健康被験者でのベルイシグアトの更なる安全性評価並びに肝酵素の異常な上昇に対する潜在的な因果関係を特定又は除外するため、綿密なモニタリングのもと同様の試験デザインで 5mg 群を繰り返すこととしたが、繰り返し実施しても肝酵素の上昇はみられなかった。肝酵素上昇を呈した被験者の部分集団を対象に、人口統計学的特性及び薬物動態に関する差分解析を行ったが、治験薬との関連性の徴候は示されなかった。

ALT／AST 増加と治験薬との関連については、1）最初の 5mg 群における ALT／AST 増加の発現は、以前の試験から得たベルイシグアトの既知の安全性プロファイルと一致しないこと、2）ALT／AST 増加は最初の 5mg 群のプラセボ投与被験者においても認められたこと、3）ALT／AST 増加は同じ試験デザイン及び条件である 2 回目の 5mg 群及び 10mg 群で再発しなかったこと、4）肝酵素が上昇した部分集団で人口統計学的及び薬物動態についての差分解析結果から、関連ないものと判断された。

以上を考慮すると、最初の投与群における ALT／AST 増加の原因は特定されなかった。

概して、本試験ではベルイシグアトと関連のある安全性臨床検査パラメータへの影響はみられなかった。

全体的に、単回及び反復投与後の経過で血圧は安定していた。心拍数のわずかな増加は、ベルイシグアトの既知の血管拡張作用に対する拮抗作用として考えられる。ECG 測定では、ベルイシグアトの心臓への影響の徴候はみられなかった。

### 2.7.6.11.3 結論

- 中国人健康男性にベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を食後に単回及び 1 日 1 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。
- TEAE は作用機序と関連していることが知られているものであった（浮動性めまい、頭痛、消化不良）。
- 最初のベルイシグアト 5mg 群における肝酵素の上昇は、同様の試験デザインで別の被験者で繰り返して実施した 5mg 群及びベルイシグアト 10mg 群では認められず、治験薬との関連はおそらくないと考えられた。

**薬力学**

- プラセボ群と比較し、ベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を反復経口投与したときの収縮期及び拡張期血圧に変化はみられなかった。
- ベルイシグアト 5 及び 10mg を単回及び反復経口投与したときには心拍数 5～9bpm の範囲で増加がみられた。

**薬物動態**

- 高脂肪高カロリー食及び標準食後にベルイシグアトを単回経口投与したとき、AUC(0-24)/D は 0.419～0.434h/L、$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ は 25.8～30.0kg·h/L、$C_{max}/D$ は 30.6～42.1·$10^{-3}$/L 及び $C_{max,norm}$ は 40.3～47.5kg·h/L であった。

- 標準食後にベルイシグアト 1.25、5 又は 10mg を反復経口投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}/D$ は 0.656～0.742h/L 及び $C_{max,ss}/D$ は 52.2～53.7･$10^{-3}$/L であった。
- ベルイシグアトを高脂肪高カロリー食後に単回経口投与したときの $t_{max}$ は 6～8 時間、標準食後に単回経口投与したときでは 3～4 時間で吸収された。
- 標準食後にベルイシグアトを反復経口投与したときでは、投与 5 日後に定常状態に達した。
- ベルイシグアトの蓄積率は反復経口投与 7 日後で 140%～160%であった。
- ベルイシグアトの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 18.4～24.3 時間であり、各投与群で同程度であった。
- ベルイシグアト未変化体の尿中排泄率は投与量の約 7%を占めていた。
- 用量比例性の探索的解析では用量比例性からの逸脱は示されなかった。
- 食事の影響の探索的解析では、標準食と比較して高脂肪高カロリー食後に投与したときの総曝露量（AUC）は 14%未満の低下、ピーク曝露量（$C_{max}$）は 28%低下した。しかし、差はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられた。

## 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）

参照項目：5.3.3.3.1 PH-37944

### 2.7.6.12.1 試験計画の概要

**試験の標題：**

健康被験者を対象として、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年齢及び性別の影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験

**実施医療機関：**1 ヵ国 1 施設（米国）

**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

- 非高齢及び高齢健康被験者に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年齢及び性別の影響の検討

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、群間比較試験であった。

すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない健康被験者を年齢及び性別により以下の 6 つの投与群にそれぞれ割付けた。

- 投与群 1：18～45 歳の非高齢男性被験者
- 投与群 2：65～75 歳の高齢男性被験者
- 投与群 3：18～45 歳の非高齢女性被験者
- 投与群 4：65～75 歳の高齢女性被験者
- 投与群 5（オプション）：75 歳を超える高齢男性被験者
- 投与群 6（オプション）：75 歳を超える高齢女性被験者

投与群 1～4 全体で 48 例（各投与群 12 例）を本試験に組入れた。各投与群で 9 例をベルイシグアト、3 例をプラセボ投与に無作為に割付けた。

更に、可能であれば、75 歳を超える被験者 8 例（男女別の投与群にそれぞれ 4 例の被験者）を追加で本試験に組入れることとした。追加の投与群 5 及び 6 ではそれぞれ 3 例をベルイシグアト、1 例をプラセボ投与に無作為に割付けた。

各被験者において、本試験はスクリーニング来院、1 プロファイル評価日及び追跡調査で構成された。被験者はプロファイル評価日の前夜から治験薬投与後 72 時間まで治験実施医療機関に入院した。治験薬投与後約 1 週間目に追跡調査を実施した。

被験者は第 0 日の食後（標準的な朝食を摂取直後又は 15 分後以内）に治験薬の単回経口投与を受けた。

試験スケジュールは 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 7-3、7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.3.1 PH-37944/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ベルイシグアト即放錠 5mg

**対照薬**：

プラセボフィルムコーティング錠

**用法・用量**

食直後にベルイシグアト 5mg 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 歳又は 65 歳以上で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/$m^2$ の健康白人被験者

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.1 PH-37944/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

血漿中及び尿中のベルイシグアト濃度データより、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、$AUC_{norm}$、$C_{max}$、$C_{max,norm}$

副次パラメータ

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

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、心電図（ECG）、バイタルサイン及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

48 例（オプションで 8 例の追加を可とした。）

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、年齢及び性別ごとの各投与群（投与群 1～4）に 12 例（ベルイシグアト 9 例及びプラセボ 3 例）を組入れることとした。なお、本試験の目的を達するために各投与群で評価可能な 10 例を確保するよう中止被験者については補充できることとした。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：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、ベルイシグアトの投与を受け評価可能な薬物動態データを持つすべての被験者

薬物動態の解析

AUC、$AUC_{norm}$、$C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて、年齢、性別及び性別ごとの年齢を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、各薬物動態パラメータの比（高齢男性／非高齢男性、高齢女性／非高齢女性、非高齢女性／非高齢男性及び高齢女性／高齢男性）の点推定値（最小二乗平均値）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。ANOVA は投与群 1～4 のみの場合並びに投与群 5（投与群 2 に併合）及び投与群 6（投与群 4 に併合）を追加しすべての投与群を含めた場合について実施した。

効果である性別が有意水準を 0.05 として統計学的に有意な影響を及ぼさない場合、男女の高齢被験者と男女の非高齢被験者の比較を行った。同様に、効果である年齢が有意水準を 0.05 として統計学的に有意な影響を及ぼさない場合、女性被験者全体（非高齢＋高齢）と男性被験者全体（非高齢＋高齢）の比較を行った。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、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.16.1 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。

## 2.7.6.12.2 成績

### 2.7.6.12.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた健康被験者 96 例のうち、56 例について無作為割付けを行った。このうち 42 例にベルイシグアトを投与し、14 例にプラセボを投与した。56 例全例が試験を完了した（5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.1/4）。

#### 2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

ベルイシグアト又はプラセボの投与を受けた 56 例全例を SAF とした。プラセボの投与を受けた被験者は除き、ベルイシグアトの投与を受けた 42 例全例を PKS とした（5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.1/3）。

#### 2.7.6.12.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-1 に示す。

## 表 2.7.6.12-1 人口統計学的特性（SAF）

| | Age group: 18 to 45 years | | | | Age group: ≥ 65 to 75 years | | | | Age group: > 75 years | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male | | Female | | Male | | Female | | Male | | Female | |
| | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) |
| Race, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| White | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 1 (100.0) | 3 (100.0) | 1 (100.0) |
| Ethnicity | | | | | | | | | | | | |
| Hisp/Lat | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 2 (66.7) | 8 (88.9) | 3 (100.0) | 1 (33.3) | 1 (100.0) | 3 (100.0) | 1 (100.0) |
| Not Hisp/Lat | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 0 | 2 (66.7) | 0 | 0 | 0 |
| Age (years) | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 32.7 | 32.7 | 39.9 | 41.7 | 70.1 | 71.7 | 70.9 | 66.3 | 77.3 | 78.0 | 81.0 | 79.0 |
| SD | 8.1 | 8.4 | 7.2 | 3.5 | 2.1 | 4.9 | 3.5 | 1.5 | 1.2 | . | 4.4 | . |
| Min | 21 | 23 | 22 | 38 | 66 | 66 | 66 | 65 | 76 | 78 | 78 | 79 |
| Median | 30.0 | 37.0 | 42.0 | 42.0 | 71.0 | 74.0 | 72.0 | 66.0 | 78.0 | 78.0 | 79.0 | 79.0 |
| Max | 42 | 38 | 45 | 45 | 73 | 75 | 74 | 68 | 78 | 78 | 86 | 79 |
| Weight (kg) | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 75.13 | 85.63 | 65.06 | 68.50 | 82.17 | 79.53 | 70.90 | 60.97 | 81.70 | 86.00 | 63.67 | 60.00 |
| SD | 8.26 | 18.66 | 7.36 | 17.59 | 12.77 | 12.53 | 9.35 | 6.21 | 10.48 | . | 5.68 | . |
| Min | 62.8 | 65.9 | 56.0 | 50.0 | 68.7 | 72.1 | 49.8 | 54.0 | 69.6 | 86.0 | 57.7 | 60.0 |
| Median | 75.50 | 88.00 | 66.70 | 70.50 | 83.00 | 72.50 | 75.00 | 63.00 | 87.50 | 86.00 | 64.30 | 60.00 |
| Max | 91.0 | 103.0 | 75.6 | 85.0 | 103.0 | 94.0 | 80.0 | 65.9 | 88.0 | 86.0 | 69.0 | 60.0 |
| Height (cm) | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 174.00 | 175.33 | 157.22 | 155.50 | 173.56 | 169.83 | 160.33 | 152.33 | 166.00 | 177.00 | 148.67 | 150.00 |
| SD | 3.50 | 10.50 | 2.82 | 15.74 | 6.50 | 9.65 | 3.87 | 10.12 | 9.54 | . | 3.06 | . |
| Min | 168.0 | 165.0 | 153.0 | 138.0 | 167.0 | 159.0 | 154.0 | 146.0 | 155.0 | 177.0 | 146.0 | 150.0 |
| Median | 173.00 | 175.00 | 158.00 | 160.00 | 171.00 | 173.00 | 162.00 | 147.00 | 171.00 | 177.00 | 148.00 | 150.00 |
| Max | 178.0 | 186.0 | 160.0 | 168.5 | 186.0 | 177.5 | 165.0 | 164.0 | 172.0 | 177.0 | 152.0 | 150.0 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 24.80 | 27.57 | 26.31 | 27.90 | 27.12 | 27.50 | 27.52 | 26.37 | 29.53 | 27.50 | 28.80 | 26.70 |
| SD | 2.50 | 2.97 | 2.93 | 1.83 | 2.34 | 2.93 | 3.14 | 2.81 | 0.47 | . | 1.49 | . |
| Min | 19.8 | 24.2 | 21.9 | 26.3 | 24.3 | 24.2 | 21.0 | 24.5 | 29.0 | 27.5 | 27.1 | 26.7 |
| Median | 24.40 | 28.70 | 28.10 | 27.50 | 27.10 | 28.50 | 28.20 | 25.00 | 29.70 | 27.50 | 29.40 | 26.70 |
| Max | 28.7 | 29.8 | 29.5 | 29.9 | 29.8 | 29.8 | 29.7 | 29.6 | 29.9 | 27.5 | 29.9 | 26.7 |

Hisp/Lat=Hispanic or Latino; Pbo=placebo

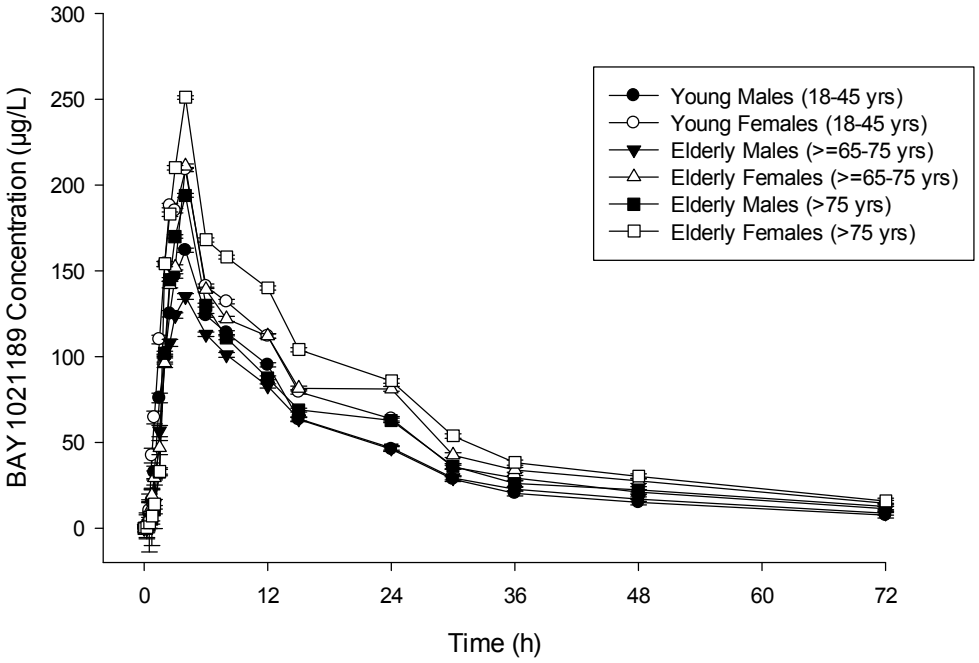
Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.1/11

### 2.7.6.12.2.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.12.2.2.1 血漿中濃度

非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.12-1 に示す。

血漿中濃度は投与 3～4 時間後にピークに達し、その後単相性の低下を示した。男性、女性のいずれも 75 歳を超える高齢者群の平均血漿中濃度がそれぞれで最も高値であり、また、女性群の平均血漿中濃度は男性群を上回っていた。




BAY 1021189=Vericiguat
Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/2

**図 2.7.6.12-1 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値）（PKS、N＝42）**

#### 2.7.6.12.2.2.2 薬物動態パラメータ

##### 2.7.6.12.2.2.2.1 血漿中薬物動態パラメータ

非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-2 に、相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.12-3 に示す。

**性別の影響**

ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの $C_{max}$（幾何平均値）は、男性と比較して女性で高く、非高齢女性群で 31.0%、75 歳を超える高齢者を併合した高齢者（以下、高齢者全体）女性群で 33.0%高かった。全年齢層の女性群では 32.1%高かった。男女間の差は $C_{max}$ を体重で標準化すると減少し、$C_{max,norm}$（幾何平均値）は、非高齢女性群及び高齢者全体女性群がそれぞれ 13.4%及び 12.1%、全年齢層の女性群で 12.6%高かった。

すべての年齢層で $t_{max}$（中央値）は 3.00～4.00 時間であり、男女間で同程度であった。

AUC（幾何平均値）は男性と比較して女性で大きく、非高齢女性群で 30.1%、高齢者全体女性群で 42.9%、全年齢層の女性群で 37.3%大きかった。これらの差は、AUC を体重で標準化すると減少し、$AUC_{norm}$（幾何平均値）は非高齢女性群で 12.6%、高齢者全体女性群で 20.5%大きく、全年齢層の女性群でも同様に 17.0%大きかった。このことから、女性での曝露量の増加は、体重がより低いことに起因していることが示唆された。

75 歳を超える高齢男性群の $t_{1/2}$ が 30.4 時間であったことを除き、全年齢層で $t_{1/2}$（幾何平均値）は 22.4～25.9 時間であり、男女間で同程度であった。

**年齢の影響**

ベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）は非高齢男性群と比較して高齢者男性群は同程度（それぞれ 0.5%低下及び 8.2%上昇）であった。非高齢女性群と比較して高齢者全体女性群の $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$（幾何平均値）も同程度（それぞれ 1.0%及び 7.0%上昇）であった。

すべての年齢層で $t_{max}$（中央値）は 3.00～4.00 時間であり同程度であった。

AUC（幾何平均値）は非高齢男性群と比較して高齢者全体男性群は同程度（4.6%増加）であったが、$AUC_{norm}$（幾何平均値）についてはやや大きな差（13.8%増加）が認められた。女性では、AUC 及び $AUC_{norm}$ はいずれも年齢と共に増加し、非高齢女性群と比較して高齢者全体女性群ではそれぞれ 14.9%及び 21.7%大きかった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は 65～75 歳の高齢男性群（23.1 時間）と非高齢男性群（22.4 時間）は同程度であった。75 歳を超える高齢男性群の $t_{1/2}$（30.4 時間）は、非高齢男性群よりも長かった。女性では、すべての年齢層で $t_{1/2}$ は同程度であった（23.0～25.9 時間）。

表 2.7.6.12-2 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの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］〕（PKS）

| Age / Gender | $C_{max}$ (μg/L) | $C_{max,norm}$ (kg/L) | $t_{max}$[a] (h) | AUC(0-$t_{last}$) (μg· h/L) | AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ (kg· h/L) | AUC (μg· h/L) | $AUC_{norm}$ (kg· h/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Young Male (18-45 years) (N=9) | 169 (26.2%) [120-234] | 2.52 (23.8%) [1.86-3.74] | 3.00 [0.50-4.00] | 2940 (25.6%) [2060-4170] | 43.9 (26.4%) [29.0-58.5] | 3190 (28.2%) [2180-4800] | 47.7 (28.7%) [30.7-67.3] | 22.4 (22.1%) [15.0-29.6] |
| Young Female (18-45 years) (N=9) | 221 (22.2%) [165-309] | 2.86 (19.8%) [2.18-3.72] | 4.00 [0.75-4.00] | 3770 (20.8%) [2940-5580] | 48.8 (20.6%) [36.4-65.3] | 4160 (20.5%) [3290-6320] | 53.8 (19.2%) [41.9-70.7] | 23.6 (24.1%) [16.2-31.4] |
| Elderly Male (≥65-75 years) (N=9) | 160 (27.0%) [104-205] | 2.61 (23.8%) [1.63-3.35] | 3.00 [0.75-6.00] | 2850 (22.6%) [2010-3730] | 46.3 (20.6%) [32.4-59.9] | 3150 (19.8%) [2260-4110] | 51.2 (17.7%) [38.6-64.9] | 23.1 (20.3%) [16.3-30.1] |
| Elderly Female (≥65-75 years) (N=9) | 215 (33.9%) [149-389] | 3.02 (24.6%) [2.24-4.48] | 4.00 [2.50-8.00] | 4030 (32.0%) [2670-6770] | 56.7 (27.8%) [37.6-89.8] | 4620 (34.6%) [2920-7990] | 64.9 (30.6%) [43.8-120] | 25.9 (28.4%) [19.4-42.0] |
| Elderly Male (>75 years) (N=3) | 194 (8.81%) [177-211] | 3.14 (7.65%) [2.94-3.41] | 4.00 [4.00-4.00] | 3380 (24.1%) [2720-4350] | 55.0 (36.6%) [37.8-76.6] | 4000 (34.2%) [2990-5750] | 65.0 (46.7%) [41.7-101] | 30.4 (22.4%) [26.6-39.3] |
| Elderly Female (>75 years) (N=3) | 251 (6.82%) [234-268] | 3.19 (2.74%) [3.09-3.25] | 4.00 [4.00-4.00] | 4710 (18.3%) [4070-5770] | 59.8 (12.4%) [52.3-66.6] | 5280 (26.3%) [4370-7090] | 67.0 (19.1%) [56.2-81.8] | 23.0 (32.6%) [17.6- 32.7] |

Displayed values are based on 3 valid digits.

a: Median and range.

Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/3, 14.4/7, 14.4/8

表 2.7.6.12-3 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（PKS）

| Ratio | N | Parameter | Point Estimate (90% C.I.) |
|---|---|---|---|
| Female (all age groups) / Male (all age groups) | 21/21 | AUC | 1.373 (1.197, 1.575) |
| | | $AUC_{norm}$ | 1.170 (1.021, 1.342) |
| | | $C_{max}$ | 1.321 (1.160, 1.505) |
| | | $C_{max,norm}$ | 1.126 (1.008, 1.258) |
| Young Female (18-45 years) / Young Male (18-45 years) | 9/9 | AUC | 1.301 (1.054, 1.607) |
| | | $AUC_{norm}$ | 1.126 (0.919, 1.380) |
| | | $C_{max}$ | 1.310 (1.068, 1.606) |
| | | $C_{max,norm}$ | 1.134 (0.955, 1.345) |
| Elderly Female (≥65 years) / Elderly Male (≥65 years) | 12/12 | AUC | 1.429 (1.191, 1.716) |
| | | $AUC_{norm}$ | 1.205 (1.011, 1.436) |
| | | $C_{max}$ | 1.330 (1.114, 1.587) |
| | | $C_{max,norm}$ | 1.121 (0.967, 1.300) |
| Elderly Male (≥65 years) / Young Male (18-45 years) | 12/9 | AUC | 1.046 (0.859, 1.274) |
| | | $AUC_{norm}$ | 1.138 (0.941, 1.376) |
| | | $C_{max}$ | 0.995 (0.822, 1.204) |
| | | $C_{max,norm}$ | 1.082 (0.922, 1.270) |
| Elderly Female (≥65 years) / Young Female (18-45 years) | 12/9 | AUC | 1.149 (0.944, 1.400) |
| | | $AUC_{norm}$ | 1.217 (1.007, 1.472) |
| | | $C_{max}$ | 1.010 (0.835, 1.223) |
| | | $C_{max,norm}$ | 1.070 (0.912, 1.256) |

Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/11, 14.4/12

### 2.7.6.12.2.2.2.2 尿中薬物動態パラメータ

非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときのベルイシグアトの投与後 0～72 時間の尿中への排泄及び $CL_R$ を各年齢層の性別別に表 2.7.6.12-4 に示す。

$\%A_{E,ur}$(0-72)(算術平均値）は、すべての年齢層でいずれの性別でも低く（8%未満）、各年齢層及び性別間で同程度であった。$CL_R$（幾何平均値）も低値であった（0.1L/h 未満）。$CL_R$ は各年齢及び性別間で同程度の値であったが、年齢と共に低下がみられた。尿中への排泄はわずかであるため、高齢被験者での $CL_R$ は年齢と共に低下しても、全身曝露量の増加につながる可能性は低いと考えられる。

**表 2.7.6.12-4 非高齢及び高齢の健康被験者にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときの尿中への排泄（0～72 時間）〔算術平均値（変動係数）［範囲］〕及び腎クリアランス（$CL_R$）〔幾何平均値（幾何変動係数）［範囲］〕（PKS、N＝42）**

| Age / Gender | Cumulative Excretion (mg) | Cumulative Excretion (% of dose) | $CL_R$ (L/h) |
|---|---|---|---|
| Young Male (18-45 years) | 0.283 (20.8%) [0.172-0.347] | 5.65 (20.8%) [3.43-6.93] | 0.0941 (13.8%) [0.0809-0.116] |
| Young Female (18-45 years) | 0.364 (24.5%) [0.229-0.488] | 7.28 (24.5%) [4.59-9.77] | 0.0938 (33.0%) [0.0574-0.130] |
| Elderly Male (≥65-75 years) | 0.247 (28.7%) [0.138-0.351] | 4.94 (28.7%) [2.76-7.01] | 0.0834 (39.6%) [0.0391-0.126] |
| Elderly Female (≥65-75 years) | 0.290 (38.0%) [0.185-0.493] | 5.81 (38.0%) [3.70-9.86] | 0.0679 (44.9%) [0.0342-0.127] |
| Elderly Male (>75 years) | 0.257 (26.4%) [0.180-0.308] | 5.13 (26.4%) [3.60-6.16] | 0.0739 (13.7%) [0.0662-0.0861] |
| Elderly Female (>75 years) | 0.319 (25.5%) [0.256-0.411] | 6.38 (25.5%) [5.13-8.22] | 0.0663 (42.9%) [0.0444-0.101] |

Displayed values are based on 3 valid digits.
Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.4/9, 14.4/17, 14.4/18

### 2.7.6.12.2.3 安全性の結果

年齢層及び性別ごとに、TEAE の要約を表 2.7.6.12-5、TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.12-6 並びに治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.12-7 に示す。

11／56 例（19.6%）に 1 件以上の TEAE が発現し、7 例（12.5%)に 1 件以上の治験薬と関連のある TEAE が発現した。頭痛が 7／56 例（12.5%）に発現し、傾眠、食道炎、浮動性めまい及び血管穿刺部位内出血が各 1 例（1.8%）に発現した。ベルイシグアト群及びプラセボ群で TEAE の発現割合は同程度であった。すべての TEAE の重症度は軽度であった（5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.3.1/5）。治験薬と関連のある頭痛が 5／56 例（8.9%）に発現し、浮動性めまい及び傾眠が各 1 例（1.8%）に発現した。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.3.1 PH-37944/Section 16.2.7）。

スクリーニング時には認められなかった臨床検査値の異常がわずかに認められたが、臨床的に意味のある変化ではなく、TEAE としては報告されなかった。バイタルサインに関する TEAE 及び臨床的に意味のある ECG 所見はなかった。

## 表 2.7.6.12-5 年齢・性別ごとの TEAE の要約（SAF）

| | Age group: 18 to 45 years | | | | Age group: ≥ 65 to 75 years | | | | Age group: > 75 years | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | |
| Subjects with at least 1: | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) |
| Treatment-emergent AE | 3 (33.3) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 4 (44.4) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Drug-related treatment-emergent AE | 2 (22.2) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (11.1) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Treatment-emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related treatment-emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Pbo=placebo

Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.3.1/1

## 表 2.7.6.12-6 年齢・性別ごとの TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| | Age group: 18 to 45 years | | | | Age group: ≥ 65 to 75 years | | | | Age group: > 75 years | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | |
| MedDRA v16.1 MedDRA SOC/PT ／器官別大分類、基本語 | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) |
| Any class / any event | 3 (33.3) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 4 (44.4) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders ／胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Oesophagitis／食道炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 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 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site bruise／血管穿刺部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders ／神経系障害 | 3 (33.3) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (22.2) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Dizziness／浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Headache／頭痛 | 3 (33.3) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Somnolence／傾眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Pbo=placebo

Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.3.1/4

## 表 2.7.6.12-7 年齢・性別ごとの治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| | Age group: 18 to 45 years | | | | Age group: ≥ 65 to 75 years | | | | Age group: > 75 years | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | | Male, N (%) | | Female, N (%) | |
| MedDRA v16.1<br>MedDRA SOC/PT<br>／器官別大分類、基本語 | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=9) | Pbo (N=3) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) | Vericiguat (N=3) | Pbo (N=1) |
| Any class / any event | 2 (22.2) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (11.1) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Nervous system disorders<br>／神経系障害 | 2 (22.2) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (11.1) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Dizziness／浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Headache／頭痛 | 2 (22.2) | 1 (33.3) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Somnolence／傾眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Pbo=placebo

Source: 5.3.3.3.1 PH-37944/Table 14.3.1/6

### 2.7.6.12.3 結論

- 性別はベルイシグアトの総曝露量に大きな影響を及ぼし、男性被験者と比較して女性被験者では曝露量が約 35%増加した。体重で標準化した曝露量は約 15%しか増加しておらず、体重が男女間の曝露量の差の主な原因であった。

- 非高齢被験者及び高齢被験者間で年齢に関連する臨床的に意味のある薬物動態の差はなかった。

- ベルイシグアトの尿中への排泄及び $CL_R$ は低く、これらのパラメータで認められた差もわずかであるため、ベルイシグアトの全身曝露量の差を説明するものではなかった。

- すべての年齢層の健康被験者へのベルイシグアト 5mg（即放錠）の単回投与は安全で忍容性は良好であった。安全性に関連する特筆すべき所見はなかった。

## 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）

参照項目：5.3.3.3.2 PH-38785

### 2.7.6.13.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

腎機能障害を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた健康被験者を対象として、ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学を検討する単施設、非無作為化、非盲検、非対照、層別化試験

**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：2014 年 6 月 12 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 1 月 22 日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的

以下の被験者にベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの薬物動態の検討

- 治験薬投与前日（第－1 日）のクレアチニンクリアランス（$CL_{CR}$）に基づいて軽度～重度に層別化した腎機能障害被験者
- 年齢、体重及び性別を一致させた健康被験者

副次目的

- ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬力学の検討

**試験方法**：

本試験は、腎機能障害を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた健康被験者を対象とした単施設、非無作為化、非対照、非盲検、層別化試験であった。

スクリーニングの際に、血清推算糸球体ろ過量（eGFR）に基づき被験者を以下の群のいずれかに割当てた。

- 軽度腎機能障害群：軽度腎機能障害を有する被験者
- 中等度腎機能障害群：中等度腎機能障害を有する被験者
- 重度腎機能障害群：重度腎機能障害を有する被験者
- 腎機能正常群：腎機能障害を有する被験者と年齢、性別及び体重を一致させた正常な腎機能を有する健康被験者

ただし、最終的な割当ては、治験薬投与前日（第－1 日）の 24 時間尿検体の $CL_{CR}$ によって決定した。その際、既に eGFR 及び腎機能障害の既往歴に基づいて腎機能障害群に割当てられた被験者が、$CL_{CR}$ が正常であったために腎機能障害群に合致しないケースが発生した。こうした被験者は、新たに追加した以下の群に割当て、合計 5 群及び 39 例で終了した。

- 正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群：$CL_{CR}$ 正常で腎機能障害の既往を有する被験者

適格であった被験者は、治験薬投与前 2 日の夜から治験薬投与日（第 0 日）を経て、投与 3 日後（第 3 日）実施医療機関に入院した。第 0 日の午前 8 時頃にベルイシグアト 2.5mg を経口投与した。

本試験は軽度腎機能障害群から開始する計画であった。まず、軽度腎機能障害を有する被験者 3～4 例を組入れ、治験薬投与後に問題となる安全性所見がなければ、引き続き軽度及び中等度腎機能

障害を有する被験者を組入れることとした。

軽度及び中等度腎機能障害群で臨床的に意味のある低血圧が発現したと治験責任（分担）医師が判断した場合、重度腎機能障害を有する被験者へのベルイシグアトの投与量を 1.25mg への減量を可能とした。しかしながら、軽度及び中等度腎機能障害群では低血圧関連の有害事象が発現しなかったため、重度腎機能障害を有する被験者へのベルイシグアトの減量は不要であった。

追跡調査は、治験薬投与後 7～14 日に実施した。

試験スケジュールは 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 7-5～7-7 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.3.2 PH-38785/9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

**用法・用量**

ベルイシグアト 2.5mg 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 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/$m^2$ の白人男性又は女性

以下の条件を満たす腎機能障害患者：

- 治験薬投与前 2～14 日の血清クレアチニン値から算出した eGFR が 90mL/min/1.73$m^2$ 未満
- 腎機能障害が安定している（血清クレアチニン値が治験薬投与前日まで 3 ヵ月以上 25%を超えて変動していない）

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.2 PH-38785/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

ベルイシグアト及びその主代謝物（M-1）について、以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ

- ベルイシグアト及び M-1：AUC、$C_{max}$

副次パラメータ

- ベルイシグアト：AUC/D、$AUC_u$/D、AUC(0-$t_{last}$)、$C_{max}$/D、$C_{max,u}$/D、$t_{max}$、MRT、CL/F、$CL_u$/F、$V_z$/F、$V_{z,u}$/F、$t_{1/2}$、$f_u$、$AUC_u$、$C_{max,u}$、$AUC_{norm}$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,norm}$、$C_{max,u,norm}$
- M-1：AUC/D、$AUC_u$/D、AUC(0-$t_{last}$)、$C_{max}$/D、$C_{max,u}$/D、$t_{max}$、$t_{1/2}$、$f_u$、$AUC_u$、$C_{max,u}$、$AUC_{norm}$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,norm}$、$C_{max,u,norm}$

その他のパラメータ

- %AUC($t_{last}$-∞)、points terminal

尿中排泄パラメータ

- ベルイシグアト及び M-1：$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$($t_1$-$t_2$)、$\%A_{E,ur}$($t_1$-$t_2$)、$CL_R$

**薬力学の評価項目**：

心拍数、血圧（収縮期及び拡張期）

**安全性の評価項目**：

有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図（ECG）、臨床検査及び併用薬

**被験者数**：

目標被験者数

32 例（各群 8 例）

設定根拠

線形回帰直線は、$CL_{CR}$と関心のある各薬物動態パラメータとの間の関係の可能性を記述することに適している。被験者数はベルイシグアトの$AUC_{norm}$に基づいて決定した。傾き 0 と仮定して、α＝0.05の両側 t 検定を用いて検定する。

32 例という被験者数は、$CL_{CR}$の標準偏差（SD）を 34.3mL/min、その他の薬物動態パラメータの SD を 11.6kg･h/L と仮定した傾き－0.173kg･h/L の対立仮説と、傾き 0.00 の帰無仮説との間に差があることを検出する際に 80%の検出力を有する。

妥当性が高いほど、腎機能障害を有する被験者で推定可能である。32 例という被験者数は、$CL_{CR}$の SD 34.3mL/min、その他の薬物動態パラメータの SD を（2×11.6）kg･h/L と仮定した傾き－0.345kg･h/L の対立仮説と、傾き 0.00 の帰無仮説との間に差があることを検出する際に 80%の検出力を有する。被験者数は、nQuery Advisor® Ver. 5.0 を用いて算出した。$CL_{CR}$の SD 34.3mL/min は、類似試験（Riociguat の試験 11915）でみられた値である。他の薬物動態パラメータの推定 SD はベルイシグアトの試験 16440 に基づいて推定した。

したがって、合計 32 例（各群 8 例）は本試験の目標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）：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、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、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

薬物動態を群間比較するため、薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、腎機能障害の程度を効果とした分散分析（ANOVA）を実施した。薬物動態パラメータの比の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）は、ANOVA の被験者間 SD を用いて算出した。

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.18.0 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。

## 2.7.6.13.2 成績

### 2.7.6.13.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた被験者 46 例のうち、39 例にベルイシグアトを投与し、39 例全例が計画どおり試験を完了した（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.1/3）。

#### 2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 39 例全例を SAF、PKS 及び PDS とした（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.1/2）。

#### 2.7.6.13.2.1.3 人口統計学的特性

SAF の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-1 に示す。なお、被験者集団は PKS 及び PDS と同一であった。

表 2.7.6.13-1 人口統計学的特性（現行 EMA ガイドラインに基づいた分類）（SAF）

| | | | Normal (Healthy subjects) N=8 (100%) | Mildly impaired N=9 (100%) | Moderately impaired N=8 (100%) | Severely impaired N=9 (100%) | Patients with normal $CL_{CR}$ N=5 (100%) | Total N=39 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | Arithmetic mean | 59.9 | 69.9 | 64.0 | 62.4 | 57.4 | 63.3 |
| | | Range | 39.0 - 72.0 | 56.0 - 79.0 | 43.0 - 78.0 | 45.0 - 78.0 | 49.0 - 66.0 | 39.0 - 79.0 |
| Race | White | N | 8 | 9 | 8 | 9 | 5 | 39 |
| Sex | Female | N | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 18 |
| | Male | N | 4 | 5 | 4 | 5 | 3 | 21 |
| Weight (kg) | | Arithmetic mean | 78.9 | 81.5 | 75.1 | 84.2 | 91.3 | 81.5 |
| | | SD | 8.9 | 12.9 | 16.3 | 10.0 | 12.6 | 12.7 |
| Height (cm) | | Arithmetic mean | 172 | 171 | 171 | 172 | 176 | 172 |
| | | SD | 7.0 | 6.1 | 4.7 | 6.8 | 6.9 | 6.2 |
| BMI ($kg/m^2$) | | Arithmetic mean | 26.6 | 28.0 | 25.9 | 28.5 | 29.6 | 27.6 |
| | | SD | 2.53 | 4.61 | 5.96 | 3.57 | 3.28 | 4.19 |
| $CL_{CR}$ | | Arithmetic mean | 107 | 63.7 | 42.6 | 25.4 | 112 | n.d. |
| (mL/min) | | SD | 21.8 | 9.57 | 6.20 | 4.22 | 20.0 | n.d. |

n.d.： not determined

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.1/8, 14.3.4/60

## 2.7.6.13.2.2 薬物動態の結果

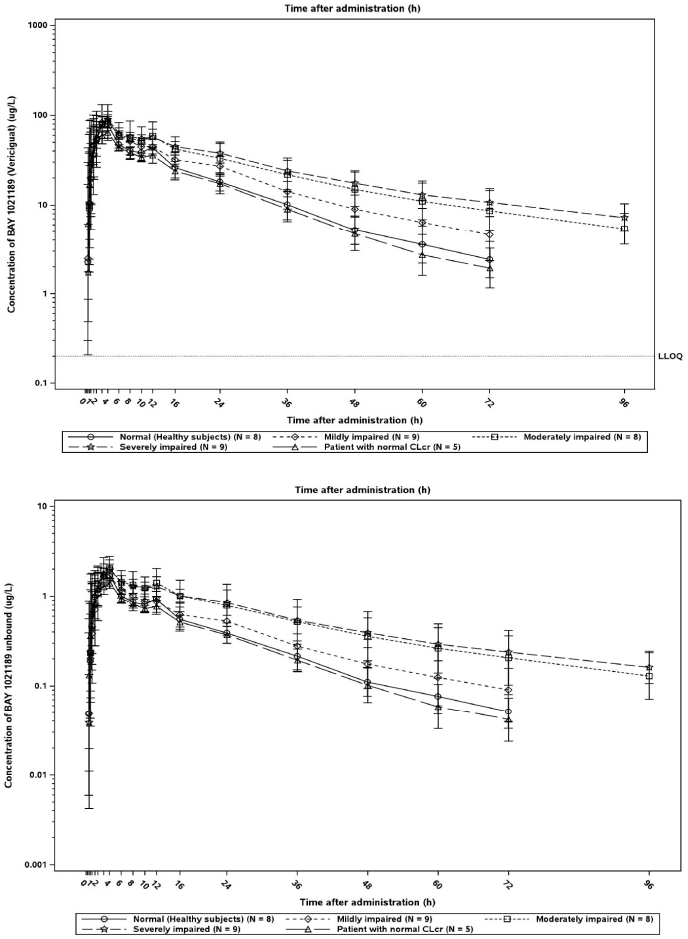
### 2.7.6.13.2.2.1 血漿中濃度

#### 2.7.6.13.2.2.1.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト投与 96 時間後までの血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型、非結合型）濃度推移を図 2.7.6.13-1 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときでは、ベルイシグアトの消化管からの吸収は良好で、$t_{max}$（中央値）は 3.00～4.00 時間であった。腎機能は $t_{max}$ に影響しなかった。多くの被験者では投与 12 時間後に 2 つ目のピークがみられ、特に腎機能障害群でよくみられた。2 つ目のピーク到達後、血漿中ベルイシグアトはすべての被験者群でほぼ単相性の減少を示した。消失速度は腎機能障害群で低下した。

ベルイシグアトの $C_{max}$ 及び $C_{max,u}$ の平均値は、すべての被験者群で類似していた。




BAY 1021189=Vericiguat

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

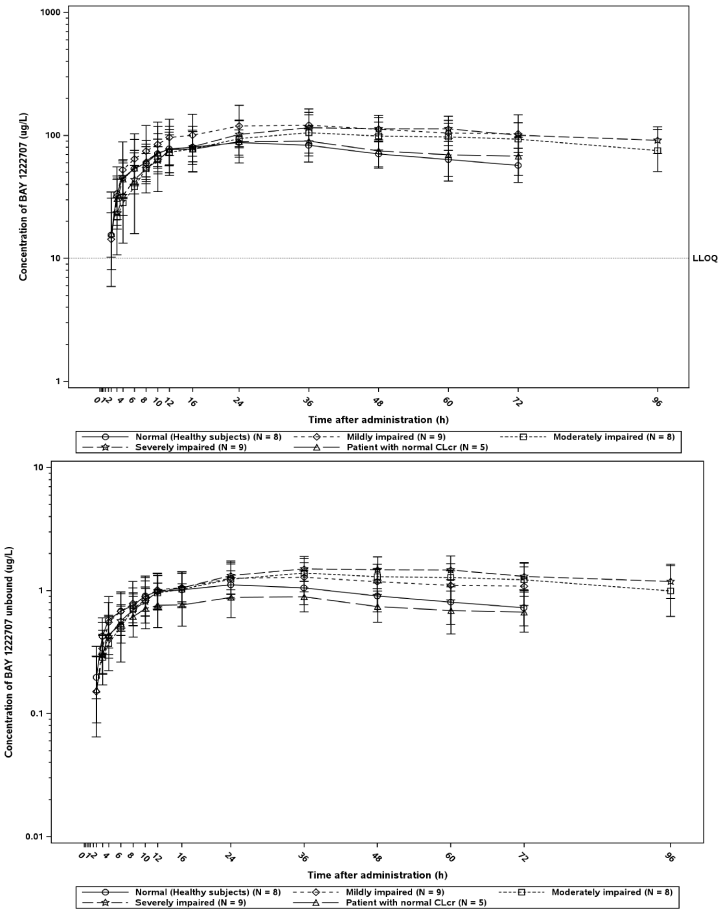
Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/1, 14.4/2

**図 2.7.6.13-1 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（上図：結合型＋非結合型、下図：非結合型）（幾何平均値／幾何 SD）（片対数目盛）（PKS）**

### 2.7.6.13.2.2.1.2 M-1

ベルイシグアト投与 96 時間後までの血漿中 M-1（結合型＋非結合型、非結合型）濃度推移を図 2.7.6.13-2 に示す。血漿中 M-1 濃度の測定方法におけるマトリックス効果やそれが測定結果に与える影響についてはまだ解明されておらず、M-1 の薬物動態の結果は探索的と考えられるため、解釈には注意が必要である。

グルクロン酸抱合体 M-1 濃度の個別値はベルイシグアト投与 45 分後から最終測定時点までみられた。M-1 の $t_{max}$（中央値）は、24.0～36.0 時間であった（個別値は 12.0～96.0 時間）。




BAY 1222707=M-1

LLOQ=10µg/L

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/3, 14.4/4

**図 2.7.6.13-2 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（上図：結合型＋非結合型、下図：非結合型）（幾何平均値／幾何 SD）（片対数目盛）（PKS）**

## 2.7.6.13.2.2.2 薬物動態パラメータ

### 2.7.6.13.2.2.2.1 ベルイシグアト

血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアト濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

ベルイシグアトの総曝露量は、腎機能障害の程度に応じて増加した。腎機能正常群の AUC（幾何平均値）は、1,330μg･h/L であったのに対し、軽度腎機能障害群では 1,810μg･h/L、中等度腎機能障害群では 2,480μg･h/L 及び重度腎機能障害群では 2,790μg･h/L であった。正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の AUC（幾何平均値）は 1,160μg･h/L であった。正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の $C_{max}$（幾何平均値）は 65.2μg/L、腎機能正常群では 83.1μg/L であった。軽度腎機能障害群では 96.8μg/L、中等度腎機能障害群では 90.2μg/L 及び重度腎機能障害群では 89.8μg/L であり、軽度～重度の腎機能障害群では $C_{max}$ に腎機能障害の影響はみられなかった。AUC 及び $C_{max}$ の幾何変動係数（CV%）の範囲はそれぞれ 20.4%～33.6%及び 14.0%～44.5%であり、被験者間変動は軽度～中等度であった。

体重あたりの投与量で標準化した曝露量も同様の結果であった。

腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 20.7 時間及び 15.9 時間であったのに対し、軽度腎機能障害群では 24.4 時間、中等度腎機能障害群では 33.3 時間及び重度腎機能障害群では 36.5 時間と腎機能障害の程度に応じて延長した（幾何 CV%：17.3%～39.1%）。

腎機能正常群と腎機能障害群の $t_{max}$（中央値）は類似しており、3.00～4.00 時間であった。

CL/F（幾何平均値）は腎機能障害の程度に応じて減少した。最低値は重度腎機能障害群の 0.897L/h であった。幾何 CV%の範囲は 20.4%～33.6%であった。

$V_Z$/F（幾何平均値）はすべての被験者群で同程度の範囲（47.2～56.1L）であり、幾何 CV%の範囲は 23.2%～41.2%であった。

ベルイシグアトの $f_u$ はすべての被験者群で類似しており、1.96%～2.39%（幾何 CV%：9.94%～30.9%）であった。

非結合型ベルイシグアトの曝露量は、腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群よりも腎機能障害群で高値であった。腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の $AUC_u$（幾何平均値）は、28.3μg･h/L 及び 24.8μg･h/L であったのに対し、軽度腎機能障害群では 35.5μg･h/L、中等度腎機能障害群では 59.5μg･h/L 及び重度腎機能障害群では 62.4μg･h/L であった。$C_{max,u}$（幾何平均値）の最低値は正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の 1.40μg/L であり、腎機能正常群の 1.77μg/L がこれに続き、腎機能障害群は同程度の範囲にあった（軽度：1.90μg/L、中等度：2.16μg/L 及び重度：2.01μg/L）。

表 2.7.6.13-2 ベルイシグアト（結合型＋非結合型）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 | | Normal (Healthy subjects) (N=8) | Mildly impaired (N=9) | Moderately impaired (N=8) | Severely impaired (N=9) | Patients with normal $CL_{CR}$ (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC | µg·h/L | 1330/25.9 (930-1820) | 1810/20.9 (1250-2650) | 2480/33.6 (1700-4800) | 2790/22.9 (1940-3930) | 1160/20.4 (823-1390) |
| AUC(0-$t_{last}$) | µg·h/L | 1250/23.8 (876-1700) | 1620/18.7 (1240-2280) | 2220/33.6 (1510-4390) | 2400/19.9 (1730-3030) | 1110/19.5 (806-1330) |
| AUC/D | h/L | 0.532/25.9 (0.372-0.729) | 0.725/20.9 (0.501-1.06) | 0.994/33.6 (0.678-1.92) | 1.11/22.9 (0.778-1.57) | 0.462/20.4 (0.329-0.557) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 41.8/22.6 (29.9-53.5) | 58.4/23.3 (45.0-93.1) | 73.0/37.1 (37.2-106) | 93.3/20.6 (70.5-123) | 41.9/20.0 (31.9-51.1) |
| $C_{max}$ | µg/L | 83.1/16.9 (66.0-100) | 96.8/14.0 (75.2-121) | 90.2/44.5 (43.2-169) | 89.8/20.4 (58.7-108) | 65.2/21.0 (48.6-82.4) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0333/16.9 (0.0264-0.0400) | 0.0387/14.0 (0.0301-0.0484) | 0.0361/44.5 (0.0173-0.0676) | 0.0359/20.4 (0.0235-0.0432) | 0.0261/21.0 (0.0194-0.0330) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.61/14.9 (2.09-3.34) | 3.12/11.9 (2.73-3.87) | 2.65/35.6 (1.65-3.88) | 3.01/13.8 (2.49-3.78) | 2.36/18.8 (1.89-3.00) |
| $t_{max}$[a] | h | 3.50 (1.50-4.00) | 3.00 (0.750-4.00) | 4.00 (1.50-16.0) | 4.00 (4.00-4.00) | 3.00 (2.00-4.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 20.7/36.7 (13.0-33.2) | 24.4/39.1 (12.9-50.0) | 33.3/17.3 (24.4-41.0) | 36.5/19.0 (25.1-49.9) | 15.9/22.7 (12.0-21.6) |
| CL/F | L/h | 1.88/25.9 (1.37-2.69) | 1.38/20.9 (0.945-2.00) | 1.01/33.6 (0.520-1.47) | 0.897/22.9 (0.637-1.29) | 2.16/20.4 (1.80-3.04) |
| MRT | h | 23.4/19.0 (17.8-30.0) | 29.7/30.1 (15.9-48.6) | 40.3/16.9 (33.4-56.1) | 46.2/18.5 (35.3-64.3) | 21.0/20.4 (17.1-27.5) |
| $V_z$/F | L | 56.1/35.2 (34.7-87.5) | 48.6/37.0 (34.1-97.0) | 48.4/41.2 (21.1-87.1) | 47.2/23.2 (34.6-70.7) | 49.6/24.8 (36.3-66.5) |

a: Median(Range)

Source: 5.3.3.3.1 PH-38785/Table 14.4/21

表 2.7.6.13-3 非結合型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）

| Parameter | | Normal (Healthy subjects) (N=8) | Mildly impaired (N=9) | Moderately impaired (N=8) | Severely impaired (N=9) | Patients with normal $CL_{CR}$ (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_u$ | µg·h/L | 28.3/25.5 (19.7-38.3) | 35.5/36.9 (16.8-55.8) | 59.5/47.9 (36.6-126) | 62.4/30.0 (35.8-92.7) | 24.8/18.2 (20.3-29.5) |
| $AUC_u$/D | h/L·$10^{-3}$ | 11.3/25.5 (7.88-15.3) | 14.2/36.9 (6.72-22.3) | 23.8/47.9 (14.7-50.2) | 25.0/30.0 (14.3-37.1) | 9.94/18.2 (8.11-11.8) |
| $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 0.890/23.9 (0.583-1.20) | 1.14/34.4 (0.603-1.92) | 1.75/55.2 (0.803-4.79) | 2.09/27.7 (1.30-2.91) | 0.900/22.3 (0.667-1.18) |
| $C_{max,u}$ | µg/L | 1.77/16.0 (1.47-2.17) | 1.90/26.1 (1.22-2.49) | 2.16/31.8 (1.50-3.80) | 2.01/23.8 (1.41-2.55) | 1.40/13.0 (1.22-1.68) |
| $C_{max,u}$/D | 1/L·$10^{-3}$ | 0.709/16.0 (0.589-0.868) | 0.759/26.1 (0.488-0.995) | 0.864/31.8 (0.600-1.52) | 0.804/23.8 (0.564-1.02) | 0.561/13.0 (0.488-0.672) |
| $C_{max,u,norm}$ | kg/L·$10^{-3}$ | 55.6/16.4 (44.4-74.8) | 61.2/18.6 (43.8-75.9) | 63.4/27.5 (38.2-89.3) | 67.3/17.6 (51.2-84.2) | 50.8/16.2 (42.3-61.2) |
| $CL_u$/F | L/h | 88.2/25.5 (65.4-127) | 70.4/36.9 (44.8-149) | 42.0/47.9 (19.9-68.3) | 40.1/30.0 (27.0-69.9) | 101/18.2 (84.7-123) |
| $V_{z,u}$/F | L | 2630/38.1 (1550-3930) | 2480/42.8 (1300-5330) | 2020/53.4 (939-4030) | 2110/30.8 (1510-3840) | 2310/13.9 (2050-2890) |
| $f_u$ | % | 2.13/12.2 (1.74-2.56) | 1.96/18.9 (1.34-2.63) | 2.39/30.9 (1.67-4.52) | 2.24/9.94 (1.84-2.49) | 2.15/15.1 (1.70-2.51) |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/22, 14.4/27

### 2.7.6.13.2.2.2.2 M-1

M-1（結合型＋非結合型）及び非結合型 M-1 の探索的薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-5 に示す。

M-1 の総曝露量（AUC）は、腎機能障害の程度に応じて増加した。腎機能正常群の AUC（幾何平均値）は 10,800μg･h/L であったのに対し、軽度腎機能障害群では 16,900μg･h/L、中等度腎機能障害群では 17,000μg･h/L 及び重度腎機能障害群では 20,200μg･h/L であった。正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群 2 例の曝露量は、17,100μg･h/L 及び 22,400μg･h/L であった。ただし、腎機能障害群では、重症度に関わらず、外挿域が大きかった〔AUC($t_{last}$-∞)は 20%を超える〕ために AUC が算出できなかった被験者が散見された。したがって、AUC(0-$t_{last}$)を代表値とする方がより適切であると言えるものの、中等度及び重度腎機能障害群では採血時間を延長したため、腎機能正常群、正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群及び軽度腎機能障害群間の比較並びに中等度及び重度腎機能障害群間の比較でのみ信頼性があることを留意する必要がある。AUC(0-$t_{last}$)も腎機能障害の程度に応じて増加した。腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の AUC(0-$t_{last}$)は、5,070μg･h/L 及び 5,300μg･h/L であったのに対し、軽度腎機能障害群では 7,400μg･h/L、中等度腎機能障害群では 8,340μg･h/L 及び重度腎機能障害群では 9,190μg･h/L であった。AUC(0-$t_{last}$)の被験者間変動は中程度（幾何 CV%：22.7%～36.3%）であった。$C_{max}$（幾何平均値）の最低値は腎機能正常群の 91.8μg/L であり、続いて正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の 94.8μg/L であった。腎機能障害群では 114～133μg/L であり、腎機能障害の程度に応じた明らかな傾向は示されなかった。$C_{max}$ の被験者間変動は中程度（幾何 CV%：24.1%～34.9%）であった。

体重あたりの投与量で標準化した曝露量も同様の結果であった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、67.5（腎機能正常群）～90.2 時間（重度腎機能障害群）であり、被験者間変動は中程度（幾何 CV%：34.7%～69.1%）であった。

$t_{max}$（中央値）は 24.0（腎機能正常群及び軽度腎機能障害群）～36.0 時間（残りの被験者群）であり、個別値は 12.0～96.0 時間の範囲であった。

M-1 の $f_u$ は 0.989%～1.32%（幾何 CV%：5.98%～33.0%）であり、腎機能障害の影響を受けないことが明らかになった。

非結合型 M-1 の曝露量は腎機能正常群よりも腎機能障害群の方が高かった。腎機能正常群の $AUC_u$（幾何平均値）は、138μg･h/L であったのに対し、軽度腎機能障害群では 174μg･h/L、中等度腎機能障害群では 212μg･h/L 及び重度腎機能障害群では 247μg･h/L であった。$C_{max,u}$（幾何平均値）の最低値は正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の 0.937μg/L であり、その次に腎機能正常群の 1.17μg/L であった。また、腎機能障害の程度に応じてわずかに増加した（軽度：1.40μg/L、中等度：1.51μg/L 及び重度：1.61μg/L）。

表 2.7.6.13-4 M-1（結合型＋非結合型）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 | | N | Normal (Healthy subjects) | N | Mildly impaired | N | Moderately impaired | N | Severely impaired | N | Patients with normal $CL_{CR}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC | µg·h/L | 8 | 10800/48.2 (5090-17200) | 5 | 16900/43.6 (11000-29500) | 5 | 17000/57.9 (10900-36200) | 6 | 20200/28.9 (13400-26600) | 2 | N.C / N.C. (17100-22400) |
| AUC(0-$t_{last}$) | µg·h/L | 8 | 5070/30.4 (3040-6920) | 9 | 7400/28.9 (5040-11500) | 8 | 8340/28.6 (5150-12300) | 9 | 9190/22.7 (5380-11700) | 5 | 5300/36.3 (3450-8040) |
| AUC/D | h/L | 8 | 3.07/48.2 (1.44-4.88) | 5 | 4.79/43.6 (3.11-8.35) | 5 | 4.81/57.9 (3.10-10.3) | 6 | 5.71/28.9 (3.81-7.54) | 2 | N.C / N.C. (4.85-6.35) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 8 | 241/52.7 (112-439) | 5 | 389/37.3 (247-592) | 5 | 359/76.7 (170-821) | 6 | 490/40.0 (300-799) | 2 | N.C / N.C. (399-489) |
| $C_{max}$ | µg/L | 8 | 91.8/27.3 (57.4-123) | 9 | 133/27.8 (89.2-209) | 8 | 114/29.2 (74.5-168) | 9 | 124/24.1 (71.2-158) | 5 | 94.8/34.9 (63.1-141) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 8 | 0.0260/27.3 (0.0163-0.0348) | 9 | 0.0377/27.8 (0.0253-0.0592) | 8 | 0.0324/29.2 (0.0211-0.0476) | 9 | 0.0350/24.1 (0.0202-0.0447) | 5 | 0.0268/34.9 (0.0179-0.0399) |
| $C_{max, norm}$ | kg/L | 8 | 2.04/30.8 (1.26-3.04) | 9 | 3.04/26.8 (1.93-4.60) | 8 | 2.38/34.5 (1.72-4.31) | 9 | 2.93/28.7 (1.59-4.06) | 5 | 2.43/32.5 (1.93-3.87) |
| $t_{max}$[a] | h | 8 | 24.0 (12.0-36.2) | 9 | 24.0 (24.0-72.0) | 8 | 36.0 (16.0-96.0) | 9 | 36.0 (36.0-60.1) | 5 | 36.0 (24.0-36.0) |
| $t_{1/2}$ | h | 8 | 67.5/42.5 (41.8-125) | 5 | 80.0/48.2 (48.5-135) | 5 | 71.8/69.1 (34.3-178) | 6 | 90.2/34.7 (52.7-135) | 2 | N.C / N.C. (86.6-178) |

N.C.: not calculated

a: Median (Range)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/23

表 2.7.6.13-5 非結合型 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）

| Parameter | | N | Normal (Healthy subjects) | N | Mildly impaired | N | Moderately impaired | N | Severely impaired | N | Patients with normal $CL_{CR}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_u$ | µg·h/L | 8 | 138/49.4 (63.1-209) | 5 | 174/49.1 (89.9-315) | 5 | 212/56.5 (129-410) | 6 | 247/32.8 (161-368) | 2 | N.C / N.C. (175-278) |
| $AUC_u/D$ | $h/L \cdot 10^{-3}$ | 8 | 39.0/49.4 (17.9-59.1) | 5 | 49.3/49.1 (25.5-89.3) | 5 | 60.1/56.5 (36.6-116) | 6 | 69.9/32.8 (45.7-104) | 2 | N.C / N.C. (49.4-78.8) |
| $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 8 | 3.06/53.4 (1.39-5.00) | 5 | 4.01/38.9 (2.44-6.04) | 5 | 4.48/76.4 (2.21-9.28) | 6 | 5.99/44.2 (3.60-11.0) | 2 | N.C / N.C. (4.07-6.07) |
| $C_{max,u}$ | µg/L | 8 | 1.17/28.8 (0.712-1.57) | 9 | 1.40/27.7 (1.00-2.13) | 8 | 1.51/28.4 (1.06-2.30) | 9 | 1.61/25.0 (0.854-1.95) | 5 | 0.937/34.4 (0.581-1.30) |
| $C_{max,u}/D$ | $1/L \cdot 10^{-3}$ | 8 | 0.330/28.8 (0.202-0.445) | 9 | 0.398/27.7 (0.283-0.604) | 8 | 0.426/28.4 (0.301-0.652) | 9 | 0.454/25.0 (0.242-0.552) | 5 | 0.265/34.4 (0.165-0.367) |
| $C_{max,u,norm}$ | $kg/L \cdot 10^{-3}$ | 8 | 25.9/31.4 (15.6-39.9) | 9 | 32.0/20.1 (24.5-43.2) | 8 | 31.3/48.0 (15.4-59.0) | 9 | 38.0/30.1 (19.1-49.7) | 5 | 24.0/30.4 (15.0-31.8) |
| $F_u$ | % | 8 | 1.27/5.98 (1.14-1.36) | 9 | 1.05/29.1 (0.680-1.68) | 8 | 1.32/33.0 (0.870-2.68) | 9 | 1.30/13.2 (1.14-1.74) | 5 | 0.989/22.3 (0.760-1.24) |

Source: 5.3.3.3.1 PH-38785/Table 14.4/24, 14.4/27

### 2.7.6.13.2.2.3 尿中排泄

ベルイシグアトの尿中排泄量の要約統計量、ベルイシグアト及び M-1 の尿中排泄の平均データを表 2.7.6.13-6 及び表 2.7.6.13-7 に示す。

投与後 72 時間までのベルイシグアトの尿中排泄量は、腎機能正常群に比べ腎機能障害群で低い傾向にあり、腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群で 7.24%及び 5.99%であったのに対して、軽度腎機能障害群では 4.70%、中等度腎機能障害群では 4.34%及び重度腎機能障害群では 3.85%であった。

ベルイシグアトの $CL_R$（幾何平均値）は腎機能障害の程度により減少傾向にあった。腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の $CL_R$（幾何平均値）は、0.143L/h 及び 0.131L/h であったのに対して、軽度腎機能障害群では 0.0692L/h、中等度腎機能障害群では 0.0493L/h 及び重度腎機能障害群では 0.0391L/h であった。

投与後 72 時間までの M-1 の尿中排泄量は、正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の 42.2%が最も高く、次いで腎機能正常群及び軽度腎機能障害群で 32.1%及び 35.4%であり、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群では 26.0%及び 14.1%と明らかに低かった。

M-1 の $CL_R$（幾何平均値）は腎機能障害の程度に伴い減少傾向にあった。腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群の $CL_R$（幾何平均値）は、0.223L/h 及び 0.279L/h であったのに対して、軽度腎機能障害群では 0.160L/h、中等度腎機能障害群では 0.132L/h 及び重度腎機能障害群では 0.0640L/h であった。

表 2.7.6.13-6 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与後 72 時間までのベルイシグアトの腎排泄〔$A_{E,ur}$ 及び$\%A_{E,ur}$ は算術平均値／算術 CV%（範囲）、$CL_R$ は幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | | N | Normal (Healthy subjects) | N | Mildly impaired | N | Moderately impaired | N | Severely impaired | N | Patients with normal $CL_{CR}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$(0-72) | mg | 8 | 0.181/21.5 (0.138-0.260) | 9 | 0.117/34.0 (0.0781-0.189) | 8 | 0.109/40.4 (0.0534-0.187) | 9 | 0.0962/46.5 (0.0251-0.176) | 5 | 0.150/28.7 (0.108-0.210) |
| $\%A_{E,ur}$(0-72) | % | 8 | 7.24/21.5 (5.53-10.4) | 9 | 4.70/34.0 (3.12-7.58) | 8 | 4.34/40.4 (2.14-7.48) | 9 | 3.85/46.5 (1.01-7.04) | 5 | 5.99/28.7 (4.33-8.38) |
| $CL_R$ | L/h | 8 | 0.143/12.6 (0.116-0.161) | 9 | 0.0692/35.0 (0.0360-0.112) | 8 | 0.0493/24.4 (0.0342-0.0727) | 9 | 0.0391/44.7 (0.0157-0.0665) | 5 | 0.131/26.0 (0.0991-0.194) |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/51, 14.4/52, 14.4/9

表 2.7.6.13-7 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与後 72 時間までの M-1 の腎排泄〔$A_{E,ur}$ 及び$\%A_{E,ur}$ は算術平均値／算術 CV%（範囲）、$CL_R$ は幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | | N | Normal (Healthy subjects) | N | Mildly impaired | N | Moderately impaired | N | Severely impaired | N | Patients with normal $CL_{CR}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$(0-72) | mg | 8 | 1.13/5.55 (1.05-1.22) | 9 | 1.25/34.1 (0.589-2.14) | 8 | 0.919/41.4 (0.227-1.57) | 9 | 0.499/40.0 (0.0936-0.725) | 5 | 1.49/14.3 (1.25-1.81) |
| $\%A_{E,ur}$(0-72) | % | 8 | 32.1/5.55 (29.7-34.5) | 9 | 35.4/34.1 (16.7-60.7) | 8 | 26.0/41.4 (6.44-44.4) | 9 | 14.1/40.0 (2.65-20.5) | 5 | 42.2/14.3 (35.3-51.3) |
| $CL_R$ | L/h | 8 | 0.223/34.6 (0.152-0.386) | 9 | 0.160/51.3 (0.0977-0.425) | 8 | 0.132/42.4 (0.0662-0.229) | 9 | 0.0640/56.1 (0.0229-0.111) | 5 | 0.279/43.8 (0.177-0.434) |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/53, 14.4/54, 14.4/10

### 2.7.6.13.2.2.4 統計学的評価

ANOVA モデルから得られたベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアトの選択した薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.13-8 及び表 2.7.6.13-9 に示す。

血漿中ベルイシグアト濃度を考慮すると、ANOVA に基づく 4 群すべてを統合した AUC 及び $C_{max}$ の変動は中程度（両パラメータの幾何 CV%：25.9%）であった。

軽度腎機能障害群と腎機能正常群でベルイシグアトの AUC 及び $AUC_{norm}$ を比較したところ、それらのパラメータ値の群間比（軽度腎機能障害群／腎機能正常群）の点推定値は、それぞれ 1.36 及び 1.40 で、両側 90%CI は 1 を含まなかった。軽度腎機能障害群と腎機能正常群におけるベルイシグアトの $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の比の点推定値は、それぞれ 1.16 及び 1.20 であり、$C_{max}$ の両側 90%CI は 1 を含んだが、$C_{max,norm}$ の両側 90%CI は、わずかに 1 を上回っていた。

中等度腎機能障害群と腎機能正常群におけるベルイシグアトの AUC 及び $AUC_{norm}$ の比の点推定値は、それぞれ 1.87 及び 1.75 で、両側 90%CI は 1 を含まなかった。中等度腎機能障害群と腎機能正常群におけるベルイシグアトの $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の比の点推定値は、1.09 及び 1.02 であり、いずれも両側 90%CI は 1 を含んでいた。

重度腎機能障害群と腎機能正常群におけるベルイシグアトの AUC 及び $AUC_{norm}$ の比の点推定値は、それぞれ 2.10 及び 2.24 であり、両側 90%CI は 1 を含まなかった。重度腎機能障害群と腎機能正常群における $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の比の点推定値は、1.08 及び 1.15 であり、両側 90%CI は 1 を含んでいた。

**表 2.7.6.13-8 各群におけるベルイシグアト（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS）**

| Ratio | Parameter | Unit | N | Geo. CV (%) | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mildly impaired / Normal (Healthy subjects) | AUC | µg·h/L | 9/8 | 25.9 | 1.362 | [1.104; 1.681] |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 9/8 | 26.3 | 1.399 | [1.130; 1.732] |
| | $C_{max}$ | µg/L | 9/8 | 25.9 | 1.164 | [0.944; 1.437] |
| | $C_{max,norm}$ | kg/L | 9/8 | 20.7 | 1.196 | [1.010; 1.415] |
| Moderately impaired / Normal (Healthy subjects) | AUC | µg·h/L | 8/8 | 25.9 | 1.868 | [1.505; 2.320] |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 8/8 | 26.3 | 1.748 | [1.403; 2.177] |
| | $C_{max}$ | µg/L | 8/8 | 25.9 | 1.085 | [0.874; 1.347] |
| | $C_{max,norm}$ | kg/L | 8/8 | 20.7 | 1.015 | [0.853; 1.207] |
| Severely impaired / Normal (Healthy subjects) | AUC | µg·h/L | 9/8 | 25.9 | 2.096 | [1.699; 2.587] |
| | $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 9/8 | 26.3 | 2.236 | [1.806; 2.768] |
| | $C_{max}$ | µg/L | 9/8 | 25.9 | 1.080 | [0.875; 1.332] |
| | $C_{max,norm}$ | kg/L | 9/8 | 20.7 | 1.151 | [0.973; 1.363] |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/28～31

血漿中非結合型ベルイシグアト濃度を考慮すると、ANOVA に基づく 4 群すべてを統合した $AUC_u$ 及び $C_{max,u}$ の変動は中程度（幾何 CV%：それぞれ 35.7%及び 25.0%）であった。

軽度腎機能障害群と腎機能正常群で非結合型ベルイシグアトの $AUC_u$、$C_{max,u}$、$AUC_{u,norm}$ 及び $C_{max,u,norm}$ を比較したところ、比の点推定値及び両側 90%CI では両群間に差は認められなかった。

中等度腎機能障害群（又は重度腎機能障害群）と腎機能正常群で比較した ANOVA の結果、ベルイシグアトの $AUC_u$（及び $AUC_{u,norm}$）は腎機能障害群の方がより高値であることが示されたが、非結合型ベルイシグアトの血漿中 $C_{max}$ に大きな差はみられなかった。

**表 2.7.6.13-9 各群における非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS）**

| Ratio | Parameter | Unit | N | Geo. CV (%) | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mildly impaired / Normal (Healthy subjects) | $AUC_u$ | μg·h/L | 9/8 | 35.7 | 1.253 | [0.942; 1.667] |
| | $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 9/8 | 36.4 | 1.287 | [0.962; 1.721] |
| | $C_{max,u}$ | μg/L | 9/8 | 25.0 | 1.071 | [0.874; 1.312] |
| | $C_{max,u,norm}$ | kg/L | 9/8 | 20.3 | 1.100 | [0.932; 1.298] |
| Moderately impaired / Normal (Healthy subjects) | $AUC_u$ | μg·h/L | 8/8 | 35.7 | 2.099 | [1.565; 2.816] |
| | $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 8/8 | 36.4 | 1.963 | [1.455; 2.649] |
| | $C_{max,u}$ | μg/L | 8/8 | 25.0 | 1.219 | [0.989; 1.502] |
| | $C_{max,u,norm}$ | kg/L | 8/8 | 20.3 | 1.140 | [0.961; 1.352] |
| Severely impaired / Normal (Healthy subjects) | $AUC_u$ | μg·h/L | 9/8 | 35.7 | 2.202 | [1.655; 2.929] |
| | $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 9/8 | 36.4 | 2.348 | [1.755; 3.141] |
| | $C_{max,u}$ | μg/L | 9/8 | 25.0 | 1.134 | [0.926; 1.389] |
| | $C_{max,u,norm}$ | kg/L | 9/8 | 20.3 | 1.209 | [1.025; 1.427] |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/32～35

第 1 日における AUC、$AUC_{norm}$、$AUC_u$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max}$、$C_{max,norm}$、$C_{max,u}$、$C_{max,u,norm}$、CL/F、$CL_u$/F、$t_{1/2}$、$CL_R$、$f_u$ 及び $CL_{CR}$ の個別変動の相関は、線形回帰分析及びスピアマンの順位相関係数で評価した。データは線形回帰直線を付した散布図で示した（5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/33～44）。

ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータにおける $CL_{CR}$ の影響を検討した線形回帰の結果は、すべての線形回帰において決定係数（$r^2$）が 0.02～0.69 であったため、解釈には注意が必要である。線形回帰 $r^2$最高値は、$CL_{CR}$ と $CL_R$ との間で認められた。$r^2$値はベルイシグアト及び M-1 でそれぞれ 0.65 及び 0.69 であった。ベルイシグアト及び M-1 の $CL_R$ と $CL_{CR}$ との間におけるスピアマンの相関係数はいずれも 0.83 であり、正の相関がみられた。すなわち、腎機能が良好であるほど、ベルイシグアト及び M-1 の $CL_R$ は高値であることが示唆された。$r^2$値が相対的に高値のため、これらの関係は線形であると考えられた。しかしながら、$CL_{CR}$ とベルイシグアト（結合型＋非結合型）の全身曝露に関する他の薬物動態パラメータとの関係は線形である可能性が低く、それぞれのスピアマンの相関係数は 80%未満であった。

血清アルブミンに対するベルイシグアト及び M-1 の $f_u$ を図示し（5.3.3.3.2 PH-38785/Figure 14.4/57、14.4/58）、対応するスピアマンの順位相関係数及び 95%CI を検討した。ベルイシグアト又は M-1 の $f_u$ と血清アルブミンとの間に明らかな相関関係はみられなかった。

### 2.7.6.13.2.3 薬力学の結果

心拍数及び血圧を用いて、循環器におけるベルイシグアトの即時の薬力学を推定した。心拍数及び血圧は生理作用に留意する必要がある。しかしながら、本試験の結果から、ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与は血圧及び心拍数に対する影響はみられなかった。これは、腎機能障害群だけでなく、腎機能正常群及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害群でも同様であった。

### 2.7.6.13.2.4 安全性の結果

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.13-10 及び表 2.7.6.13-11 に示す。

8／39 例（20.5%）に 1 件以上の TEAE が発現した（腎機能正常群：2 例、軽度腎機能障害群：5 例及び重度腎機能障害群：1 例）（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.1/1）。

TEAE は、頭痛が 5／39 例（腎機能正常群：1 例及び軽度腎機能障害群：4 例）（12.8%）、疲労が 2／39 例（軽度腎機能障害群：1 例及び重度腎機能障害群：1 例）（5.1%）、背部痛が軽度腎機能障害群に 1／39 例（2.6%）、浮動性めまいが軽度腎機能障害群に 1 例（2.6%）、坐骨神経痛が腎機能正常群に 1／39 例（2.6%）に発現した。

治験薬と関連のある TEAE は疲労及び頭痛であり、3／39 例（軽度腎機能障害群：2 例及び重度腎機能障害群：1 例）（7.7%）に発現した。その内訳は、頭痛が 2 例（いずれも軽度腎機能障害群）及び疲労が 2 例（軽度腎機能障害群：1 例、重度腎機能障害群：1 例）であった（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.1/6）。

治験実施計画書で規定された試験手技と関連のある TEAE は頭痛であり、3 例（いずれも軽度腎機能障害群）に発現した（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.1/2）。

すべての TEAE は軽度であり、試験完了までに回復又は消失した（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な有害事象又は投与を中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.2/1～14.3.2/3）。

臨床検査値では、治験薬と関係のある臨床的に意味のある変化はみられなかった。腎機能障害群で発現した異常所見は、治験薬投与よりむしろ基礎疾患（慢性腎機能障害及び他の合併症）に起因していると考えられた。また、腎機能正常群と比較して腎機能障害群で治験薬投与後に臨床検査値の異常所見の発現割合が増加する傾向はなかった。

バイタルサインのパターンは、被験者群間で差はなかった。重度腎機能障害群では治験薬投与後に心拍数が低くなる傾向がみられた。上記以外はいずれの被験者群でも ECG パラメータに治験薬投与による影響はみられなかった。

## 表 2.7.6.13-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| Primary SOC<br>PT<br>MedDRA version 18.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Normal (Healthy subjects)<br>N=8 (100%) | Mildly impaired<br>N=9 (100%) | Moderately impaired<br>N=8 (100%) | Severely impaired<br>N=9 (100%) | Patient with normal $CL_{CR}$<br>N=5 (100%) | Total<br>N=39 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 2 (25.0%) | 5 (55.6%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 8 (20.5%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 2 (5.1%) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 2 (5.1%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (25.0%) | 5 (55.6%) | 0 | 0 | 0 | 7 (17.9%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6%) |
| Headache | 頭痛 | 1 (12.5%) | 4 (44.4%) | 0 | 0 | 0 | 5 (12.8%) |
| Sciatica | 坐骨神経痛 | 1 (12.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6%) |

Source: 5.3.3.3. PH-38785/Table 14.3.1/4

## 表 2.7.6.13-11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| Primary SOC<br>PT<br>MedDRA version 18.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Normal (Healthy subjects)<br>N=8 (100%) | Mildly impaired<br>N=9 (100%) | Moderately impaired<br>N=8 (100%) | Severely impaired<br>N=9 (100%) | Patient with normal $CL_{CR}$<br>N=5 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.3.1/6

## 2.7.6.13.3 結論

- ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときでは、腎機能正常群と比較して腎機能障害群の見かけの経口クリアランス及び腎クリアランスは低下した。また、$t_{1/2}$ では腎機能障害の程度に応じた延長がみられ、腎機能正常群と比較して非結合型ベルイシグアトの曝露量（$AUC_u$）は軽度、中等度及び重度腎機能障害群でそれぞれ 25%、110%及び 120%増加した。またベルイシグアト（結合型＋非結合型）の AUC は、軽度、中等度及び重度腎機能障害群でそれぞれ 36%、86%及び 110%増加した。

- 軽度～重度の腎機能障害は、ベルイシグアト（結合型＋非結合型、又は非結合型）の血漿中 $C_{max}$ 又は $C_{max,u}$ に影響を及ぼさなかった。

- ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与は、健康被験者及び腎機能障害被験者の血圧及び心拍数に血行力学的作用を及ぼさなかった。

- 軽度～重度腎機能障害被験者へのベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与は、健康被験者及び正常 $CL_{CR}$ 腎機能障害被験者と同様に安全であり、忍容性は良好であった。

## 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）

参照項目：5.3.3.3.3 PH-38645

### 2.7.6.14.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた健康被験者を対象として、ベルイシグアト 2.5mg を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、非無作為化、非盲検、非対照、層別化試験

**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：2014 年 7 月 16 日

最後の被験者の完了日： 2015 年 1 月 21 日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的

以下の被験者にベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態の検討

- 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 又は B）
- 年齢、体重及び性別を一致させた健康被験者

副次目的

- 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、肝機能障害を有する被験者並びに年齢、性別及び体重を一致させた健康被験者を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、非対照、層別化試験であった。

試験前来院日に肝機能障害の特定条件の評価を実施し、下記の群に各 9 例組入れた。

- 軽度肝機能障害群：軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者
- 中等度肝機能障害群：中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者
- 肝機能正常群：正常な肝機能を有する健康被験者

最初に、肝機能障害を有する被験者を選定し、軽度肝機能障害を有する被験者から投与を開始した。軽度肝機能障害を有する被験者 3 例の薬物動態データを評価後、中等度肝機能障害を有する被験者への投与量を決定した。肝機能障害を有する被験者の最後の薬物動態評価用血液検体の採取後、いずれかの肝機能障害を有する被験者群（Child-Pugh 分類 A 及び B）の平均年齢及び平均体重からも±10 歳及び±10kg の範囲を超えない健康被験者を選定した。

被験者のスクリーニングは、治験薬投与 2～21 日前に実施した。適格と判定された被験者は、治験薬投与前日（第－1 日）の朝に外来にて来院し、第－1 日の夕方から治験薬投与後 4 日目（第 3 日）の朝まで入院した。治験薬投与後 5 日目（第 4 日）、被験者は薬物動態評価用血液検体採取のために外来にて来院した（第 4 日の検体採取は、最初に分析した肝機能障害を有する被験者の検体で予想外に長い半減期がみられた場合にのみ、必要に応じて実施した）。第 0 日の午前 8 時頃にベルイシグアト 2.5mg を経口投与した。治験薬投与後約 7 日目に追跡調査を実施した。

治験薬の用量漸増基準は 5.3.3.3.3 PH-38645/Section 7.3.1 を参照。

試験スケジュールは 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 7-2～7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.3.3 PH-38645/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

**用法・用量**

食後にベルイシグアト 2.5mg を経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/$m^2$ の白人男性又は女性

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害を有する被験者並びに年齢、体重及び性別を一致させた健康被験者

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.3 PH-38645/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

ベルイシグアト及びその主代謝物（M-1）について、以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ

- ベルイシグアト：$f_u$、AUC、非結合型ベルイシグアトの AUC（$AUC_u$）、$AUC_{norm}$、$C_{max}$、非結合型ベルイシグアトの $C_{max}$（$C_{max,u}$）、$C_{max,norm}$

副次パラメータ

- ベルイシグアト：AUC/D、$AUC_u$/D、AUC(0-$t_{last}$)、$C_{max}$/D、$C_{max,u}$/D、$t_{1/2}$、$t_{max}$、CL/F、$V_z$/F、$A_{E,ur}$、%$A_{E,ur}$、$CL_R$
- M-1：AUC、非結合型 M-1 の AUC（$AUC_u$）、AUC/D、$AUC_u$/D、$AUC_{norm}$、AUC(0-$t_{last}$)、$C_{max}$、非結合型 M-1 の $C_{max}$（$C_{max,u}$）、$C_{max}$/D、$C_{max,u}$/D、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、$t_{max}$、$f_u$、$A_{E,ur}$、%$A_{E,ur}$、$CL_R$、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u,norm}$

その他のパラメータ

- ベルイシグアト及び M-1：%AUC($t_{last}$-∞)、points terminal、$A_{E,ur}$($t_1$-$t_2$)、AUC(0-72)

**安全性の評価項目**：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、心拍数）及び心電図（ECG）

**被験者数**：

目標被験者数

27 例（各群 9 例）

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、正式に統計学的な被験者数の算出は行わなかった。FDA の肝機能障害患者の薬物動態のガイダンスにある試験デザインから縮小されたデザイン（重度肝機能障害を有する被験者群がない）となっていることを考慮すると、対象群（肝機能正常群）及び中等度肝機能障害群それぞれで 8 例以上の治験薬の薬物動態プロファイルを必要とする。

これまでの経験から、被験者数 27 例（各群 9 例）は、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、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

「肝機能正常群」と「軽度肝機能障害群」、「肝機能正常群」と「中等度肝機能障害群」で薬物動態の群間比較をするため、薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与群の固定効果とした探索的な分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA の結果を逆対数変換することで薬物動態パラメータ比（軽度肝機能障害群／肝機能正常群、中等度肝機能障害群／肝機能正常群）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。

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.18.1 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。

## 2.7.6.14.2 成績

### 2.7.6.14.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた被験者 33 例のうち、27 例（軽度肝機能障害を有する被験者 9 例、中等度肝機能障害を有する被験者 9 例、健康被験者 9 例）に治験薬を投与し、全例が計画どおりに試験を完了した（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.1/3）。

#### 2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 27 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.1/2）。

#### 2.7.6.14.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

| | Child Pugh A N=9 (100%) | Child Pugh B N=9 (100%) | Healthy subjects N=9 (100%) | Total N=27 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Sex | | | | |
| Male | 6 (66.7%) | 7 (77.8%) | 6 (66.7%) | 19 (70.4%) |
| Female | 3 (33.3%) | 2 (22.2%) | 3 (33.3%) | 8 (29.6%) |
| Race | | | | |
| White | 9 (100.0%) | 9 (100.0%) | 9 (100.0%) | 27 (100.0%) |
| Ethnicity | | | | |
| Not hispanic or latino | 9 (100.0%) | 9 (100.0%) | 9 (100.0%) | 27 (100.0%) |
| Age (years) | | | | |
| Arithmetic mean | 62.1 | 56.7 | 52.4 | 57.1 |
| Range | 50 – 75 | 49 – 65 | 42 – 66 | 42 – 75 |
| Weight (kg) | | | | |
| Arithmetic mean | 91.5 | 85.1 | 81.8 | 86.2 |
| SD | 14.5 | 12.8 | 14.0 | 13.9 |
| Height (cm) | | | | |
| Arithmetic mean | 177.1 | 175.4 | 172.2 | 174.9 |
| SD | 9.4 | 5.9 | 5.7 | 7.2 |
| BMI (kg/m²) | | | | |
| Arithmetic mean | 29.0 | 27.7 | 27.4 | 28.0 |
| SD | 3.1 | 4.1 | 3.3 | 3.4 |

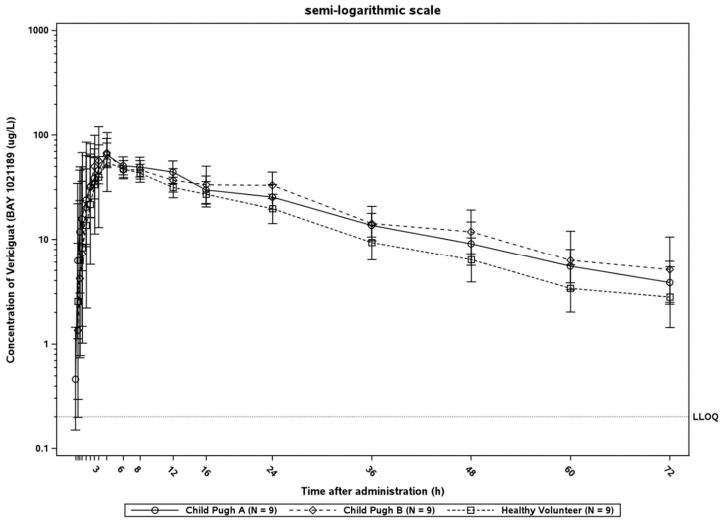
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.1/8

## 2.7.6.14.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.14.2.2.1 血漿中濃度

#### 2.7.6.14.2.2.1.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.14-1 に示す。




BAY 1021189: Vericiguat
Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200µg/L
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Figure 14.4/1

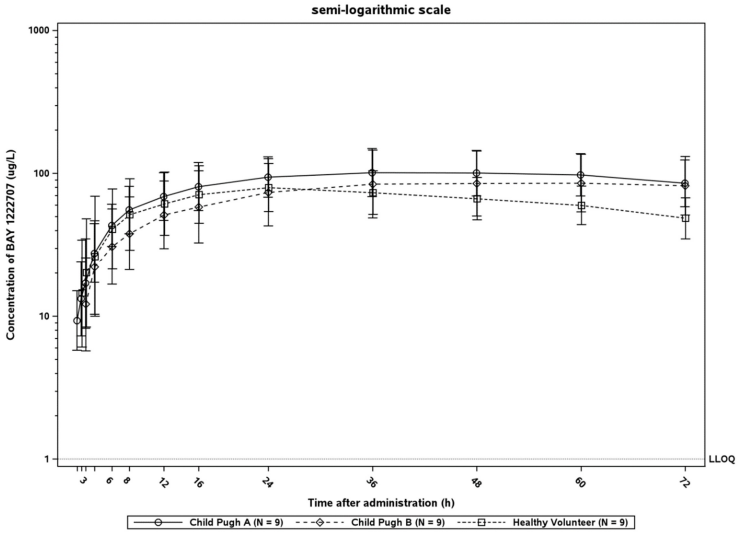
図 2.7.6.14-1 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何標準偏差）（片対数目盛）（PKS）

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度は、いずれの投与群でも投与 4.00 時間後（中央値）に $C_{max}$ に達した。$t_{max}$（個別値）の範囲は 1.50～6.00 時間であり、個体間変動は低度から中程度であった。$C_{max}$ 到達後、単相性の消失を示した。$t_{1/2}$（個別値）の範囲は 14.3～40.2 時間であり、肝機能障害の程度に関連したわずかな遅延が認められた。

### 2.7.6.14.2.2.1.2 M-1

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.14-2 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したとき、血漿中に代謝物の蓄積が認められ、肝機能正常群では治験薬投与 24 時間後に $C_{max}$（幾何平均値）に達した。肝機能障害群では、更に 12 時間かけて緩やかに上昇し、投与 36 時間後にプラトーに達し、その後、投与約 60 時間後に緩やかに低下した。中等度肝機能障害群でも、肝機能正常群の治験薬投与後最初の 24 時間と比較して、血漿中 M-1 濃度の上昇が緩やかだった。




BAY 1222707: M-1
LLOQ=1.00µg/L
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Figure 14.4/2

**図 2.7.6.14-2 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何標準偏差）（片対数目盛）（PKS）**

### 2.7.6.14.2.2.2 薬物動態パラメータ

#### 2.7.6.14.2.2.2.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-2 及び表 2.7.6.14-3 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの AUC（幾何平均値）は肝機能正常群で最も低く、肝機能障害の程度と共に増加した。総曝露量（血漿中ベルイシグアトの AUC）は肝機能正常群では 1,250 μg･h/L、軽度肝機能障害群では 1,550 μg･h/L 及び中等度肝機能障害群では

1,780μg･h/L であった。AUC と同様に、$AUC_{norm}$（幾何平均値）は肝機能正常群で最も低く（40.4kg･h/L）、軽度肝機能障害群では 56.0kg･h/L 及び中等度肝機能障害群では 59.8kg･h/L と、肝機能障害の程度に伴って増加した。両パラメータの個体間変動〔幾何変動係数（CV%）〕は 22.0%～43.6%であり、いずれの投与群でも同程度であった。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの $C_{max}$ には、AUC と異なり、肝機能障害の程度に応じた上昇はみられなかった。$C_{max}$（幾何平均値）は、肝機能正常群では 68.7μg/L、軽度肝機能障害群では 66.6μg/L 及び中等度肝機能障害群では 69.5μg/L であった。これらの結果は、$C_{max,norm}$（幾何平均値）でも同様であり、肝機能正常群では 2.22kg/L、軽度肝機能障害群では 2.41kg/L 及び中等度肝機能障害群では 2.34kg/L であった。両パラメータの個体間変動（幾何 CV%）は 12.7%～34.4%であり、いずれの投与群でも低度から中程度あった。$t_{max}$（中央値）はいずれの投与群でも 4.00 時間であり、20／27 例がこの時点でピーク濃度に達した（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/12）。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は肝機能正常群では 20.2 時間、軽度肝機能障害群では 19.8 時間及び中等度肝機能障害群では 23.7 時間であった。

CL/F（幾何平均値）は、肝機能正常群で最も高く（2.00L/h）、中等度肝機能障害群で最も低かった（1.41L/h）。軽度肝機能障害群では 1.61L/h であった。CL/F と同様に、MRT と肝機能の間には一貫した関係がみられ、MRT は肝機能正常群で最も短く（25.1 時間）、中等度肝機能障害群で最も長かった（32.5 時間）。軽度肝機能障害群では 27.4 時間であった。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの肝機能障害と関連するベルイシグアトの $AUC_u$（幾何平均値）の増加は、ベルイシグアト（結合型＋非結合型）の AUC と同程度であり、肝機能正常群では 30.3μg･h/L 及び軽度肝機能障害群では 32.7μg･h/L、中等度肝機能障害群では 42.7μg･h/L であった。個体間変動（幾何 CV%）は軽度肝機能障害群で 17.9%と低く、肝機能正常群では 33.3%、中等度肝機能障害群では 41.2%と高かった。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときのベルイシグアト $C_{max,u}$（幾何平均値）は、肝機能正常群では 1.66μg/L、軽度肝機能障害群では 1.40μg/L 及び中等度肝機能障害群では 1.67μg/L と、3 群間で意味のある差はみられなかった。個体間変動（幾何 CV%）は 21.3%～30.3%であり、いずれの投与群でも同程度であった。投与 2 時間後の $f_u$ は中等度肝機能障害群で最も高く、肝機能正常群で最も低かった。しかし、投与 24 時間後には順序が逆転し、$f_u$（幾何平均値）は肝機能正常群では 2.42%、軽度肝機能障害群では 2.11%及び中等度肝機能障害群では 2.41%であり、いずれの投与群でも比較的低かった。

表 2.7.6.14-2 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| AUC | µg·h/L | 1550/23.4 (1110-2050) | 1780/34.6 (883-2660) | 1250/34.5 (798-2410) |
| AUC(0-$t_{last}$) | µg·h/L | 1430/21.5 (1070-1850) | 1570/28.4 (857-2140) | 1160/28.9 (775-1880) |
| AUC(0-72h) | µg·h/L | 1430/21.5 (1070-1850) | 1560/28.0 (857-2140) | 1160/28.8 (775-1870) |
| AUC/D | h/L | 0.620/23.4 (0.442-0.819) | 0.710/34.6 (0.353-1.07) | 0.500/34.5 (0.319-0.963) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 56.0/22.0 (39.1-73.8) | 59.8/43.6 (29.7-101) | 40.4/31.1 (30.1-79.1) |
| $C_{max}$ | µg/L | 66.6/27.2 (46.8-111) | 69.5/34.4 (44.6-107) | 68.7/29.2 (43.8-104) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0266/27.2 (0.0187-0.0444) | 0.0278/34.4 (0.0178-0.0428) | 0.0275/29.2 (0.0175-0.0416) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.41/12.7 (1.95-2.86) | 2.34/31.6 (1.50-3.43) | 2.22/22.0 (1.38-2.78) |
| $t_{1/2}$ | h | 19.8/16.9 (15.8-25.4) | 23.7/39.5 (14.5-40.2) | 20.2/26.4 (14.3-33.5) |
| $t_{max}$[a] | h | 4.00 (2.00-4.00) | 4.00 (1.50-4.00) | 4.00 (3.00-6.00) |
| CL/F | L/h | 1.61/23.4 (1.22-2.26) | 1.41/34.6 (0.939-2.83) | 2.00/34.5 (1.04-3.13) |
| MRT | h | 27.4/18.0 (20.9-35.3) | 32.5/34.5 (21.1-51.7) | 25.1/26.7 (20.7-47.9) |
| $V_Z$/F | L | 46.1/15.7 (38.2-63.0) | 48.1/23.6 (35.8-70.9) | 58.3/14.4 (47.7-70.9) |

a: median and range

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/12, 14.4/14

表 2.7.6.14-3 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_u$ | µg·h/L | 32.7/17.9 (23.9-42.6) | 42.7/41.2 (18.4-78.6) | 30.3/33.3 (18.4-62.4) |
| $AUC_u$/D | h/L | 0.0131/17.9 (0.00958-0.0170) | 0.0171/41.2 (0.00734-0.0314) | 0.0121/33.3 (0.00734-0.0249) |
| $AUC_{u,norm}$ | kg·h/L | 1.18/16.5 (0.950-1.51) | 1.44/51.4 (0.618-2.99) | 0.978/30.7 (0.736-2.05) |
| $C_{max,u}$ | µg/L | 1.40/25.9 (1.00-2.26) | 1.67/30.3 (0.928-2.26) | 1.66/21.3 (1.30-2.49) |
| $C_{max,u}$/D | 1/mL | 0.562/25.9 (0.401-0.906) | 0.668/30.3 (0.371-0.906) | 0.665/21.3 (0.521-0.997) |
| $C_{max,u,norm}$ | kg/L | 0.0508/10.3 (0.0413-0.0583) | 0.0563/30.4 (0.0312-0.0784) | 0.0537/12.3 (0.0440-0.0672) |
| $f_u$(2h) | % | 2.86/18.1 (2.23-3.88) | 2.92/25.4 (2.00-4.56) | 2.59/16.1 (2.01-3.23) |
| $f_u$(8h) | % | 1.83/17.0 (1.36-2.44) | 2.55/29.8 (1.81-5.01) | 2.37/28.8 (1.48-3.70) |
| $f_u$(24h) | % | 1.58/23.9 (0.95-1.97) | 1.57/24.7 (1.17-2.16) | 2.13/35.1 (1.21-3.65) |
| $f_u$ | % | 2.11/12.6 (1.74-2.64) | 2.41/14.3 (2.08-3.06) | 2.42/22.1 (1.84-3.44) |

Displayed values are based on 3 valid digits.

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/16, 14.4/17

### 2.7.6.14.2.2.2.2 M-1

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 M-1（結合型＋非結合型）及び非結合型 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-4 及び表 2.7.6.14-5 に示す。

**表 2.7.6.14-4 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中 M-1（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）**

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| AUC(0-72h)[d] | μg·h/L | 6150/34.9 (3430-10400) | 5070/53.5 (2250-11800) | 4470/37.4 (2340-7530) |
| AUC(0-$t_{last}$)[d] | μg·h/L | 6150/34.9 (3430-10400) | 5280/58.0 (2260-11800) | 4510/35.9 (2510-7530) |
| $C_{max}$ | μg/L | 107/36.0 (59.1-186) | 93.0/50.3 (45.7-211) | 84.8/32.6 (53.0-144) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0303/36.0 (0.0167-0.0527) | 0.0263/50.3 (0.0129-0.0597) | 0.0240/32.6 (0.0150-0.0408) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.74/28.3 (1.72-4.79) | 2.22/38.0 (1.35-3.73) | 1.94/39.3 (1.23-3.75) |
| $t_{max}$[a] | h | 36.0 (24.0-60.0) | 60.0 (24.0-72.2) | 24.0 (24.0-60.0) |
| MRT | h | 152/31.5[b] (87.4-224) | 235/50.2[c] (103-372) | 86.9/53.8 (54.2-265) |

a: median and range
b: n=8
c: n=6
d: Due to %AUC($t_{last}$-∞) >50% in most subjects and deviations in the time of last data available between subjects, AUC(0-72) was evaluated as relevant exposure parameter for BAY1222707
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/13, 14.4/18

**表 2.7.6.14-5 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）**

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max,u}$ | μg/L | 1.32/35.5 (0.768-2.16) | 1.37/54.4 (0.603-2.85) | 0.935/28.2 (0.620-1.48) |
| $C_{max,u}$/D | 1/mL | 0.373/35.5 (0.217-0.611) | 0.388/54.4 (0.171-0.806) | 0.265/28.2 (0.176-0.420) |
| $C_{max,u,norm}$ | kg/L | 0.0337/32.6 (0.0224-0.0556) | 0.0327/46.5 (0.0178-0.0752) | 0.0214/34.8 (0.0144-0.0387) |
| $f_u$ | % | 1.23/15.7 (0.960-1.57) | 1.47/20.9 (1.24-2.33) | 1.10/10.1 (0.870-1.23) |

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/20, 14.4/21

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの AUC(0-72)（幾何平均値）は、肝機能正常群で最も低かった。総曝露量〔AUC(0-72)〕は肝機能正常群では 4,470μg･h/L、軽度肝機能障害群では 6,150μg･h/L 及び中等度肝機能障害群では 5,070μg･h/L と増加した。個体間変動（幾何 CV%）は、34.9%～53.5%であった。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの $t_{max}$ は肝機能障害の程度に伴い延長したが、最大濃度の変動はいずれの投与群でも同様の範囲内であった。$C_{max}$（幾何平均値）及び $t_{max}$（中央値）は、肝機能正常群では 84.8μg/L 及び 24.0 時間、軽度肝機能障害群では 107μg/L 及び 36.0 時間並びに中等度肝機能障害群では 93.0μg/L 及び 60.0 時間であった。$C_{max}$ の個体間変動（幾何 CV%）は 32.6%～50.3%であり、いずれの投与群でも中程度であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は肝

機能正常群では 49.2 時間、軽度肝機能障害群では 95.2 時間及び中等度肝機能障害群では 152 時間であった（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/18）。

MRT（幾何平均値）は肝機能正常群では 86.9 時間と最も短く、中等度肝機能障害群では 235 時間と最も長かった。軽度肝機能障害群では 152 時間であった。軽度肝機能障害群の 1 例及び中等度肝機能障害群の 3 例では MRT の算出はできなかった。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの肝機能障害と関連する $AUC_u$（幾何平均値）の増加は、M-1（結合型＋非結合型）の AUC と同程度であり、肝機能正常群では 93.4μg·h/L、軽度肝機能障害群では 228μg·h/L 及び中等度肝機能障害群では 403μg·h/L であった。個体間変動（幾何 CV％）は 49.8％～76.2％であり、いずれの投与群でも中程度であった（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/21）。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの $C_{max,u}$（幾何平均値）は、肝機能正常群では 0.935μg/L、軽度肝機能障害群では 1.32μg/L 及び中等度肝機能障害群では 1.37μg/L であった。個体間変動（幾何 CV%）は 28.2%～54.4%であった。$f_u$（幾何平均値）はいずれの投与群でも同程度であり、肝機能正常群では 1.10%、軽度肝機能障害群では 1.23%及び中等度肝機能障害群では 1.47%であった。

### 2.7.6.14.2.2.3 尿中排泄

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後のベルイシグアトの腎排泄量を表 2.7.6.14-6 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときのベルイシグアトの尿中排泄率（算術平均値）は、肝機能正常群の 6.43%と比較して肝機能障害群において数値的にわずかに低く、軽度肝機能障害群では 5.97%及び中等度肝機能障害群では 6.10%であった。

$CL_R$（幾何平均値）は肝機能障害の程度が高くなると共に低下したが、3 群間の個別値の差は小さかった。

**表 2.7.6.14-6 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後のベルイシグアトの腎排泄量〔$A_{E,ur}$ 及び $\%A_{E,ur}$ は算術平均値／算術 CV%（範囲）、$CL_R$ は幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）**

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$ | mg | 0.149/17.3 (0.108-0.182) | 0.153/35.8 (0.088-0.257) | 0.161/23.2 (0.126-0.250) |
| $\%A_{E,ur}$ | % | 5.97/17.3 (4.30-7.26) | 6.10/35.8 (3.53-10.3) | 6.43/23.2 (5.06-10.0) |
| $CL_R$ | L/h | 0.103/23.0 (0.0616-0.143) | 0.0931/47.5 (0.0520-0.187) | 0.136/26.0 (0.0938-0.214) |

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/15, 14.4/45, 14.4/46

ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後の M-1 の腎排泄量を表 2.7.6.14-7 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は、肝機能正常群では 44.7%、軽度肝機能障害群では 46.3%及び中等度肝機能障害群では 39.7%であり、いずれの投与群でも同程度であった。

3 群間の $CL_R$（幾何平均値）の差は小さく、個体間変動（幾何 CV%）は 33.2%～63.4%であり、いずれの投与群でも中程度であった。

**表 2.7.6.14-7 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後の M-1 の腎排泄量〔$A_{E,ur}$ 及び%$A_{E,ur}$ は算術平均値／算術 CV%（範囲）、$CL_R$ は幾何平均値／幾何 CV%（範囲)〕（PKS）**

| Parameter | Unit | Child Pugh A N=9 | Child Pugh B N=9 | Healthy subjects N=9 |
|---|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$ | mg | 1.64/44.2 (1.08-3.44) | 1.40/40.6 (0.888-2.44) | 1.58/12.8 (1.23-1.85) |
| %$A_{E,ur}$ | % | 46.3/44.2 (30.6-97.2) | 39.7/40.6 (25.1-68.9) | 44.7/12.8 (34.9-52.3) |
| $CL_R$ | L/h | 0.249/63.4 (0.121-0.649) | 0.259/59.4 (0.128-0.583) | 0.350/33.2 (0.225-0.582) |

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/19, 14.4/47, 14.4/48

## 2.7.6.14.2.2.4 統計学的評価

### 2.7.6.14.2.2.4.1 ベルイシグアト

ANOVA モデルで算出した血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）及び非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.14-8 及び表 2.7.6.14-9 に示す。

血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）濃度を考慮すると、ANOVA に基づく 3 群すべてを統合した AUC 及び $C_{max}$ のばらつき（幾何 CV%）は、AUC で 31.2%及び $C_{max}$ で 30.4%であり、いずれの投与群でも中程度であった。

肝機能正常群と比較して、軽度肝機能障害群の AUC 及び $AUC_{norm}$ はわずかに高かった。AUC 及び $AUC_{norm}$ の比の点推定値はそれぞれ 1.24（90%CI：0.97～1.58）及び 1.39（90%CI：1.07～1.80）であった。しかし、AUC の比（軽度肝機能障害群／肝機能正常群）の 90%CI は 1 を含み、2 群間で差がないことを示した。

$C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の比（軽度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値は、それぞれ 0.97（90%CI：0.76～1.23）及び 1.08（90%CI：0.90～1.31）であった。$C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の 90%CI は 1 を含み、2 群間の差がないことを示した。

肝機能正常群と比較して、ベルイシグアトの AUC 及び $AUC_{norm}$ は中等度肝機能障害群でわずかに高かった。AUC 及び $AUC_{norm}$ の比（中等度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値はそれぞれ 1.42（90%CI：1.11～1.82）及び 1.48（90%CI：1.14～1.92）であった。

中等度肝機能障害群と肝機能正常群の $C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ に関連のある差は認められなかった。$C_{max}$ 及び $C_{max,norm}$ の比（中等度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値はそれぞれ 1.01（90% CI：0.80～1.29）及び 1.06（90%CI：0.88～1.27）であった。

ANOVA に基づく 3 群すべてを統合したベルイシグアトの $AUC_u$ 及び $C_{max,u}$ のばらつき（幾何 CV%）は、それぞれ 32.0%及び 26.1%と中程度であった。

軽度肝機能障害群と肝機能正常群の $AUC_u$ 及び $C_{max,u}$ に関連のある差はなかった。$AUC_u$ 及び $C_{max,u}$ の比（軽度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値はそれぞれ 1.08 及び 0.85 で、90%CI はいずれも 1 を含んでいた（$AUC_u$ 及び $C_{max}$ の 90%CI：0.84～1.39 及び 0.69～1.04）であった。

肝機能正常群と比較して、中等度肝機能障害群の $AUC_u$ は、わずかに高かった。$AUC_u$ の比（中等度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値は 1.41（90%CI：1.10～1.82）であった。

中等度肝機能障害群と肝機能正常群の $C_{max,u}$ に意味のある差は認められなかった。$C_{max,u}$ の比（中等度肝機能障害群／肝機能正常群）の点推定値は 1.01（90%CI：0.82～1.24）であった。

$AUC_{u,norm}$ と $C_{max,u,norm}$ についても結果は同様であった。

**表 2.7.6.14-8 血漿中ベルイシグアト（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）**

| Parameter | Geom. CV% | Ratio | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| AUC | 31.2 | CP-A/healthy subjects | 1.2392 | [0.9690; 1.5847] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.4200 | [1.1104; 1.8159] |
| $AUC_{norm}$ | 33.2 | CP-A/healthy subjects | 1.3864 | [1.0683; 1.7992] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.4806 | [1.1409; 1.9215] |
| $C_{max}$ | 30.4 | CP-A/healthy subjects | 0.9697 | [0.7630; 1.2324] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.0121 | [0.7963; 1.2863] |
| $C_{max,norm}$ | 23.3 | CP-A/healthy subjects | 1.0849 | [0.9015; 1.3056] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.0553 | [0.8769; 1.2699] |

CP= Child Pugh
Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/22～25

**表 2.7.6.14-9 血漿中非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）**

| Parameter | Geom. CV% | Ratio | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_u$ | 32.0 | CP-A/healthy subjects | 1.0804 | [0.8396; 1.3902] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.4110 | [1.0966; 1.8157] |
| $AUC_{u,norm}$ | 35.2 | CP-A/healthy subjects | 1.2087 | [0.9172; 1.5930] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.4712 | [1.1164; 1.9389] |
| $C_{max,u}$ | 26.1 | CP-A/healthy subjects | 0.8454 | [0.6875; 1.0396] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.0057 | [0.8178; 1.2367] |
| $C_{max,u,norm}$ | 19.7 | CP-A/healthy subjects | 0.9459 | [0.8083; 1.1069] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.0486 | [0.8961; 1.2271] |

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

### 2.7.6.14.2.2.4.2 M-1

ANOVA モデルで算出した血漿中 M-1（結合型＋非結合型）及び非結合型 M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.14-10 及び表 2.7.6.14-11 に示す。

M-1 の AUC は、外挿部分が 50%を超えると推定されたために信頼できる曝露量パラメータとみなすことができず、対応する $AUC_u$ も検討しなかった。

ANOVA に基づく 3 群すべてを統合した $C_{max}$ のばらつき（幾何 CV%）は、$C_{max,u}$ 及び $C_{max,u,norm}$ でそれぞれ 40.4%及び 38.3%と中程度であった。

肝機能正常群と比較して、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群の $C_{max,u}$ は、わずかに高かった。$C_{max,u}$ の比の点推定値は、軽度肝機能障害群／肝機能正常群では 1.41（90%CI：1.03～1.93）、中等度肝機能障害群／肝機能正常群では 1.46（90%CI：1.07～2.00）であった。$C_{max,u,norm}$ でも同様の結果がみられた。

表 2.7.6.14-10 血漿中 M-1（結合型＋非結合型）の薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

| Parameter | Geom. CV% | Ratio | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| AUC(0-72) | 42.5 | CP-A/healthy subjects | 1.3753 | [0.9901; 1.9104] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.1334 | [0.8159; 1.5744] |
| $C_{max}$ | 40.2 | CP-A/healthy subjects | 1.2634 | [0.9248; 1.7259] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.0972 | [0.8031; 1.4988] |
| $C_{max,norm}$ | 35.5 | CP-A/healthy subjects | 1.4135 | [1.0707; 1.8660] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.1440 | [0.8665; 1.5102] |

CP= Child Pugh

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/32, 14.4/33, 14.4/49

表 2.7.6.14-11 血漿中非結合型 M-1 の薬物動態パラメータの比の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

| Parameter | Geom. CV% | Ratio | LSmean | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max,u}$ | 40.4 | CP-A/healthy subjects | 1.4101 | [1.0302; 1.9299] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.4646 | [1.0701; 2.0046] |
| $C_{max,u,norm}$ | 38.3 | CP-A/healthy subjects | 1.5776 | [1.1704; 2.1263] |
| | | CP-B/healthy subjects | 1.5271 | [1.1330; 2.0583] |

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/36, 14.4/37

### 2.7.6.14.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.14-12 に示す。

6／27 例（22.2%）に、1 件以上の TEAE が発現した。肝機能正常群及び軽度肝機能障害群のそれぞれ 3／9 例（33.3%）に発現した。最も多くみられた TEAE は頭痛であり、4／27 例（14.8%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.3.3.3 PH-39515/Table 14.3.1/6）。1／27 例（3.7%）に注射部位反応が発現し、治験実施計画書で規定された試験手技と関連のある TEAE と判断された（5.3.3.3.3 PH-38645/Listing 16.2.7/1）。

死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.3.1/1）。

すべての有害事象の重症度は軽度であり、試験終了までに回復した（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.3.1/2）。

臨床検査値には、臨床的に意味のある変化はなかった。肝機能障害群の異常所見は、ベルイシグアト投与よりもむしろ基礎疾患（慢性肝疾患）又は他の併存症に起因する可能性がある。

治験薬投与後のバイタルサインの傾向は、軽度及び中等度肝機能障害群において、血圧の不規則な低下とそれに伴った心拍数の増加がみられたが、血漿中ベルイシグアト濃度との相関関係は低かった。心拍数以外の ECG パラメータは、いずれの投与群でも治験薬による影響を受けなかったが、450～500ms（及び＞500ms）の QTcB 間隔の発現頻度は肝機能障害の程度に比例して増加した（5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.3.5/25）。

## 表 2.7.6.14-12 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 18.1<br>MedDRA Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Child Pugh A<br>N=9<br>(100%) | Child Pugh B<br>N=9<br>(100%) | Healthy subjects<br>N=9<br>(100%) | Total<br>N=27<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such AE | | 3 (33.3%) | 0 | 3 (33.3%) | 6 (22.2%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 2 (7.4%) |
| Chest pain | 胸痛 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| Injection site erythema | 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |
| Injection site swelling | 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |
| Vaginal infection | 膣感染 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| White blood cells urine positive | 尿中白血球陽性 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 骨格筋系および結合組織障害 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| Musculoskeletal pain | 筋骨格痛 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (22.2%) | 0 | 2 (22.2%) | 4 (14.8%) |
| Headache | 頭痛 | 2 (22.2%) | 0 | 2 (22.2%) | 4 (14.8%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |
| Phlebitis | 静脈炎 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.7%) |

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.3.1/4

## 2.7.6.14.3 結論

- ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときのベルイシグアト（結合型＋非結合型及び非結合型）の曝露量は、中等度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 B）で高かった。肝機能正常群との比較では、AUC（幾何平均値）は 42%及び $AUC_u$（幾何平均値）は 41%増加した。

- AUC 及び $AUC_u$ を肝機能正常群と軽度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 A）で比較したところ、臨床的に意味のある差異はみられなかった。薬物動態パラメータの比の点推定値は、AUC が 24%、$AUC_u$ が 8%の増加を示したが、両方の ANOVA に関して、両側 90%CI は 1 を含んでいた。$AUC_{norm}$ のみ 39%の増加を示し関連する差異がみられた。

- 肝機能障害は、ベルイシグアト（結合型＋非結合型及び非結合型）の $C_{max}$ に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 軽度及び中等度肝機能障害群へのベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与は、肝機能正常群と同様に安全で、忍容性は良好であった。

## 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）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-37185

### 2.7.6.15.1 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、水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg の単回経口投与及びオメプラゾール 40mg の 1 日 1 回 4 日間反復経口投与との併用がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

**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

- 健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 5mg を水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg の単回経口投与と併用投与したとき及びオメプラゾール 40mg を 4 日間反復経口投与後に併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態と、ベルイシグアト 5mg 単独経口投与したときの薬物動態の比較

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、3 期クロスオーバー試験であった。

被験者は以下の 3 つの投与方法で治験薬の投与を受けた。

- 投与方法 A：第 0 日にベルイシグアト 5mg を空腹時に単回経口投与
- 投与方法 B：第－4 日から第－1 日までの 4 日間、オメプラゾール 40mg を 1 日 1 回空腹時に投与（外来）し、第 0 日の空腹時にオメプラゾール 40mg を投与し、その 2 時間後、ベルイシグアト 5mg を投与（入院期間）
- 投与方法 C：第 0 日の空腹時に水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を単回経口投与し、その後すぐにベルイシグアト 5mg を単回経口投与

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

本試験はスクリーニング、投与期 1～3 及び追跡調査で構成された。各投与期にはプロファイル評価日及びベルイシグアト投与前日の夜から投与 72 時間後までの入院期間が含まれた。各投与期の間には 5 日間以上の休薬期間を設けた。投与方法 B の場合、被験者は第－4 日から第－1 日に外来でオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回投与された。いずれの投与方法でも、ベルイシグアト投与 72 時間後、健康状態に問題がないことを確認し、被験者を治験実施医療機関から退院させた。

各被験者は、治験薬最終投与の約 1 週間後に追跡調査を受けて試験を終了した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 7-5 を参照。

| |
|---|
| 薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.1 PH-37185/Section 9.4.1.1 を参照。 |
| **被験薬**：<br>ベルイシグアト即放錠 5mg |
| **併用薬**：<br>オメプラゾール錠 20mg（市販薬：Antra®、Bayer Vital 社） |
| **併用薬**：<br>10mL 中に水酸化アルミニウムゲルを酸化アルミニウムとして 900mg 及び水酸化マグネシウム 600mg を含む懸濁液（市販薬：マーロックス®70mVal 懸濁液、Winthrop Arzneimittel 社） |
| **用法・用量**<br>投与方法 A：第 0 日にベルイシグアト 5mg を空腹時に単回経口投与<br>投与方法 B：第－4 日から第－1 日までの 4 日間、オメプラゾール 40mg を 1 日 1 回空腹時に投与（外来）し、第 0 日の空腹時にオメプラゾール 40mg を投与し、その 2 時間後、ベルイシグアト 5mg を投与（入院期間）<br>投与方法 C：第 0 日の空腹時に水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を単回経口投与し、その後すぐにベルイシグアト 5mg を単回経口投与<br>**投与期間**<br>ベルイシグアト：単回投与<br>オメプラゾール：5 日間<br>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム：単回投与 |
| **選択・除外基準**：<br>年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m²の健康白人男性<br>その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.1 PH-37185/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。 |
| **薬物動態の評価項目**：<br>主要パラメータ<br>• AUC、$C_{max}$、$C_{max}$/C(24)<br>副次パラメータ<br>• $AUC_{norm}$、AUC/D、$C_{max,norm}$、$C_{max}$/D、$t_{max}$、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、AUC(0-$t_{last}$)<br>その他のパラメータ<br>• %AUC($t_{last}$-∞)、points terminal |
| **安全性の評価項目**：<br>有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査 |
| **被験者数**：<br>目標被験者数<br>12 例<br>設定根拠<br>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評価可能な被験者 10 例は本試験の目的を達成するのに十分な被験者数であり、12 例の被験者を組入れることとした。 |
| **解析方法**：<br>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、投与方法 A で評価可能な薬物動態データを持ち、その他の投与方法で少なくとも 1 回投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

AUC、$C_{max}$ 及び $C_{max}$/C(24)の対数変換値を用いて、順序、被験者（順序）、投与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 の個体内標準偏差を用いて逆対数変換することで AUC、$C_{max}$、$C_{max}$/C(24)のベルイシグアト 5mg＋オメプラゾール／ベルイシグアト 5mg、ベルイシグアト 5mg＋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／ベルイシグアト 5mg の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

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。

## 2.7.6.15.2 成績

### 2.7.6.15.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳

12 例の被験者を試験に組入れ、6 つの投与順序に無作為に割付けた。そのうち 2 例は治験薬投与前に試験を中止した。残りの 10 例は治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.1/3、14.1/5、14.1/7）。

#### 2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団

試験を完了した 10 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.1/1）。

#### 2.7.6.15.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1 人口統計学的特性（SAF）

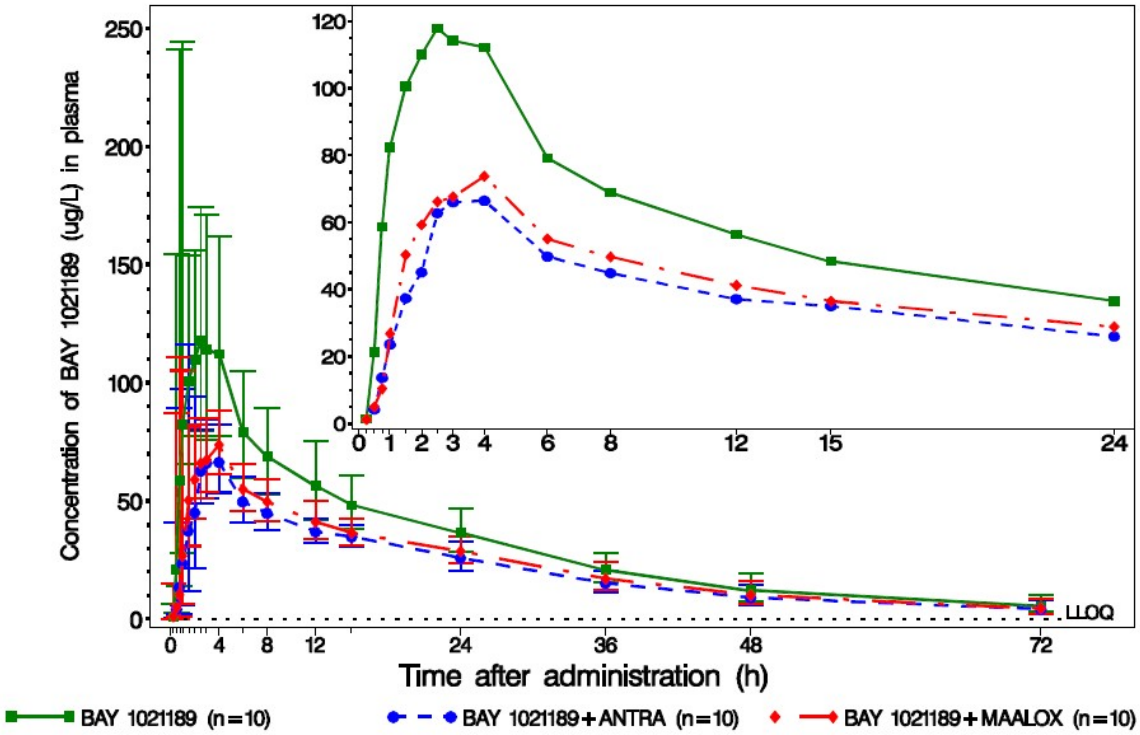
| | | | A-B-C (N=1) | A-C-B (N=1) | C-A-B (N=2) | C-B-A (N=2) | B-A-C (N=2) | B-C-A (N=2) | Total (N=10) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | Mean[a] | 37.0 | 38.0 | 34.5 | 40.5 | 39.0 | 41.0 | 38.5 |
| | | Range | 37.0 - 37.0 | 38.0 - 38.0 | 31.0 - 38.0 | 36.0 - 45.0 | 39.0 - 39.0 | 38.0 - 44.0 | 31.0 - 45.0 |
| Race | White | N | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 10 |
| Sex | Male | N | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 10 |
| Weight (kg) | | Mean | 88.0 | 84.0 | 83.0 | 81.5 | 77.0 | 80.5 | 81.6 |
| | | SD | | | 0.0 | 4.9 | 1.4 | 7.8 | 4.5 |
| Height (cm) | | Mean | 180.0 | 176.0 | 182.5 | 174.5 | 181.5 | 181.0 | 179.5 |
| | | SD | | | 2.1 | 3.5 | 3.5 | 7.1 | 4.4 |
| BMI ($kg/m^2$) | | Mean | 27.2 | 27.1 | 24.9 | 26.8 | 23.4 | 24.8 | 25.4 |
| | | SD | | | 0.6 | 2.7 | 1.3 | 4.3 | 2.3 |

A= vericiguat, B= vericiguat + omeprazole, C= vericiguat + Maalox®
a: Mean=Arithmetic mean
Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.1/9

## 2.7.6.15.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.15.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 5mg を単独投与並びにベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg 及びベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.15-1 に示す。




BAY 1021189=Vericiguat, ANTRA=Omeprazole, Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L
Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Figure 14.4/1

**図 2.7.6.15-1 ベルイシグアト 5mg を単独投与並びにベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg 及びベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）**

### 2.7.6.15.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト 5mg を単独投与並びにベルイシグアトとオメプラゾール 40mg 及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を併用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 2.7.6.15-2 に示す。

AUC（幾何平均値）は、ベルイシグアトとオメプラゾールを併用したとき（1,690μg·h/L）及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したとき（1,820μg·h/L）よりも、ベルイシグアトを単独投与したときの方が高かった（2,490μg·h/L）。AUC の個体間変動は 3 つの投与方法で低度から中等度であった（CV%：20.2%～23.2%）。

$C_{max}$（幾何平均値）は、ベルイシグアトとオメプラゾール（72.7μg/L）及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム（78.3μg/L）を併用投与したときよりも、ベルイシグアトを単独投与したときの方が 2 倍近く高かった（142μg/L）。$C_{max}$ の個体間変動は、ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したとき（CV%：それぞれ 22.7%及び 17.3%）よりもベルイシグアトを単独投与したときの方が高かった（CV%：45.8%）。$C_{max}$/C(24)は、ベルイシグアトを単独投与したときでは 3.88、ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときでは 2.80 及び 2.72 であり、それほど顕著な差ではなかった。

ベルイシグアトを単独投与したときの $t_{max}$（中央値）は 0.983 時間（範囲：0.733～3.98 時間）であり、ベルイシグアトが速やかに吸収されたことが示された。ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときでは、ベルイシグアトの吸収遅延がみられた〔それぞれ $t_{max}$（中央値）2.50 時間（範囲：0.733～3.95 時間）、3.49 時間（範囲：0.483～3.98 時間）〕。ベルイシグアトを単独投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 19.7 時間、並びにベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときでは 21.3 時間及び 18.9 時間であり、すべての投与方法で同程度であった。

予測されたとおり、相互作用は消失（$t_{1/2}$）ではなく、主にベルイシグアトの吸収（$C_{max}$、AUC）に影響を及ぼした。

**表 2.7.6.15-2 ベルイシグアト 5mg を単独投与並びにベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg 及びベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg を併用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〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）**

| Parameter | Unit | 5 mg vericiguat (N=10) | 5 mg vericiguat + 2 x 20 mg omeprazole (N=10) | 5 mg vericiguat + 10 mL Maalox® (N=10) |
|---|---|---|---|---|
| AUC | μg·h/L | 2490/23.2 (1840-3460) | 1690/21.5 (1150-2230) | 1820/20.2 (1220-2440) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 2290/22.7 (1760-3160) | 1510/15.3 (1140-1900) | 1670/17.0 (1180-2000) |
| AUC/D | h/L | 0.499/23.2 (0.369-0.693) | 0.338/21.5 (0.231-0.445) | 0.364/20.2 (0.245-0.488) |
| $C_{max}$ | μg/L | 142/45.8 (54.5-242) | 72.7/22.7 (41.8-91.9) | 78.3/17.3 (50.8-95.0) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0284/45.8 (0.0109-0.0484) | 0.0145/22.7 (0.00835-0.0184) | 0.0157/17.3 (0.0102-0.0190) |
| $C_{max}$/C(24) | | 3.88/37.3 (1.84-6.81) | 2.80/34.7 (1.52-4.55) | 2.72/20.6 (2.15-3.70) |
| $t_{max}$[a] | h | 0.983 (0.733-3.98) | 2.50 (0.733-3.95) | 3.49 (0.483-3.98) |
| $t_{1/2}$ | h | 19.7/30.1 (13.4-30.9) | 21.3/44.0 (11.7-51.0) | 18.9/28.8 (12.5-30.7) |

a:Median(Range)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.4/4

### 2.7.6.15.2.2.3 統計学的評価

ベルイシグアトの AUC、$C_{max}$ 及び $C_{max}$/C(24)の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.15-3 に示す。

AUC では、ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときのベルイシグアトの相対的バイオアベイラビリティは、ベルイシグアトを単独投与したときと比較してそれぞれ 32%及び 27%低下した。$C_{max}$ ではその傾向がより顕著であり、それぞれ約 50%及び約 45%低下した。ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときのベルイシグアトの $C_{max}$/C(24)は、いずれもベルイシグアトを単独投与したときと比較していずれも約 30%低下した。

**表 2.7.6.15-3 ベルイシグアトの AUC、$C_{max}$ 及び $C_{max}$/C(24)の比の点推定値及び両側 90%CI (PKS)**

| Ratio | Parameter | N | CV(%) | Estimated Ratio (%) | Exploratory 90% CI (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| vericiguat (5 mg) + omeprazole (2 x 20 mg) / vericiguat (5 mg) alone | AUC | 10 | 13.85 | 67.80 | [60.78 ; 75.63] |
| | $C_{max}$ | 10 | 21.29 | 50.37 | [42.62 ; 59.52] |
| | $C_{max}$/C(24) | 10 | 15.02 | 70.47 | [62.60 ; 79.34] |
| vericiguat (5 mg) + Maalox® (10 mL) / vericiguat (5 mg) alone | AUC | 10 | 13.85 | 72.91 | [65.36 ; 81.33] |
| | $C_{max}$ | 10 | 21.29 | 54.30 | [45.95 ; 64.17] |
| | $C_{max}$/C(24) | 10 | 15.02 | 68.48 | [60.83 ; 77.09] |

Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.4/5～7

### 2.7.6.15.2.3 安全性の結果

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.15-4 及び表 2.7.6.15-5 に示す。

9／10 例（90%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/1）。

ベルイシグアトを単独投与したときでは 4／10 例（40%）、ベルイシグアトとオメプラゾールを併用投与したときでは 5／10 例（50%）、ベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときでは 6／10 例（60%）及びオメプラゾールを単独投与したときでは 1／10 例（10%）に TEAE が発現した。最も多く報告された TEAE は頭痛 8／10 例（80%）、次いで下痢及びカテーテル留置部位血腫各 2／10 例（20%）であった（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/4）。

オメプラゾールを単独投与したときに発現した 1 件の中等度の TEAE（関節包断裂）を除き、すべての TEAE は軽度であった（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/5）。すべての TEAE は試験終了までに回復していた（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/2）。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

## 表 2.7.6.15-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 15.1<br>MedDRA primary SOC<br>PT. | 器官別大分類<br>基本語 | vericiguat<br>(N=10) | vericiguat<br>+ omeprazole<br>(N=10) | vericiguat<br>+ Maalox® <br>(N=10) | omeprazole<br>(N=10) | Total [a)]<br>N=10 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 4 (40%) | 5 (50%) | 6 (60%) | 1 (10%) | 9 ( 90%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | | | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 2 (20%) | 0 | 0 | 2 (20%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 | 1 (10%) |
| GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| Catheter site pain | カテーテル留置部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (10%) | 0 | 1 (10%) |
| Catheter site haematoma | カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 2 (20%) | 0 | 2 (20%) |
| Vessel puncture site reaction | 血管穿刺部位反応 | 0 | 0 | 1 (10%) | 0 | 1 (10%) |
| INFECTIONS AND INFESTATIONS | 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 | 1 (10%) |
| 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 | 1 (10%) | 0 | 1 (10%) |
| Thermal burn | 熱傷 | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 | 1 (10%) |
| Joint capsule rupture | 関節包断裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (10%) | 1 (10%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | | |
| Headache | 頭痛 | 4 (40%) | 5 (50%) | 2 (20%) | 0 | 8 (80%) |
| RENAL AND URINARY DISORDERS | 腎および尿路障害 | | | | | |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 | 1 (10%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| Rash | 発疹 | 0 | 0 | 1 (10%) | 0 | 1 (10%) |

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

Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.15-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 15.1<br>MedDRA primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | vericiguat<br>(N=10) | vericiguat<br>+ omeprazole<br>(N=10) | vericiguat<br>+ Maalox®<br>(N=10) | Omeprazole<br>(N=10) | Total<br>(N=10) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 3 (30%) | 3 (30%) | | 0 (0%) | 6 (60%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | | | | | |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 | 1 (10%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | | |
| Headache | 頭痛 | 3 (30%) | 3 (30%) | 2 (20%) | 0 | 6 (60%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| Rash | 発疹 | 0 | 0 | 1 (10%) | 0 | 1 (10%) |

Source: 5.3.3.4.1 PH-37185/Table 14.3.1/6

臨床検査値の変化の大部分は臨床的に意味のあるものではなく、一過性で、追跡調査時には基準値範囲内に回復した。

概して、バイタルサイン及び ECG パラメータにベルイシグアトの単独投与並びにベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムの併用投与による影響はみられなかった。

## 2.7.6.15.3 結論

### 安全性

- 健康男性被験者を対象に、ベルイシグアト 5mg の単独投与並びにベルイシグアト 5mg とオメプラゾール 40mg 及びベルイシグアト 5mg と水酸化アルミニウム（酸化アルミニウム換算で 900mg）・水酸化マグネシウム 600mg の併用投与は安全で忍容性は良好であった。

### 薬物動態

- ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときの AUC の相対的バイオアベイラビリティは、ベルイシグアトを単独投与したときと比較してそれぞれ 32%及び 27%低下した。$C_{max}$ ではその傾向がより顕著であり、それぞれ約 50%及び約 45%低下した。

- ベルイシグアトとオメプラゾール及びベルイシグアトと水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを併用投与したときでは、同程度のバイオアベイラビリティの低下がみられた。これらの併用薬の投与により胃内 pH が上昇することから、この薬物相互作用はベルイシグアトの pH 依存性溶解度によるものと考えられた。

## 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）

参照項目：5.3.3.4.2 PH-37817

### 2.7.6.16.1 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 1.25mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

**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

- ベルイシグアトの薬物動態に及ぼすケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復経口投与の影響を検討するため、ベルイシグアト 1.25mg を単独で単回経口投与又はケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用したときの比較検討

副次目的

- ベルイシグアト 1.25mg を単独で単回経口投与又はケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用したときの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、2 期クロスオーバー試験であった。

本試験では以下の 2 つの投与方法を実施した。

- 投与方法 A：第 0 日にベルイシグアト 1.25mg を食後に単回経口投与した。
- 投与方法 B：第－2 日にケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回の投与を開始し、第 0 日まで（3 日間）反復投与した。ケトコナゾールは朝（8 時頃）と夕（20 時頃）の食後に投与した。第 0 日の朝、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール 200mg と共に食後に単回経口投与した。

本試験は 2 期からなり、それぞれの薬物動態プロファイル評価日を 1 日含んだ。投与方法 A では被験者を治験薬投与前日（第－1 日）の夕方から投与 72 時間後（第 3 日）まで入院させて検査・観察を行い、投与方法 B ではベルイシグアト投与前のケトコナゾール反復投与のため、被験者を 2 日間の前投与期間（第－2 日～第－1 日）からベルイシグアト投与 72 時間後（第 3 日）まで入院させて検査・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 12 日間以上の休薬期間を設けた。追跡調査は治験薬最終投与の約 1～2 週間後に行った。

試験スケジュールは 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 7-3 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.2 PH-37817/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬：**

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

**併用薬：**

ケトコナゾール錠（市販薬：Nizoral®）200mg

**用法・用量**

投与方法 A

ベルイシグアト：第 0 日の食後にベルイシグアト 1.25mg を経口投与

投与方法 B

ケトコナゾール：第－2 日から第 0 日の食後にケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回経口投与

ベルイシグアト：第 0 日の食後にベルイシグアト 1.25mg を経口投与

**投与期間**

ベルイシグアト：単回投与

ケトコナゾール：3 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/$m^2$ の健康な男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.2 PH-37817/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：AUC、$C_{max}$

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$、AUC(0-24)、AUC(0-24)$_{norm}$、$t_{max}$、$t_{1/2}$、CL/F、$V_z$/F、MRT、$A_{E,ur}$、$CL_R$；血漿中ケトコナゾールの AUC(0-12)、$C_{max}$ 及び $t_{max}$

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、血圧、心拍数、心電図（ECG）及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

16 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、両方の投与方法で評価可能な薬物動態データを持つすべての被験者

薬物動態の解析

ベルイシグアトを単独投与又はケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復投与と併用したときのベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ の対数変換値を用いて、投与順序、被験者（順序）、期及び投与方法を因子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）を逆対数変換することにより AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）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。確証的な統計解析は目的としていなかった。

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追跡調査終了時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。

## 2.7.6.16.2 成績

### 2.7.6.16.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.16.2.1.1 被験者の内訳

31 例を試験に組入れ、このうち 16 例に治験薬を無作為に割付けたが、1 例は治験薬初回投与前に同意を撤回した。治験薬の投与を受けた 15 例のうち 14 例が計画通り試験を完了した。1 例は治験薬投与前からの有害事象のため投与方法 A（ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の完了後に試験を中止した（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.1/1、Listing 16.2.1.2/1）。

#### 2.7.6.16.2.1.2 解析対象集団

治験薬を無作為に割付けた 16 例のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 15 例を SAF とした。このうち、投与方法 B で治験薬の投与（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与）を受けなかった 1 例を PKS から除外し、試験を完了した 14 例を PKS とした（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.1/2）。

#### 2.7.6.16.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1 人口統計学的特性（SAF）

| | A-B<br>N=7 (100%) | B-A<br>N=8 (100%) | Total<br>N=15 (100%) |
|---|---|---|---|
| Sex | | | |
| M | 7 (100.0%) | 8 (100.0%) | 15 (100.0%) |
| Race | | | |
| WHITE | 7 (100.0%) | 8 (100.0%) | 15 (100.0%) |
| Age [Years] | | | |
| N | 7 | 8 | 15 |
| Mean | 37.0 | 35.3 | 36.1 |
| SD | 6.1 | 5.7 | 5.7 |
| Median | 37.0 | 33.5 | 34.0 |
| Range | 28 - 44 | 29 - 44 | 28 - 44 |
| Weight [kg] | | | |
| N | 7 | 8 | 15 |
| Mean | 83.3 | 77.5 | 80.2 |
| SD | 8.8 | 9.8 | 9.5 |
| Median | 85.2 | 75.7 | 79.0 |
| Range | 72 - 93 | 65 - 89 | 65 - 93 |
| Height [cm] | | | |
| N | 7 | 8 | 15 |
| Mean | 180.6 | 179.8 | 180.2 |
| SD | 6.5 | 5.9 | 6.0 |
| Median | 182.0 | 181.0 | 182.0 |
| Range | 172 - 190 | 171 - 189 | 171 - 190 |
| BMI [kg/m$^2$] | | | |
| N | 7 | 8 | 15 |
| Mean | 25.56 | 23.95 | 24.70 |
| SD | 2.40 | 2.67 | 2.59 |
| Median | 25.50 | 23.94 | 24.94 |
| Range | 21.6 - 28.8 | 20.1 - 27.9 | 20.1 - 28.8 |
| Smoking History | | | |
| NEVER | 5 (71.4%) | 6 (75.0%) | 11 (73.3%) |
| FORMER | 1 (14.3%) | 0 | 1 (6.7%) |
| CURRENT | 1 (14.3%) | 2 (25.0%) | 3 (20.0%) |
| Alcohol Use | | | |
| ABSTINENT | 3 (42.9%) | 0 | 3 (20.0%) |
| LIGHT | 4 (57.1%) | 8 (100.0%) | 12 (80.0%) |

A= Vericiguat, B= Ketoconazole + Vericiguat; Weight, Height and BMI are taken from Screening
Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.1/11

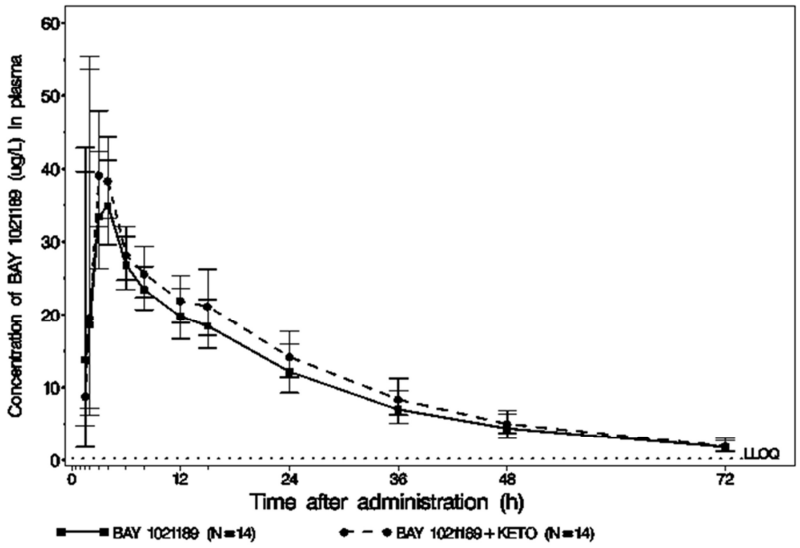
## 2.7.6.16.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.16.2.2.1 血漿中濃度

**ベルイシグアト**

ベルイシグアト 1.25mg を食後に単独で単回経口投与及びケトコナゾール 200mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.16-1 に示す。

両投与方法でベルイシグアト 1.25mg を単回投与したときのベルイシグアトの吸収は同程度であった。血漿中ベルイシグアト濃度の平均推移図（図 2.7.6.16-1）上のピークは、ベルイシグアト 1.25mg 単独投与では投与 4 時間後の 34.9μg/L で、ケトコナゾール 200mg の反復投与との併用したときでは投与 3 時間後の 39.2μg/L であった（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.4/1）。ベルイシグアトの消失は両投与方法で同程度であった。



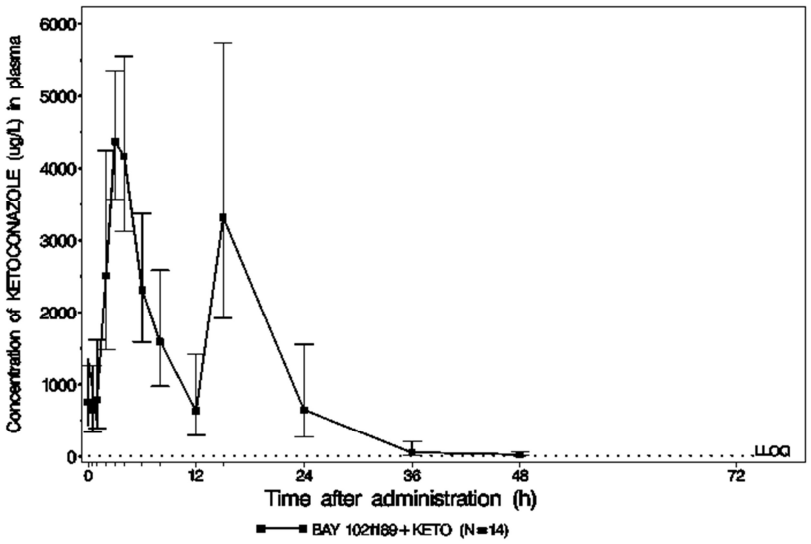

BAY 1021189=Vericiguat, KETO=Ketoconazole
Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L
Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Figure 14.4/1

**図 2.7.6.16-1 ベルイシグアト 1.25mg を食後に単独で単回経口投与及びケトコナゾール 200mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD、線形目盛）（PKS）**

**ケトコナゾール**

食後にケトコナゾール 200mg をベルイシグアト 1.25mg の単回経口投与と併用したときの血漿中ケトコナゾール濃度推移を図 2.7.6.16-2 に示す。

血漿中ケトコナゾール濃度（幾何平均値）はベルイシグアト併用投与前（759μg/L、幾何 CV%：63.7%）及び併用投与 24 時間後（648μg/L、幾何 CV%：107%）で同程度であった。ベルイシグアト併用投与前の朝の投与 3 時間後に $C_{max}$（幾何平均値）に達した（4,370μg/L）。ベルイシグアトと併用投与していない、夕方のケトコナゾール投与 3 時間後の濃度（幾何平均値）はわずかに低かった（3,320μg/L）（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.4/2）。




BAY 1021189=Vericiguat, KETO=Ketoconazole
LLOQ=5.00μg/L
Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Figure 14.4/2

**図 2.7.6.16-2 食後にケトコナゾール 200mg をベルイシグアト 1.25mg の単回経口投与と併用したときの血漿中ケトコナゾール濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD、線形目盛）（PKS）**

### 2.7.6.16.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト 1.25mg を食後に単独で単回経口投与及びケトコナゾール 200mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-2 に示す。

ベルイシグアトの曝露量〔AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）〕は、ベルイシグアト 1.25mg を単独投与したとき（それぞれ 774μg·h/L 及び 37.2μg/L）と比較して、ケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したとき（それぞれ 868μg·h/L 及び 41.2μg/L）の方がわずかに高かった。

ベルイシグアト 1.25mg を単独投与及びケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときのベルイシグアトの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、同程度であった（それぞれ 17.4 時間及び 16.6 時間）。いずれの投与方法でも、$t_{max}$（中央値）は約 3 時間であった。

ベルイシグアトを単独投与したときの CL/F 及び $V_z$/F（幾何平均値）は、ケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときと比較してわずかに高かった。いずれの投与方法でも、MRT（幾何平均値）は同程度であった。

ベルイシグアトの排泄率は、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したとき（投与量の 6.24%）の方がベルイシグアトを単独投与したとき（投与量の 4.87%）と比較してわずかに高かったが、ベルイシグアトの $CL_R$ は大きな差はなかった。排泄は主に投与後 48 時間以内に行われ、投与後 48～72 時間の最終採取期間での排泄量は減少した。

ベルイシグアト単独投与したときと比較して、ケトコナゾールと併用投与したときのベルイシグアトの $C_{max}$ は上昇したが $t_{1/2}$ は同程度であったことから、ケトコナゾールが主に阻害するのは腸の排出輸送タンパクの P-糖タンパク（P-gp）であることが示唆された。

また、ベルイシグアトがチトクローム P450（CYP）により代謝を受ける場合、当該代謝酵素活性がケトコナゾールに阻害されると、併用後のベルイシグアト $t_{1/2}$ の大幅な延長につながると考えられるが、両投与方法での $t_{1/2}$ に大きな差はみられなかったことから、CYP 酵素がベルイシグアトの代謝に与える影響はわずかであることが裏付けられた。

**表 2.7.6.16-2 ベルイシグアト 1.25mg を食後に単独で単回経口投与及びケトコナゾール 200mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N＝14）**

| | | vericiguat alone | | vericiguat + ketoconazole | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Unit | Geom. mean (CV%) | Min-Max | Geom. mean (CV%) | Min-Max |
| AUC | (µg· h/L) | 774 (21.6) | 532-1140 | 868 (19.7) | 626-1210 |
| AUC(0-24) | (µg· h/L) | 475 (15.9) | 357-669 | 528 (13.2) | 427-712 |
| $AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ | (kg· h/L) | 47.0 (25.9) | 27.9-70.3 | 52.9 (23.0) | 32.8-72.8 |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | (kg· h/L) | 30.6 (20.2) | 19.5-40.2 | 34.1 (17.3) | 23.0-43.1 |
| $C_{max}$ | (µg/L) | 37.2 (18.4) | 26.7-52.1 | 41.2 (17.7) | 32.2-68.1 |
| $C_{max, norm}$ | (kg/L) | 2.40 (21.1) | 1.46-2.95 | 2.66 (16.3) | 1.74-3.53 |
| $t_{1/2}$ | (h) | 17.4 (9.18) | 14.4-20.8 | 16.6 (14.4) | 12.6-21.5 |
| $t_{max}$[a] | (h) | 2.99 | 0.983-4.00 | 3.00 | 2.00-4.00 |
| CL/F | (L/h) | 1.62 (21.6) | 1.10-2.35 | 1.44 (19.7) | 1.04-2.00 |
| MRT | (h) | 25.5 (12.9) | 19.2-32.1 | 25.4 (14.2) | 20.3-33.8 |
| $V_z/F$ | (L) | 40.5 (17.1) | 26.0-53.1 | 34.5 (12.3) | 26.8-40.9 |
| $CL_R$ | (L/h) | 0.0836 (45.0) | 0.0232-0.142 | 0.0952 (37.8) | 0.0535-0.165 |
| $\%A_{E,ur}$ | % | 4.87 (41.6) | 1.76 - 8.30 | 6.24 (32.1) | 3.27-9.77 |

a: for $t_{max}$ median and range are given

Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.4/3, 14.4/8, 14.4/10

### 2.7.6.16.2.2.3 統計学的評価

ANOVA モデルの結果から得られた AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の点推定値及び両側 90％CI を表 2.7.6.16-3 に示す。

AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の両側 90％CI は、いずれの投与方法でも生物学的同等性の判断基準 0.8～1.25 の範囲内であり、生物学的に同等であることが示された。すなわち、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復投与と併用しても、ベルイシグアトの曝露量に臨床的に意味のある影響はないことが示された。

**表 2.7.6.16-3 AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝14）**

| Parameter | Geometric CV (%) | Geometric LSmean for ratio (vericiguat + ketoconazole) / vericiguat alone | 90% CI for the ratio |
|---|---|---|---|
| AUC | 9.33 | 1.126 | 1.057-1.200 |
| $C_{max}$ | 11.64 | 1.109 | 1.024-1.200 |

Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.4/12, 14.4/13

### 2.7.6.16.2.3 安全性の結果

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.16-4 及び表 2.7.6.16-5 に示す。

10／15 例（66.7%）に TEAE が発現した（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/1）。投与群別では、ベルイシグアト 1.25mg を単独投与したときに 7／15 例（46.7%）、ケトコナゾール 200mg を単独投与したときに 2／14 例（14.3%）、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときに 6／14 例（42.9%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は全体で 7／15 例（46.7%）に発現した。投与群別ではベルイシグアト 1.25mg を単独投与したときに 5／15 例（33.3%）、ケトコナゾール 200mg を単独投与したときに 1／14 例（7.1%）、ベルイシグアト 1.25mg をケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときに 4／14 例（28.6%）に発現した。

最も多くみられた TEAE の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」〔6／15 例（40.0%）〕であり、次に多くみられた TEAE の SOC は頭痛及び浮動性めまい「神経系障害」〔5／15 例（33.3%）〕であった（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/4）。

すべての TEAE の重症度は軽度で、試験終了までに回復又は消失した（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/1、14.3.1/2）。

1／15 例（6.7%）は、治験薬投与前から発現していた有害事象（多発性心室性期外収縮）のため、投与方法 A（ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）完了後に試験を中止した（5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/3）。

死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

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みられなかった。ベルイシグアト 1.25mg を単独で単回投与及びケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときの経時的変化は同程度であった。

## 表 2.7.6.16-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 16.1<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat<br>N=15 (100%) | Ketoconazole<br>N=14 (100%) | Vericiguat + ketoconazole<br>N=14 (100%) | Total<br>N=15 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 7 (46.7%) | 2 (14.3%) | 6 (42.9%) | 10 ( 66.7%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Photophobia | 羞明 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 (14.3%) | 2 (13.3%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 2 (14.3%) | 2 (13.3%) |
| Retching | レッチング | 0 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (33.3%) | 1 (7.1%) | 2 (14.3%) | 6 (40.0%) |
| Application site erythema | 適用部位紅斑 | 2 (13.3%) | 0 | 2 (14.3%) | 3 (20.0%) |
| Asthenia | 無力症 | 1 (6.7%) | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Catheter site erythema | カテーテル留置部位紅斑 | 1 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (6.7%) |
| Fatigue | 疲労 | 2 (13.3%) | 0 | 0 | 2 (13.3%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Ear infection | 耳感染 | 0 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Limb discomfort | 四肢不快感 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (13.3%) | 1 (7.1%) | 2 (14.3%) | 5 (33.3%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 2 (13.3%) |
| Headache | 頭痛 | 2 (13.3%) | 1 (7.1%) | 2 (14.3%) | 5 (33.3%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (6.7%) |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 1 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (6.7%) |

Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/4

## 表 2.7.6.16-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 16.1<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat<br>N=15 (100%) | Ketoconazole<br>N=14 (100%) | Vericiguat + ketoconazole<br>N=14 (100%) | Total<br>N=15 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 5 (33.3%) | 2 (14.3%) | 4 (28.6%) | 8 (53.3%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Photophobia | 羞明 | 0 | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 (14.3%) | 2 (13.3%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 2 (14.3%) | 2 (13.3%) |
| Retching | レッチング | 0 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (13.3%) | 1 (7.1%) | 0 | 2 (13.3%) |
| Asthenia | 無力症 | 1 (6.7%) | 1 (7.1%) | 0 | 1 (6.7%) |
| Fatigue | 疲労 | 2 (13.3%) | 0 | 0 | 2 (13.3%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Limb discomfort | 四肢不快感 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 1 (6.7%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (13.3%) | 1 (7.1%) | 2 (14.3%) | 5 ( 33.3%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (6.7%) | 0 | 1 (7.1%) | 2 (13.3%) |
| Headache | 頭痛 | 2 (13.3%) | 1 (7.1%) | 2 (14.3%) | 5 ( 33.3%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (6.7%) |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 1 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (6.7%) |

Source: 5.3.3.4.2 PH-37817/Table 14.3.1/6

## 2.7.6.16.3 結論

- ベルイシグアト 1.25mg を単独で単回投与したときと比較して、ケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復投与と併用してベルイシグアト 1.25mg を単回投与したときでは、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、ケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときのベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ は 12.6%及び 10.9%高かったが、AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 1.25mg とケトコナゾール 200mg の併用投与／ベルイシグアト 1.25mg の単独投与）の 90%CI は生物学的同等性の判断基準 0.8～1.25 の範囲内であり、生物学的に同等であることが示された。

- ベルイシグアトの他の薬物動態パラメータは、ベルイシグアト 1.25mg を単独投与したとき及びケトコナゾール 200mg の反復投与と併用したときで同程度であった。

- 本試験では複数の CYP 分子種及びトランスポーターの強い阻害薬であるケトコナゾールの併用がベルイシグアトの薬物動態に及ぼす影響はわずかであることが示された。

- ベルイシグアト 1.25mg を単独で単回投与及びケトコナゾール 200mg の 1 日 2 回反復投与との併用は安全で忍容性は良好であった。ケトコナゾールの併用投与はベルイシグアトの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

## 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）

参照項目：5.3.3.4.3 PH-38592

### 2.7.6.17.1 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 15mg を単独で単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を非無作為化、非盲検、非対照で検討後（パイロットパート）、ベルイシグアト 15mg との併用がアスピリンの出血時間及び血小板凝集能に及ぼす影響をベルイシグアト 15mg 単独投与、アスピリン単独反復投与と比較した、単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー（メインパート）、薬力学的相互作用試験

**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：**

パイロットパート

主要目的

- ベルイシグアト 15mg 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

- ベルイシグアト 15mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態の検討

メインパート

主要目的

ベルイシグアト 10 又は 15mg とアスピリンを併用投与したときの出血時間及び血小板凝集能（薬力学）への影響の検討

その他の目的

以下に対するアスピリンの影響の検討

- ベルイシグアトの薬物動態
- ベルイシグアト 10 又は 15mg を単回投与したときの安全性及び忍容性
- その他の薬力学〔血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）、血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質（VASP）、心拍数及び血圧〕

**試験方法：**

パイロットパート

本試験のパイロットパートは、健康男性被験者 12 例を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、非対照デザインで実施した。各被験者にベルイシグアト 15mg を空腹時に単回経口投与した。

パイロットパートはスクリーニング検査、治験薬投与、追跡調査から構成された。治験薬投与前々日の夕方に入院し、第 1 日に 10 時間以上絶食後、約 240mL の水と共に治験薬を投与し、投与 4 時間後まで飲食（投与 2 時間後の 200mL の飲水は除く）を行わないこととした。被験者の健康状態に問題がないことを確認した後、第 3 日の朝に被験者を退院させた。被験者は追跡調査のため治験薬投与 1～2 週間後に治験実施医療機関に来院した。

メインパート

本試験のメインパートは、単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 期 3 投与順によるクロスオーバーデザインで実施した。健康男性被験者 15 例を 3 つの投与順（A-C-B、B-A-C 又は C-B-A）のうちの 1 つに無作為に割付けた。

各投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A：第 1 日にベルイシグアト 15mg を単回経口投与
- 投与方法 B：第－1 日及び第 1 日にアスピリン 500mg を単回経口投与
- 投与方法 C：第－1 日にアスピリン 500mg を単回経口投与し、第 1 日にベルイシグアト 15mg とアスピリン 500mg を併用投与

パイロットパートにおいてベルイシグアト 15mg の忍容性が良好でなかった場合、メインパートではベルイシグアトの投与量を 10mg に減量できることとした。

各投与の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

メインパートはスクリーニング検査、治験薬投与（3 期）、追跡調査から構成された。被験者は投与方法 A、B、C それぞれの治験薬投与の前々日の夕方に入院した。健康状態に問題がないことを確認し、第 3 日の朝に被験者を退院させた。被験者は追跡調査のため治験薬最終投与 1～2 週間後に治験実施医療機関に来院した。第－1 日（投与方法 B 及び C：アスピリン）及び第 1 日（投与方法 A：ベルイシグアト、投与方法 B：アスピリン、投与方法 C：ベルイシグアト及びアスピリン）には、10 時間以上絶食後、治験薬を約 240mL の水と共に投与し、投与 4 時間後まで飲食（投与 2 時間後の 200mL の飲水は除く）を行わないこととした。

試験スケジュールは 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 7-6～12 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.3 PH-38592/9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ベルイシグアト即放錠 5mg

**用法・用量**

パイロットパート

ベルイシグアト 15mg を空腹時に経口投与

メインパート

ベルイシグアト 15mg を空腹時に経口投与

**投与期間**

パイロットパート及びメインパート

単回投与

**併用薬**：

アスピリン錠 500mg

**用法・用量**

メインパート

アスピリン 500mg を空腹時に経口投与

**投与期間**

メインパート

2 日間

**選択・除外基準**：

年齢が 18～45 歳で体格指数（BMI）が 18～30kg/$m^2$ の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.3 PH-38592/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

パイロット及びメインパート

ベルイシグアトについて、血漿中濃度推移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：$t_{max}$、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F、$C_{max,norm}$、$C_{max}/D$、$AUC_{norm}$、AUC/D、$AUC(0-t_{last})$、$AUC(0-t_{last})_{norm}$、$AUC(0-24)$、$AUC(0-24)_{norm}$、$f_u$（メインパートのみ）

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

**薬力学の評価項目**：

メインパート

出血時間及び血小板凝集能（比濁法）

**安全性の評価項目**：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

27 例（パイロットパート 12 例、メインパート 15 例）

設定根拠

パイロットパート

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、12 例のうち 9 例が評価可能であれば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。

メインパート

被験者数は、出血時間が正規分布に従うと仮定して算出した。過去の試験で得られた個体内標準偏差（SD）の値は 1.55 分であった。出血時間の対応のある二値の差の真の値が 2.0 分であるとしたとき、この変動を仮定した 12 例では、検出力 82%で統計学的（正規分布データの平均値の差の対応のある t 検定、両側、$\alpha=0.05$）に出血時間の差が検出可能であった。少なくとも 12 例の出血時間及び血小板凝集能の評価が可能であれば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。

被験者の試験中止の可能性を考慮して、15 例の被験者を組入れることとした。

**解析方法**：

解析対象集団

パイロットパート

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が投与されたすべての被験者

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

メインパート

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）：薬物動態の評価に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、投与方法 A 又は C において評価可能な薬物動態データを持つすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：出血時間、血小板凝集能、トロンボキサン B2（TXB2）、血漿中 cGMP 及び VASP の評価可能なデータを持つすべての被験者

薬物動態の解析

メインパートの AUC、$C_{max}$ 及び $f_u$ の対数変換値を用いて、順序、被験者（順序）、期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）を実施した。得られた ANOVA の結果を逆対数変換することで、薬物動

態パラメータの投与方法間の比（アスピリンと併用投与／単独投与）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕並びに両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間を探索的に算出した。

薬力学の解析

メインパートで、投与 3 時間後に測定した出血時間及び血小板凝集能について主要統計解析を行った。ベースラインで調整した出血時間及び血小板凝集能について投与方法、順序及び期を固定効果、被験者（順序）をランダム効果、各投与期の投与直前に測定したベースライン値を共変量とし共分散分析（ANCOVA）を実施した。投与方法の効果は有意水準を 0.05 として評価した。投与方法間で統計学的に有意な差がみられた場合は、3 つの投与方法の対比較を実施し、ベースライン値で調整した最小二乗平均値の差とその両側 95%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.17.1 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。

## 2.7.6.17.2 成績

### 2.7.6.17.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.17.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 39 例を本試験に組入れた。スクリーニング検査で適格と判断された 26 例のうち 11 例をパイロットパートに、15 例をメインパートのいずれかの投与順に無作為に割付けた。

パイロットパートでは、11 例全例が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（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/6、14.1/10）。

メインパートでは、最初の治験薬投与前の検査で QRS 間隔延長が認められた 1 例を除く 14 例に治験薬の投与を行った。治験薬の投与を受けた 14 例のうち、2 例で試験を中止した（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/17）。中止理由はそれぞれ重篤な有害事象（虫垂炎）及び併用禁止薬の服用であった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/21、14.1/25）。

#### 2.7.6.17.2.1.2 解析対象集団

パイロットパートでは、11 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/5）。

メインパートでは、治験薬の投与を受けた 14 例を SAF、13 例を PDS とした。2 例の中止例はベルイシグアトを含む投与を完了し、少なくとも 1 つの評価可能な薬物動態データを有していたことから両例とも PKS とし、14 例を PKS とした。

治験実施計画書からの重大な逸脱（併用禁止薬の使用）が 1 例に認められた。本被験者は治験責任（分担）医師に相談なく、第 2 期の投与方法 A（ベルイシグアト 15mg の単独投与）の 5 日前に頭痛のためアスピリンを服用した。第 2 期開始前に当該被験者より併用禁止薬の使用の報告がなかったことから、第 2 期の治験薬投与後に試験を中止した。本被験者は、薬力学の解析とベルイシグアトの薬物動態へのアスピリン併用の影響についての ANOVA から除外した。しかし、ベルイシグアト投与 5 日前のアスピリンの単回投与はベルイシグアトの薬物動態への影響はないと

考えられたため、本被験者を投与方法 A（ベルイシグアト 15mg）の薬物動態パラメータの記述統計には含めた。

### 2.7.6.17.2.1.3 人口統計学的特性

パイロットパートの人口統計学的特性を表 2.7.6.17-1 に、メインパートの人口統計学的特性を表 2.7.6.17-2 に示す。

表 2.7.6.17-1 人口統計学的特性（パイロットパート、SAF 及び PKS）

| | | | Total (N=11) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | Arithmetic mean | 35.1 |
| | | Range | 23 - 44 |
| Race | White | N | 11 |
| Sex | Male | N | 11 |
| Weight (kg) | | Arithmetic mean | 88.0 |
| | | SD | 12.7 |
| Height (cm) | | Arithmetic mean | 183.5 |
| | | SD | 7.6 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Arithmetic mean | 26.1 |
| | | SD | 2.9 |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/11

表 2.7.6.17-2 人口統計学的特性（メインパート、SAF 及び PKS）

| | | | A-C-B (N=4) | C-B-A (N=5) | B-A-C (N=5) | Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | Arithmetic mean | 33.3 | 31.8 | 36.0 | 33.7 |
| | | Range | 24 - 42 | 22 - 45 | 24 - 45 | 22 - 45 |
| Race | White | N | 4 | 5 | 5 | 14 |
| Sex | Male | N | 4 | 5 | 5 | 14 |
| Weight (kg) | | Arithmetic mean | 76.8 | 80.4 | 78.8 | 78.8 |
| | | SD | 12.4 | 7.5 | 6.1 | 8.2 |
| Height (cm) | | Arithmetic mean | 177.0 | 177.6 | 177.8 | 177.5 |
| | | SD | 9.4 | 7.4 | 4.6 | 6.6 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Arithmetic mean | 24.4 | 25.6 | 25.0 | 25.0 |
| | | SD | 2.3 | 2.6 | 2.2 | 2.2 |

A: 15 mg Vericiguat, B: Aspirin, C: 15 mg Vericiguat + Aspirin

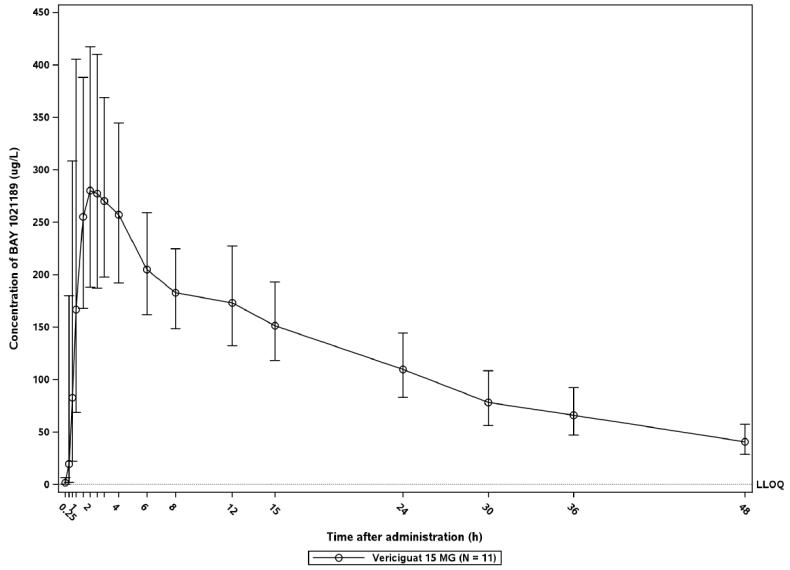
Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.1/26

### 2.7.6.17.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.17.2.2.1 血漿中濃度

**パイロットパート**

ベルイシグアト 15mg 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 2.7.6.17-1 に示す。

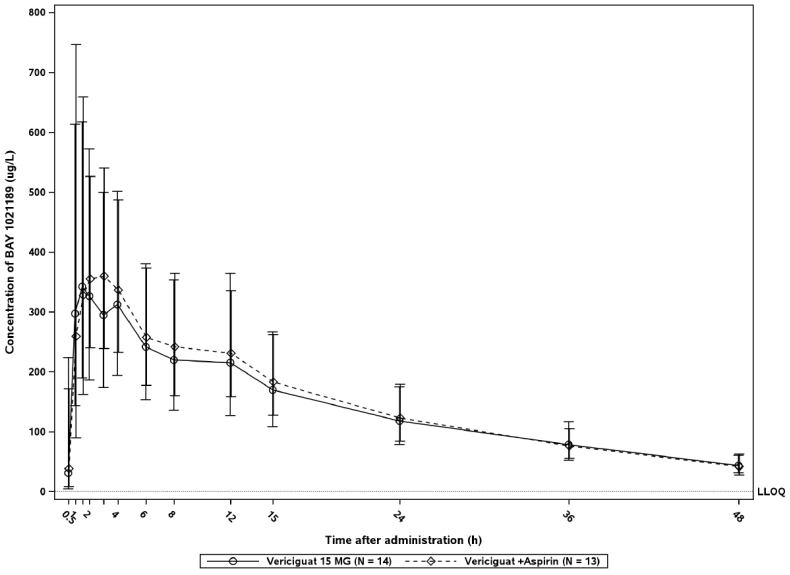



BAY 1021189: Vericiguat
Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200 µg/L
Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Figure 14.4/1

**図 2.7.6.17-1 ベルイシグアト 15mg 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）（パイロットパート、PKS）**

## メインパート

ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.17-2 に示す。




BAY 1021189: Vericiguat
LLOQ=0.200 µg/L
Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Figure 14.4/4

**図 2.7.6.17-2 ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（メインパート、PKS）**

### 2.7.6.17.2.2.2 薬物動態パラメータ

#### パイロットパート

ベルイシグアト 15mg 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を表 2.7.6.17-3 に示す。

パイロットパートでの AUC の個体間変動は中等度（幾何 CV%は 24.7%）であった。AUC（幾何平均値）は 6,970μg·h/L、$C_{max}$（幾何平均値）は 340μg/L であった。パイロットパートでベルイシグアト 15mg を投与したときの忍容性が良好であったため、本試験のメインパートでベルイシグアト 15mg を投与することとした。

**表 2.7.6.17-3 ベルイシグアト 15mg 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）〕（パイロットパート、PKS）**

| Parameter | Unit | 15 mg Vericiguat (N=11) |
|---|---|---|
| AUC | μg·h/L | 6970/24.7 (4520-9440) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 5730/25.0 (4120-8200) |
| AUC(0-24) | μg·h/L | 4100/24.4 (2830-5730) |
| AUC/D | h/L | 0.464/24.7 (0.301-0.630) |
| AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ | kg·h/L | 33.3/27.0 (23.5-47.4) |
| AUC(0-24)$_{norm}$ | kg·h/L | 23.8/25.9 (15.3-32.1) |
| AUC$_{norm}$ | kg·h/L | 40.5/27.5 (27.1-65.3) |
| $C_{max}$ | μg/L | 340/36.0 (193-578) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0226/36.0 (0.0129-0.0385) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 1.97/33.8 (1.04-3.01) |
| $t_{max}$[a] | h | 1.48 (0.500-2.98) |
| $t_{1/2}$ | h | 18.9/31.5 (14.0-32.4) |
| CL/F | L/h | 2.15/24.7 (1.59-3.32) |
| $V_Z$/F | L | 58.6/37.7 (34.9-112) |

a: Median(Range)

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.4/4

#### メインパート

ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-4 に示す。

パイロットパートと同様に、メインパートでの AUC の個体間変動は中等度（幾何 CV%は 33.6%～33.7%）であった。ベルイシグアトの AUC の幾何平均値（幾何 CV%）は、ベルイシグアト単独投与では 8,120μg·h/L（33.7%）、アスピリンとの併用投与で 8,130μg·h/L（33.6%）と同程度であった。$C_{max}$（幾何平均値）も、ベルイシグアト単独投与で 402μg/L、アスピリンとの併用投与で 414μg/L で同程度であった。

ベルイシグアトの $f_u$ は、ベルイシグアト単独投与で 1.76%、アスピリンとの併用投与で 2.15%と単独投与時が低かった。いずれの投与においても、$f_u$ の個体間変動は中等度（幾何 CV%はベルイシグアト単独投与で 20.5%、アスピリンとの併用投与で 14.3%）であった。

表 2.7.6.17-4 ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用投与したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（メインパート、PKS）

| Parameter | Unit | 15 mg Vericiguat (N=14) | 15 mg Vericiguat + 1000 mg Aspirin (N=13) |
|---|---|---|---|
| AUC | μg· h/L | 8120/33.7 (4100-12900) | 8130/33.6 (4420-13300) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg· h/L | 6780/42.1 (2890-11300) | 7080/35.4 (3560-11600) |
| AUC(0-24) | μg· h/L | 4860/46.7 (1940-8000) | 5200/37.3 (2390-8340) |
| AUC/D | h/L | 0.541/33.7 (0.273-0.861) | 0.542/33.6 (0.295-0.888) |
| AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ | kg· h/L | 35.4/45.8 (14.7-69.8) | 37.2/37.3 (20.4-63.1) |
| AUC(0-24)$_{norm}$ | kg· h/L | 25.4/49.9 (9.56-48.8) | 27.3/38.7 (13.7-47.2) |
| AUC$_{norm}$ | kg· h/L | 42.4/38.0 (20.8-80.1) | 42.7/36.0 (25.3-72.3) |
| $C_{max}$ | μg/L | 402/53.8 (142-710) | 414/42.8 (161-700) |
| $C_{max}$/D | 1/L | 0.0268/53.8 (0.00947-0.0473) | 0.0276/42.8 (0.0107-0.0467) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 2.10/57.0 (0.691-4.24) | 2.17/42.8 (0.923-3.63) |
| $t_{max}$[a] | h | 1.23 (0.933-4.00) | 1.48 (0.967-4.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 17.7/30.8 (11.1-35.2) | 15.8/20.0 (12.3-25.7) |
| CL/F | L/h | 1.85/33.7 (1.16-3.66) | 1.84/33.6 (1.13-3.39) |
| $f_u$ | % | 1.76/20.5 (1.27-2.59) | 2.15/14.3 (1.74-2.80) |
| $V_Z$/F | L | 47.2/59.1 (25.6-149) | 42.0/41.8 (25.4-96.2) |

a: Median(Range)

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.4/9, 14.4/10

### 2.7.6.17.2.2.3 統計学的評価

ベルイシグアト 15mg を空腹時に単独投与又はアスピリンと併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.17-5 に示す。

ベルイシグアトとアスピリンの併用投与前に試験を中止した 1 例は、薬物動態パラメータの比が算出できないため解析から除外し、13 例を ANOVA に含めた。

AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアト 15mg とアスピリンの併用投与／ベルイシグアト 15mg 単独投与）の点推定値は、それぞれ 94.9%及び 93.3%であった。いずれの 90%CI も 80%～125%の範囲内であったことから、ベルイシグアトを単独投与したときとアスピリンと併用投与したときのバイオアベイラビリティに差はないことが示された。

ANOVA の結果から、$f_u$ はアスピリンと併用投与したとき約 20%の増加が示唆された。

表 2.7.6.17-5 ベルイシグアト 15mg を単独投与又はアスピリンと併用投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータの比の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（メインパート、PKS）

| Ratio | Parameter | Unit | N | CV (%) | Estimated Ratio (%) | 90% CI (%) | 95% prediction interval (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 mg Vericiguat + Aspirin / Vericiguat | AUC | μg·h/L | 13 | 16.0 | 94.92 | [84.73 ; 106.33] | [56.47 ; 159.55] |
| | $C_{max}$ | μg/L | 13 | 19.8 | 93.25 | [81.07 ; 107.26] | [49.15 ; 176.91] |
| | $f_u$ | % | 13 | 9.89 | 120.42 | [112.22 ; 129.22] | [87.21 ; 166.28] |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.4/11～13

### 2.7.6.17.2.3 薬力学の結果

出血時間の ANCOVA の結果を表 2.7.6.17-6 に示す。出血時間は、アスピリンを含む投与〔投与方法 B（アスピリン単独投与）及び投与方法 C（ベルイシグアトとアスピリン併用投与）〕で増加した。ベースラインからの変化量（平均値±SD）は投与方法 B（アスピリン単独投与）で最高 245±149 秒（平均値）増加、投与方法 C（アスピリンとベルイシグアトの併用投与）で最高 189±314 秒（平均値）増加し、予測されたアスピリンの影響を認めたが、投与方法 A（ベルイシグアト 15mg 単独投与）ではいずれの測定時点も変化は認められなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/1）。

ANCOVA 結果より、アスピリン単独投与と、ベルイシグアト 15mg とアスピリン併用投与の間で出血時間に差は認められなかった。

**表 2.7.6.17-6 出血時間（秒）の ANCOVA 結果（メインパート、PDS、N＝13）**

| | Estimated difference | 95%-Confidence Limits Lower | Upper |
|---|---|---|---|
| (Vericiguat+Aspirin) – Vericiguat alone | 172.10 | 90.79 | 253.40 |
| (Vericiguat+Aspirin) – Aspirin alone | 2.70 | -90.39 | 95.78 |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/2

様々な血小板凝集能測定方法においても同様の結果が得られた。

アラキドン酸刺激による比濁法では、アスピリンを含む投与はいずれも血小板凝集能が速やかに低下し LLOQ を下回った（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/3）。コラーゲンを用いた比濁法では、アスピリンを含む投与の血小板凝集能の低下は同程度で、ベースラインからの変化量（算術平均値±SD）はアスピリン単独投与が－44.8±14.2%及びベルイシグアト 15mg とアスピリンの併用投与が－45.6±17.4%であった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/4）。アラキドン酸及びコラーゲンを用いたインピーダンス法による血小板凝集能の結果は、比濁法の結果と一致した（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/5、14.2/6）。

血小板凝集能の ANCOVA の結果を表 2.7.6.17-7 に示す。非常に多くの測定値が LLOQ を下回ったため、アラキドン酸刺激による比濁法については ANCOVA を実施しなかったが、他の 3 つの測定法による血小板凝集能ではアスピリン単独投与とベルイシグアト 15mg とアスピリン併用投与の間には ANCOVA において差は認められなかった。

**表 2.7.6.17-7 血小板凝集能の ANCOVA 結果（メインパート、PDS、N＝13）**

| | | Estimated difference | 95%-Confidence Limits Lower | Upper |
|---|---|---|---|---|
| TURBIDIMETRY, Collagen induced (%) | (Vericiguat+Aspirin) – Vericiguat alone | -47.37 | -57.33 | -37.41 |
| | (Vericiguat+Aspirin) – Aspirin alone | 2.43 | -7.03 | 11.89 |
| IMPEDANCE AGGREGOMETRY, Arachidonic acid induced (Unit) | (Vericiguat+Aspirin) – Vericiguat alone | -676.73 | -758.17 | -595.30 |
| | (Vericiguat+Aspirin) – Aspirin alone | 10.63 | -72.65 | 93.91 |
| IMPEDANCE AGGREGOMETRY, Collagen induced (Unit) | (Vericiguat+Aspirin) – Vericiguat alone | -253.10 | -325.00 | -181.20 |
| | (Vericiguat+Aspirin) – Aspirin alone | 9.24 | -63.49 | 81.96 |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/7～14.2/9

ベルイシグアト単独投与では TXB2 値に臨床的に意味のある変化はみられなかったが、アスピリンを含む投与ではいずれも TXB2 がほぼ完全に抑制された（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/10）。

いずれの投与方法でも cGMP 及び VASP に臨床的に意味のある変化や異常値はみられず、これらのバイオマーカーにアスピリン併用投与による追加的な影響は認められなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.2/11、14.2/12）。

### 2.7.6.17.2.4 安全性の結果

#### パイロットパート

パイロットパートでの TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.17-8 に示す。

5／11 例（45.5%）に 1 件以上の TEAE が発現した。すべての TEAE は治験薬と関連があると判断された。すべての TEAE は軽度で、パイロットパート終了までに消失した。死亡又は重篤な TEAE は認めなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/2、14.3.1/3）。

**表 2.7.6.17-8 TEAE の発現例数及び発現割合（パイロットパート、SAF）**

| MedDRA primary SOC<br>PT<br>MedDRA Ver. 17.1 | 器官別大分類<br>基本語 | 15 mg<br>Vericiguat<br>(N=11) |
|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 5 (45%) |
| CARDIAC DISORDERS | 心臓障害 | |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 1 (9%) |
| EYE DISORDERS | 眼障害 | |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 2 (18%) |
| INVESTIGATIONS | 臨床検査 | |
| Lipase increased | リパーゼ増加 | 1 (9%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | |
| Headache | 頭痛 | 2 (18%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | |
| Erythema | 紅斑 | 2 (18%) |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/4

#### メインパート

メインパートでの TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.17-9 に、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を表 2.7.6.17-10 及び重篤な TEAE を発現した症例一覧を表 2.7.6.17-11 に示す。

12／14 例（85.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。投与方法別では、投与方法 A（ベルイシグアト 15mg を単独投与）では 10／14 例（71.4%）、投与方法 B（アスピリンを単独投与）では 7／13 例（53.8%）、投与方法 C(ベルイシグアト 15mg とアスピリンを併用投与)では 5／13 例（38.5%）であった。

## 表 2.7.6.17-9 TEAE の発現例数及び発現割合（メインパート、SAF）

| MedDRA primary SOC<br>PT<br>MedDRA Ver. 17.1 | 器官別大分類<br>基本語 | 15 mg Vericiguat (N=14) | Aspirin (N=13) | 15 mg Vericiguat +Aspirin (N=13) | Total [a] (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 10 (71%) | 7 (54%) | 5 (39%) | 12 (86%) |
| EYE DISORDERS | 眼障害 | | | | |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 0 | 2 (15%) | 0 | 2 (14%) |
| GASTROINTESTINAL DISORDERS | 胃腸障害 | | | | |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 1 (7%) | | | 1 (7%) |
| INFECTIONS AND INFESTATIONS | 感染症および寄生虫症 | | | | |
| Appendicitis | 虫垂炎 | 0 | 0 | 1 (8%) | 1 (7%) |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 2 (14%) | 0 | 0 | 2 (14%) |
| INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS | 障害、中毒および処置合併症 | | | | |
| Subcutaneous haematoma | 皮下血腫 | 0 | 2 (15%) | 0 | 2 (14%) |
| METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS | 代謝および栄養障害 | | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (7%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| Headache | 頭痛 | 7 (50%) | 2 (15%) | 3 (23%) | 8 (57%) |
| REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS | 生殖系および乳房障害 | | | | |
| Spontaneous penile erection | 自発陰茎勃起 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| Throat irritation | 咽喉刺激感 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (7%) |
| SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (7%) |
| VASCULAR DISORDERS | 血管障害 | | | | |
| Flushing | 潮紅 | 3 (21%) | 0 | 1 (8%) | 3 (21%) |

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

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/11

2.7.6.17

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 12 of 13

## 表 2.7.6.17-10 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（メインパート、SAF）

| MedDRA primary SOC<br>PT<br>MedDRA Ver. 17.1 | 器官別大分類<br>基本語 | 15 mg<br>Vericiguat<br>(N=14) | Aspirin<br>(N=13) | 15 mg Vericiguat<br>+Aspirin<br>(N=13) | Total [a]<br>(N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with any AE | | 8 (57%) | 0 | 4 (31%) | 8 (57%) |
| METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS | 代謝および栄養障害 | | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 神経系障害 | | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| Headache | 頭痛 | 7 (50%) | 0 | 3 (23%) | 7 (50%) |
| REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS | 生殖系および乳房障害 | | | | |
| Spontaneous penile erection | 自発陰茎勃起 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 1 (7%) | 0 | 0 | 1 (7%) |
| VASCULAR DISORDERS | 血管障害 | | | | |
| Flushing | 潮紅 | 3 (21%) | 0 | 1 (8%) | 3 (21%) |

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

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/13

## 表 2.7.6.17-11 重篤な TEAE を発現した症例一覧

| Subject/<br>Treatment sequence | Age | MedDRA PT<br>(Ver.17.1) | Period<br>AE start date/AE end date | Duration<br>(days) | Severity | Causality<br>vericiguat/aspirin | Action taken with<br>vericiguat/aspirin | Final<br>outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/A-C-B | 4[redacted] | Appendicitis<br>／虫垂炎 | 2<br>03 Sep 20[redacted]/04 Sep 20＊＊ | 2 | Severe | No/No | Drug Withdrawn/<br>Drug Withdrawn | Recovered/<br>Resolved |

Source: 5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.2/5, 14.3.1/15, Listing 16.2.4/14

＊新薬承認情報提供時に置換

筋痙縮や 2 件の頭痛が中等度で、虫垂炎が高度であったことを除いて、ほとんどの TEAE は軽度であった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/12）。筋痙縮と虫垂炎については治験薬との関連は認められなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/9）。

8／14 例（57.1%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が発現し、4／14 例（28.6%）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。アスピリンと関連のある TEAE は発現しなかった（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.1/8）。

最も発現割合が高かったベルイシグアトと関連のある TEAE は頭痛〔7／14 例（50.0%）〕、次いで潮紅〔3／14 例（21.4%）〕であり、いずれもベルイシグアトの血管拡張作用によるものと考えられた。

本試験中、死亡は認められなかった。1／14 例（7.1%）は第 3 期開始前に虫垂炎を発症し、入院を要したことから重篤な TEAE と報告された。また、本事象によりこの被験者は試験を中止した（5.3.3.4.3 PH-38592/Section 15）。

パイロットパート、メインパートのいずれにおいても、臨床検査値に臨床的に意味のある変化はなかった。

3 例に基準値上限（ULN）の 1.5 倍超のリパーゼ増加を認め、そのうち 1 例は ULN の 1.5 倍を超えるトリグリセリド増加も認めた。ULN の 1.5 倍を超える検査値はすべての被験者の健康又はその他の臨床的症状に影響することなく低下した（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.4/7）。

虫垂炎を発症した被験者に、虫垂切除後の追跡調査でＣ－反応性蛋白の上昇（ULN の 4 倍超）を認めた。この数値は 10 日後の検査では低下しており（5.3.3.4.3 PH-38592/Table 14.3.4/75）、おそらく潜在的感染過程によるものと考えられた。

概して、パイロットパートで、ベルイシグアト 15mg を単独投与したときのバイタルサイン及び ECG パラメータへの影響はなく、立位血圧測定で起立性の反応は特に認められなかった。メインパートで、ベルイシグアト 15mg を単独、アスピリン 1,000mg を単独又はベルイシグアトとアスピリンを併用投与したとき血行動態に重大な影響はなく、バイタルサイン及び ECG パラメータへの影響も認められなかった。

### 2.7.6.17.3 結論

**薬物動態**

- アスピリンの併用投与は、ベルイシグアト 15mg を単回投与したときのベルイシグアトへの全身曝露量に影響を及ぼさなかった。

**薬力学**

- ベルイシグアト 15mg を単回経口投与したとき、出血時間又は血小板凝集能に対する影響は認められなかった。アスピリン 500mg を投与前日に単独投与し、その翌日にアスピリン 500mg とベルイシグアト 15mg を併用投与したが、ベルイシグアトはアスピリンの出血時間や血小板凝集能に追加的な影響を及ぼさなかった。

**安全性**

- 健康男性被験者へのベルイシグアト 15mg の単独又はアスピリンとの併用投与は安全で忍容性は良好であった。

## 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）

参照項目：5.3.4.1.1 PH-38794

### 2.7.6.18.1 試験計画の概要

**試験の標題：**

40～60 歳の健康男性被験者を対象として、ニトログリセリン 0.2mg を舌下投与したときの安全性、忍容性、血圧及び心拍数に及ぼすベルイシグアト 5mg の前投与の影響を評価する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 コホート、クロスオーバー試験

**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

- ベルイシグアトとニトログリセリンを併用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 5mg の経口投与とニトログリセリン 0.2mg の舌下投与の薬力学的薬物相互作用（血圧及び心拍数への影響）の評価

**試験方法：**

本試験は、40～60 歳の健康男性被験者を対象としたベルイシグアト 5mg とニトログリセリン 0.2mg の薬力学薬物相互作用（血圧及び心拍数への影響）を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 コホート並行、クロスオーバー試験であった。

被験者を 2 コホート（各コホート 16 例）のいずれかに無作為に割付けた。各コホートの被験者は、以下の 2 つのステージ、2 つの投与期（計 4 投与期）でベルイシグアト又はプラセボの投与を受けた。

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

V: vericiguat; P: placebo

各コホート及び各ステージ内で、被験者を 2 つの投与順（ベルイシグアトープラセボ又はプラセボーベルイシグアト）の 1 つに 1：1 の割合で無作為に割付けた。

ベルイシグアト投与後のニトログリセリンの作用は、ベルイシグアト又はプラセボ投与後に異なる間隔でニトログリセリンを投与して検討した。

コホート 1 のステージ 1 では、ベルイシグアト又はプラセボの投与 12 時間後にニトログリセリンを投与した。12 時間の投与間隔で安全で、忍容性が良好であれば、8、6 及び 4 時間と、投与間隔を徐々に短縮した。

より短い投与間隔での投与は、既に実施した投与間隔における安全性データを治験依頼者の臨床薬理の経験豊富な医師及び臨床薬理専門家が評価した後に実施した。明らかにニトログリセリンに起因した 30mmHg を超える収縮期血圧（SBP）の低下が認められ、かつ、ニトログリセリンとベルイシグアトの併用で起立不耐性の症状が認められた場合は、次の投与間隔は実施しないこととした。

いずれの投与間隔も被験者 4 例（ベルイシグアト 2 例、プラセボ 2 例）で開始し、安全性を確認後、残りの被験者に対する投与を行った。

本試験は、スクリーニング、投与（4 期）及び追跡調査から構成された。被験者は各投与期のニトログリセリン投与の前々日に治験実施医療機関に入院し、投与 24 時間後（第 2 日）に退院した。治験薬の最終投与後 7 日以内に追跡調査を行った。いずれの期でも、第 1 日の朝同時刻にニトログリセリンを投与し、その 12、8、6 又は 4 時間前にベルイシグアト又はプラセボを投与した。ベルイシグアト又はプラセボは、12 時間以上の絶食後、約 300kcal の栄養補助飲料（Fresubin）200mL を飲用させ、その後 240mL の水と共に経口投与した。ニトログリセリンは空腹時に舌下投与した。ベルイシグアトとプラセボ投与の間には 5 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 7-6～7-12 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.4.1.1 PH-38794/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ベルイシグアト即放錠 5mg

**対照薬**：

プラセボフィルムコーティング錠

**併用薬**：

ニトログリセリンチュアブルソフトカプセル（市販薬：Nitrolingual mite、G. Pohl –Boskamp GmbH & Co. KG 社）0.2mg

**用法・用量**

ベルイシグアト及びプラセボ：ベルイシグアト 5mg 又はプラセボを経口投与

ニトログリセリン：ベルイシグアト 5mg 又はプラセボの投与 4、6、8 又は 12 時間後に、ニトログリセリン 0.2mg を舌下投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 40～60 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、5.3.4.1.1 PH-38794/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

各投与期のニトログリセリン投与前後の血漿中ベルイシグアト濃度を確認するため、各被験者から 4 検体を採取した。ベルイシグアトの薬物動態パラメータは算出しなかった。

**薬力学の評価項目**：

血圧、心拍数

**安全性の評価項目**：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

32 例

設定根拠

被験者数 16 例は、プラセボとベルイシグアトを前投与した後に投与されたニトログリセリンによって生じた SBP の最大低下－15mmHg の差を 96%の検出力で検出できる被験者数であると推定された。この検出力は過去の試験（リオシグアトの試験 14360）の結果から差の標準偏差（SD）を 15mmHg と仮定し、有意水準 $\alpha=0.050$（両側）とした対応のある t 検定を用いて推定した。SD が 20mmHg 以内であれば、検出力は少なくとも 80%であった。

**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）：少なくとも 1 つの投与間隔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）：1 つの投与間隔で少なくとも 1 回ニトログリセリンの投与を受け、ニトログリセリン投与 4 時間後までの評価可能なバイタルサイン（血圧及び心拍数）を有し試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

ニトログリセリンと併用投与したときのベルイシグアト濃度推移を示した。

薬力学の解析

以下の薬力学パラメータに関する主要統計解析を実施した。

- ニトログリセリン投与後 4 時間以内の SBP の最大低下量

4 つの投与間隔（ニトログリセリン投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアト又はプラセボを投与）それぞれについて、投与順序、被験者（投与順）、期及び薬剤（ベルイシグアト又はプラセボ）を要因並びにベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施した。ベルイシグアト又はプラセボ投与後のニトログリセリンによる薬力学反応は、$p<0.05$ の場合統計学的に有意な差とした。血行動態プロファイルにおける最も高い治療効果は最短投与間隔（4 時間）で得られると予測されたため、ニトログリセリン 0.2mg 投与への影響の解析は投与間隔 4 時間から順次行うこととした。ベースラインからの最大変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値（最小二乗平均値）及びその両側 95%信頼区間（CI）を算出した。副次統計解析として、以下の薬力学パラメータについて主要解析と同様の解析方法で探索的に評価した。

- ニトログリセリン投与後 4 時間以内の拡張期血圧（DBP）の最大低下量
- ニトログリセリン投与後 4 時間以内の平均動脈圧（MAP）の最大低下量
- ニトログリセリン投与後 4 時間以内の心拍数の最大増加量
- ニトログリセリン投与後 4 時間の SBP、DBP、MAP 及び心拍数の平均変化量

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.18.0 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。

## 2.7.6.18.2 成績

### 2.7.6.18.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.18.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を投与順ごとに表 2.7.6.18-1 に示す。

健康被験者 76 例を対象にスクリーニング検査を実施した。このうち本試験の被験者として適格と判定された 39 例を 2 つの 2 期クロスオーバー投与から構成される 8 つの投与順の 1 つに無作為に割付けた。39 例全例が治験薬の投与を受け、このうち 24 例が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（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.1/4）。

最初に、コホート 1 及び 2 に各 16 例を割付けた。コホート 1 では、1 例がステージ 1 の第 2 期で有害事象のため試験を中止した。コホート 1 は残りの 15 例に補充被験者 1 例を加えて継続した。ステージ 2 中に 2 例が同意を撤回し、3 例が有害事象のため試験を中止した。このため、各投与群の最少例数を確保するため補充被験者をもう 1 例追加した。コホート 2 では、ステージ 1 で 3 例が有害事象により試験を中止したため、ステージ 1 に補充被験者を 1 例追加した。休薬期間後、補充被験者 2 例を追加し 16 例でステージ 2 を開始したが、有害事象により 3 例、治験責任（分担）医師の判断により 3 例が試験を中止したため、すべての投与群を最少被験者数に到達させるために更に補充被験者 2 例を無作為に組入れた。

15 例が試験を中止〔理由：有害事象 10 例、同意撤回 2 例、治験責任（分担）医師の判断 3 例〕した。試験を中止した被験者が多く、最少被験者数に到達させるために被験者の補充が必要となったことから、予定よりも多くの被験者を割付けた。

表 2.7.6.18-1 被験者の内訳（無作為割付けされたすべての被験者）

| | Cohort 1 | | | | Cohort 2 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-B-E-F | A-B-F-E | B-A-E-F | B-A-F-E | C-D-G-H | C-D-H-G | D-C-G-H | D-C-H-G | Total |
| | N=4 | N=5 | N=5 | N=4 | N=6 | N=3 | N=4 | N=8 | N=39 |
| Completed Treatment 1 | 4 (100.0%) | 4 ( 80.0%) | 4 ( 80.0%) | 4 (100.0%) | 5 ( 83.3%) | 3 (100.0%) | 3 ( 75.0%) | 6 ( 75.0%) | 33 ( 84.6%) |
| Completed Treatment 2 | 4 (100.0%) | 4 ( 80.0%) | 3 ( 60.0%) | 4 (100.0%) | 5 ( 83.3%) | 3 (100.0%) | 3 ( 75.0%) | 3 ( 37.5%) | 29 ( 74.4%) |
| Not completed | 0 | 0 | 1 ( 20.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 37.5%) | 4 ( 10.3%) |
| Primary reason[a] | | | | | | | | | |
| ADVERSE EVENT | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (100.0%) | 4 (100.0%) |
| Completed Treatment 3 | 4 (100.0%) | 3 ( 60.0%) | 3 ( 60.0%) | 3 ( 75.0%) | 5 ( 83.3%) | 3 (100.0%) | 3 ( 75.0%) | 3 ( 37.5%) | 27 ( 69.2%) |
| Not completed | 0 | 2 ( 40.0%) | 1 ( 20.0%) | 1 ( 25.0%) | 1 ( 16.7%) | 0 | 1 ( 25.0%) | 2 ( 25.0%) | 8 ( 20.5%) |
| Primary reason[a] | | | | | | | | | |
| ADVERSE EVENT | 0 | 1 ( 50.0%) | 1 (100.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 1 ( 50.0%) | 4 ( 50.0%) |
| PHYSICIAN DECISION | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 0 | 1 ( 50.0%) | 2 ( 25.0%) |
| WITHDRAWAL BY SUBJECT | 0 | 1 ( 50.0%) | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 25.0%) |
| Completed Treatment 4 | 4 (100.0%) | 3 ( 60.0%) | 3 ( 60.0%) | 2 ( 50.0%) | 5 ( 83.3%) | 2 ( 66.7%) | 2 ( 50.0%) | 3 ( 37.5%) | 24 ( 61.5%) |
| Not completed | 0 | 0 | 0 | 1 ( 25.0%) | 0 | 1 ( 33.3%) | 1 ( 25.0%) | 0 | 3 ( 7.7%) |
| Primary reason[a] | | | | | | | | | |
| ADVERSE EVENT | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 0 | 2 ( 66.7%) |
| PHYSICIAN DECISION | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 1 ( 33.3%) |
| Completed FOLLOW-UP | 4 (100.0%) | 5 (100.0%) | 5 (100.0%) | 4 (100.0%) | 6 (100.0%) | 3 (100.0%) | 4 (100.0%) | 8 (100.0%) | 39 (100.0%) |

Note: If a subjects was replaced in treatment period 3 or 4 the replacement subject only had to pass through treatment period 3 and 4

Treatments: A: Vericiguat 5 mg 12 hours before, B: Placebo 12 hours before, C: Vericiguat 5 mg 8 Hours before, D: Placebo 8 hours before

E: Vericiguat 5 mg 6 hours before, F: Placebo 6 Hours before, G: Vericiguat 5 mg 4 hours before, H: Placebo 4 hours before

a: Percentages of subjects who did not complete treatment

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.1/6

### 2.7.6.18.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 39 例全例を SAF、PKS 及び PDS とした。

第 4 期にベルイシグアト 5mg の投与 6 時間後にニトログリセリンを投与の予定であった 1 例で、第 4 期のベルイシグアトの血中濃度が検出されなかった。第 4 期でのベルイシグアト投与が不適切であった又はベルイシグアトの代わりにプラセボが誤って投与された（プラセボは第 2 期及び第 3 期で投与される予定であった）のいずれかと考えられた。そのため、ベルイシグアト投与 12 及び 6 時間後にニトログリセリンを投与したときの両方において、偏りのある値を除外できない可能性があった。したがって、治験薬の投与が不適切であった可能性が除外できない当該被験者を含まない PDS（以下、投与不適切な 1 例を除いた PDS）を薬力学の解析に用いた。

### 2.7.6.18.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.6.18-2 被験者の人口統計学的特性（SAF）

| | Cohort 1 | | | | Cohort 2 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A-B-E-F N=4 | A-B-F-E N=5 | B-A-E-F N=5 | B-A-F-E N=4 | C-D-G-H N=6 | C-D-H-G N=3 | D-C-G-H N=4 | D-C-H-G N=8 | Total N=39 |
| Sex | | | | | | | | | |
| Male | 4 (100%) | 5 (100%) | 5 (100%) | 4 (100%) | 6 (100%) | 3 (100%) | 4 (100%) | 8 (100%) | 39 (100%) |
| Race | | | | | | | | | |
| White | 4 (100%) | 5 (100%) | 5 (100%) | 4 (100%) | 6 (100%) | 3 (100%) | 4 (100%) | 8 (100%) | 39 (100%) |
| Age (Years) | | | | | | | | | |
| Mean | 50.5 | 48.8 | 51.0 | 48.8 | 48.7 | 48.7 | 48.5 | 47.0 | 48.8 |
| SD | 5.8 | 6.3 | 5.9 | 5.0 | 6.3 | 3.1 | 3.7 | 4.9 | 5.0 |
| Screening Weight (kg) | | | | | | | | | |
| Mean | 82.25 | 86.00 | 77.00 | 81.50 | 75.67 | 71.33 | 84.75 | 85.63 | 81.08 |
| SD | 8.77 | 5.83 | 5.79 | 7.59 | 9.16 | 7.51 | 6.29 | 13.32 | 9.54 |
| Screening Height (cm) | | | | | | | | | |
| Mean | 178.50 | 183.60 | 179.80 | 183.00 | 177.17 | 179.00 | 178.75 | 184.38 | 180.85 |
| SD | 2.52 | 5.86 | 8.53 | 2.45 | 5.53 | 7.00 | 4.57 | 4.81 | 5.70 |
| Screening BMI ($kg/m^2$) | | | | | | | | | |
| Mean | 25.81 | 25.60 | 23.87 | 24.33 | 24.05 | 22.24 | 26.54 | 25.12 | 24.77 |
| SD | 2.57 | 2.78 | 2.00 | 2.03 | 2.10 | 1.47 | 1.92 | 3.19 | 2.49 |

Treatment:A: Vericiguat 5 mg 12 hours before, B: Placebo 12 hours before, C: Vericiguat 5 mg 8 Hours before, D: Placebo 8 hours before

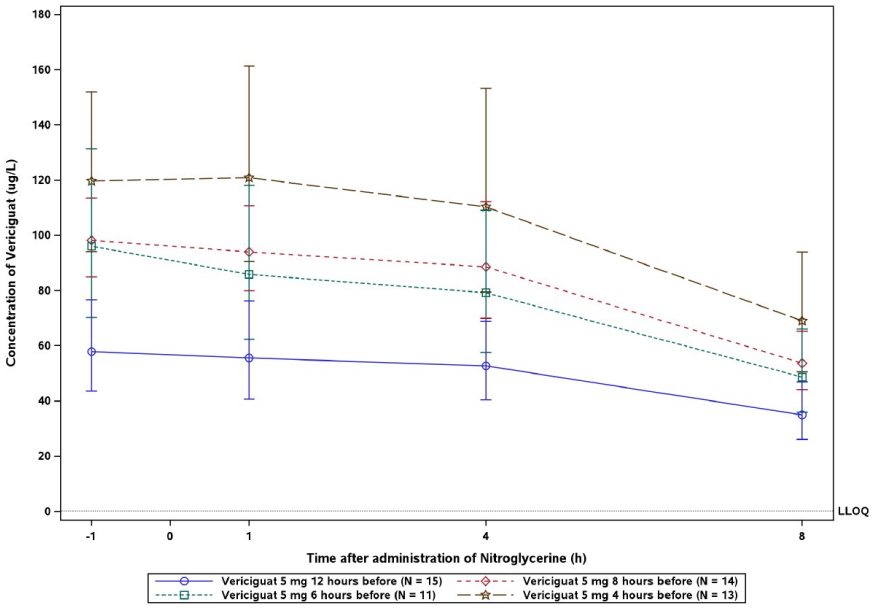
E: Vericiguat 5 mg 6 hours before, F: Placebo 6 Hours before, G: Vericiguat 5 mg 4 hours before, H: Placebo 4 hours before

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.1/10

### 2.7.6.18.2.2 薬物動態の結果

ニトログリセリン 0.2mg の単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアト 5mg を単回経口投与したときのニトログリセリンの投与 1 時間前から投与 8 時間後までの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.18-1 に示す。

ニトログリセリン投与からの時間に基づいた薬物濃度評価用検体採取スケジュールから予測されたとおり、ベルイシグアトとニトログリセリンの投与間隔が長いほど血漿中ベルイシグアト濃度が低い傾向にあった。しかし、ニトログリセリン投与 6 時間前にベルイシグアトを投与したときの平均血漿中濃度は、8 時間前にベルイシグアトを投与したときよりもわずかに低かった。なお、これは、ベルイシグアトをニトログリセリン投与 6 時間前に投与したときに血漿中濃度が検出されなかった 1 例を除外した結果である。




Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.4/3

**図 2.7.6.18-1 ニトログリセリン 0.2mg の単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアト 5mg 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）（PKS、ニトログリセリン投与 6 時間前投与については投与不適切な 1 例を除く）**

### 2.7.6.18.2.3 薬力学の結果

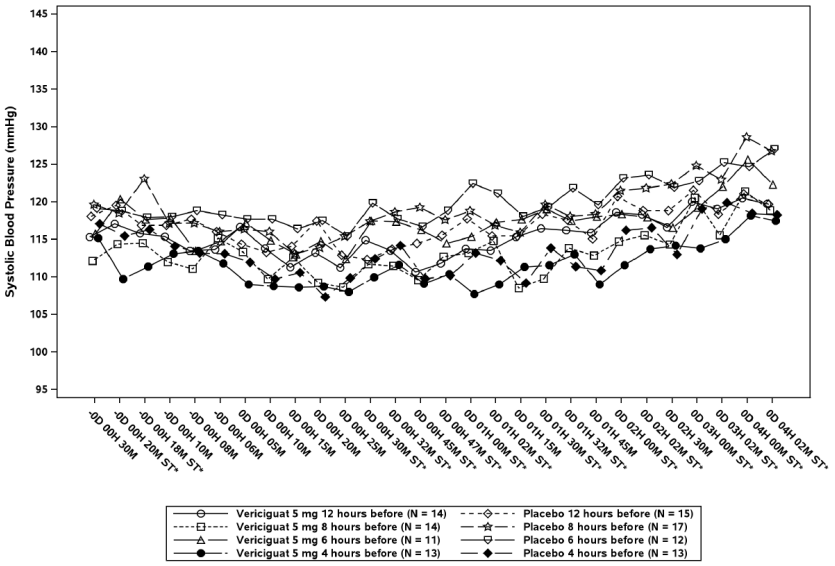
#### 2.7.6.18.2.3.1 血圧

##### 2.7.6.18.2.3.1.1 血圧の推移

仰臥位血圧（SBP 及び DBP）の算術平均値は、いずれの投与群及び投与期でもほぼ基準範囲内で安定していた（5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.2/38、14.2/39）。

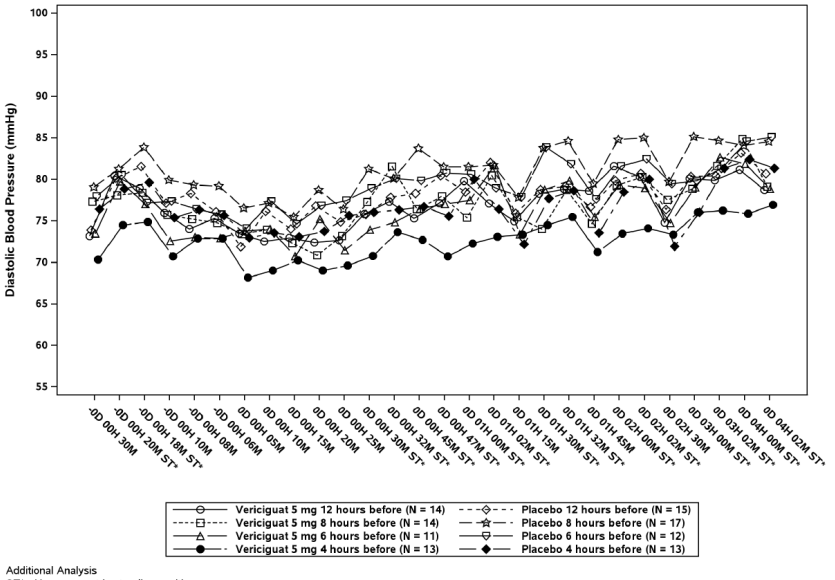
ニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血行動態プロファイル評価期間中の座位及び立位血圧の推移を、SBP について図 2.7.6.18-2 に、DBP について図 2.7.6.18-3 に示す。

SBP 及び DBP の推移に治験薬投与前と投与後の差及び異なる投与間隔間の差はほとんどみられず、特別な傾向は示唆されなかった。




Nitroglycerin 0.2 mg was administered at 0d00h00m
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.2/53

図 2.7.6.18-2 ニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの SBP の推移（算術平均値）（投与不適切な 1 例を除いた PDS）




Nitroglycerin 0.2 mg was administered at 0d00h00m
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.2/58

図 2.7.6.18-3 ニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの DBP の推移（算術平均値）（投与不適切な 1 例を除いた PDS）

### 2.7.6.18.2.3.1.2 血圧の最大低下量

ベルイシグアト又はプラセボ投与前の血行動態プロファイル評価期間（第－1 日のニトログリセリン投与 30 分前～投与 4 時間後までに相当する期間）及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血行動態プロファイル評価期間（ニトログリセリン投与 30 分前～投与 4 時間後まで）の血圧（SBP、DBP 及び MAP）の最大低下量を投与間隔別に表 2.7.6.18-3 に示す。

**表 2.7.6.18-3 ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血圧（SBP、DBP 及び MAP）の血行動態プロファイル評価期間の最大低下量（投与不適切な 1 例を除いた PDS）**

| Treatment | Time | N | Value | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SCREENING | Screening | 38 | SBP | -14.75 | 6.49 | -31.4 | -15.30 | 0.6 |
| | | | DBP | -10.25 | 4.81 | -20.2 | -9.40 | -2.2 |
| | | | MAP | -9.71 | 3.80 | -16.2 | -9.90 | -0.6 |
| Vericiguat 5 mg 12 h before | Pre-Treatment | 15 | SBP | -10.72 | 5.26 | -23.8 | -10.20 | -3.8 |
| | | | DBP | -9.91 | 4.37 | -16.8 | -10.00 | 0.4 |
| | | | MAP | -7.95 | 4.26 | -16.0 | -7.20 | 0.6 |
| | Treatment | 14 | SBP | -12.06 | 6.05 | -21.2 | -12.80 | -2.8 |
| | | | DBP | -9.77 | 2.52 | -14.6 | -9.80 | -5.0 |
| | | | MAP | -8.10 | 2.43 | -12.2 | -8.20 | -3.8 |
| Placebo 12 h before | Pre-Treatment | 15 | SBP | -10.88 | 5.97 | -22.6 | -11.40 | -1.6 |
| | | | DBP | -10.75 | 2.48 | -15.6 | -10.00 | -7.0 |
| | | | MAP | -9.03 | 2.49 | -13.4 | -8.60 | -4.6 |
| | Treatment | 15 | SBP | -12.05 | 4.45 | -20.2 | -12.00 | -4.2 |
| | | | DBP | -12.29 | 6.80 | -23.2 | -11.60 | 1.8 |
| | | | MAP | -10.79 | 5.18 | -18.6 | -10.80 | 1.2 |
| Vericiguat 5 mg 8 h before | Pre-Treatment | 15 | SBP | -8.36 | 6.58 | -21.4 | -7.20 | -1.8 |
| | | | DBP | -10.79 | 4.39 | -19.4 | -10.40 | -2.0 |
| | | | MAP | -8.63 | 4.77 | -17.8 | -8.60 | 0.6 |
| | Treatment | 13 | SBP | -14.11 | 6.18 | -25.2 | -14.20 | -5.2 |
| | | | DBP | -14.95 | 11.88 | -50.4 | -10.40 | -7.0 |
| | | | MAP | -13.38 | 8.78 | -40.4 | -12.60 | -5.8 |
| Placebo 8 h before | Pre-Treatment | 17 | SBP | -11.81 | 6.22 | -24.4 | -11.20 | -1.8 |
| | | | DBP | -13.86 | 4.18 | -21.4 | -13.60 | -5.8 |
| | | | MAP | -11.36 | 4.31 | -17.4 | -11.80 | -3.6 |
| | Treatment | 17 | SBP | -12.72 | 5.48 | -22.8 | -11.20 | -5.8 |
| | | | DBP | -10.68 | 4.46 | -18.6 | -10.80 | -2.4 |
| | | | MAP | -9.64 | 3.52 | -15.2 | -11.00 | -3.8 |
| Vericiguat 5 mg 6 h before | Pre-Treatment | 11 | SBP | -10.05 | 6.02 | -26.8 | -9.00 | -4.0 |
| | | | DBP | -9.33 | 3.87 | -15.2 | -10.60 | -3.2 |
| | | | MAP | -7.71 | 2.95 | -11.4 | -9.20 | -1.2 |
| | Treatment | 11 | SBP | -12.98 | 5.57 | -21.0 | -13.40 | -2.8 |
| | | | DBP | -11.04 | 6.92 | -23.6 | -9.00 | -0.6 |
| | | | MAP | -10.18 | 7.43 | -25.8 | -9.80 | 0.8 |
| Placebo 6 h before | Pre-Treatment | 12 | SBP | -9.95 | 5.55 | -18.4 | -9.40 | -0.2 |
| | | | DBP | -12.33 | 3.76 | -18.2 | -12.00 | -6.8 |
| | | | MAP | -9.52 | 3.83 | -16.2 | -8.50 | -4.6 |
| | Treatment | 12 | SBP | -8.68 | 3.88 | 16.8 | -8.10 | -4.2 |
| | | | DBP | -8.60 | 3.47 | -13.0 | -9.20 | 0.2 |
| | | | MAP | -6.73 | 2.69 | -11.0 | -7.20 | 0.2 |
| Vericiguat 5 mg 4 h before | Pre-Treatment | 14 | SBP | -9.21 | 5.33 | -20.4 | -9.00 | -2.2 |
| | | | DBP | -13.53 | 8.51 | -33.2 | -11.50 | 0.8 |
| | | | MAP | -10.50 | 6.31 | -25.0 | -8.00 | -0.8 |
| | Treatment | 13 | SBP | -11.34 | 5.06 | -22.0 | -10.00 | -6.0 |
| | | | DBP | -9.60 | 2.98 | -14.2 | -9.80 | -4.0 |
| | | | MAP | -8.54 | 3.08 | -13.6 | -7.40 | -4.8 |
| Placebo 4 h before | Pre-Treatment | 15 | SBP | -7.92 | 5.63 | -19.2 | -7.40 | 2.0 |
| | | | DBP | -13.93 | 5.51 | -23.4 | -14.40 | -7.0 |
| | | | MAP | -11.84 | 4.64 | -20.6 | -10.60 | -6.2 |
| | Treatment | 13 | SBP | -11.72 | 3.32 | -15.8 | -12.00 | -4.8 |
| | | | DBP | -11.38 | 5.28 | -21.0 | -9.20 | -5.0 |
| | | | MAP | -9.82 | 3.66 | -16.4 | -9.20 | -4.8 |

Source: 5.3..1.1 PH-38794/Table 14.2/18～20, 14.2/47～49

ニトログリセリンの投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアトを投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は、それぞれ－12.06、－14.11、－12.98 及び－11.34mmHgであった。ニト

ログリセリンの投与 12、8、6 及び 4 時間前にプラセボを投与したときの SBP の最大低下量（平均値）は、それぞれ－12.05、－12.72、－8.68 及び－11.72mmHg であった。治験薬投与前の血行動態プロファイル評価期間の SBP の最大低下量（平均値）は、ベルイシグアト投与前で－10.72、－8.36、－10.05 及び－9.21mmHg、プラセボ投与前で－10.88、－11.81、－9.95 及び－7.92mmHg とわずかに小さかった。この相違はベルイシグアトとニトログリセリンの併用投与が血圧に及ぼす影響を反映したものと考えられたが、影響は小さく、すべての投与条件での SBP の最大低下量の値の範囲は重なっており、投与間隔若しくはベルイシグアト又はプラセボによる明らかな影響はみられなかった。DBP 及び MAP でも同様の低下傾向がみられた。

### 2.7.6.18.2.3.1.3 血圧の平均変化量

ベルイシグアト又はプラセボ投与前の血行動態プロファイル評価期間及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血行動態プロファイル評価期間の座位及び立位血圧の変化量を各投与間隔で算出した。ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの SBP の血行動態プロファイル評価期間の変化量を表 2.7.6.18-4 に示す。

ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアトを単回経口投与したときの SBP の血行動態プロファイル評価期間の変化量（平均値）は、それぞれ 6.43、4.87、7.64 及び 3.34mmHg であった。ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にプラセボを投与したときの SBP の変化量（平均値）は、それぞれ 1.58、10.69、12.57 及び 0.11mmHg であり、同程度であった。

**表 2.7.6.18-4 ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの SBP の血行動態プロファイル評価期間の変化量（平均値）（投与不適切な 1 例を除いた PDS）**

| Treatment | Time | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SCREENING | Screening | 38 | -1.65 | 22.01 | -50.7 | -3.68 | 45.7 |
| Vericiguat 5 mg 12 h before | Pre-Treatment | 14 | 13.41 | 16.44 | -15.1 | 13.50 | 34.0 |
| | Treatment | 14 | 6.43 | 20.04 | -23.7 | 4.26 | 54.7 |
| Placebo 12 h before | Pre-Treatment | 15 | 3.46 | 17.57 | -28.6 | 5.49 | 26.7 |
| | Treatment | 15 | 1.58 | 14.08 | -30.3 | 1.01 | 28.7 |
| Vericiguat 5 mg 8 h before | Pre-Treatment | 12 | 19.25 | 14.04 | -8.4 | 23.22 | 35.9 |
| | Treatment | 13 | 4.87 | 19.87 | -32.2 | 13.28 | 28.6 |
| Placebo 8 h before | Pre-Treatment | 16 | 2.53 | 21.80 | -32.2 | 2.63 | 47.0 |
| | Treatment | 17 | 10.69 | 19.20 | -23.7 | 12.44 | 42.5 |
| Vericiguat 5 mg 6 h before | Pre-Treatment | 11 | 12.30 | 13.48 | -4.1 | 9.96 | 39.6 |
| | Treatment | 11 | 7.64 | 18.82 | -28.3 | 18.00 | 28.5 |
| Placebo 6 h before | Pre-Treatment | 12 | 6.07 | 16.89 | -15.8 | 4.76 | 34.7 |
| | Treatment | 12 | 12.57 | 9.70 | -7.2 | 15.51 | 28.3 |
| Vericiguat 5 mg 4 h before | Pre-Treatment | 13 | 15.26 | 16.55 | -14.6 | 18.84 | 48.1 |
| | Treatment | 13 | 3.34 | 16.77 | -33.4 | 3.87 | 29.6 |
| Placebo 4 h before | Pre-Treatment | 13 | 11.16 | 18.59 | -20.6 | 13.83 | 45.1 |
| | Treatment | 13 | 0.11 | 23.86 | -31.2 | -4.38 | 59.7 |

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.2/22, 14.2/51

### 2.7.6.18.2.3.1.4 統計学的評価（血圧）

ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血圧（SBP、DBP 及び MAP）のベースラインで調整した最大低下量及び変化量についての、ベルイシグアトとプラセボとの比較（ANCOVA）結果を、ベルイシグアトとプラセボの差の点推定値及び両側 95%CI で表 2.7.6.18-5 に示す。

いずれの投与間隔でも、ベルイシグアトと併用したときとプラセボと併用したときで統計学的な差はみられず、ニトログリセリンの単回舌下投与 4、6、8 及び 12 時間前にベルイシグアトを単回経口投与したときの血圧に及ぼす明らかな影響はなかった。

**表 2.7.6.18-5 ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血圧の最大低下量及び変化量のベルイシグアトとプラセボとの比較（ANCOVA）（投与不適切な 1 例を除いた PDS、N＝38）**

| Parameter | Dosing Interval | Difference “Vericiguat-Placebo” | 95% Confidence Limits Lower / Upper | |
|---|---|---|---|---|
| Maximum Decrease in SBP (mmHg) | 4 h | -0.7413 | -4.3752 | 2.8927 |
| | 6 h | -5.3512 | -10.9911 | 0.2886 |
| | 8 h | -3.1591 | -7.0368 | 0.7186 |
| | 12 h | -1.3235 | -6.1071 | 3.4601 |
| Mean change in SBP (mmHg) | 4 h | 6.8301 | -9.5188 | 23.1790 |
| | 6 h | -12.8931 | -27.1179 | 1.3316 |
| | 8 h | -7.3409 | -18.1002 | 3.4185 |
| | 12 h | 0.1722 | -10.1837 | 10.5280 |
| Maximum Decrease in DBP (mmHg) | 4 h | -0.1321 | -6.7444 | 6.4803 |
| | 6 h | -3.3673 | -7.3527 | 0.6181 |
| | 8 h | -3.8590 | -13.4370 | 5.7189 |
| | 12 h | 0.8206 | -2.9019 | 4.5431 |
| Mean change in DBP (mmHg) | 4 h | -0.3997 | -20.0486 | 19.2493 |
| | 6 h | -9.9662 | -20.6551 | 0.7228 |
| | 8 h | -0.4050 | -11.0104 | 10.2003 |
| | 12 h | -1.6720 | -10.6519 | 7.3079 |
| Maximum Decrease in MAP (mmHg) | 4 h | -0.4309 | -5.8039 | 4.9422 |
| | 6 h | -3.9746 | -9.1172 | 1.1680 |
| | 8 h | -2.2684 | -8.4601 | 3.9232 |
| | 12 h | 1.3825 | -1.5785 | 4.3435 |
| Mean change in MAP (mmHg) | 4 h | 3.2976 | -15.1958 | 21.7909 |
| | 6 h | -8.1492 | -19.4710 | 3.1726 |
| | 8 h | -1.2008 | -9.5360 | 7.1345 |
| | 12 h | -0.2290 | -8.3927 | 7.9347 |

Note: Decimal places of numbers limited to 4 places in order to aid clarity
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.2/54

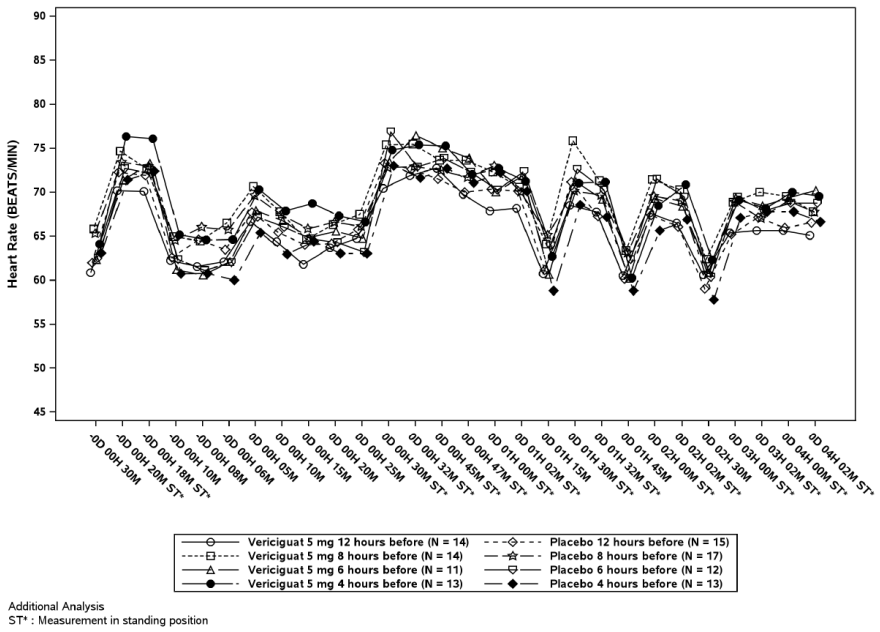
### 2.7.6.18.2.3.2 心拍数

### 2.7.6.18.2.3.2.1 心拍数の推移

仰臥位での心拍数（算術平均値）は、いずれの投与群及び投与期でもほぼ基準範囲内で安定していた（5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.2/37）。

ニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの血行動態プロファイル評価期間中の座位及び立位での心拍数の推移を図 2.7.6.18-4 に示す。

血行動態プロファイル評価期間中の座位及び立位での心拍数（算術平均値）は、いずれの投与群及び投与期でもほぼ基準範囲内で安定しており、仰臥位での心拍数と同様であった。




Nitroglycerin 0.2 mg was administered at 0d00h00m
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Figure 14.2/48

**図 2.7.6.18-4 ニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の推移（算術平均値）（投与不適切な 1 例を除いた PDS）**

### 2.7.6.18.2.3.2.2 心拍数の最大増加量

ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の血行動態プロファイル評価期間の心拍数の最大増加量を表 2.7.6.18-6 に示す。

ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアトを単回経口投与したときの座位又は立位で測定した心拍数の血行動態プロファイル評価期間の最大増加量（平均値）は、それぞれ 11.51、13.98、14.95 及び 10.51bpm であった。ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアトを単回経口投与したときのプラセボを投与したときの最大増加量（平均値）は、それぞれ 11.37、9.36、13.63 及び 12.03bpm であった。すべての投与条件で最大増加量の範囲は重なっており、投与間隔若しくはベルイシグアト又はプラセボ投与の明らかな影響を受けなかった。

表 2.7.6.18-6 ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の血行動態プロファイル評価期間の最大増加量（投与不適切な 1 例を除いた PDS）

| Treatment | Time | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SCREENING | Screening | 38 | 10.75 | 5.37 | -3.7 | 10.60 | 23.4 |
| Vericiguat 5 mg 12 h before | Pre-Treatment | 15 | 16.12 | 6.44 | 1.2 | 17.20 | 26.2 |
| | Treatment | 14 | 11.51 | 4.15 | 3.6 | 12.50 | 19.8 |
| Placebo 12 h before | Pre-Treatment | 15 | 16.00 | 7.67 | 1.2 | 14.00 | 31.8 |
| | Treatment | 15 | 11.37 | 5.91 | -0.2 | 11.60 | 23.0 |
| Vericiguat 5 mg 8 h before | Pre-Treatment | 15 | 18.09 | 8.50 | 1.8 | 19.8 | 34.4 |
| | Treatment | 13 | 13.98 | 11.1 | 4.8 | 11.6 | 49.4 |
| Placebo 8 h before | Pre-Treatment | 17 | 19.91 | 8.19 | 7.6 | 17.4 | 38.0 |
| | Treatment | 17 | 9.36 | 5.21 | 1.2 | 10.2 | 18.4 |
| Vericiguat 5 mg 6 h before | Pre-Treatment | 11 | 15.15 | 5.96 | 6.2 | 14.40 | 26.4 |
| | Treatment | 11 | 14.95 | 6.08 | 2.2 | 17.00 | 22.8 |
| Placebo 6 h before | Pre-Treatment | 12 | 19.50 | 9.30 | 9.0 | 17.90 | 43.2 |
| | Treatment | 12 | 13.63 | 5.63 | 5.6 | 13.60 | 22.0 |
| Vericiguat 5 mg 4 h before | Pre-Treatment | 14 | 18.04 | 8.93 | 6.2 | 16.6 | 34.2 |
| | Treatment | 13 | 10.51 | 4.52 | 3.2 | 9.0 | 16.4 |
| Placebo 4 h before | Pre-Treatment | 15 | 16.40 | 6.78 | 3.2 | 17.2 | 25.6 |
| | Treatment | 13 | 12.03 | 5.31 | 3.6 | 10.8 | 21.4 |

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.2/17, 14.2/46

### 2.7.6.18.2.3.2.3 心拍数の平均変化量

ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の血行動態プロファイル評価期間の変化量を表 2.7.6.18-7 に示す。

表 2.7.6.18-7 ベルイシグアト又はプラセボ投与前及びニトログリセリンを単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の血行動態プロファイル評価期間の変化量（投与不適切な 1 例を除いた PDS）

| Treatment | Time | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SCREENING | Screening | 38 | -3.92 | 13.21 | -42.5 | -3.87 | 18.4 |
| Vericiguat 5 mg 12 h before | Pre-Treatment | 14 | 20.08 | 16.29 | -16.8 | 24.23 | 47.6 |
| | Treatment | 14 | 0.45 | 12.22 | -26.7 | 2.75 | 17.9 |
| Placebo 12 h before | Pre-Treatment | 15 | 16.78 | 17.66 | -20.9 | 19.65 | 46.3 |
| | Treatment | 15 | -5.10 | 11.84 | -24.4 | -6.34 | 12.5 |
| Vericiguat 5 mg 8 h before | Pre-Treatment | 12 | 26.78 | 12.27 | 0.4 | 26.13 | 42.7 |
| | Treatment | 13 | 0.46 | 18.29 | -49.7 | 2.74 | 22.1 |
| Placebo 8 h before | Pre-Treatment | 16 | 21.52 | 14.99 | -16.9 | 23.04 | 44.1 |
| | Treatment | 17 | -3.80 | 14.29 | -47.0 | -2.62 | 15.4 |
| Vericiguat 5 mg 6 h before | Pre-Treatment | 11 | 17.79 | 10.64 | -7.0 | 17.84 | 31.7 |
| | Treatment | 11 | 7.10 | 11.08 | -10.6 | 7.68 | 25.8 |
| Placebo 6 h before | Pre-Treatment | 12 | 21.93 | 17.03 | -10.6 | 20.82 | 46.9 |
| | Treatment | 12 | 6.22 | 15.09 | -10.9 | 1.65 | 38.9 |
| Vericiguat 5 mg 4 h before | Pre-Treatment | 13 | 16.56 | 15.09 | -4.8 | 14.59 | 49.0 |
| | Treatment | 13 | -4.42 | 8.50 | -15.3 | -2.15 | 11.2 |
| Placebo 4 h before | Pre-Treatment | 13 | 16.79 | 17.77 | -22.7 | 22.21 | 35.8 |
| | Treatment | 13 | 2.12 | 13.92 | -23.8 | 0.90 | 20.4 |

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.2/21, 14.2/50

心拍数の最大増加量と一致して、心拍数の血行動態プロファイル評価期間の変化量もプラセボ又はベルイシグアト投与若しくは投与間隔の著しい影響を受けなかった。ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前にベルイシグアトを単回経口投与したときの心拍数の血行動態プロファイル評価期間の変化量（平均値）は、それぞれ 0.45、0.46、7.10 及び－4.42bpmであり、プラセボを単回経口投与したときでは、それぞれ－5.10、－3.80、6.22 及び 2.12bpm であった。すべての投与条件での心拍数の変化量の範囲は重なっており、投与間隔若しくはプラセボ又はベルイシグアト投与の明らかな影響を受けなかった。

### 2.7.6.18.2.3.2.4 統計学的評価（心拍数）

ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数のベースラインで調整した最大増加量及び変化量についてのベルイシグアトとプラセボとの比較（ANCOVA）結果を、ベルイシグアトとプラセボの差の点推定値及び両側 95%CI で表 2.7.6.18-8 に示す。

いずれの投与間隔でもベルイシグアトと併用したときとプラセボと併用したときで心拍数の変化に統計学的な差は認められなかった。

**表 2.7.6.18-8 ニトログリセリンの単回舌下投与前に異なる投与間隔でベルイシグアト又はプラセボを単回経口投与したときの心拍数の最大増加量及び変化量についてのベルイシグアトとプラセボとの比較（ANCOVA）（投与不適切な 1 例を除いた PDS、N＝38）**

| Parameter | Dosing Interval | Difference “Vericiguat-Placebo” | 95% Confidence Limits Lower | Upper |
|---|---|---|---|---|
| Maximum Increase in HR (bpm) | 4 h | 1.9630 | -1.2076 | 5.1336 |
| | 6 h | 1.7389 | -1.4771 | 4.9550 |
| | 8 h | 5.3826 | -2.9939 | 13.7591 |
| | 12 h | -0.1204 | -4.6067 | 4.3659 |
| Mean Change in HR (bpm) | 4 h | 1.8767 | -8.5773 | 12.3307 |
| | 6 h | 5.9172 | -4.9682 | 16.8025 |
| | 8 h | 4.8863 | -2.6494 | 12.4219 |
| | 12 h | 4.2607 | -5.9678 | 14.4893 |

Note: Decimal places of numbers limited to 4 places in order to aid clarity
Source: 5.3.4.1. PH-38794/Table 14.2/54

### 2.7.6.18.2.4 安全性の結果

### 2.7.6.18.2.4.1 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を治験薬の投与間隔別に表 2.7.6.18-9、ベルイシグアト及びプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.18-10 に示す。

26／39 例（66.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。11／39 例（28.2%）にベルイシグアト及びプラセボと関連のある TEAE、7／39 例（17.9%）にニトログリセリンと関連のある TEAE〔頭痛が 4／39 例（10.3%）並びに完全房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈、心室性期外収縮、筋肉痛、頭部不快感、尿意切迫、鼻閉及び起立性低血圧が各 1／39 例（2.6%）（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/7）〕及び 9／39 例（23.1%）に試験手順と関連のある TEAE〔頭痛が 5／39 例（12.8%）並びに血管穿刺部位腫脹、筋肉痛、背部痛、徐脈、起立性低血圧、注射部位腫脹及び血管穿刺部位血腫が各 1／39 例（2.6%）（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/2）〕が発現した。

TEAE の重症度は、軽度〔22／39 例（56.4%）〕又は中等度〔4／39 例（10.3%）〕であった（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/1）。

## 表 2.7.6.18-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 12 hours before<br>N=15 (100%) | Vericiguat 5 mg 12 hours before and Nitroglycerin<br>N=15 (100%) | Placebo 12 hours before<br>N=16 (100%) | Placebo 12 hours before and Nitroglycerin<br>N=16 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 3 ( 20.0%) | 2 ( 13.3%) | 1 ( 6.3%) | 2 ( 12.5%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 2 ( 13.3%) | 0 | 1 ( 6.3%) | 1 ( 6.3%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 1 ( 6.7%) | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sinoatrial block | 洞房ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular arrhythmia | 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 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 |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injection site swelling | 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site haematoma | 血管穿刺部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site swelling | 血管穿刺部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erysipelas | 丹毒 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Red blood cells urine positive | 尿中赤血球陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 ( 6.7%) | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.7%) | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.18-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 8 hours before N=14 (100%) | Vericiguat 5 mg 8 hours before and Nitroglycerin N=14 (100%) | Placebo 8 hours before N=17 (100%) | Placebo 8 hours before and Nitroglycerin N=17 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 1 ( 7.1%) | 4 ( 28.6%) | 2 ( 11.8%) | 6 ( 35.3%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 7.1%) | 1 ( 5.9%) | 4 ( 23.5%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 0 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 5.9%) | 0 |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Sinoatrial block | 洞房ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Ventricular arrhythmia | 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 11.8%) |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 1 ( 5.9%) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) | 0 |
| Injection site swelling | 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site hematoma | 血管穿刺部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Vessel puncture site swelling | 血管穿刺部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erysipelas | 丹毒 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Red blood cells urine positive | 尿中赤血球陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 3 ( 21.4%) | 0 | 2 ( 11.8%) |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 3 ( 21.4%) | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.18-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 6 hours before N=12 (100%) | Vericiguat 5 mg 6 hours before and Nitroglycerin N=12 (100%) | Placebo 6 hours before N=13 (100%) | Placebo 6 hours before and Nitroglycerin N=13 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 0 | 2 ( 16.7%) | 0 | 4 ( 30.8%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sinoatrial block | 洞房ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Ventricular arrhythmia | 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injection site swelling | 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site hematoma | 血管穿刺部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site swelling | 血管穿刺部位腫脹 | 0 | 1 ( 8.3%) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Erysipelas | 丹毒 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Red blood cells urine positive | 尿中赤血球陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 ( 8.3%) | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 0 | 1 ( 8.3%) | 0 | 1 ( 7.7%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.18-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 4 hours before<br>N=13 (100%) | Vericiguat 5 mg 4 hours before and Nitro-glycerin<br>N=13 (100%) | Placebo 4 hours before<br>N=13 (100%) | Placebo 4 hours before and Nitro-glycerin<br>N=13 (100%) | Nitro-glycerin alone<br>N=39 (100%) | Total<br>N=39 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 0 | 3 ( 23.1%) | 0 | 5 ( 38.5%) | 2 ( 5.1%) | 26 ( 66.7%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 9 ( 23.1%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 7.7%) |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Sinoatrial block | 洞房ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 5.1%) |
| Ventricular arrhythmia | 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 4 ( 10.3%) |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 4 ( 10.3%) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Injection site swelling | 注射部位腫脹 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Vessel puncture site hematoma | 血管穿刺部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Vessel puncture site swelling | 血管穿刺部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 1 ( 7.7%) | 1 ( 2.6%) | 5 ( 12.8%) |
| Erysipelas | 丹毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) | 1 ( 2.6%) |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 4 ( 10.3%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 3 ( 7.7%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 2 ( 5.1%) |
| Red blood cells urine positive | 尿中赤血球陽性 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 8 ( 20.5%) |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 7 ( 17.9%) |

## 表 2.7.6.18-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 4 hours before N=13 (100%) | Vericiguat 5 mg 4 hours before and Nitro-glycerin N=13 (100%) | Placebo 4 hours before N=13 (100%) | Placebo 4 hours before and Nitro-glycerin N=13 (100%) | Nitro-glycerin alone N=39 (100%) | Total N=39 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) | 2 ( 5.1%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) | 2 ( 5.1%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |

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

Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/4

## 表 2.7.6.18-10 ベルイシグアト及びプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 12 hours before N=15 (100%) | Vericiguat 5 mg 12 hours before and Nitroglycerin N=15 (100%) | Placebo 12 hours before N=16 (100%) | Placebo 12 hours before and Nitroglycerin N=16 (100%) | Vericiguat 5 mg 8 hours before N=14 (100%) | Vericiguat 5 mg 8 hours before and Nitroglycerin N=14 (100%) | Placebo 8 hours before N=17 (100%) | Placebo 8 hours before and Nitroglycerin N=17 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 3 ( 20.0%) | 2 ( 13.3%) | 1 ( 6.3%) | 1 ( 6.3%) | 1 ( 7.1%) | 2 ( 14.3%) | 1 ( 5.9%) | 2 ( 11.8%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 2 ( 13.3%) | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 7.1%) | 1 ( 5.9%) | 1 ( 5.9%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 1 ( 6.7%) | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 5.9%) | 0 |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 ( 6.7%) | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 2 ( 11.8%) |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.7%) | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 1 ( 5.9%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 1 ( 6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 0 |

表 2.7.6.18-10 ベルイシグアト及びプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA version 18.0<br>Primary SOC<br>PT | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat 5 mg 6 hours before<br>N=12 (100%) | Vericiguat 5 mg 6 hours before and Nitroglycerin<br>N=12 (100%) | Placebo 6 hours before<br>N=13 (100%) | Placebo 6 hours before and Nitroglycerin<br>N=13 (100%) | Vericiguat 5 mg 4 hours before<br>N=13 (100%) | Vericiguat 5 mg 4 hours before and Nitroglycerin<br>N=13 (100%) | Placebo 4 hours before<br>N=13 (100%) | Placebo 4 hours before and Nitroglycerin<br>N=13 (100%) | Total<br>N=39 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 0 | 0 | 0 | 2 ( 15.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 11 ( 28.2%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 7 ( 17.9%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Atrioventricular block complete | 完全房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Atrioventricular block second degree | 第二度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 7.7%) |
| Bradycardia | 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Supraventricular tachycardia | 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Ventricular extrasystoles | 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 3 ( 7.7%) |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| 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 ( 2.6%) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 5 ( 12.8%) |
| Head discomfort | 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 7.7%) | 4 ( 10.3%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Micturition urgency | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.6%) |

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/6

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/1）。

10／39 例（25.6%）が有害事象のため試験を中止した。そのうち 4 例はコホート 1、6 例はコホート 2 の被験者であった（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.2/3）。試験を中止した 10 例うち 2 例の有害事象については、ステージ間に設けられた約 3 ヵ月の休薬期間後の第 3 期における投与前評価期間に発現したため、TEAE とは判断されなかった。8／39 例（20.5%）が TEAE のため、ニトログリセリン投与前のベルイシグアト又はプラセボの投与を中止した。そのうち 6／39 例（15.4％）では、ニトログリセリンの投与も中止された（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.1/1）〕。全体として、プラセボ群とベルイシグアト群で TEAE に関する明らかな差は認めなかった。

中止に至った有害事象のうち、8 例が心臓に関連する事象（不整脈、伝導ブロック及び心室性期外収縮など）であり、残りは第 4 期の治験薬投与前に認めた鼻咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であった（5.3.4.1.1 PH-38794/Table 14.3.2/3）。

心臓に関連する中止に至った有害事象を発現した 8 例のうち、1 例はベルイシグアトを投与したとき、1 例はプラセボ投与後にニトログリセリンを投与したとき、2 例はニトログリセリンを投与前にプラセボを投与したときに発現した事象であった。4 例はいずれの薬剤も投与されていない各投与期の投与前評価期間に発現した。ベルイシグアトとニトログリセリンを併用投与したときに発現した事象はなかった。よって、ベルイシグアトとニトログリセリンの併用投与や投与間隔と試験の中止に明らかな関連性はみられなかった。

### 2.7.6.18.2.4.2 臨床検査値

本試験中のいくつかの時点で基準値上限の 1.5 倍を上回るクレアチンキナーゼ増加が 7 例に認められたが、すべて試験完了までに基準値内に低下した。他の臨床検査値の基準範囲からの逸脱は一過性であり、全体的に治験薬投与と特異的な時間的関連は認められなかった。

### 2.7.6.18.2.4.3 バイタルサイン及び心電図

概して、バイタルサイン及び ECG パラメータに、ベルイシグアト又はプラセボとニトログリセリンの併用投与による明らかな影響はなかった。

### 2.7.6.18.3 結論

- ニトログリセリン 0.2mg の単回舌下投与とその 12、8、6 及び 4 時間前のベルイシグアト 5mg の単回経口投与の併用は安全であり、忍容性はおおむね良好であった。

- いずれの投与間隔（ニトログリセリンの単回舌下投与 12、8、6 及び 4 時間前）でも、ニトログリセリンとベルイシグアトの間に薬力学的薬物相互作用は認められなかった。ニトログリセリンの血圧（低下）及び心拍数（増加）に対する作用は、ベルイシグアトの併用により影響されなかった。

## 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）

参照項目：5.3.3.4.4 PH-38616

### 2.7.6.19.1 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 2.5mg を単独で単回経口投与したときと比較して、メフェナム酸反復投与（初回 500mg、その後、6 時間ごとに 250mg）と併用したときの安全性、忍容性及び薬物動態へ及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

**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

- ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 阻害作用を有するメフェナム酸反復投与（初回 500mg、その後、6 時間ごとに 250mg）がベルイシグアト 2.5mg の薬物動態に及ぼす影響を、ベルイシグアト 2.5mg 単独単回経口投与時と比較して検討する

副次目的

- メフェナム酸反復投与（初回 500mg、その後、6 時間ごとに 250mg）がベルイシグアト 2.5mg の安全性及び忍容性に及ぼす影響を、ベルイシグアト 2.5mg 単独単回経口投与時と比較して検討する

**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、2 期クロスオーバー試験であった。

すべての被験者を A-B 又は B-A のいずれかの投与順序に無作為に割付け、以下の投与方法で治験薬を投与した。

- 投与方法 A：第 1 日の朝にベルイシグアト 2.5mg を単回投与
- 投与方法 B：第－1 日にメフェナム酸 500mg を投与し、その後、第 2 日の朝まで 6 時間ごとにメフェナム酸 250mg を反復投与。第 1 日の朝にベルイシグアト 2.5mg をメフェナム酸 250mg と併用して単回投与

被験者は食後に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 1 日）の朝食は標準食であった。

本試験は、スクリーニング、投与〔2 期（投与方法 A：ベルイシグアト投与 12 時間前～第 4 日、投与方法 B：メフェナム酸初回投与 12 時間前～第 4 日）〕及び追跡調査で構成された。次の治験薬投与まで 14 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 7-4～8 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.4 PH-38616/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬：**

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

**併用薬**：

メフェナム酸カプセル（市販薬：ポンタール®カプセル、ファイザー社）250mg

**用法・用量**

投与方法 A：第 1 日にベルイシグアト 2.5mg を経口投与

投与方法 B：第 1 日にベルイシグアト 2.5mg 経口投与。第－1 日にメフェナム酸 500mg を経口投与し、その後第 2 日の朝まで 6 時間ごとにメフェナム酸 250mg を反復経口投与

**投与期間**

ベルイシグアト：単回投与

メフェナム酸：3 日間

**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、5.3.3.4.4 PH-38616/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

ベルイシグアト及びその主代謝物（M-1）の血漿中及び尿中濃度推移に基づき、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

$AUC_{norm}$、$C_{max,norm}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$AUC(0\text{-}24)$、$AUC(0\text{-}24)_{norm}$、$t_{max}$、$t_{1/2}$、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、$A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$CL_R$

その他のパラメータ

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

ベルイシグアト併用投与日のメフェナム酸の血漿中濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

$C_{max,md}$、$AUC(0\text{-}6)_{md}$、$t_{max,md}$

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、血圧、心拍数、12 誘導心電図（ECG）パラメータ及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）

**被験者数**：

目標被験者数

16 例

設定根拠

薬物動態を評価可能な例数が 12 例以上の場合には、本試験の目的を達成するのに十分と判断した。

被験者数は、ベルイシグアトの $C_{max}$ が対数正規分布に従うと仮定して算出した。食後にベルイシグアトを投与したときの変動係数（CV%）は約 25%（試験 16440）であった。文献から UGT 阻害薬＋UGT 基質薬／UGT 基質薬の比は約 1.5 であった[1,2,3]。この変動と平均値の比の真の値を 1.5 と仮定し、単独及び併用投与後の薬物動態の結果を対で有する被験者数が 12 例以上であれば、検出力 98%以上（CV%が約 35%のときでは検出力 86%以上）で主要薬物動態パラメータの増加が検出可能であると推定された（対数正規分布データの平均値の比の対応のある t 検定、片側、$\alpha=0.05$）。

最少必要例数 12 例を確保するため、目標被験者数を 16 例とした。

**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（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、いずれの投与期においても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

ベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ 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ベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアトとメフェナム酸の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。その比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に完全に含まれる場合、臨床的に意味のある差は認められないとした。

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 999 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.17.1 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。

## 2.7.6.19.2 成績

### 2.7.6.19.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.19.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 35 例を試験に組入れ、このうち 16 例を A-B 又は B-A のいずれかの投与順序に無作為に割付けた（各 8 例）。16 例全例が治験薬の投与を受け、14 例が計画通り試験を完了した。2 例は、治験実施計画書からの重大な逸脱（いずれの被験者も並行して他試験に参加していた）があったため、最初の投与期のベルイシグアトの単独投与後に試験を中止した（5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.1/3、14.1/8、14.1/10）。

#### 2.7.6.19.2.1.2 解析対象集団

16 例全例を SAF とした。治験実施計画書からの重大な逸脱があった 2 例及び欠測値のあった 1 例を除いた 13 例を PKS とした（5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.1/2）。

#### 2.7.6.19.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1 人口統計学的特性（SAF）

| Parameter | | | Treatment sequence A – B N=8 (100%) | Treatment sequence B – A N=8 (100%) | Total N=16 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex | Male | N | 8 (100%) | 8 (100%) | 16 (100%) |
| Race | White | N | 8 (100%) | 8 (100%) | 16 (100%) |
| Age (years) | | Mean / SD | 45.4 / 5.8 | 43.1 / 9.8 | 44.3 / 7.9 |
| | | Range | 34 - 52 | 25 - 53 | 25 - 53 |
| Weight (kg) | | Mean / SD | 77.9 / 6.8 | 78.9 / 8.5 | 78.4 / 7.5 |
| | | Range | 68 - 90 | 65 - 95 | 65 - 95 |
| Height (cm) | | Mean / SD | 177.7 / 7.8 | 181.3 / 5.6 | 179.5 / 6.8 |
| | | Range | 166 - 190 | 173 - 187 | 166 - 190 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Mean / SD | 24.77 / 2.77 | 24.03 / 2.44 | 24.40 / 2.55 |
| | | Range | 21.5 - 29.0 | 19.3 - 27.1 | 19.3 - 29.0 |

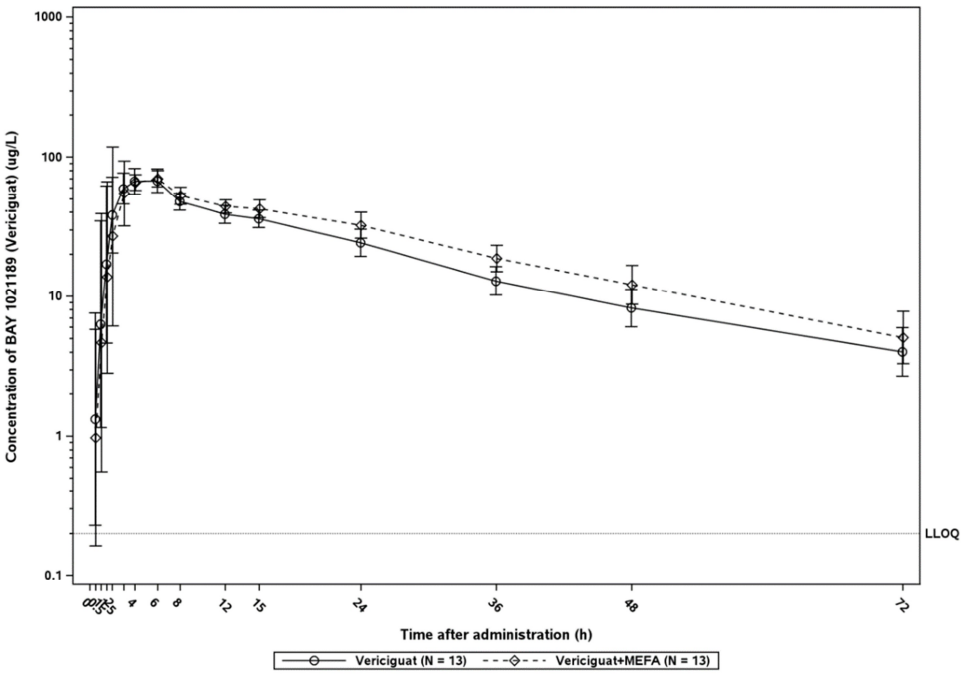
A=Vericiguat; B=Vericiguat + Mefenamic Acid
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.1/11

## 2.7.6.19.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.19.2.2.1 血漿中濃度

#### 2.7.6.19.2.2.1.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.19-1 に示す。




MEFA: mefenamic acid
Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Figure 14.4/1

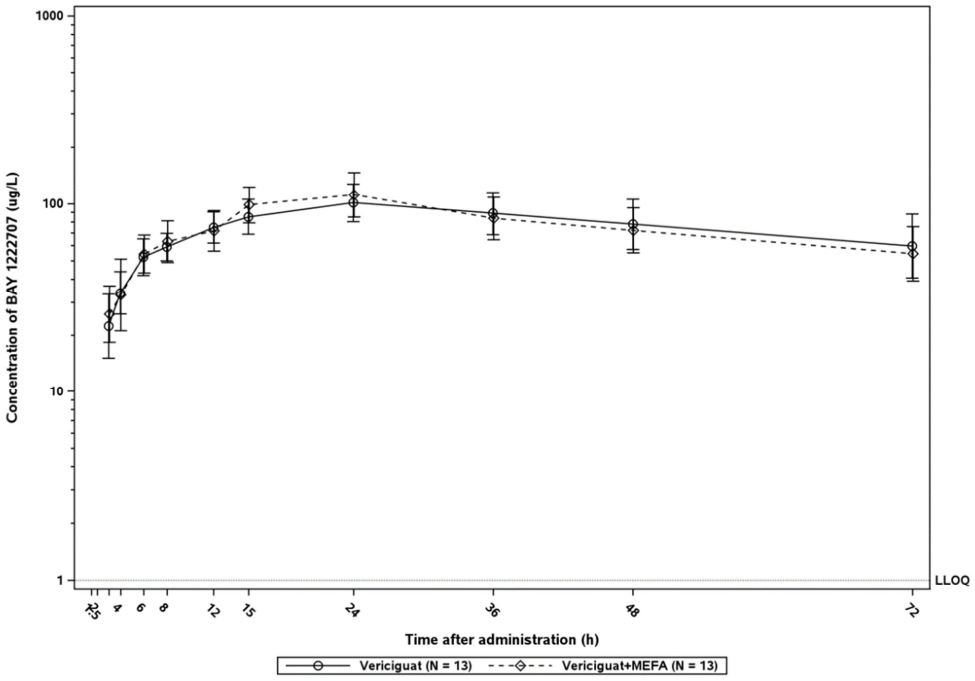
図 2.7.6.19-1 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

ベルイシグアト 2.5mg の単独投与及びメフェナム酸 250mg と併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度は、ベルイシグアトの投与 4.00 時間（$t_{max}$ の中央値）後にピークに到達した。単独投与及び併用投与で同様の血漿中ベルイシグアト濃度推移であった（表 2.7.6.19-2）。

### 2.7.6.19.2.2.1.2 M-1

ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの投与 72 時間後までの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.19-2 に示す。

血漿中 M-1 濃度はベルイシグアトの投与 24.0 時間後（$t_{max}$ の中央値）にピークに到達し、単独投与及び併用投与したときで同様の濃度推移であった（表 2.7.6.19-3）。




MEFA: mefenamic acid
BAY1222707: M-1
LLOQ=1.00μg/L
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Figure 14.4/2

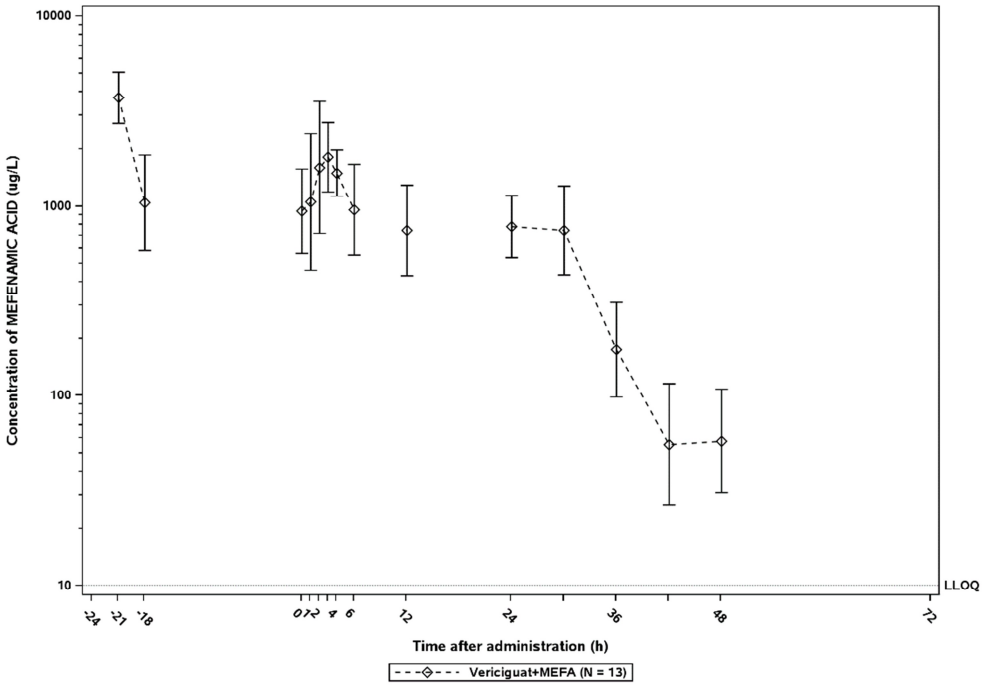
**図 2.7.6.19-2 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの投与 72 時間後までの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）**

### 2.7.6.19.2.2.1.3 メフェナム酸

メフェナム酸 500mg を初回に単独で単回経口投与及びベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与とメフェナム酸 250mg の反復経口投与を併用したときの血漿中メフェナム酸濃度推移を図 2.7.6.19-3 に示す。

メフェナム酸 500mg の投与 3 時間後（ベルイシグアト 2.5mg との併用投与 21 時間前）の血漿中メフェナム酸濃度（幾何平均値）は、3,700μg/L（幾何 CV%：32.0%）であった（5.3.3.4.5 PH-38616/Table 14.4/3）。メフェナム酸 250mg をベルイシグアト 2.5mg と併用投与したとき、血漿中メフェナム酸濃度はベルイシグアト 2.5mg の投与 2 時間後（$t_{max}$ の中央値）にピークに到

達した（表 2.7.6.19-4）。5 回目のメフェナム酸 250mg 投与前（ベルイシグアト 2.5mg との併用投与前）の血漿中メフェナム酸濃度（幾何平均値）は、6 回目のメフェナム酸 250mg 投与前（ベルイシグアトとの併用投与 6 時間後）の血漿中濃度と同程度であり、それぞれ 939μg/L 及び 956μg/L（幾何 CV%：54.5%及び 59.3%）であった（5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/3）。




MEFA: mefenamic acid
LLOQ=10.0μg/L
Note: time points refer to time after administration of vericiguat not mefenamic acid
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Figure 14.4/3

**図 2.7.6.19-3 メフェナム酸 500mg を初回に単独で単回経口投与及びベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与とメフェナム酸 250mg の反復経口投与を併用したときの血漿中メフェナム酸濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）**

### 2.7.6.19.2.2.2 薬物動態パラメータ

#### 2.7.6.19.2.2.2.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-2 に示す。

ベルイシグアトの AUC（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（1,580μg·h/L）と比較してメフェナム酸 250mg と併用投与したとき（1,900μg·h/L）の方が高かった。ベルイシグアト投与 4.00 時間後に到達した $C_{max}$（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（75.7μg/L）及びメフェナム酸 250mg と併用投与したとき（73.6μg/L）で同程度であった。AUC 及び $C_{max}$ のばらつき（幾何 CV%）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（18.7%及び 17.0%）と、メフェナム酸 250mg と併用投与したとき（18.5%及び 11.2%）で同程度であった。同様に、AUC(0-$t_{last}$)（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（1,450μg·h/L）と比較して、メフェナム酸 250mg と併用投与したとき（1,750μg·h/L）の方が高かった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独

投与したとき（22.1 時間）及びメフェナム酸 250mg と併用投与したとき（19.2 時間）で同程度であった。

ベルイシグアトの尿中排泄率〔$\%A_{E,ur}$（算術平均値）〕は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（6.90%）と比較してメフェナム酸 250mg と併用投与したとき（8.73%）の方がわずかに高かった。併用投与時にはベルイシグアトの曝露量（AUC）も少し増加したことを考慮すると、ベルイシグアトの腎クリアランスは、メフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときと大きな変化はみられなかった。

**表 2.7.6.19-2 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）**

| Parameter | Unit | N | 2.5 mg Vericiguat | | N | 2.5 mg Vericiguat + Mefenamic Acid | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC | μg· h/L | 13 | 1580/18.7 | (1130-2250) | 13 | 1900/18.5 | (1420-2670) |
| AUC(0-24) | μg· h/L | 13 | 957/12.5 | (784-1160) | 13 | 1070/10.5 | (919-1350) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})$ | μg· h/L | 13 | 1450/16.2 | (1100-1910) | 13 | 1750/15.9 | (1370-2320) |
| $AUC_{norm}$ | kg· h/L | 13 | 48.7/18.7 | (35.1-67.7) | 13 | 58.6/21.6 | (43.0-80.4) |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg· h/L | 13 | 29.4/11.5 | (24.3-35.2) | 13 | 32.8/13.7 | (28.0-41.5) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ | kg· h/L | 13 | 44.5/16.4 | (34.1-57.9) | 13 | 53.9/18.8 | (41.5-70.0) |
| $C_{max}$ | μg/L | 13 | 75.7/17.0 | (57.5-92.8) | 13 | 73.6/11.2 | (64.3-91.2) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 13 | 2.33/15.1 | (1.74-2.89) | 13 | 2.26/13.4 | (1.91-2.75) |
| $t_{max}$[a] | h | 13 | 4.00 | (1.00-5.98) | 13 | 4.00 | (2.00-5.97) |
| $t_{1/2}$ | h | 13 | 22.1/24.4 | (13.9-30.7) | 13 | 19.2/20.3 | (14.6-28.7) |
| $CL_R$ | L/h | 13 | 0.118/21.4 | (0.0693-0.151) | 12 | 0.127/13.5 | (0.0998-0.163) |
| $\%A_{E,ur}$[b] | % | 13 | 6.90/1.05 | (5.29-8.58) | 13 | 8.73/1.00 | (6.94-10.2) |

a: Median (range)
b: Arithmetic mean and SD
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/10, 14.4/11, 14.4/27

### 2.7.6.19.2.2.2.2 M-1

ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-3 に示す。

M-1 の AUC（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（11,700μg·h/L）と、メフェナム酸 250mg と併用投与したとき（11,000μg·h/L）で同程度であり、幾何 CV%はそれぞれ 50.4%及び 45.1%で、ばらつきは大きかった。ベルイシグアトの投与 24.0 時間後に到達した $C_{max}$（幾何平均値）は、ベルイシグアト 2.5mg の単独投与で 103μg/L、メフェナム酸 250mg との併用投与で 114μg/L であった。幾何 CV%はそれぞれ 23.0%及び 25.2%で、ばらつきは中程度であった。

ベルイシグアト 2.5mg をメフェナム酸 250mg と併用投与したとき、M-1 の腎クリアランスに大きな変化はみられず、M-1 の尿中排泄率〔$\%A_{E,ur}$（算術平均値）〕はベルイシグアト 2.5mg を単独投与したとき（32.2%）及びメフェナム酸 250mg と併用投与したとき（34.8%）で同程度であった。

表 2.7.6.19-3 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | Unit | N | 2.5 mg Vericiguat | N | 2.5 mg Vericiguat + Mefenamic Acid |
|---|---|---|---|---|---|
| AUC | μg·h/L | 13 | 11700/50.4 (4210-25400) | 13 | 11000/45.1 (5500-22000) |
| AUC(0-24) | μg·h/L | 13 | 1620/19.4 (1120-2070) | 13 | 1760/22.2 (1270-2530) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 13 | 5430/25.2 (3140-7780) | 13 | 5390/24.7 (3440-7780) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 13 | 254/54.8 (92.4-617) | 13 | 240/51.9 (120-533) |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm}$ | kg·h/L | 13 | 35.2/22.6 (23.7-50.3) | 13 | 38.2/25.9 (26.7-60.4) |
| $AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ | kg·h/L | 13 | 118/28.8 (68.9-189) | 13 | 117/30.2 (72.4-209) |
| $C_{max}$ | μg/L | 13 | 103/23.0 (66.7-147) | 13 | 114/25.2 (73.3-175) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 13 | 2.24/27.3 (1.47-3.57) | 13 | 2.48/30.8 (1.54-4.70) |
| $t_{max}$[a] | h | 13 | 24.0 (15.0-48.1) | 13 | 24.0 (14.9-24.0) |
| $t_{1/2}$ | h | 13 | 67.5/44.3 (31.2-141) | 13 | 65.1/52.2 (36.3-152) |
| $CL_R$ | L/h | 13 | 0.206/35.0 (0.114-0.390) | 12 | 0.210/38.4 (0.133-0.472) |
| $\%A_{E,ur}$[b] | % | 13 | 32.2/6.02 (23.4-44.6) | 13 | 34.8/11.2 (21.7-59.8) |

a: Median (range)

b: Arithmetic mean and SD

Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/12, 14.4/13, 14.4/29

### 2.7.6.19.2.2.2.3 メフェナム酸

ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与とメフェナム酸 250mg の反復経口投与を併用したときのメフェナム酸の薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-4 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg と併用投与したときのメフェナム酸の $AUC(0\text{-}6)_{md}$（幾何平均値）は、9,030μg·h/L であり、ばらつきは中程度（幾何 CV%：20.7%）であった。ベルイシグアト投与 2.00 時間後に $C_{max,md}$（2,820μg/L）に到達した。

表 2.7.6.19-4 ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与とメフェナム酸 250mg の反復経口投与を併用したときのメフェナム酸の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

| Parameter | Unit | N | 2.5 mg Vericiguat + Mefenamic Acid |
|---|---|---|---|
| $C_{max,md}$ | μg/L | 13 | 2820/31.0 (1570-4730) |
| $AUC(0\text{-}6)_{md}$ | μg·h/L | 13 | 9030/20.7 (7000-13100) |
| $t_{max,md}$[a] | h | 13 | 2.00 (1.00-6.00) |

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/14

### 2.7.6.19.2.2.3 統計学的評価

**ベルイシグアト**

ベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアトとメフェナム酸の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.19-5 に示す。

血漿中ベルイシグアトの曝露量は、メフェナム酸 250mg と併用投与したときに増加する傾向がみられた。

AUC の比の点推定値は 120%であった。90%CI は 113%～127%であり、生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）をわずかに外れた。

$C_{max}$ の比の点推定値は 96.7%であり、かつ 90%CI は 90.4%～103%と生物学的同等性の基準範囲内であることから、ベルイシグアトの $C_{max}$ はメフェナム酸との併用投与の影響を受けないことが示された。

**表 2.7.6.19-5 ベルイシグアトの AUC 及び $C_{max}$ の比（ベルイシグアトとメフェナム酸の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値及び 90%CI（PKS）**

| Parameter | N | Geometric LSmean for ratio (Vericiguat + Mefenamic Acid) / Vericiguat | Geometric CV (%) | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| AUC | 13 | 1.20 | 8.30 | [1.13; 1.27] |
| $C_{max}$ | 13 | 0.967 | 9.62 | [0.904; 1.03] |

Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.4/15, 14.4/16

### 2.7.6.19.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.19-6 に示す。

7／16 例（43.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したときでは 3／16 例（18.8%）、メフェナム酸を単独投与したときでは 3／14 例（21.4%）及びベルイシグアト 2.5mg とメフェナム酸 250mg を併用投与したときでは 4／14 例（28.6%）に TEAE が発現した。

治験薬と関連のある TEAE として、ベルイシグアト 2.5mg を単独投与したときに頭痛が 1／16 例（6.3%）、メフェナム酸を単独投与したときに消化不良及び下痢がそれぞれ 1／14 例（7.1%）に認められた（5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.3.1/8、14.3.1/9）。

TEAE の発現例数は、ベルイシグアトとメフェナム酸をそれぞれ単独投与したときと併用投与したときで同程度であった。

TEAE の重症度は、中等度の熱性感染症（2 回目のメフェナム酸 250mg 投与後に軽度で発現し、その後悪化した）を除いて、いずれも軽度であった。

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（5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.3.1/3、14.3.1/4）。

## 表 2.7.6.19-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| Primary SOC<br>PT<br>(MedDRA version 17.1) | 器官別大分類<br>基本語 | Vericiguat<br>N=16 (100%) | Vericiguat + Mefenamic Acid<br>N=14 (100%) | Mefenamic Acid<br>N=14 (100%) | Total<br>N=16 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such adverse event | | 3 ( 18.8%) | 4 ( 28.6%) | 3 ( 21.4%) | 7 ( 43.8%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 ( 14.3%) | 2 ( 12.5%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 6.3%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 0 | 1 ( 7.1%) | 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 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Medical device site reaction | 医療機器使用部位反応 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 2 ( 14.3%) | 1 ( 7.1%) | 2 ( 12.5%) |
| Febrile infection | 熱性感染症 | 0 | 1 ( 7.1%) | 1 ( 7.1%) | 1 ( 6.3%) |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Contusion | 挫傷 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Road traffic accident | 交通事故 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 ( 6.3%) | 1 ( 7.1%) | 0 | 2 ( 12.5%) |
| Lipase increased | リパーゼ増加 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 0 | 1 ( 7.1%) | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Joint swelling | 関節腫脹 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |
| Headache | 頭痛 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) |

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.3.4.4 PH-38616/Table 14.3.1/6

臨床検査値及び ECG パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。ベルイシグアト 2.5mg の単独投与及びメフェナム酸と併用投与で、収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧並びに心拍数に意味のある変化はみられなかった。

### 2.7.6.19.3 結論

- メフェナム酸の反復経口投与の併用は、ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与したときの曝露量に対して大きな影響を及ぼさなかった。ベルイシグアトの AUC は、メフェナム酸の反復経口投与を併用したときでは 20%増加した。AUC の比（ベルイシグアトとメフェナム酸の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の 90%CI の上限は、生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）からわずかに外れた（90%CI：113%～127%）。$C_{max}$ の比の点推定値は 96.7%であり、かつ 90%CI は生物学的同等性の基準範囲内であることから、メフェナム酸との併用によるベルイシグアトの $C_{max}$ への影響はみられなかった。

- その他のベルイシグアトの薬物動態パラメータは、ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与と併用したときで同程度であった。

- 本試験では強力な選択的 UGT1A9 阻害薬であるメフェナム酸の併用は、ベルイシグアトの曝露量に大きな影響を及ぼさないことが示された。ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与及びメフェナム酸 250mg の反復経口投与との併用は安全で、忍容性は良好であった。メフェナム酸の併用によるベルイシグアトの安全性プロファイルへの影響はなかった。

### 参考文献

1) Kasichayanula S et al., Diabetes Obes Metab 2013:15(3):280-283.

2) Wenning LA et al., Antimicrob Agents Chemother 2009:53(7):2852-2856.

3) Williams JA et al., Drug Metab Dispos 2004:32(11):1201-1208.

## 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）

参照項目：5.3.3.4.5 PH-38702

### 2.7.6.20.1 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、ミダゾラム 7.5mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼすベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回反復経口投与の影響を、ミダゾラム 7.5 mgを単独で単回経口投与したときと比較検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、2 期クロスオーバー試験

**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

- CYP3A4 の基質であるミダゾラム 7.5mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回反復経口投与の影響の検討

副次目的

- ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性に及ぼす影響の検討
- ミダゾラム 7.5mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性に及ぼすベルイシグアト 100mg の 1 日 1 回反復経口投与の影響の検討

**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、2 期クロスオーバー試験であった。32 例の被験者を、2 つの投与順序のうち 1 つ（A-B 又は B-A）に割付けた。

治験薬は以下の方法で投与した。

投与方法 A：第 0 日にミダゾラム 7.5mg を食後に単回経口投与

投与方法 B：第−3 日～第−1 日にベルイシグアト 10mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与。第 0 日にミダゾラム 7.5mg と共にベルイシグアト 10mg を食後に単回経口投与

投与方法 A 及び B の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。

本試験は、スクリーニング、それぞれのプロファイル評価日を含む 2 つの投与期（A 及び B）及び追跡調査からなり、被験者は初回の治験薬投与の前夜からミダゾラム投与後 48 時間まで入院し検査・観察を行った。健康状態に問題がないことを確認し、被験者を退院させた。

試験スケジュールは 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は、5.3.3.4.5 PH-38702/Section 9.4.1 を参照。

**被験薬：**

ベルイシグアト即放錠 5mg

**併用薬：**

ミダゾラムフィルムコーティング錠 7.5mg（市販薬：Dormicum、Roche Pharma AG 社）

**用法・用量**

投与方法 A：第 0 日の朝食後にミダゾラム 7.5mg を単回経口投与

投与方法 B：第－3 日～第－1 日の朝食後にベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与し、第 0 日の朝食後にミダゾラム 7.5mg 及びベルイシグアト 10mg を単回経口投与

**投与期間**

投与方法 A：単回投与

投与方法 B：ベルイシグアト 4 日間、ミダゾラム単回投与

**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、5.3.3.4.5 PH-38702/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

- ミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$

副次パラメータ

- ミダゾラムの $AUC_{norm}$、$C_{max,norm}$、$AUC(0-t_{last})$、$t_{max}$、$t_{1/2}$
- 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC、$AUC(0-t_{last})$、$C_{max}$、$t_{max}$、$t_{1/2}$
- ベルイシグアトの $AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,norm,md}$、$C_{max,md}$、$C_{max,norm,md}$、$t_{max,md}$
- AUC 比（1'-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム）

その他のパラメータ

- すべての分析対象成分の$\%AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

**安全性の評価項目**：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

32 例

設定根拠

26 例以上の薬物動態を評価可能であれば本試験の目的を達成するのに十分な被験者数であると考えられた。被験者が試験を脱落する可能性に備えて被験者 32 例を組入れることとした。

**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（PKS）：両投与方法（A 及び B）において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

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ 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（ミダゾラムとベルイシグアトの併用投与／ミダゾラムの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間を算出した。

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.18.0 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。

## 2.7.6.20.2 成績

### 2.7.6.20.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.20.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 43 例を試験に組入れた。34 例がスクリーニングを完了し、このうち 32 例を 2 つの投与順序（A-B 又は B-A）の 1 つに無作為に割付けた。32 例全例が計画通り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投与を完了した。1 例は追跡調査後の来院を拒否したため、追跡調査は完了しなかったとみなされた（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.1/2、14.1/4～9）。

#### 2.7.6.20.2.1.2 解析対象集団

評価可能な安全性及び薬物動態データを有する 32 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.1/3）。

#### 2.7.6.20.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1 人口統計学的特性（SAF）

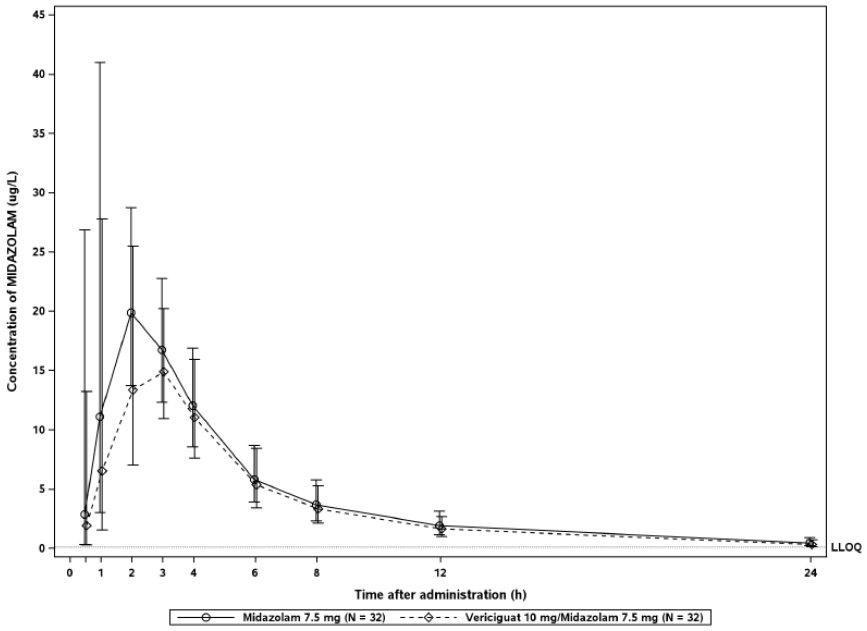
| Parameter | | | Treatment Sequence | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | A – B<br>N=16 | B – A<br>N=16 | N=32 |
| Sex | Male | n | 16 | 16 | 32 |
| Race | White | n | 16 | 16 | 32 |
| Age (years) | | Arithmetic mean | 35.9 | 35.3 | 35.6 |
| | | Range | 18 - 55 | 21 - 54 | 18 - 55 |
| Weight (kg) | | Arithmetic mean | 82.2 | 83.6 | 82.9 |
| | | SD | 8.0 | 8.4 | 8.1 |
| Height (cm) | | Arithmetic mean | 180.4 | 181.3 | 180.8 |
| | | SD | 7.5 | 6.3 | 6.8 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Arithmetic mean | 25.4 | 25.4 | 25.4 |
| | | Range | 20.8 - 29.8 | 21.8 - 28.9 | 20.8 - 29.8 |
| | | SD | 2.9 | 2.2 | 2.5 |

A= Midazolam 7.5mg; B= Vericiguat 10mg/Midazolam 7.5mg
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.1/11

### 2.7.6.20.2.2 薬物動態の結果

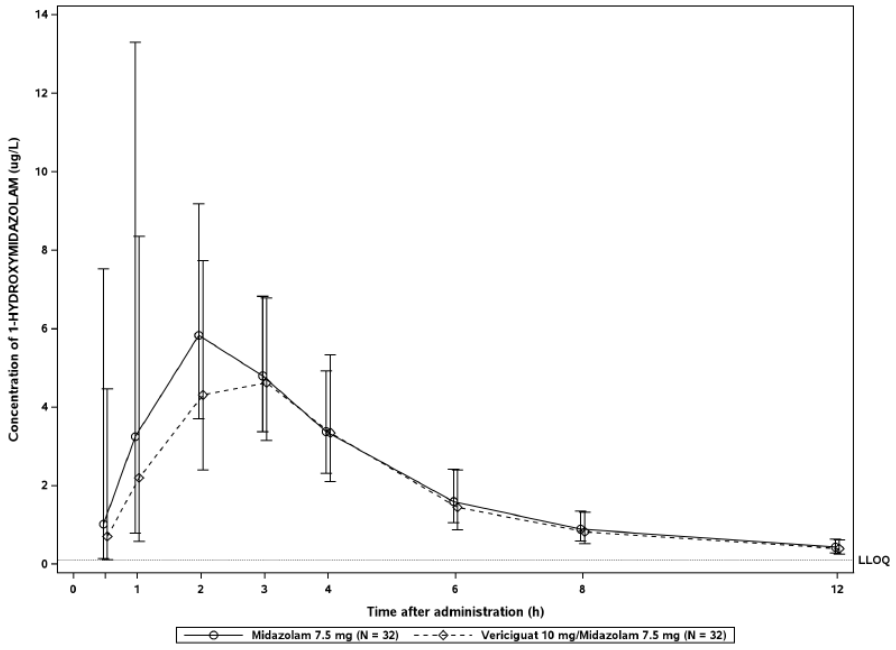
#### 2.7.6.20.2.2.1 血漿中濃度

ミダゾラム 7.5mg を単独で単回経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.20-1 及び図 2.7.6.20-2 に示す。




Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.1μg/L
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Figure 14.4/14

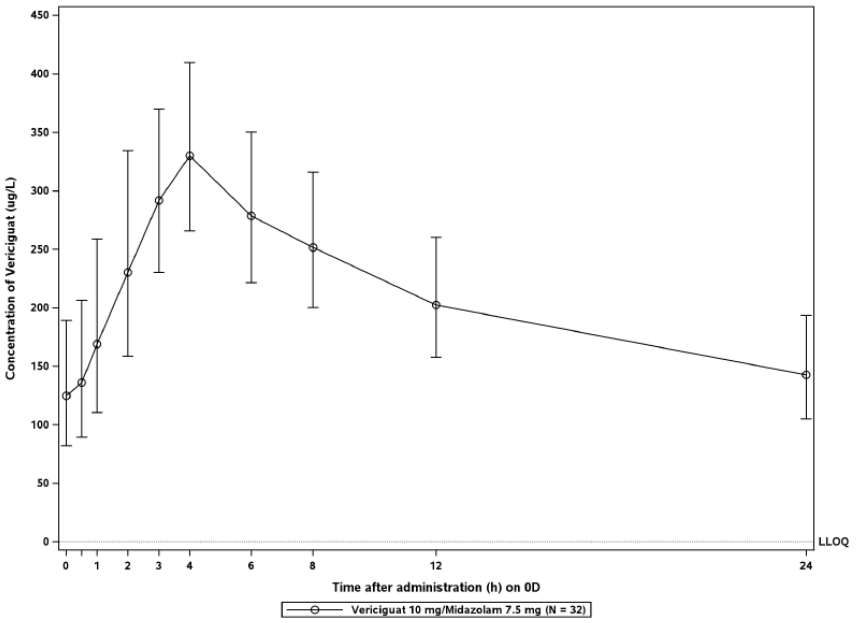
図 2.7.6.20-1 ミダゾラム 7.5mg を単独で単回経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）




LLOQ=0.1μg/L
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Figure 14.4/15

図 2.7.6.20-2 ミダゾラム 7.5mg を単独で単回経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与を併用したときの血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）

ベルイシグアト 10mg の反復経口投与とミダゾラム 7.5 mgの単回経口投与を併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.20-3 に示す。




LLOQ=0.2μg/L
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Figure 14.4/3

**図 2.7.6.20-3 ベルイシグアト 10mg の反復経口投与とミダゾラム 7.5 mgの単回経口投与を併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）**

### 2.7.6.20.2.2.2 薬物動態パラメータ

ミダゾラム 7.5mg を単独で単回経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与と併用したときのミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-2 に、ベルイシグアト 10mg の反復経口投与とミダゾラム 7.5mg の単回経口投与を併用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 2.7.6.20-3 に示す。

**ミダゾラム**

ミダゾラムはいずれの投与方法でも速やかに吸収され、ベルイシグアトの投与の有無にかかわらず $t_{max}$（中央値）は 2.00 時間であった。AUC（幾何平均値）は、ミダゾラムを単独投与したときでは 117μg·h/L、ミダゾラムをベルイシグアトと併用投与したときでは 96.4μg·h/L であった。$C_{max}$ も、ミダゾラムを単独投与したときでは 27.2μg/L、ミダゾラムをベルイシグアトと併用投与したときでは 20.9μg/L と低かった。ミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ の個体間変動は、ミダゾラムを単独投与したときでは 34.8%及び 41.9%であり、ミダゾラムをベルイシグアトと併用投与したときでは 34.4%及び 31.3%と、両投与方法とも比較的中程度であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、ミダゾラムを単独投与したときでは 5.49 時間であり、ミダゾラムをベルイシグアトと併用投与したときでは 4.99 時間であった。

### 1'-ヒドロキシミダゾラム

いずれの投与方法でも、1'-ヒドロキシミダゾラムの $t_{max}$（中央値）は 2.00 時間であった。1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）は、ミダゾラムを単独投与したときでは 32.2 μg·h/L 及び 8.16 μg/L、ミダゾラムをベルイシグアトと併用投与したときでは 28.3 μg·h/L 及び 6.84 μg/L であった。AUC 及び $C_{max}$ の個体間変動は、30.8%～49.7%〔幾何変動係数（CV%）の範囲〕であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、ミダゾラムを単独投与したときでは 4.88 時間、ベルイシグアトとミダゾラムを併用投与したときでは 4.67 時間であった。ミダゾラムと 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC の幾何平均比（1'-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム）は、ミダゾラムを単独投与したときでは 0.274（幾何 CV%：35.7%）、ベルイシグアトとミダゾラムを併用投与したときでは 0.294（幾何 CV%：36.9%）で、両投与時の差はわずかであった（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.4/7）。

**表 2.7.6.20-2 ミダゾラム 7.5mg を単独で単回経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与と併用したときのミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラム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 | N | 7.5 mg Midazolam | | N | 7.5 mg Midazolam + 10 mg Vericiguat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Midazolam | | | | | | | |
| AUC | μg·h/L | 32 | 117/34.8 | (61.4-219) | 32 | 96.4/34.4 | (38.4-175) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 32 | 114/34.9 | (59.9-217) | 32 | 94.1/34.7 | (37.7-173) |
| $AUC_{norm}$ | kg·h/L | 32 | 1.29/38.9 | (0.658-2.51) | 32 | 1.06/38.2 | (0.412-2.01) |
| $C_{max}$ | μg/L | 32 | 27.2/41.9 | (14.7-75.8) | 32 | 20.9/31.3 | (11.9-38.3) |
| $C_{max,norm}$ | kg/L | 32 | 0.299/43.6 | (0.155-0.940) | 32 | 0.230/31.0 | (0.122-0.429) |
| $t_{max}$[a] | h | 32 | 2.00 | (0.500-3.10) | 32 | 2.00 | (0.500-6.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 32 | 5.49/25.0 | (3.59-9.32) | 32 | 4.99/30.1 | (3.04-8.92) |
| 1´-hydroxy-Midazolam | | | | | | | |
| AUC | μg·h/L | 32 | 32.2/33.6 | (18.0-67.7) | 32 | 28.3/30.8 | (15.9-53.3) |
| AUC(0-$t_{last}$) | μg·h/L | 32 | 30.6/34.3 | (17.1-64.7) | 32 | 26.8/31.9 | (14.9-52.4) |
| $C_{max}$ | μg/L | 32 | 8.16/49.7 | (4.03-21.3) | 32 | 6.84/39.2 | (3.51-15.8) |
| $t_{max}$[a] | h | 32 | 2.00 | (0.500-4.00) | 32 | 2.00 | (0.500-6.00) |
| $t_{1/2}$ | h | 32 | 4.88/41.4 | (2.39-10.3) | 32 | 4.67/43.8 | (2.48-11.5) |

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.4/11, 14.4/12

### ベルイシグアト

ほぼすべての被験者で、投与 4 時間後にベルイシグアトの $C_{max}$ に達した。$AUC(0\text{-}24)_{md}$（幾何平均値）は 5,050 μg·h/L 及び $C_{max,md}$（幾何平均値）は 337 μg/L であり、$AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何 CV%は 23.2%及び 21.1%であった。

**表 2.7.6.20-3 ベルイシグアト 10mg の反復経口投与とミダゾラム 7.5mg の単回経口投与を併用したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）、PKS〕**

| Parameter | Unit | N | 7.5 mg Midazolam + 10 mg Vericiguat | |
|---|---|---|---|---|
| $AUC(0\text{-}24)_{md}$ | μg·h/L | 32 | 5050/23.2 | (3350-7470) |
| $AUC(0\text{-}24)_{norm,md}$ | kg·h/L | 32 | 41.6/22.3 | (26.8-60.7) |
| $C_{max,md}$ | μg/L | 32 | 337/21.1 | (199-492) |
| $C_{max,norm,md}$ | kg/L | 32 | 2.78/21.4 | (1.59-4.06) |
| $t_{max,md}$[a] | h | 32 | 4.00 | (1.00-6.00) |

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.4/13

### 2.7.6.20.2.2.3 統計学的評価

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ の比（ミダゾラムとベルイシグアトの併用投与／ミダゾラムの単独投与）の点推定値、両側 90％CI 及び 95％予測区間を表 2.7.6.20-4 に示す。

ミダゾラムとベルイシグアトを併用投与したときでは、ミダゾラムと 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC はそれぞれ約 18%及び 12%低下した。ミダゾラムの AUC の 90%CI は 0.776～0.871 であり、事前に規定した同等性の範囲（0.80～1.25）の下限をわずかに下回った。1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC の 90%CI は 0.838～0.925 であった。

$C_{max}$ の点推定値は、ミダゾラムでは 0.769、1'-ヒドロキシミダゾラムでは 0.839 であり、ミダゾラムと 1'-ヒドロキシミダゾラムの $C_{max}$ が約 23%及び 16%低下した。ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの $C_{max}$ の 90%CI は 0.683～0.865 及び 0.728～0.966 であり、事前に規定した同等性の範囲（0.80～1.25）の下限をわずかに下回った。

投与順序による影響はみられなかった。

**表 2.7.6.20-4 ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ の比（ミダゾラムとベルイシグアトの併用投与／ミダゾラムの単独投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS）**

| Parameter | Unit | N | Geom. CV % | Estimated Ratio | 90% CI | 95% Prediction Interval |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Midazolam | | | | | | |
| AUC | ug·h/L | 32 | 13.6 | 0.8221 | [0.7762 ; 0.8708] | [0.5524 ; 1.2235] |
| $C_{max}$ | ug/L | 32 | 28.3 | 0.7685 | [0.6830 ; 0.8645] | [0.3404 ; 1.7350] |
| 1´-hydroxy-Midazolam | | | | | | |
| AUC | ug·h/L | 32 | 11.6 | 0.8803 | [0.8380 ; 0.9246] | [0.6265 ; 1.2368] |
| $C_{max}$ | ug/L | 32 | 34.2 | 0.8387 | [0.7283 ; 0.9658] | [0.3163 ; 2.2240] |

Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.4/15～14.4/18

### 2.7.6.20.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.20-5、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を表 2.7.6.20-6 に示す。

14／32 例（43.8%）に TEAE が 1 件以上発現した。投与方法 A でミダゾラムを単独で単回経口投与したときでは 4／32 例（12.5%）に TEAE が発現した。投与方法 B でベルイシグアトを単独で反復経口投与したときでは 9／32 例（28.1%）、ベルイシグアトとミダゾラムを併用投与したときでは 7／32 例（21.9%）に TEAE が発現した。3 例は両投与期間に TEAE が発現した（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/5）。最も多かった TEAE は頭痛及び消化不良であり、いずれも 7／32 例（21.9%）に発現した。

治験薬と関連のある TEAE は 6／32 例（18.8%）で発現し、いずれもベルイシグアトと関連があった。軽度な有害事象は 10／32 例（31.3%）、中等度は 4／32 例（12.5%）に発現した。高度な有害事象は認められなかった（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/1）。すべての有害事象は試験終了までに回復した（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/1）。

表 2.7.6.20-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| Primary SOC<br>PT<br>(MedDRA version 18.0) | 器官別大分類<br>基本語 | Midazolam 7.5 mg<br>N=32 (100%) | Vericiguat 10 mg alone<br>N=32 (100%) | Vericiguat 10 mg + Midazolam 7.5 mg<br>N=32 (100%) | Total<br>N=32 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects (%) with at least one such AE | | 4 (12.5%) | 9 (28.1%) | 7 (21.9%) | 14 (43.8%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 3 (9.4%) | 4 (12.5%) | 7 (21.9%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 3 (9.4%) | 4 (12.5%) | 7 (21.9%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) | 2 (6.3%) |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) |
| Rhinitis | 鼻炎 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| C-reactive protein increased | Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 3 (9.4%) | 4 (12.5%) | 1 (3.1%) | 7 (21.9%) |
| Headache | 頭痛 | 3 (9.4%) | 4 (12.5%) | 1 (3.1%) | 7 (21.9%) |

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.20-6 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）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>(MedDRA version 18.0) | 器官別大分類<br>基本語 | Midazolam 7.5 mg<br>N=32 (100%) | Vericiguat 10 mg alone<br>N=32 (100%) | Vericiguat 10 mg + Midazolam 7.5 mg<br>N=32 (100%) | Total<br>N=32 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects(%) with at least one such AE | | 0 | 2 (6.3%) | 4 (12.5%) | 6 (18.8%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 1 (3.1%) | 4 (12.5%) | 5 (15.6%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 1 (3.1%) | 4 (12.5%) | 5 (15.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) |

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns
Source: 5.3.3.4.5 PH-38702/Table 14.3.1/6

治験薬と関連がある、臨床的に有意な臨床検査値の基準範囲からの逸脱は認められなかった。本試験で認められた臨床検査値の上昇はいずれも一過性で、治験薬投与開始前から、又は治験薬投与後一定の時間が経過した後に認められたものであった。

バイタルサイン又は ECG パラメータに、ミダゾラム及びベルイシグアトの投与と関連のある影響は認められなかった。ミダゾラムとベルイシグアトを併用投与したときには心拍数がわずかに増加したが、これはベルイシグアトの血管拡張作用によって説明できるものであった。また、

ECG 測定から心血管作用の徴候は示されなかった。QT 間隔、補正 QT 間隔（Fridericia 法）又は補正 QT 間隔（Bazett 法）にも臨床的に意味のある数値や変動は認められなかった。

### 2.7.6.20.3 結論

- ベルイシグアトは CYP3A4 の活性を阻害しない。
- ミダゾラム 2.5mg の単回経口投与とベルイシグアト 10mg の反復経口投与を併用したときのミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ は、ミダゾラム 2.5mg を単独で単回経口投与したときと比較して、それぞれ 18%及び 23%低下し、ミダゾラムの曝露量にベルイシグアトの影響が軽度にみられた。この相互作用の程度は小さいため、臨床的な意味はないと考えられた。
- ミダゾラム 2.5mg の単回経口投与とベルイシグアト 10mg の反復経口投与を併用したときの 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC 及び $C_{max}$ は、ミダゾラム 2.5mg を単独で単回経口投与したときと比較して、それぞれ約 12%及び 16%低下した。
- ミダゾラム 2.5mg の単回経口投与とベルイシグアト 10mg の反復経口投与の併用は安全で、忍容性は良好であった。