2.7.6.21 【国外試験】健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験：試験15839（報告書番号 PH-39361）

参照項目：5.3.3.4.6 PH-39361

2.7.6.21.1 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、ワルファリン 25mg を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼすベルイシグアト 10mg 1日1回9日間反復経口投与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

- ワルファリン 25mg を単回経口投与したときの薬物動態（R－、S－ワルファリン）及び薬力学（凝固パラメータ）に及ぼすベルイシグアト 10mg 1日1回反復経口投与の影響の検討

副次目的

- ワルファリン 25mg 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 10mg 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、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験であった。

ワルファリンの単回経口投与とベルイシグアトの反復経口投与の併用（投与方法A）を試験投与、ワルファリンの単回経口投与とプラセボの反復経口投与の併用（投与方法B）を対照投与とした。

ワルファリンがベルイシグアトに及ぼす影響を検討するため、第5日（ワルファリン投与なし）及び第6日（ワルファリンと同時投与）のベルイシグアトの薬物動態プロファイルを評価した。

スクリーニングでは被験者の遺伝子型〔ワルファリンに対する感受性を調べるためのチトクローム P450（CYP）2C9 及びビタミン K エポキシド還元酵素複合体サブユニット1（VKORC1）〕判定用血液試料を採取した。通常、ワルファリンの初回投与後にみられる、連日投与と比較してより大きな薬力学反応を中和するため、第－21日にワルファリン 25mg（ワルファリン 5mg 5錠）を単回経口投与した（以下、プライミング）。凝固パラメータを測定するための静脈血試料を、ワルファリン投与前（第－21日）、投与 72 時間後（第－18日）及び 96 時間後（第－17日）に採取した。第－20日から第－1日までは休薬期間とした。

ワルファリンのプライミング投与後、各被験者は2つの治験薬投与期（各 14 日間）に治験薬の投与を受けた。各治験薬投与期の間には 17 日間以上の休薬期間を設けた。3回のワルファリン投与（第－21日及び各治験薬投与期の第6日）の間隔は、21日以上とした。第1日から第9日まで、被験者は割付けに従いベルイシグアト 10mg 又はプラセボを1日1回服用した。第6日にベルイシグアト 10mg 又はプラセボとワルファリンを同時に併用投与した。クロスオーバーデザインに従い、第2期では第1期とは反対の治験薬の投与を受けた。したがって、試験を完了した各被験者は、試験終了時点でベルイシグアト 10mg 及びプラセボ両方の投与を受けた。

第6日及びワルファリン投与 96 時間後までの食事（特にビタミン K 摂取量）は標準化され、いずれの治験薬投与期で同様のものとした。

プライミング期のワルファリン 25mg に対して過度の反応を示した被験者は、治験薬投与期には組入れないこととした（臨床的に意味のある安全性パラメータ、特に凝固パラメータに基づき、治験責任（担当）医師が被験者ごとに決定した）。ワルファリン 25mg のプライミング投与後の第－21 日から第－17日まで、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）の最大値が 3.0 未満でなければならないとした。ワルファリンプライミング期において、34 例のうち少なくとも 28 例が治験薬投与期への組入れに適格であると判断された場合、ワルファリンプライミング期への更なる被験者の組入れは行わないこととした。ワルファリンプライミング期終了時に 28 例を超える被験者が組入れに適格であると判断された場合は、抽選で治験薬投与期に組入れる被験者を決定することとした。

試験を完了し、評価可能な最少被験者数は、22 例と設定した。

すべての組入れ基準を満たした被験者を、すぐに 2 つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割付けた。

試験スケジュールは 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.6 PH-39361/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：

ワルファリン錠 5mg（市販薬：Coumadin®錠 5mg、ブリストル・マイヤーズスクイブ社）

用法・用量

ベルイシグアト及びプラセボ：ベルイシグアト 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与

ワルファリン：Warfarin sodium 25mg を第－21 日及び各治験薬投与期の第 6 日に経口投与

投与期間

ベルイシグアト及びプラセボ：9 日間

ワルファリン：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 の健康白人男性被験者

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.6 PH-39361/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中濃度データに基づき、下記の薬物動態パラメータを算出した。

<u>血漿中 R－、S－ワルファリン</u>

主要パラメータ：AUC、C_{max}

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

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

<u>血漿中ベルイシグアト</u>

主要パラメータ：$AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$

副次パラメータ：$t_{max,md}$、$t_{1/2,md}$

その他のパラメータ：points terminal

薬力学の評価項目：

96 時間のプロファイル評価期間中に採取された血液試料より、血液凝固因子に関する以下のパラメータを算出した。

主要パラメータ

- プロトロンビン時間の AUC(0-96)
- 血液凝固第Ⅶ因子の AUC(0-96)

副次パラメータ

- 血液凝固第Ⅱ因子の AUC(0-96)
- 血液凝固第Ⅹ因子の AUC(0-96)

その他のパラメータ：活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、PT-INR

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数

34 例（ワルファリンプライミング期）

28 例（治験薬投与期）

設定根拠

R－、S－ワルファリンの主要な薬物動態パラメータである AUC 及び C_{max} の平均値の比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の真の値が 0.90～1.11 の範囲内であり、これらの薬物動態パラメータの個体内変動係数（CV%）が 15%未満である場合、ワルファリンのこれらの変数にベルイシグアトが及ぼす影響を 80%の検出力（α＝5%）で否定する〔AUC 及び C_{max} について、その比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲内〕のに十分な例数は 22 例であると考えられた。また、この被験者数は、薬力学の主要パラメータ〔プロトロンビン時間及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)〕の平均値の比の真の値がそれぞれ 98%～101.7%及び 95%～105%の範囲内で、個体内 CV%がそれぞれ 4%及び 6%以下である場合、これらのパラメータに薬物相互作用がないことを示す〔プロトロンビン時間の AUC(0-96)の比の 90%CI が 95%～105%及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の比の 90%CI が 90%～111%〕のに十分であると考えられた。最大 4 例が 2 つの治験薬投与期中に中止することを想定し、28 例の被験者を本試験に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（ワルファリンを含む）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を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、両投与において評価可能な薬物動態プロファイルを持つすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、両投与において評価可能な薬力学プロファイルを持つすべての被験者

薬物動態の解析

R－、S－ワルファリンの AUC〔妥当な場合は AUC(0-t_{last})〕及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与、順序、投与期及び被験者（順序）を効果とした探索的な分散分析（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 AUC〔妥当な場合は AUC(0-t_{last})〕及び C_{max} の比（ワルファリン＋ベルイシグアト／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。R－、S－ワルファリンの AUC〔妥当な場合は AUC(0-t_{last})〕及び C_{max} の比について、90%CI が 0.80～1.25 の範囲内である場合、薬物動態における相互作用はないとした。

ベルイシグアトの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$）の対数変換値を用いて、投与、期及び被験者（期）を効果とした探索的な 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比（ベルイシグアト＋ワルファリン／ベルイシグアト単独）の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。

薬力学の解析
各投与方法でのプロトロンビン時間、血液凝固第Ⅶ因子、第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)の対数変換値を、投与、順序、期及び被験者（順序）を効果、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。
ANCOVA に基づき、これらの薬力学パラメータの平均値の比（ワルファリン＋ベルイシグアト／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間を算出した。ベルイシグアトとワルファリンの薬力学相互作用は、主要な薬力学評価項目の平均値の比の CI〔プロトロンビン時間の AUC(0-96)は 95%～105%、血液凝固第Ⅶ因子の AUC(0-96)は 90%～111%が同等性を示す範囲〕を基に評価した。プロトロンビン時間及び血液凝固第Ⅶ因子の AUC(0-96)について算出した（検証的）90%CI が、それぞれ完全に 0.95～1.05 及び 0.90～1.11 の範囲に含まれる場合、ワルファリンに及ぼすベルイシグアトの影響はないとした。
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 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 19.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.21.2 成績

2.7.6.21.2.1 試験対象集団

2.7.6.21.2.1.1 被験者の内訳

スクリーニングを受けた健康男性被験者 98 例[a]のうち、29 例を無作為に 2 つの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに割付けた。29 例のうち、2 例がワルファリンのプライミング投与後、第 1 期の開始前までに試験を中止し、27 例に治験薬投与期で治験薬を投与した。27 例のうち、22 例が試験を完了した（5.3.3.4.6 PH-39361/Figure 8-1）。治験薬投与後に試験を中止した 5 例の内訳は、有害事象 1 例、追跡不能 1 例、同意撤回 3 例であった。

2.7.6.21.2.1.2 解析対象集団

治験薬（ワルファリンを含む）の投与を受けた 29 例全例を SAF とした。23 例を PKS 及び PDS とした（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.1/2）。

6 例に治験実施計画からの重大な逸脱がみられた（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.1/11）。

5 例は、投与回数に関して承認された投与計画の不遵守による逸脱がみられた。しかし、これらの逸脱は薬物動態及び薬力学パラメータの評価に及ぼす影響はないと考えられた。もう 1 例は、割付けされたものの、ワルファリンのプライミング投与後に CYP2C9 及び VKORC1 の遺伝子型判定結果によりワルファリンに対する非感受性であることがわかったため、直ちに試験を中止した。

---

[a] 当該被験者数には、再スクリーニングを受けた 11 例（2 回ともスクリーニング不適格となった 5 例並びに治験実施計画書改訂第 1 版後の CYP2C9 及び VKORC1 の評価変更により 2 回目のスクリーニング後に治験薬を割付けられた 6 例）を含んでいる。よって、個人数としては 87 例を試験に組入れた（5.3.3.4.6 PH-39361 Listing 16.2.1.1/1、16.2.4/3）。しかし、試験の概要をわかりやすくするために、本報告書では再スクリーニングを受けた被験者は、別の被験者として数えた。

2.7.6.21.2.1.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性（SAF 又は PKS／PDS）を、それぞれ表 2.7.6.21-1 及び表 2.7.6.21-2 に示す。

表 2.7.6.21-1 人口統計学的特性（SAF）

			A-B (N=14)	B-A (N=15)	Total (N=29)
Race	White	N	14	15	29
Sex	Male	N	14	15	29
Age (years)		Arithmetic mean	39.6	34.9	37.2
		Range	24-53	21-55	21-55
Weight (kg)		Arithmetic mean	77.78	79.81	78.83
		SD	8.879	10.699	9.742
Height (cm)		Arithmetic mean	178.6	176.7	177.6
		SD	4.89	7.42	6.29
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.37	25.53	24.97
		SD	2.388	2.660	2.556
		Range	20.5 - 28.4	21.1 - 29.4	20.5 - 29.4

A: Vericiguat+Warfarin, B: Placebo+Warfarin
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.1/13

表 2.7.6.21-2 人口統計学的特性（PKS／PDS）

			A-B (N=11)	B-A (N=12)	Total (N=23)
Race	White	N	11	12	23
Sex	Male	N	11	12	23
Age (years)		Arithmetic mean	40.0	36.3	38.0
		Range	24-53	21-55	21-55
Weight (kg)		Arithmetic mean	77.03	81.13	79.17
		SD	9.611	11.529	10.623
Height (cm)		Arithmetic mean	179.1	178.3	178.7
		SD	5.38	6.96	6.12
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	23.98	25.44	24.74
		SD	2.393	2.697	2.607

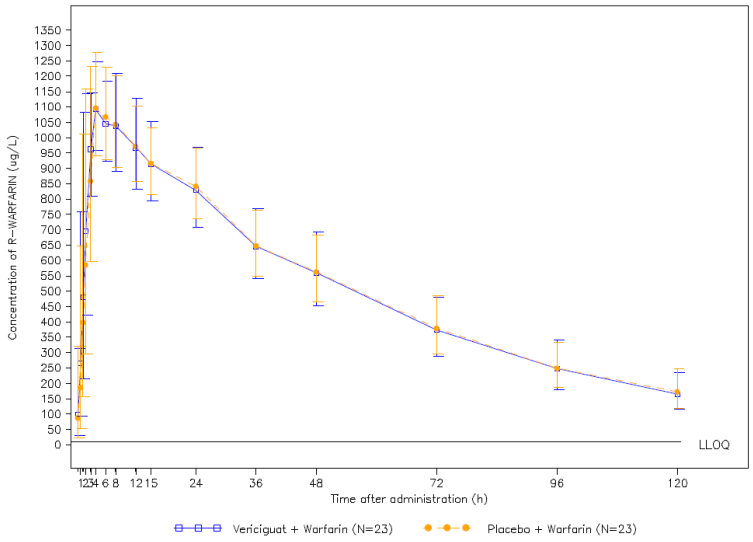
A: Vericiguat+Warfarin, B: Placebo+Warfarin
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.1/14, 14.1/15

2.7.6.21.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.21.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.21.2.2.1.1 R－ワルファリンの血漿中濃度

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの血漿中 R－ワルファリン濃度推移を図 2.7.6.21-1 に示す。

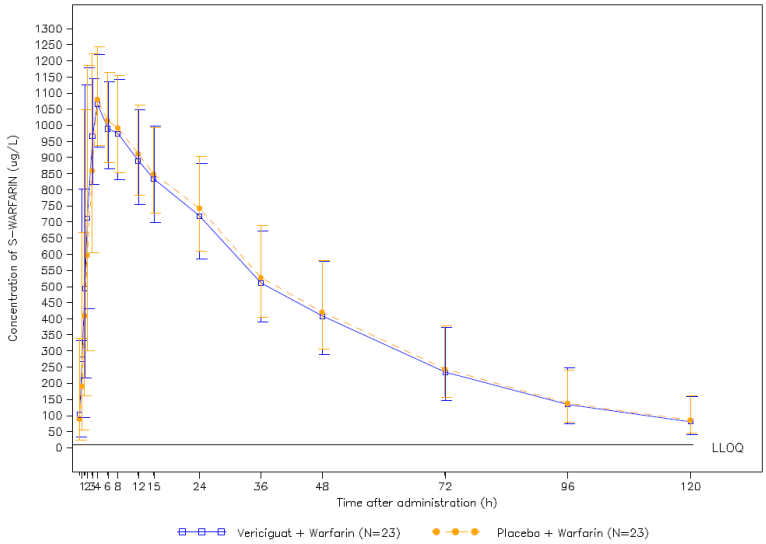


LLOQ: lower limit of quantitation
LLOQ=10.0μg/L
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Figure 14.4/1

図 2.7.6.21-1 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの血漿中 R－ワルファリン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

2.7.6.21.2.2.1.2 S－ワルファリンの血漿中濃度

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの血漿中 S－ワルファリン濃度推移を図 2.7.6.21-2 に示す。

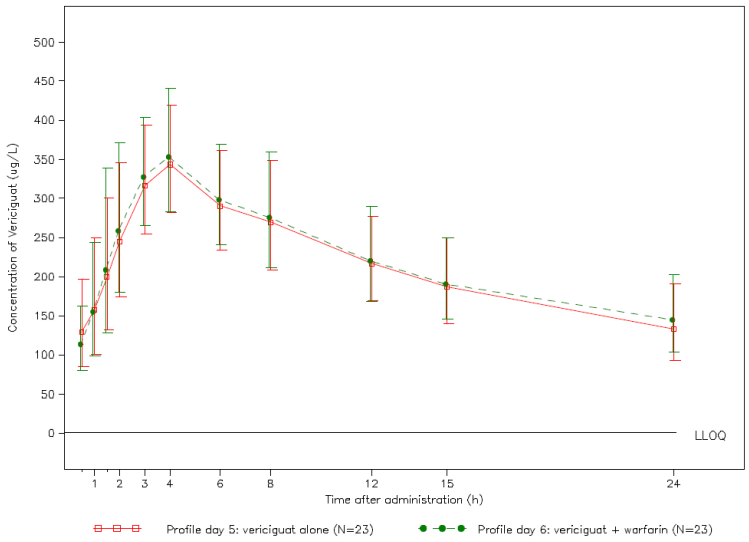


Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Figure 14.4/2
LLOQ=10.0μg/L

図 2.7.6.21-2 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの血漿中 S－ワルファリン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

2.7.6.21.2.2.1.3 ベルイシグアトの血漿中濃度

ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 5 日）又はワルファリン 25mg の単回経口投与と併用（第 6 日）したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.21-3 に示す。



LLOQ=1.0μg/L

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Figure 14.4/3

図 2.7.6.21-3 ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 5 日）又はワルファリン 25mg の単回経口投与と併用（第 6 日）したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

2.7.6.21.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.21.2.2.2.1 血漿中 R－ワルファリン

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの R－ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-3 に示す。

表 2.7.6.21-3 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与と併用したときの R－ワルファリン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	Vericiguat + Warfarin N=23	Placebo + Warfarin N=23
AUC	μg·h/L	71900/21.3 (45700-101000)	73000/20.1 (46100-94800)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	61100/18.1 (43200-84000)	61500/16.7 (43800-81000)
C_{max}	μg/L	1130/13.1 (939-1590)	1130/13.1 (875-1520)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.50-8.00)	4.00 (3.00-8.00)
$t_{1/2}$	h	42.6/15.8 (28.1-51.9)	43.6/16.8 (27.2-54.4)

a: median (range)

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/11

R－ワルファリンの AUC（幾何平均値）は、ワルファリンをベルイシグアトと併用投与したときでは 71,900μg･h/L、ワルファリンをプラセボと併用投与したときでは 73,000μg･h/L であった。個体間変動は小さく、幾何 CV%はワルファリンをベルイシグアトと併用投与したときでは 21.3%、ワルファリンをプラセボと併用投与したときでは 20.1%であった。いずれの投与方法でも、C_{max}（幾何平均値）は 1,130μg/L、t_{max}（中央値）は 4.00 時間であった。

2.7.6.21.2.2.2.2 血漿中 S－ワルファリン

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与したときの血漿中 S－ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-4 に示す。

S－ワルファリンの AUC（幾何平均値）は、ワルファリンをベルイシグアトと併用投与したときでは 52,500μg･h/L、ワルファリンをプラセボと併用投与したときでは 53,600μg･h/L であった。個体間変動は R－ワルファリンよりもわずかに大きく、幾何 CV%はワルファリンをベルイシグアトと併用投与したときでは 32.7%、ワルファリンをプラセボと併用投与したときでは 29.7%であった。C_{max}（幾何平均値）は、ワルファリンをベルイシグアトと併用投与したときでは 1,090μg/L、ワルファリンをプラセボと併用投与したときでは 1,110μg/L であり、t_{max}（中央値）はいずれの投与方法においても 4.00 時間であった。

表 2.7.6.21-4 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの S－ワルファリン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	Vericiguat + Warfarin N=23	Placebo + Warfarin N=23
AUC	μg·h/L	52500/32.7 (28500-117000)	53600/29.7 (33800-103000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	47900/27.0 (28100-93700)	49000/25.3 (32000-88200)
C_{max}	μg/L	1090/12.7 (886-1490)	1110/13.0 (891-1530)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.50-6.00)	4.00 (1.50-8.00)
$t_{1/2}$	h	32.1/26.2 (20.3-52.2)	32.2/22.7 (21.0-49.6)

a: median (range)
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/12

2.7.6.21.2.2.2.3 血漿中ベルイシグアト

ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 5 日）又はワルファリン 25mg の単回経口投与と併用（第 6 日）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 2.7.6.21-5 に示す。

表 2.7.6.21-5 ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 5 日）又はワルファリン 25mg の単回経口投与と併用（第 6 日）したときのベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Vericiguat alone N=23	Vericiguat + Warfarin N=23
$AUC_{\tau,md}$(0-24)	μg·h/L	5180/25.5 (3450-9660)	5330/25.5 (3700-9830)
$C_{max,md}$	μg/L	348/19.8 (260-642)	360/21.1 (272-618)
$t_{max,md}$[a]	h	4.00 (1.50-6.00)	4.00 (1.50-6.00)
$t_{1/2,md}$	h	17.2/25.8 (10.4-25.6)	19.8/27.2 (12.3-32.1)

a: median (range)
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/13

ベルイシグアト投与 0～24 時間後の $AUC_{\tau,md}$（幾何平均値）は、ベルイシグアトを単独投与したときでは 5,180μg･h/L、ベルイシグアトをワルファリンと併用投与したときでは 5,330μg･h/L であった。$AUC_{\tau,md}$ の個体間変動は小さく、幾何 CV%はいずれの投与方法でも 25.5％であった。$C_{max,md}$（幾何平均値）は、ベルイシグアトを単独投与したときでは 348μg/L、ベルイシグアトをワルファリンと併用投与したときでは 360μg/L であり、$t_{max,md}$（中央値）はいずれも 4.00 時間であった。

2.7.6.21.2.2.3 統計学的評価

ANOVA モデルで算出した薬物動態パラメータの比（R－及び S－ワルファリン：ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与、ベルイシグアト：ベルイシグアトとワルファリンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.21-6 に示す。

R－及び S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} の比の 90%CI が生物学的同等性の判断基準の範囲（0.80～1.25）内であった場合、薬物動態における相互作用はないとした。

R－及び S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} の比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の点推定値はほぼ 1 であった。すべての 90%CI が生物学的同等性の判断基準の範囲内に完全に含まれており、ベルイシグアトの反復投与との併用が R－及び S－ワルファリンの C_{max} と全身曝露量に与える影響はないことが示された。

ベルイシグアトの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の比（ベルイシグアトとワルファリンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値は、それぞれ 1.0298 及び 1.0343 であった。90%CI は、両パラメータとも生物学的同等性の判断基準の範囲内であった。よって、ワルファリンはベルイシグアトの薬物動態に影響を与えないことも示された。

表 2.7.6.21-6 薬物動態パラメータの比（R－及び S－ワルファリン：ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与、ベルイシグアト：ベルイシグアトとワルファリンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間（PKS）

	Parameter	Unit	N	Geo.CV%	LSmean	90% CI	95% Prediction interval
R-warfarin	AUC	μg·h/L	23	3.56	0.9849	[0.9673, 1.0029]	[0.8891, 1.0910]
	C_{max}	μg/L	23	7.04	0.9944	[0.9595, 1.0305]	[0.8122, 1.2173]
S-warfarin	AUC	μg·h/L	23	4.22	0.9775	[0.9568, 0.9987]	[0.8657, 1.1037]
	C_{max}	μg/L	23	7.46	0.9833	[0.9467, 1.0212]	[0.7934, 1.2186]
Vericiguat	$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	23	5.37	1.0298	[1.0022, 1.0582]	[0.8824, 1.2019]
	$C_{max,md}$	μg/L	23	9.03	1.0343	[0.9882, 1.0826]	[0.7979, 1.3407]

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.4/14～19

2.7.6.21.2.3 薬力学の結果

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの薬力学の主要及び副次パラメータを表 2.7.6.21-7 に示す。

表 2.7.6.21-7 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とワルファリン 25mg の単回経口投与を併用したときの投与 96 時間後のプロファイル評価期間の薬力学パラメータ AUC(0-96)〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PDS）

Parameter	Unit	N	Vericiguat + Warfarin	N	Placebo + Warfarin
AUC(0-96) PT	%·h	23	6489/12.8 (4988-7880)	23	6494/13.3 (5079-8326)
AUC(0-96) Factor VII	%·h	23	3335/35.8 (1328-6335)	23	3414/37.2 (1622-7006)
AUC(0-96) Factor II	%·h	23	6416/11.3 (5231-7897)	23	6415/9.16 (5302-7668)
AUC(0-96) Factor X	%·h	23	5508/15.6 (4000-6813)	23	5687/14.4 (4079-7655)

PT: prothrombin time
Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.2/7

ANCOVA モデルで算出した薬力学パラメータの比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.21-8 に示す。

表 2.7.6.21-8 薬力学パラメータの比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間（PDS、N＝23）

Parameter	Unit	Geo.CV%	LSmean	90% CI	95% Prediction interval
AUC(0-96) PT	%·h	2.02	1.00117	[0.99068; 1.01178]	[0.94454; 1.06121]
AUC(0-96) Factor VII activity	%·h	3.83	0.97363	[0.95473; 0.99292]	[0.87203; 1.08707]
AUC(0-96) Factor II activity	%·h	4.31	0.99964	[0.97793; 1.02183]	[0.88292; 1.13178]
AUC(0-96) Factor X activity	%·h	3.82	1.00359	[0.98182; 1.02585]	[0.89910; 1.12023]

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.2/8～11

プロトロンビン時間及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の 90%CI は事前に定義した同等性を示す範囲（プロトロンビン時間は 0.95～1.05、血液凝固第Ⅶ因子活性は 0.9～1.11）に完全に含まれたことから、ワルファリンの薬力学に及ぼすベルイシグアトの影響はないことが示された。

血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)の比（ワルファリンとベルイシグアトの併用投与／ワルファリンとプラセボの併用投与）の点推定値は、おおよそ 1 であり、それぞれの 90%CI 及び 95%予測区間は 1 を含んでいた。よって、ワルファリンをベルイシグアトと併用投与したとき、これら 2 つの薬力学パラメータに変化がないことが示された。

2.7.6.21.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.21-9 に示す。

治験薬（ワルファリンを含む）の投与を受けた 14／29 例（48.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も発現割合の高かった TEAE の SOC は「胃腸障害」であり、特に消化不良が 6／29 例（20.7%）に発現した。また、頭痛が 3／29 例（10.3%）に発現した。

TEAE の重症度は、軽度〔11／29 例（37.9%）〕又は中等度〔3／29 例（10.3%）〕であり、高度の有害事象は認められなかった。軽度の有害事象（リパーゼ増加）により（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/2）、1／29 例（3.4%）が試験を中止した（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/1）。

第2期（投与方法B）において1／29例（3.4%）に発現した4件のTEAE（肝酵素増加）を除き、すべてのTEAEは試験終了までに回復又は消失した。上記被験者は追跡不能となったため、これらの事象の転帰は不明である（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/2）。

死亡又は重篤な有害事象はなかった（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

表 2.7.6.21-9 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 19.0 Primary SOC PT	器官別大分類 基本語	Warfarin alone N=29 (100%)	Vericiguat alone N=26 (100%)	Placebo alone N=25 (100%)	Vericiguat + Warfarin N=26 (100%)	Placebo + Warfarin N=25 (100%)	Total N=29 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	10 (38.5%)	4 (16.0%)	1 (3.8%)	3 (12.0%)	14 (48.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	7 (26.9%)	1 (4.0%)	0	0	8 (27.6%)
Dyspepsia	消化不良	0	5 (19.2%)	1 (4.0%)	0	0	6 (20.7%)
Nausea	悪心	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	2 (6.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	4 (13.8%)
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	0	0	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (6.9%)
Fatigue	疲労	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	1 (3.4%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (3.4%)
Vessel puncture site thrombosis	血管穿刺部位血栓	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.8%)	0	0	1 (4.0%)	2 (6.9%)
Glutamate dehydrogenase increased	グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
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	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (11.5%)	0	0	1 (4.0%)	4 (13.8%)
Headache	頭痛	0	3 (11.5%)	0	0	0	3 (10.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Tic	チック	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (3.4%)
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (3.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.
Adverse events are sorted in decreasing frequency within each SOC and then within eachPT.
A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/4

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 2.7.6.21-10 に示す。ベルイシグアトと関連のある TEAE が 7／29 例（24.1%）に発現した。その内訳はベルイシグアトを投与したときの 6／26 例（23.1%）及びプラセボを投与したときの 1／25 例（4.0%）であった。

ベルイシグアトと関連のある TEAE はいずれも、ベルイシグアトの血管拡張作用によりよく説明できるものであった。すべての TEAE は軽度であり、試験終了までに回復又は消失した（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/1、14.3.1/2）。

ワルファリンと関連のある TEAE は認められなかった（5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/7）。

表 2.7.6.21-10 ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA version 19.0 Primary SOC PT	器官別大分類 基本語	Warfarin alone N=29 (100%)	Vericiguat alone N=26 (100%)	Placebo alone N=25 (100%)	Vericiguat + Warfarin N=26 (100%)	Placebo + Warfarin N=25 (100%)	Total N=29 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	6 (23.1%)	1 (4.0%)	0	0	7 (24.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	6 (23.1%)	1 (4.0%)	0	0	7 (24.1%)
Dyspepsia	消化不良	0	5 (19.2%)	1 (4.0%)	0	0	6 (20.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Nausea	悪心	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (3.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)
Headache	頭痛	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.
Adverse events are sorted in decreasing frequency within each SOC and then within each PT
A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.

Source: 5.3.3.4.6 PH-39361/Table 14.3.1/4, 14.3.1/6

臨床検査値にベルイシグアト又はワルファリンの投与のいずれかと関連すると考えられる臨床的に意味のある変化はなかった。

予測されたとおり、ベルイシグアトの単独投与又はワルファリンとの併用投与に関連するわずかな血圧の低下及び心拍数の増加を認めた。ECG で、ベルイシグアトの単独投与又はワルファリンとの併用投与による予期しない心臓への影響を示唆するシグナルは認められなかった。

2.7.6.21.3 結論

- 薬力学パラメータ（プロトロンビン時間、血液凝固第Ⅶ因子活性、血液凝固第Ⅱ因子活性及び第Ⅹ因子活性）より、ベルイシグアト 10mg の反復経口投与はワルファリン 25mg を単回経口投与したときの抗凝固作用に影響を及ぼさないことが示された。

- ワルファリン 25mg の単回経口投与とプラセボの反復経口投与を併用したときと、ワルファリン 25mg の単回経口投与とベルイシグアト 10mg の反復経口投与併用したときを比較したところ、ワルファリンとベルイシグアトの間に薬物動態における相互作用はみられなかった。

- ワルファリン 25mg 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、安全であり忍容性は良好であった。

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

参照項目：5.3.3.4.7 PH-39190

2.7.6.22.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 10mg とジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回反復併用投与したときの薬物動態学的相互作用並びに安全性及び忍容性を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、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

ジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるジゴキシンの薬物動態に及ぼすベルイシグアト 10mg 1 日 1 回 9 日間反復投与の影響の検討

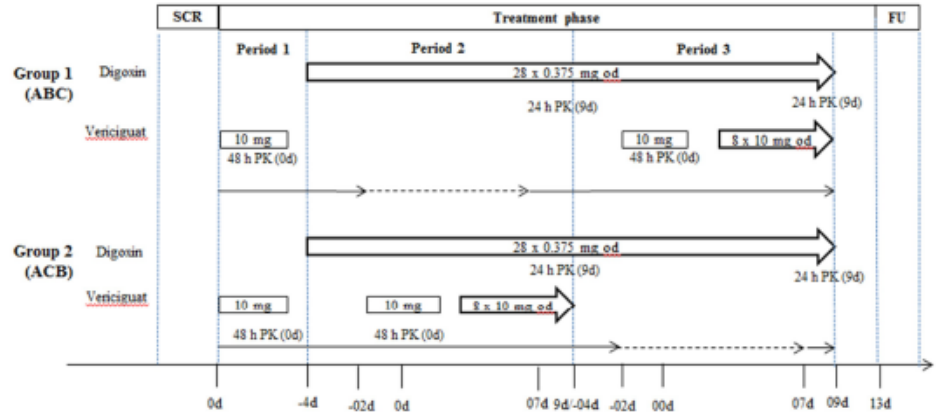
副次目的

ベルイシグアトとジゴキシンを反復併用投与したときの安全性及び忍容性の検討、並びにベルイシグアト 10mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすジゴキシン 0.375mg 1 日 1 回反復投与の影響の検討

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、非プラセボ対照、2 期クロスオーバー（＋固定投与期）試験であった。ベルイシグアト及びジゴキシンを単独投与（投与方法 A 及び B）又は併用投与（投与方法 C）した。

本試験はスクリーニング、3 つの投与期〔第 1 期（単回投与）、第 2／3 期（クロスオーバー期、各 14 日間投与、第 3 期は更に後観察期間 4 日間）〕及び追跡調査で構成された。



—: in-house phase; - - -: out-patient phase

SCR: screening, FU: follow-up

A: vericiguat alone; B: digoxin alone; C: vericiguat and digoxin

治験薬初回投与前4週間以内にスクリーニングを実施した。

第1期では、全被験者に同一用量でベルイシグアトを投与した（固定投与期）。初回投与日（第1期の第1日）に、ベルイシグアト10mgを単独で単回投与し、投与48時間後までのベルイシグアトの薬物動態プロファイルを評価した。

第2期及び第3期では、ジゴキシンの単独投与又はジゴキシンとベルイシグアトの併用投与をクロスオーバー法で実施した。すなわち、ジゴキシン0.375mgを1日1回計28日間（第2期、第3期それぞれ第－4日～第10日の14日間）反復投与し、第2期又は第3期のいずれかにおいてベルイシグアト10mgを1日1回9日間反復投与した。併用投与の初日（第2期又は第3期の第1日）にベルイシグアト10mgを単回投与し、ジゴキシンと併用投与したときの単回投与48時間後までのベルイシグアトの薬物動態プロファイルを評価した。その後、第3日～第10日の8日間ベルイシグアト10mgとジゴキシン0.375mgを併用投与し、併用投与の最終日（第2期又は第3期の第10日）に投与24時間後までジゴキシンの薬物動態プロファイルを評価した。ジゴキシンを単独で反復投与したときにも、反復投与の最終日（第2期又は第3期の第10日）には投与24時間後までジゴキシンの薬物動態プロファイルを評価した。ジゴキシンについては血漿中トラフ濃度も測定した。第2期は14日間及び第3期は18日間であり、各期の間に休薬期間は設けなかった。

ジゴキシンを単独投与したときは、試験の一部を外来で実施した（第2期又は第3期の第－2日～第8日、7回の来院を含む）。

治験薬最終投与から2週間以内に追跡調査を実施し、その時点で各被験者は試験終了とした。

試験スケジュールは5.3.3.4.7 PH-39190/Table 7-4を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は5.3.3.4.7 PH-39190/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠5mg

併用薬：

ジゴキシン錠（市販薬：Lenoxin mite®、アスペン社）0.125mg

用法・用量

投与方法A：ベルイシグアト10mgを経口投与

投与方法B：ジゴキシン0.375mgを1日1回経口投与

投与方法C：ベルイシグアト10mg及びジゴキシン0.375mgを1日1回経口投与

薬物動態プロファイル評価日には、治験薬を食後に240mLの水と共に投与した。

投与期間

投与方法A：単回投与

投与方法B：14日間

投与方法C：ベルイシグアト単回投与及び8日間、ジゴキシン14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、5.3.3.4.8 PH-39190/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

<u>ジゴキシン</u>

主要パラメータ：$AUC_{\tau,md}$（第2期及び第3期の第10日）、C_{trough}（第2期及び第3期の第8日～第10日）

副次パラメータ：$C_{max,md}$、$t_{max,md}$、$CL_{R,md}$、$A_{E,ur,md}$、$\%A_{E,ur,md}$（第2期及び第3期の第10日）、$t_{1/2,md}$（第3期の最終投与後）

その他のパラメータ：points terminal

ベルイシグアト

主要パラメータ：AUC、C_{max}（ベルイシグアトを投与した各投与期の第 1 日）

副次パラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$（ベルイシグアトを投与した各投与期の第 1 日）

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数

26 例

設定根拠

ジゴキシンの主要薬物動態パラメータ（第 8 日～第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{trough,md}$）の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の真の値が 0.95～1.05 であり、個体内変動係数（CV%）が 20%未満の場合、被験者数 20 例は、これらの薬物動態パラメータに関して検出力 80%（α＝5%）でベルイシグアトとジゴキシンの相互作用を否定する〔ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{trough,md}$ の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲内となる〕のに十分であると考えられた。中止例を考慮し、26 例を本試験に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）：比較に適した 2 つ以上の投与期（すなわち投与方法 A 及び B 又は投与方法 B 及び C）の評価可能な薬物動態プロファイルを有し、測定可能な薬物動態評価用試料が採取されたすべての被験者

薬物動態の解析

ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{trough,md}$ 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、$AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{trough,md}$ の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。$AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{trough,md}$ の比の両側 90%CI が生物学的同等性の判断基準の範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれていたとき、ジゴキシンの薬物動態に及ぼすベルイシグアトの影響はないと判断した。

ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いて、期、被験者（期）及び投与方法を要因とした探索的な ANOVA を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内 SD を用いて逆対数変換することで、AUC 及び C_{max} の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%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.18.1 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。

2.7.6.22.2 成績

2.7.6.22.2.1 試験対象集団

2.7.6.22.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 61 例を試験に組入れた。このうち 27 例を 2 つの投与順序（A-B-C 又は A-C-B）のいずれかに無作為に割付けたが、2 例が有害事象のため治験薬投与開始前に試験を中止した（5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.1/3、14.1/5）。

治験薬の投与を受けた 25 例のうち、21 例が試験を完了し、4 例が試験を中止した。中止の理由は、1 例が重篤な有害事象のため、2 例が非重篤な有害事象のため、残りの 1 例が第 3 期（ベルイシグアトとジゴキシンの併用投与）でベルイシグアトを投与する前に同意撤回したためであった（5.3.3.4.7 PH-39190/Listing 16.2.1.2/1）。

非重篤な有害事象のため中止に至った 2 例は、いずれもジゴキシンの最終投与期間（第 3 期）中に試験を中止した。

重篤な有害事象として、第 3 期のベルイシグアトとジゴキシンの投与完了後にバイク事故による鎖骨骨折が 1 件報告された。本事象は入院する必要があり、第 3 期に予定されたすべての手順を完了しなかったため、本被験者は正式に試験中止と報告された。

2.7.6.22.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 25 例を SAF とした（5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.1/2）。

25 例全例を PKS とした。治験薬の投与を受け、比較に適した 2 つ以上の投与期を完了した 24 例で薬物動態の評価を実施した。このうち 2 例はジゴキシンの単独投与を完了しなかったため、ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与とジゴキシンの単独投与との比較解析から除外した。1 例は第 1 期（ベルイシグアトの単独投与）及び第 2 期（ジゴキシンの単独投与）しか完了していないにもかかわらず、誤ってその PKS に含めた。当該被験者は記述統計には含めたが、比較解析には含めなかった。

2.7.6.22.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.22-1 に示す。

表 2.7.6.22-1 人口統計学的特性（SAF）

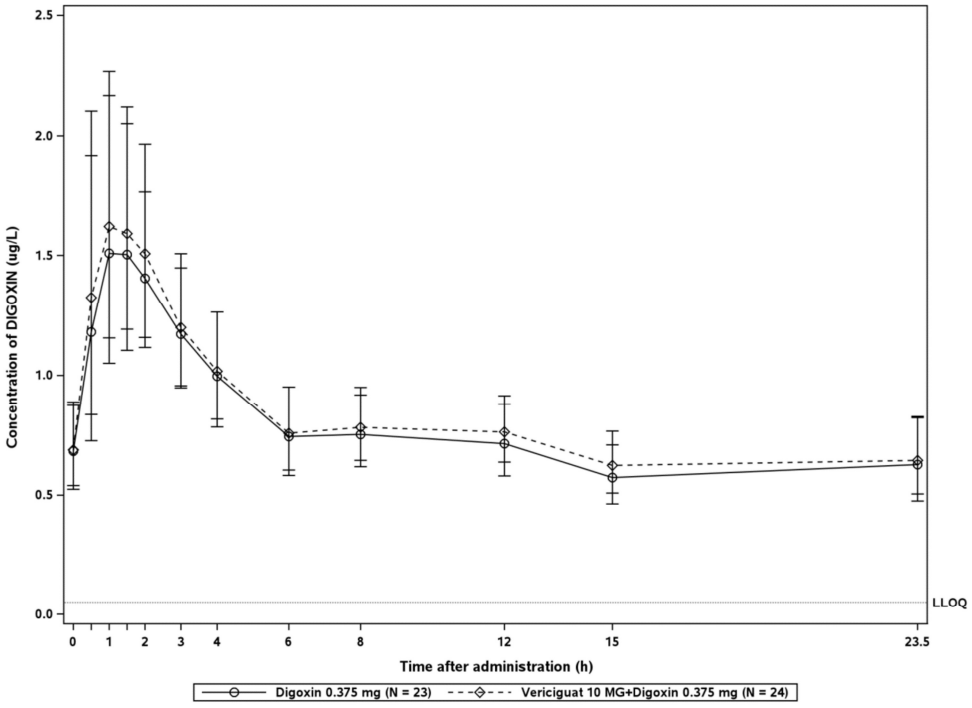
			A-B-C (N=13)	A-C-B (N=12)	Total (N=25)
Race	White	N	13	12	25
Sex	Male	N	13	12	25
Age (years)		Arithmetic mean	35.8	42.6	39.1
		Range	21.0 - 54.0	28.0 - 53.0	21.0 - 54.0
Weight (kg)		Arithmetic mean	83.38	79.33	81.44
		SD	13.97	10.52	12.35
Height (cm)		Arithmetic mean	178.2	178.1	178.2
		SD	7.9	7.2	7.4
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	26.08	24.98	25.55
		Range	20.7 - 29.8	20.1 - 29.4	20.1 - 29.8
		SD	2.86	2.63	2.75

A=Vericiguat 10 mg, B=Digoxin 0.375 mg, C=Vericiguat 10 mg+Digoxin 0.375 mg
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.1/11

2.7.6.22.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.22.2.2.1 血漿中薬物濃度

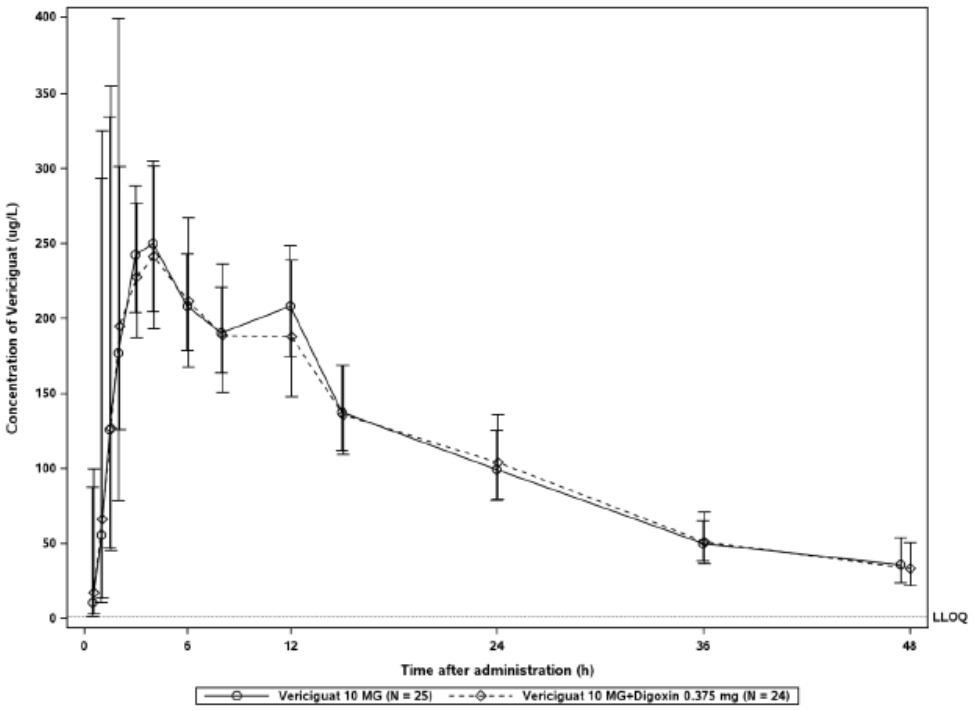
薬物動態プロファイル評価日（第 10 日）にジゴキシン 0.375mg を単独で反復経口投与及びベルイシグアト 10mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.6.22-1 に示す。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.05μg/L
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Figure 14.4/2

図 2.7.6.22-1 ジゴキシン 0.375mg を単独で反復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ジゴキシン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）：第 10 日（PKS）

薬物動態プロファイル評価日（第 1 日）にベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びジゴキシン 0.375mg 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 2.7.6.22-2 に示す。



LLOQ=1.00μg/L
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Figure 14.4/1

図 2.7.6.22-2 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びジゴキシン 0.375mg 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）：第 1 日（PKS）

2.7.6.22.2.2.2 薬物動態パラメータ

ジゴキシン

ジゴキシン 0.375mg を単独で 14 日間反復経口投与及びベルイシグアト 10mg の 9 日間反復経口投与と併用したときのジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-2 に示す。

ジゴキシンを単独投与したときのジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$（いずれも幾何平均値）は、それぞれ 18.6μg·h/L 及び 1.78μg/L、ジゴキシンとベルイシグアトを併用投与したときでは、それぞれ 19.6μg·h/L 及び 1.91μg/L であった。

表 2.7.6.22-2 ジゴキシン 0.375mg を単独で 14 日間反復経口投与及びベルイシグアト 10mg の 9 日間反復経口投与と併用したときのジゴキシン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	Digoxin	N	Vericiguat+Digoxin
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	23	18.6/21.4 (11.5-30.3)	24	19.6/20.0 (12.9-27.0)
$C_{max,md}$	μg/L	23	1.78/32.6 (1.12-3.30)	24	1.91/30.9 (0.878-3.35)
$t_{1/2,md}$	h	10	43.4/22.5 (34.5-74.3)	12	45.2/27.7 (33.3-73.4)

Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/10

ベルイシグアト

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びジゴキシン 0.375mg の反復経口投与と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 2.7.6.22-3 に示す。

ベルイシグアトを単独投与したとき及びジゴキシンと併用投与したときのいずれにおいても、ほとんどの被験者で投与 2～4 時間後以内に C_{max} に達した（5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/7）。AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均値）は、ベルイシグアト 10mg を単独投与したときでは 6,120μg･h/L 及び 269μg/L、ジゴキシン 0.375mg の 5 回目の投与に加えてベルイシグアト 10mg を初回併用投与したときでは 5,990μg･h/L 及び268μg/L であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、16.1 時間（ベルイシグアトの単独投与）及び 15.1 時間（ベルイシグアトとジゴキシンの併用投与）であった。

表 2.7.6.22-3 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びジゴキシン 0.375mg の反復経口投与と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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Vericiguat (N=25)	Vericiguat+Digoxin (N=24)
AUC	μg·h/L	6120/24.5 (3810-12900)	5990/24.8 (3510-9120)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	5280/18.6 (3610-8270)	5260/21.9 (3190-7670)
C_{max}	μg/L	269/20.8 (198-374)	268/19.4 (180-368)
t_{max}[a]	h	4.00 (0.500-12.0)	3.50 (0.500-6.03)
$t_{1/2}$	h	16.1/19.6 (11.0-31.8)	15.1/13.2 (10.2-19.2)

a: Median (Range)
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/9

2.7.6.22.2.3 統計学的評価

ジゴキシン

ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.22-4 に示す。

評価可能な薬物動態プロファイルを一方の投与方法分しか持たない 3 例は ANOVA から除外した。ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough}（第 8 日～第 10 日）の比の点推定値は、それぞれ 1.04 及び 1.00～1.10 であった。すべての両側 90%CI は生物学的同等性の判断基準の範囲（0.80～1.25）内であったため、ジゴキシンとベルイシグアトを併用投与したときのジゴキシンの曝露量に影響がないことが示された。

表 2.7.6.22-4 ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ジゴキシンの単独投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS、対になるデータのない 3 例を除く）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Estimated Ratio	90% CI	95% Prediction Interval
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	22	9.04	1.0424	[0.9944; 1.0926]	[0.7947; 1.3672]
$C_{through}$ (Day 8)	μg/L	22	8.87	1.0434	[0.9963; 1.0928]	[0.7994; 1.3619]
$C_{through}$ (Day 9)	μg/L	22	11.69	1.0993	[1.0344; 1.1683]	[0.7742; 1.5610]
$C_{through}$ (Day 10)	μg/L	22	10.36	0.9998	[0.9473; 1.0552]	[0.7327; 1.3643]

Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/14～17

ベルイシグアト

ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.22-5 に示す。

評価可能な薬物動態プロファイルを一方の投与方法分しか持たない 1 例は ANOVA から除外した。ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比の点推定値は、それぞれ 0.980 及び 1.01 であり、ジゴキシンとベルイシグアトを併用投与したときにベルイシグアトの曝露量に変化がないことが示された。AUC 及び C_{max} の比の両側 90%CI は、いずれも 1 を含み（AUC：0.939～1.02 及び C_{max}：0.952～1.07）、生物学的同等性の判断基準の範囲（0.80～1.25）内であった。

表 2.7.6.22-5 ベルイシグアトの AUC 及び C_{max} の比（ジゴキシンとベルイシグアトの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS、対になるデータのない 1 例を除く）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Estimated Ratio	90% CI	95% Prediction Interval
AUC	µg·h/L	24	8.74	0.9799	[0.9385; 1.0231]	[0.7555; 1.2710]
C_{max}	µg/L	24	11.77	1.0093	[0.9524; 1.0695]	[0.7113; 1.4320]

Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.4/12, 14.4/13

2.7.6.22.2.4 安全性の結果

2.7.6.22.2.4.1 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-6 に示す。

23／25 例（92.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE は、ベルイシグアトを単独投与したとき（投与方法 A）では 13／25 例（52.0%）、ジゴキシンを単独投与したとき（投与方法 B 及び C の導入期）では 14／25 例（56.0%）、ベルイシグアトとジゴキシンを併用投与したとき（投与方法 C）では 21／24 例（87.5%）に発現した。

TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。ジゴキシンと関連のある TEAE のため 2 例が試験を中止した（5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.1/1）。

最も発現割合の高かった TEAE は頭痛〔16／25 例（64.0%）〕であり、次いで消化不良〔8／25 例（32.0%）〕であった。消化不良はジゴキシンとベルイシグアトを併用投与したとき（投与方法 C）8／24 例（33.3%）にのみ発現した。試験中止に至った TEAE は、ジゴキシンの既知の副作用と関連のある幻聴及び抑うつ気分が 1／25 例（4.0%）、心室性期外収縮が 1／25 例（4.0%）であった。

すべての TEAE は試験終了までに軽快又は回復した（5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.22-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT (MedDRA version 18.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=25 (100%)	Digoxin alone N=25 (100%)	Digoxin + Vericiguat N=24 (100%)	Total N=25 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		13 (52.0%)	14 (56.0%)	21 (87.5%)	23 (92.0%)
Cardiac disorders	心臓障害				
Palpitations	動悸	0	2 (8.0%)	1 (4.2%)	3 (12.0%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害				
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Eye disorders	眼障害				
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.0%)	0	0	1 (4.0%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (8.0%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	8 (33.3%)	8 (32.0%)
Flatulence	放屁	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nausea	悪心	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Oral hyperaesthesia	口内知覚過敏	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態					
Asthenia	無力症	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Fatigue	疲労	1 (4.0%)	5 (20.0%)	0	5 (20.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (4.0%)	0	0	1 (4.0%)
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症					
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Tongue injury	舌損傷	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Investigations	臨床検査				
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害					
Back pain	背部痛	0	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)
Head discomfort	頭部不快感	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Headache	頭痛	11 (44.0%)	6 (24.0%)	10 (41.7%)	16 (64.0%)
Speech disorder	会話障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Psychiatric disorders	精神障害				
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Hallucination, auditory	幻聴	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nervousness	神経過敏	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Nightmare	悪夢	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害					
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Vascular disorders	血管障害				
Flushing	潮紅	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Column 'Digoxin' contains AEs of Treatment B and AEs during run-in phase of Treatment C, therefore overall Ns do not match with Ns of corresponding treatments.
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.1/4

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 2.7.6.22-7 に示す。

20／25 例（80.0%）に 1 件以上のベルイシグアトと関連のある TEAE が発現した。

ベルイシグアトと関連のある TEAE は、ベルイシグアトを単独投与（投与方法 A）したときでは 12／25 例（48.0%）、ジゴキシンを単独投与（投与方法 B 及び C の導入期）したときでは 1／25 例（4.0%）、ベルイシグアトとジゴキシンを併用投与（投与方法 C）したときでは 19／24 例（79.2%）に認められた。最も発現割合の高かったベルイシグアトと関連のある TEAE は頭痛〔14／25 例（56.0%）〕であり、次いで消化不良〔8／25 例 32.0%)〕であった。

表 2.7.6.22-7 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 SOC PT (MedDRA version 18.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=25 (100%)	Digoxin alone N=25 (100%)	Digoxin + Vericiguat N=24 (100%)	Total N=25 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		12 (48.0%)	1 (4.0%)	19 (79.2%)	20 (80.0%)
Cardiac disorders	心臓障害				
Palpitations	動悸	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害				
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.0%)	0	0	1 (4.0%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	8 (33.3%)	8 (32.0%)
Nausea	悪心	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Oral hyperaesthesia	口内知覚過敏	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Fatigue	疲労	1 (4.0%)	0	0	1 (4.0%)
Investigations	臨床検査				
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)
Headache	頭痛	11 (44.0%)	0	9 (37.5%)	14 (56.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Vascular disorders	血管障害				
Flushing	潮紅	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Column 'Digoxin' contains AEs of Treatment B and AEs during run-in phase of Treatment C, therefore overall Ns do not match with Ns of corresponding treatments.
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.1/6

ジゴキシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-8 に示す。

17／25 例（68.0%）に 1 件以上のジゴキシンと関連のある TEAE が発現した。

ジゴキシンと関連のある TEAE は、ジゴキシンを単独投与（投与方法 B 及び C の導入期）したときでは 13／25 例（52.0%）ベルイシグアトとジゴキシンを併用投与（投与方法 C）したときでは 14／24 例（58.3%）に発現した。最も発現割合の高かったジゴキシンと関連のある TEAE は頭痛〔ジゴキシンを単独投与（投与方法 B 及び C の導入期）：6／25 例（24.0%）及ベルイシグ

アトとジゴキシンを併用投与（投与方法 C）：10／24 例（41.7%）〕であり、次いで疲労〔ジゴキシンを単独投与（投与方法 B 及び C の導入期）：5／25 例（20.0%）〕であった。

表 2.7.6.22-8 ジゴキシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT (MedDRA version 18.1)	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=25 (100%)	Digoxin alone N=25 (100%)	Digoxin + Vericiguat N=24 (100%)	Total N=25 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	13 (52.0%)	14 (58.3%)	17 (68.0%)
Cardiac disorders	心臓障害				
Palpitations	動悸	0	2 (8.0%)	1 (4.2%)	3 (12.0%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Eye disorders	眼障害				
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (8.0%)
Flatulence	放屁	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nausea	悪心	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Oral hyperaesthesia	口内知覚過敏	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態					
Asthenia	無力症	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Fatigue	疲労	0	5 (20.0%)	0	5 (20.0%)
Investigations	臨床検査				
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害					
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (8.3%)	2 (8.0%)
Head discomfort	頭部不快感	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Headache	頭痛	0	6 (24.0%)	10 (41.7%)	12 (48.0%)
Speech disorder	会話障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Psychiatric disorders	精神障害				
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Hallucination, auditory	幻聴	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Nervousness	神経過敏	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害					
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Column 'Digoxin' contains AEs of Treatment B and AEs during run-in phase of Treatment C, therefore overall Ns do not match with Ns of corresponding treatments.
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.1/7

2.7.6.22.2.4.2 死亡、重篤な TEAE

死亡は認められなかった。治験薬投与完了後の第 3 期後観察期間に重篤な有害事象としてバイク事故による鎖骨骨折が 1 例に発現し、ベルイシグアト及びジゴキシンと関連はなかったものの、試験中止に至った。

表 2.7.6.22-9 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/ Treatment sequence	Age	MedDRA PT (Ver. 18.1)	Period AE start date/ AE end date	Duration (dd:hh:mm)	Severity	Causality vericiguat/ digoxin	Action taken with vericiguat/ digoxin	Final outcome
[redacted] / A-B-C	3[redacted]	Clavicle fracture ／鎖骨骨折	3 08JUN20[redacted] / 21JUN20[redacted]*	13:15:00	Moderate	No / No	NA / NA	Recovered/ Resolved

A=Vericiguat 10 mg, B=Digoxin 0.375 mg, C=Vericiguat 10 mg+Digoxin 0.375 mg
NA: Not Applicable
Source: 5.3.3.4.7 PH-39190/Table 14.3.2/2, 14.3.1/8, Listing 16.2.4/5

2.7.6.22.2.4.3 臨床検査

臨床検査値にベルイシグアト又はジゴキシンと関連のある臨床的に意味のある基準範囲からの逸脱はなかった。クレアチンキナーゼ増加は治験薬投与開始前に 5 例、投与期中に 9 例、追跡調査で 5 例に認められたが、ほとんどは治験薬の投与に伴うものではなく、むしろ組入れた健康男性被験者の行動パターン（過剰な運動）と関連したものと考えられた。これらの基準範囲からの逸脱を除き、すべての臨床検査値の増加は軽度で一時的なものであり、治験薬投与との関連性は否定された。

2.7.6.22.2.4.4 安全性に関連する他の観察項目

わずかな心拍数増加及び血圧低下がベルイシグアトの投与（単独投与又はジゴキシンとの併用投与）に応じて認められたが、これらはベルイシグアトの血管拡張性の作用機序のためであった。ECG では、ベルイシグアトの単独投与又はベルイシグアトとジゴキシンの併用投与による予測できない心臓への影響のシグナルはみられなかった。QT 間隔及び補正 QT 間隔（Bazett 法及び Fridericia 法）の延長は、ベルイシグアトの血管拡張作用に起因する心拍数の変化によるものと考えられた。

2.7.6.22.3 結論

- ジゴキシン 0.375mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき及びベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用したときのジゴキシン及びベルイシグアトの薬物動態学的相互作用は認められなかった。
- ジゴキシン 0.375mg の 1 日 1 回反復経口投与とベルイシグアト 10mg の 1 日 1 回反復経口投与の併用は、安全で忍容性はおおむね良好であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.23 【国外試験】安定冠動脈疾患患者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験：試験 17849（報告書番号 PH-39300）

参照項目：5.3.4.2.1 PH-39300

2.7.6.23.1 試験計画の概要

試験の標題：

30～80 歳の安定冠動脈疾患（CAD）患者を対象として、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg をそれぞれ 14±3 日間反復経口投与後にスプレー剤としてニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与したときの安全性、忍容性及び血圧を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較による薬力学的相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 6 施設（ドイツ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 11 月 18 日
最後の被験者の完了日： 2016 年 5 月 18 日

開発のフェーズ：第Ⅰb 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 2.5、5 及び 10mg を 14±3 日間反復経口投与後、定常状態下でのベルイシグアトのトラフ濃度及びその翌日のピーク濃度時にスプレー剤としてニトログリセリン 0.4mg を舌下投与したときの薬力学的薬物 - 薬物相互作用〔血圧（BP）及び心拍数（HR）に及ぼす影響〕の検討

試験方法：

本試験は、30～80 歳の CAD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。ベルイシグアト群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で被験者を無作為に割付けた。

ニトログリセリン 0.4mg をスクリーニング来院時に単回投与した（以下、プライミング投与）。その後、ベルイシグアト又はプラセボのいずれかを 14 日間×3 期（ベルイシグアト群に対しては、2.5mg：第 0 日～第 13 日、5mg：第 14 日～第 27 日、10mg：第 28 日～第 41 日）反復経口投与した。ベルイシグアトの定常状態下の第 12 日、第 26 日及び第 40 日にはベルイシグアト又はプラセボの投与 2.5 時間前（ベルイシグアトのトラフ濃度）並びに第 13 日、第 27 日及び第 41 日のベルイシグアト又はプラセボの投与 4 時間後（ベルイシグアトのピーク濃度）に、それぞれニトログリセリン 0.4mg を併用投与した。なお、各期の投与期間はそれぞれ±3 日間変更可能とした。投与期間を変更した場合には、それに応じてニトログリセリンの投与日を変更することとした。

ニトログリセリン投与後、2 時間（以下、血行動態プロファイル測定期）にわたって座位 BP 及び HR を測定した。更に、起立時の忍容性を検討するため、2 分間起立した後 BP 及び HR を測定した。BP 及び HR 測定は、スクリーニング来院、第 0 日、第 12 日、第 13 日、第 26 日、第 27 日、第 40 日及び第 41 日に実施した。

本試験は、3 回のスクリーニング、4 回の入院、3 回の外来及び追跡調査から構成された。初回の入院は約 8 時間であった。この入院では最初の用量ステップ（ベルイシグアト 2.5mg）を医師の管理下で投与した。その後の 2 回の入院はそれぞれ約 58 時間であり、最後の入院は約 52 時間であった。

試験スケジュールは 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 7-4～18 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.4.2.1 PH-39300/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

併用薬：

1 スプレー中にニトログリセリン 0.4mg を含むニトログリセリン舌下スプレー（市販薬：Nitrolingual akut® Spray、G. Pohl-Boskamp 社）

用法・用量

- 3 回目のスクリーニング来院：ニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与
- 第 0 日～第 13 日：ベルイシグアト 2.5mg（1.25mg 錠 2 錠）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。第 12 日のベルイシグアト投与 2.5 時間前及び第 13 日のベルイシグアト投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与
- 第 14 日～第 27 日：ベルイシグアト 5mg（5mg 錠 1 錠）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。第 26 日のベルイシグアト投与 2.5 時間前及び第 27 日のベルイシグアト投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与
- 第 28 日～第 41 日：ベルイシグアト 10mg（5mg 錠 2 錠）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。第 40 日のベルイシグアト投与 2.5 時間前及び第 41 日のベルイシグアト投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与

なお、各期の投与期間はそれぞれ±3 日間変更できることとした。変更した場合、ニトログリセリンの投与日もそれに応じて変更した。

投与期間

ベルイシグアト及びプラセボ：42 日間（範囲：33～51 日間）

ニトログリセリン：単回投与

選択・除外基準：

主な選択基準

- 以下に定義した安定 CAD 患者
  - 直近の 36 ヵ月以内に冠動脈造影で 3 つの主要な冠動脈のいずれかで 50%以上の冠動脈狭窄がみられたもの
  - 又は心筋梗塞の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前の少なくとも 3 ヵ月間臨床的に安定しているもの
- 初回のスクリーニング検査時の年齢が 30～80 歳のもの
- 体格指数（BMI）が 18.0～36.0kg/m^2 のもの

主な除外基準

- スクリーニング検査で左室駆出率が 30%未満のもの
- 初回のスクリーニング検査前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に狭心症悪化の症状を伴う進行性狭心症の病歴を有するもの若しくは経皮的冠動脈インターベンションによる血行再建又は冠動脈バイパス術を受けたもの
- 3 つの主要冠血管に現存する重大な冠動脈狭窄が 90%以上で、バイパス術を受けていないもの
- 中等度又は高度の大動脈狭窄若しくはその他の重要な狭窄を伴う重大な心臓弁膜症、その他の中等度又は高度の弁膜不全、肥大型閉塞性心筋症を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作又は脳卒中の病歴を有するもの、若しくは初回のスクリーニング検査の 3 ヵ月より前に重大な神経障害が残存する脳卒中の病歴を有するもの
- スクリーニング時の病歴、評価可能な臨床データ［例：過去の血管造影又は過去に実施した画像処理技術を用いた運動負荷試験〔例：ドブタミン負荷心エコー、心血管磁気共鳴画像法、シンチグラフィ又は運動負荷心電図（ECG）を用いたアデノシン又はドブタミン運動負荷試験〕］に基づき治験責任（分担）医師により判断された臨床的に意味のある虚血を有するもの
- スクリーニング時に臨床的に意味のある心虚血を有するもの
- 心房細動、ペースメーカー、除細動器並びに第二度及び第三度房室ブロックを有するもの

- 初回のスクリーニング来院前 12 ヵ月以内に持続性心室性頻脈又は心室細動の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内に失神の病歴を有するもの
- 活動性心内膜炎又は心筋炎を有するもの
- インスリン依存性糖尿病を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月間にニトログリセリンスプレー剤、硝酸薬又は一酸化窒素を放出する作用を有する薬剤の使用、若しくは硝酸薬（すべての投与経路、頓用を含む）の併用又は使用する予定のもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内にリオシグアトを使用したもの
- 初回のスクリーニング来院前 14 日以内にホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を使用したもの
- 治験薬（有効成分又は製剤の賦形剤）に対する既知の過敏症を有するもの
- 治験薬初回投与前 1 週間以内に発熱性疾患を呈したもの
- 初回のスクリーニング来院時に収縮期 BP（SBP）が 110mmHg 未満又は 160mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に拡張期 BP（DBP）が 100mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に HR が 50bpm 未満又は 100bpm を超えるもの（ECG にて測定）
- 初回のスクリーニング来院時に推算糸球体ろ過量が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの
- スクリーニング来院時にクレアチンキナーゼ（CK）異常〔CK が基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える〕又はトロポニン増加（ULN の 1.5 倍を超える）がみられるもの
- ALT が ULN の 3 倍を超えるかつビリルビンが ULN の 2 倍を超えるもの
- スクリーニング時に意味のある白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症又は貧血、若しくは既知の出血性素因を有するもの
- 初回のスクリーニング来院時に甲状腺刺激ホルモンが ULN の 1.1 倍を超えるもの
- 臨床検査値が臨床的に意味のある基準範囲から逸脱したもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.4.2.1 PH-39300/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬力学の評価項目：

血行動態プロファイル測定期における座位及び立位の BP 及び HR（立位 BP 測定）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、臨床検査及び 12 誘導 ECG

被験者数：

目標被験者数

36 例

設定根拠

最少の被験者数を 24 例（ベルイシグアト群 16 例及びプラセボ群 8 例）と設定した。これは、プラセボ投与後にニトログリセリンにより SBP が 5mmHg 低下すると仮定し、ニトログリセリンによる SBP 低下の 10mmHg の差について 91%の検出力を有すると算出された例数である。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した先行する試験 15357 で投与後 4 時間以内に測定されたすべて（シェロングテストを含む）の SBP の結果から、SBP の標準偏差（SD）は 6.65mmHg と仮定した。この被験者数の推定は、ベルイシグアト群が多くなるように被験者を 2：1 の割合とした不均衡な割付けで有意水準を 0.05 とした一元配置共分散分析（ANCOVA）に適用可能であった。

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

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度データを有するすべての被験者

薬物動態の解析
本試験では母集団薬物動態解析を用いることとし、評価方法及び結果は本報告書には記載しない。
薬力学の解析
ベルイシグアト又はプラセボを反復投与後にニトログリセリンを投与したときの血行動態プロファイル測定期における座位での SBP、DBP 及び HR の変化量について、投与、時間及び投与×時間を要因とし、ベースラインの SBP、DBP 又は HR を共変量とした ANCOVA を実施した。得られた結果に基づき、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）及び両側 90%信頼区間（CI）を ANCOVA の個体内 SD を用いて算出した。

- ベルイシグアトのピーク濃度でのニトログリセリンとベルイシグアトの相互作用

上記 ANCOVA を各投与量のベルイシグアトのピーク濃度時で実施した〔第 13 日（ベルイシグアト 2.5mg 反復投与後）、第 27 日（ベルイシグアト 5mg 反復投与後）及び第 41 日（ベルイシグアト 10mg 反復投与後）〕。
血行動態プロファイルでの最も高い投与効果は、最も高い投与量の反復投与後と予測した。ベルイシグアト 10mg 反復投与後（第 41 日）の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値の両側 90%CI が完全に 0 を超えた場合、ベルイシグアトのピーク濃度でベルイシグアトとニトログリセリンを併用するときには相互作用があるとみなした。ベルイシグアト 10mg 反復投与で相互作用が認められた場合、更にベルイシグアト 5mg 反復投与（第 27 日）、その後ベルイシグアト 2.5mg 反復投与（第 13 日）したときの変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値の両側 90%CI が完全に 0 を超えた場合、それぞれの投与量においてベルイシグアトのピーク濃度で相互作用があるとみなした。

- ベルイシグアトのトラフ濃度でのニトログリセリンとベルイシグアトの相互作用

上記 ANCOVA を各投与量のベルイシグアトのトラフ濃度時で実施した〔第 12 日（ベルイシグアト 2.5mg 反復投与後）、第 26 日（ベルイシグアト 5mg 反復投与後）及び第 40 日（ベルイシグアト 10mg 反復投与後）〕。ベルイシグアト 10mg 反復投与後（第 40 日）の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値の両側 90%CI が完全に 0 を超えた場合、ベルイシグアトのトラフ濃度でベルイシグアトとニトログリセリンを併用するときには相互作用があるとみなした。ベルイシグアト 10mg 反復投与で相互作用が認められた場合、更にベルイシグアト 5mg 反復投与、その後ベルイシグアト 2.5mg 反復投与したときの変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値の両側 90%CI が完全に 0 を超えた場合、それぞれの投与量においてベルイシグアトのトラフ濃度で相互作用があるとみなした。
安全性の解析
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.23.2 成績

2.7.6.23.2.1 試験対象集団

2.7.6.23.2.1.1 被験者の内訳

CAD 患者 52 例を試験に組入れスクリーニング検査を実施した。このうち 36 例をベルイシグアト群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。36 例全例に治験薬を投与し、31 例が試験を完了した。5 例は第 11 日から第 39 日に試験を中止した。そのうち 2 例は被験者の都合による同意撤回、3 例は有害事象のため試験を中止した。有害事象のため試験を中止した 3 例のうち、1 例はベルイシグアト群、2 例はプラセボ群であった（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.23.2.1.2 病歴

36 例全例が 1 つ以上の病歴を有し、選択基準で定義した心疾患を有していた。心筋梗塞及び急性心筋梗塞の病歴がそれぞれ 17 例（47.2%）及び 14 例（38.9%）に報告された（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.1/11）。

2.7.6.23.2.1.3 前治療及び併用薬

すべての被験者が併用薬を服用していた。CAD の薬物治療で推奨されているとおり、36 例全例が抗血栓薬又は脂質低下薬を服用していた。35／36 例（97.2%）が経口血小板凝集抑制薬（ヘパリンを除く）、34／36 例（94.4%）がヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬を服用していた（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.1/16）。

最も多く服用された降圧薬は選択的β遮断薬〔28／36 例（77.8%）〕、次いでアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬〔24／36 例（66.7%）〕であった。薬剤の分布は両投与群で同様であり、選択的β遮断薬及び ACE 阻害薬を服用した被験者数は、ベルイシグアト群でそれぞれ 19／24 例（79.2%）及び 15／24 例（62.5%）、プラセボ群ではいずれも 9／12 例（75.0%）であった。

2.7.6.23.2.1.4 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 36 例全例を SAF 及び PDS とし、少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度データを有するベルイシグアト群の 24 例を PKS とした（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.1/2）。

2.7.6.23.2.1.5 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-1 に示す。

表 2.7.6.23-1 人口統計学的特性（SAF）

	vericiguat + NTG N=24 (100%)	placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Sex			
Male	21 (87.5%)	12 (100.0%)	33 (91.7%)
Female	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)
Race			
White	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)
Age (Years)			
Mean	62.4	62.5	62.4
Range	47 - 79	46 - 74	46 - 79
Baseline Weight (kg)			
Mean	89.6	83.1	87.4
SD	11.1	13.2	12.1
Baseline Height (cm)			
Mean	174.5	175.3	174.8
SD	6.30	4.23	5.63
Baseline BMI (kg/m²)			
Mean	29.4	27.0	28.6
SD	3.40	4.13	3.79

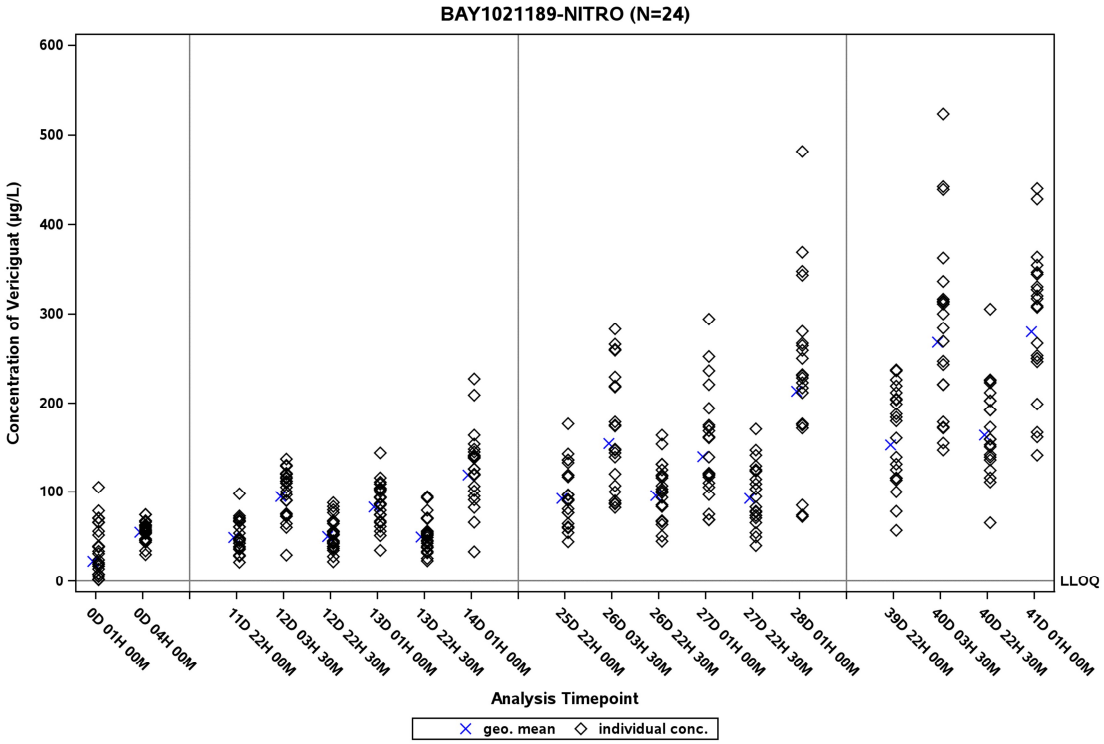
NTG: nitroglycerin

Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.1/10

2.7.6.23.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.23.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのベルイシグアトのトラフ濃度及びベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度の散布図を図 2.7.6.23-1 に示す。



BAY 1021189: vericiguat
Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200μg/L for the 2.5 mg and 5 mg vericiguat, 1.00μg/L for the 10 mg vericiguat.
Note: As the administration of placebo and NTG was not done within the time window specified in the protocol, one subject is excluded from the statistical analysis on day 12.
Doses administered: Day 0 - Day 13: 2.5 mg vericiguat, Day 14 - Day 27: 5 mg vericiguat, Day 28 - Day 41: 10 mg vericiguat
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Figure 14.4/1

図 2.7.6.23-1 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのベルイシグアトのトラフ濃度及びベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度の散布図（PKS）

血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（ベルイシグアト投与 22～23 時間後）を表 2.7.6.23-2、プロファイル評価日のベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度を表 2.7.6.23-3 に示す。

血漿中ベルイシグアト濃度は用量漸増に伴い上昇した。それぞれの時点で測定した濃度（幾何平均値）は第Ⅱb 相試験での既知の範囲内であった。ベルイシグアト 10mg を投与したときの曝露量は予測有効範囲内であった。

表 2.7.6.23-2 血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（ベルイシグアト投与 22～23 時間後）〔幾何平均値／幾何変動係数（CV%）（範囲）〕（PKS）

Time point	N	vericiguat 2.5 mg (μg/L)	Time point	N	vericiguat 5 mg (μg/L)	Time point	N	vericiguat 10 mg (μg/L)
-	-	-	13d22h30m	22	47.8 / 36.3 (22.9 - 93.0)	27d22h30m	21	92.6 / 39.8 (39.9 - 171)
11d22h00m	23	49.1 / 37.1 (21.5 - 98.0)	25d22h00m	21	92.3 / 37.7 (44.1 - 177)	39d22h00m	21	153 / 40.6 (56.7 - 237)
12d22h30m	23	50.2 / 36.1 (22.0 - 87.4)	26d22h30m	20	95.7 / 36.6 (44.9 - 164)	40d22h30m	21	164 / 33.9 (65.5 - 305)

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.2 μg/L, 1 μg/L)
Note: As the administration of placebo and NTG was not done within the time window specified in the protocol, one subject is excluded from the statistical analysis on day 12.
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.4/1

表 2.7.6.23-3 プロファイル評価日のベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Time point	N	vericiguat 2.5 mg (μg/L)	Time point	N	vericiguat 5 mg (μg/L)	Time point	N	vericiguat 10 mg (μg/L)
0d01h00m	24	22.3 / 182 (1.14 - 105)	14d01h00m	22	119 / 41.8 (33.1 - 227)	28d01h00m	21	213 / 52.9 (72.4 - 481)
0d04h00m	24	54.6 / 22.6 (29.8 - 74.6)	-	-	-	-	-	-
12d03h30m	23	94.7 / 35.4 (29.4 - 137)	26d03h30m	21	155 / 43.2 (82.3 - 283)	40d03h30m	21	268 / 36.5 (147 - 523)
13d01h00m	23	82.8 / 32.3 (34.6 - 144)	27d01h00m	21	140 / 43.4 (68.5 - 294)	41d01h00m	21	279 / 31.6 (141 - 440)

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.2 μg/L, 1 μg/L)
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.4/1

2.7.6.23.2.3 薬力学の結果

血行動態プロファイル測定期の第 0 日及び第 41 日のベースラインの座位 SBP、DBP 及び HR を表 2.7.6.23-4 に示す。

表 2.7.6.23-4 血行動態プロファイル測定期の第 0 日及び第 41 日のベースラインの座位 SBP、DBP 及び HR（算術平均値±SD）（PDS）

parameter	unit	vericiguat treatment group		placebo treatment group	
		Day 0	Day 41	Day 0	Day 41
N		24	21	12	10
SBP	mmHg	127 ± 17.6	116 ± 11.7	120 ± 16.6	118 ± 12.4
DBP	mmHg	73.0 ± 10.5	69.5 ± 9.8	71.4 ± 8.7	71.9 ± 7.9
HR	bpm	68.5 ± 10.9	68.4 ± 12.7	66.8 ± 10.2	61.1 ± 8.0

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

ベルイシグアト群の第 0 日のベースラインの SBP（算術平均値）は、プラセボ群と比較してわずかに高かった（ベルイシグアト群：127mmHg、プラセボ群：120mmHg）。ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の用量漸増において、第 0 日から第 41 日のベースラインの SBP（算術平均値）は低下したが、プラセボ群では変化しなかった。この傾向は DBP 及び HR ではみられなかった。ベルイシグアト群のベースラインの SBP が高値であったことにより、プラセボ群と比較してベルイシ

グアト群の SBP 低下は大きくみえた可能性があった。SBP、DBP 及び HR の血行動態プロファイル測定期全体を通じての高いばらつきを考えると、この測定値の臨床的な意味は不明であった。

ニトログリセリン投与 5 分後の BP は、SBP では 6～10mmHg、DBP では 4～6mmHg 低下し、HR は 5～7bpm の範囲で増加した（いずれも算術平均値）（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/1、14.2/2、14.2/4）。この影響はすべての血行動態プロファイル測定期で認められ、ニトログリセリン投与に起因した BP 低下又は HR 増加に対するベルイシグアト又はプラセボ投与の違いや、ベルイシグアトの投与量の影響はなかった。

ANCOVA によるベルイシグアトのトラフ濃度及びピーク濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.23-5 及び表 2.7.6.23-6 に示す。

表 2.7.6.23-5 ベルイシグアトのトラフ濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間（PDS）

				90% CI		95% prediction interval	
Parameter (Unit)	Profile Day	Dose Step	Difference "Vericiguat-Placebo"	Lower	Upper	Lower	Upper
SBP (mmHg)	DAY 12	2.5MG	2.4695	-2.2336	7.1727	-20.4060	25.3451
	DAY 26	5MG	2.4211	-1.1533	5.9954	-22.9842	27.8263
	DAY 40	10MG	-2.5672	-7.1180	1.9836	-25.5959	20.4616
DBP (mmHg)	DAY 12	2.5MG	2.0867	-0.6073	4.7807	-12.3467	16.5201
	DAY 26	5MG	1.8928	-0.3914	4.1771	-14.7240	18.5096
	DAY 40	10MG	-0.8916	-3.8520	2.0688	-14.1324	12.3492
HR (bpm)	DAY 12	2.5MG	1.3329	-1.0728	3.7387	-10.2782	12.9441
	DAY 26	5MG	2.3452	-0.3935	5.0840	-11.7504	16.4409
	DAY 40	10MG	-0.3128	-2.6740	2.0484	-13.0351	12.4095

Note: As the administration of placebo and NTG was not done within the time window specified in the protocol, one subject was excluded from the statistical analysis on Day 12.
Note: Analysis restricted to seated measurements that were planned to be taken in seated position.
Note: Analysis restricted to subjects with application of NTG.
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/6

表 2.7.6.23-6 ベルイシグアトのピーク濃度時の血行動態プロファイル測定期の座位 SBP、DBP 及び HR の変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間（PDS）

				90% CI		95% prediction interval	
Parameter (Unit)	Profile Day	Dose Step	Difference "Vericiguat-Placebo"	Lower	Upper	Lower	Upper
SBP (mmHg)	DAY 13	2.5MG	-0.1473	-5.0969	4.8022	-25.0452	24.7505
	DAY 27	5MG	1.5887	-3.3563	6.5337	-23.8099	26.9873
	DAY 41	10MG	-4.4443	-9.8006	0.9119	-27.6760	18.7874
DBP (mmHg)	DAY 13	2.5MG	0.5994	-2.0192	3.2179	-16.0011	17.1998
	DAY 27	5MG	3.2044	-0.1020	6.5107	-11.2066	17.6153
	DAY 41	10MG	-0.6959	-3.7273	2.3355	-17.4417	16.0499
HR (bpm)	DAY 13	2.5MG	2.3052	0.07390	4.5365	-8.6713	13.2817
	DAY 27	5MG	0.5228	-1.5846	2.6303	-9.3372	10.3828
	DAY 41	10MG	1.3096	-0.2790	2.8981	-9.7881	12.4072

Note: Analysis restricted to seated measurements that were planned to be taken in seated position.
Note: Analysis restricted to subjects with application of NTG.
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/5

ベルイシグアトのトラフ濃度及びピーク濃度でのニトログリセリン投与はいずれも、すべての投与量における SBP、DBP 及び HR の変化量にベルイシグアトとプラセボの差は認められなかった。ベルイシグアト 2.5mg 投与後のベルイシグアトのピーク濃度時にニトログリセリンを投与したとき、HR のプラセボとの差の 90%CI は 0 を含まず、ベルイシグアト群での HR の増加を示したが、HR のプラセボとの差の 90%CI の下限値は 0 に近かった。この場合を除き、すべての 90%CI 及び 95%予測区間は 0 を含んだ。

2.7.6.23.2.4 安全性の結果

2.7.6.23.2.4.1 治験薬の曝露状況

すべての被験者は第 0 日にベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの投与を受けた。24 例にベルイシグアト 2.5mg を 13～17 日間投与し、用量漸増後は 22 例にベルイシグアト 5mg を 11～15 日間投与した。2 回目の用量漸増後、21 例にベルイシグアト 10mg を 11～16 日間投与した（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3/1）。

スクリーニング時に 36 例全例がニトログリセリン 0.4mg の単独投与を受けた。ベルイシグアト群では 21 例、プラセボ群では 10 例が全 7 回のニトログリセリン投与を受けた。ベルイシグアト群では 3 例（1 例は 1 回、2 例は 3 回のみ投与）、プラセボ群では 2 例（1 例は 4 回、1 例は 5 回のみ投与）がニトログリセリンの投与を中止した（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3/2、14.3/4）。

2.7.6.23.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.23-7 に示す。

33／36 例（91.7%）に 1 件以上の TEAE が認められた。そのうち 12／36 例（33.3%）はニトログリセリンのプライミング投与後に TEAE が認められた。ベルイシグアト又はプラセボの投与期間中では、ベルイシグアト群の 22／24 例（91.7%）、プラセボ群の 11／12 例（91.7%）で TEAE が認められた。

ベルイシグアトと関連のある TEAE は 16／36 例（44.4%）に発現し、その内訳はベルイシグアト群の 11／24 例（45.8%）、プラセボ群の 5／12 例（41.7%）であった。ニトログリセリンと関連のある TEAE は、ニトログリセリン初回投与後に 2／36 例（5.6%）に発現した。ベルイシグアト又はプラセボの投与期間中も含めると全体で 14／36 例（38.9%）に認められ、その内訳はベルイシグアト群の 7／24 例（29.2%）、プラセボ群の 5／12 例（41.7%）であった。5／36 例（13.9%）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 が認められた。

19／36 例（52.8%）に発現した TEAE は軽度であり、10／36 例（27.8%）に発現した TEAE は中等度であった。高度な TEAE のうち、ベルイシグアトと関連のある TEAE はベルイシグアト群の 1／24 例（4.2%）にのみ発現し、プラセボ群では認められなかった。ニトログリセリンと関連のある高度の TEAE は、両投与群で認められた。

3／36 例（8.3%）に重篤な TEAE が認められた。そのうち 2／24 例（8.3%）はベルイシグアト群、1／12 例（8.3%）はプラセボ群で発現した。これらはベルイシグアト又はニトログリセリンと関連はなかった。ベルイシグアト群の 1／24 例（4.2%）が重篤な TEAE のため試験を中止した（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.2/2）。

治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE はプラセボ群で 2／12 例（16.7%）に認められた（2.7.6.23.2.4.6）。

死亡は認められなかった（2.7.6.23.2.4.4）。

表 2.7.6.23-7 TEAE の要約（SAF）

	NGV N=36 (100%)	Vericiguat + NGV N=24 (100%)	Placebo + NGV N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Number of subjects (%) with the specified treatment-emergent AE				
Any AE	12 (33.3%)	22 (91.7%)	11 (91.7%)	33 (91.7%)
Any Vericiguat-related AE	0	11 (45.8%)	5 (41.7%)	16 (44.4%)
Any NGV-related AE	2 (5.6%)	7 (29.2%)	5 (41.7%)	14 (38.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (2.8%)	3 (12.5%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)
Maximum intensity for any AE				
MILD	10 (27.8%)	13 (54.2%)	8 (66.7%)	19 (52.8%)
MODERATE	2 (5.6%)	6 (25.0%)	2 (16.7%)	10 (27.8%)
SEVERE	0	3 (12.5%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)
Maximum intensity for Vericiguat-related AEs				
MILD	0	10 (41.7%)	4 (33.3%)	14 (38.9%)
MODERATE	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
SEVERE	0	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)
Maximum intensity for NGV-related AEs				
MILD	2 (5.6%)	6 (25.0%)	3 (25.0%)	11 (30.6%)
MODERATE	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
SEVERE	0	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)
AE-related deaths	0	0	0	0
Any SAEs	0	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)
Vericiguat-related SAEs	0	0	0	0
NGV-related SAEs	0	0	0	0
SAEs related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Discontinuation of Vericiguat due to AEs	0	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Discontinuation of Vericiguat due to SAEs	0	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)
Discontinuation of NGV due to AEs	0	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Discontinuation of NGV due to SAEs	0	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)

Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.1/13

2.7.6.23.2.4.3 有害事象

TEAE、ベルイシグアトと関連のある TEAE 及びニトログリセリンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.23-8、表 2.7.6.23-9 及び表 2.7.6.23-10 に示す。

最も発現割合の高かった SOC は「胃腸障害」（PT：悪心、消化不良、下痢、便秘、嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、口唇のひび割れ及び胃食道逆流性疾患）及び「臨床検査」（PT：血圧上昇、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、Ｃ－反応性蛋白増加、心電図ＱＴ延長及びグルタミン酸脱水素酵素増加）であり、各 14／36 例（38.9%）に認められた。次いで「神経系障害」（PT：頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、起立不耐性）が 12／36 例（33.3%）、「感染症および寄生虫症」（PT：鼻咽頭炎、感染、真菌感染、ヘルペス性皮膚炎、単純ヘルペス、鼻炎、副鼻腔炎）が 11／36 例（30.6%）で認められた。全体的に、TEAE の発現割合はプラセボ投与とベルイシグアト投与の間、ベルイシグアトの異なる投与量群とニトログリセリン投与前後の評価との間で同程度であった。ニトログリセリンのプライミング投与で 12／36 例（33.3%）に TEAE〔血圧上昇が 4／36 例（11.1%）、頭痛及び鼻咽頭炎がそれぞれ 2／36 例（5.6%）、その他の TEAE はすべて各 1／36 例（2.8%）〕が発現した。

19／36 例（52.8%）に発現した TEAE は軽度であり、10／36 例（27.8%）に発現した TEAE は中等度であった。中等度の TEAE の内訳は、ニトログリセリンのプライミング投与後に 2／36 例（5.6%）、ベルイシグアト群で 6／24 例（25.0%）、プラセボ群で 2／12 例（16.7%）であった。4／36 例（11.1%）に高度の TEAE が発現し、その内訳はベルイシグアト群の 3／24 例（12.5％）、プラセボ群の 1／12 例（8.3％）であった（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.1/13）。

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	12 (33.3%)	15 (62.5%)	5 (21.7%)	8 (34.8%)	7 (31.8%)	5 (23.8%)	7 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	1 (2.8%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Anaemia／貧血	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (2.8%)	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders／心臓障害	0	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0
Atrioventricular block first degree／第一度房室ブロック	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Bradycardia／徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction／心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0
Sinoatrial block／洞房ブロック	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Sinus bradycardia／洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Tachycardia／頻脈	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0
Hyperacusis／聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders／眼障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Vision blurred／霧視	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.8%)	5 (20.8%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	4 (18.2%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Abdominal distension／腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Abdominal pain／腹痛	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0
Chapped lips／口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Constipation／便秘	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
Diarrhoea／下痢	0	0	0	0	2 (9.1%)	0	0
Dyspepsia／消化不良	1 (2.8%)	3 (12.5%)	0	0	1 (4.5%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease／胃食道逆流性疾患	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Nausea／悪心	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0	1 (4.5%)	0	0
Vomiting／嘔吐	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (16.7%)	2 (8.7%)	0	0	1 (4.8%)	0
Fatigue／疲労	0	1 (4.2%)	2 (8.7%)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain／非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral／末梢性浮腫	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
Peripheral swelling／末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia／発熱	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Vessel puncture site erythema／血管穿刺部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Hepatobiliary disorders／肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia／高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	2 (5.6%)	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	1 (4.5%)	0	0
Fungal infection／真菌感染	0	0	0	0	0	0	0
Herpes dermatitis／ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex／単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Infection／感染	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	2 (5.6%)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis／鼻炎	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Sinusitis／副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
Investigations／臨床検査	6 (16.7%)	4 (16.7%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.8%)	3 (14.3%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Amylase increased／アミラーゼ増加	1 (2.8%)	0	0	1 (4.3%)	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	0	0	0
Blood pressure increased／血圧上昇	4 (11.1%)	3 (12.5%)	1 (4.3%)	0	0	0	3 (14.3%)
Blood urea increased／血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged／心電図ＱＴ延長	1 (2.8%)	0	0	0	0	0	0
Glutamate dehydrogenase increased／グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased／リパーゼ増加	1 (2.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)
Gout／痛風	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Hypernatraemia／高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
Hypertriglyceridaemia／高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	1 (4.5%)	0	0
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Muscle spasms／筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia／筋肉痛	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.5%)	0	0
Nervous system disorders／神経系障害	2 (5.6%)	3 (12.5%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0	2 (9.1%)	0	0
Dizziness postural／体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Headache／頭痛	2 (5.6%)	2 (8.3%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)
Orthostatic intolerance／起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Renal impairment／腎機能障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	0
Laryngeal inflammation／喉頭の炎症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
Pharyngeal paraesthesia／咽頭異常感覚	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact／接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Erythema／紅斑	0	0	0	0	0	0	0
Rash／発疹	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders／血管障害	1 (2.8%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Haematoma／血腫	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension／低血圧	1 (2.8%)	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Peripheral coldness／末梢冷感	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	8 (38.1%)	6 (28.6%)	5 (23.8%)	9 (75.0%)	8 (66.7%)	33 (91.7%)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (5.6%)
Anaemia／貧血	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)
Atrioventricular block first degree／第一度房室ブロック	0	0	0	1 (8.3%)	0	2 (5.6%)
Bradycardia／徐脈	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Myocardial infarction／心筋梗塞	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Sinoatrial block／洞房ブロック	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Sinus bradycardia／洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Tachycardia／頻脈	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hyperacusis／聴覚過敏	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Eye disorders／眼障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Vision blurred／霧視	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	3 (14.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	14 (38.9%)
Abdominal distension／腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Abdominal pain／腹痛	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Chapped lips／口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Constipation／便秘	1 (4.8%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Diarrhoea／下痢	1 (4.8%)	0	0	0	0	3 (8.3%)
Dyspepsia／消化不良	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	5 (13.9%)
Gastrooesophageal reflux disease／胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Nausea／悪心	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	2 (16.7%)	7 (19.4%)
Vomiting／嘔吐	1 (4.8%)	0	0	0	0	2 (5.6%)

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
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	4 (33.3%)	1 (8.3%)	9 (25.0%)
Fatigue／疲労	0	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)
Non-cardiac chest pain／非心臓性胸痛	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (5.6%)
Oedema peripheral／末梢性浮腫	0	0	0	0	0	2 (5.6%)
Peripheral swelling／末梢腫脹	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Pyrexia／発熱	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Vessel puncture site erythema／血管穿刺部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hepatobiliary disorders／肝胆道系障害	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.8%)
Hyperbilirubinaemia／高ビリルビン血症	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.8%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	11 (30.6%)
Fungal infection／真菌感染	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Herpes dermatitis／ヘルペス性皮膚炎	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.8%)
Herpes simplex／単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Infection／感染	0	0	1 (4.8%)	0	0	2 (5.6%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (4.8%)	0	0	2 (16.7%)	0	4 (11.1%)
Rhinitis／鼻炎	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Sinusitis／副鼻腔炎	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Investigations／臨床検査	0	3 (14.3%)	1 (4.8%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	14 (38.9%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.8%)	0	0	2 (5.6%)
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	0	0	0	2 (16.7%)	3 (8.3%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Blood pressure increased／血圧上昇	0	3 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	6 (16.7%)
Blood urea increased／血中尿素増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Electrocardiogram QT prolonged／心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Glutamate dehydrogenase increased／グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.8%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)

表 2.7.6.23-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	3 (8.3%)
Gout／痛風	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hypernatraemia／高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hypertriglyceridaemia／高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	5 (13.9%)
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	2 (5.6%)
Muscle spasms／筋痙縮	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Myalgia／筋肉痛	2 (9.5%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Nervous system disorders／神経系障害	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	3 (25.0%)	12 (33.3%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	1 (8.3%)	5 (13.9%)
Dizziness postural／体位性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Headache／頭痛	1 (4.8%)	0	0	0	1 (8.3%)	7 (19.4%)
Orthostatic intolerance／起立不耐性	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Renal impairment／腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	2 (5.6%)
Laryngeal inflammation／喉頭の炎症	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Pharyngeal paraesthesia／咽頭異常感覚	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	2 (5.6%)
Dermatitis contact／接触性皮膚炎	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Erythema／紅斑	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Rash／発疹	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	2 (9.5%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)
Haematoma／血腫	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Hypotension／低血圧	0	0	2 (9.5%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	7 (19.4%)
Peripheral coldness／末梢冷感	0	0	0	0	0	1 (2.8%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.23-9 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 SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	0	7 (29.2%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)	3 (13.6%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Anaemia／貧血	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Cardiac disorders／心臓障害	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.5%)	0	0
Atrioventricular block first degree／第一度房室ブロック	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Bradycardia／徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Tachycardia／頻脈	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0
Hyperacusis／聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders／眼障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Vision blurred／霧視	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	3 (12.5%)	1 (4.3%)	0	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Abdominal distension／腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Chapped lips／口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
Constipation／便秘	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
Dyspepsia／消化不良	0	2 (8.3%)	0	0	1 (4.5%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease／胃食道逆流性疾患	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Nausea／悪心	0	0	1 (4.3%)	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 (4.2%)	1 (4.3%)	0	0	0	0
Fatigue／疲労	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain／非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral／末梢性浮腫	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0
Fungal infection／真菌感染	0	0	0	0	0	0	0
Investigations／臨床検査	0	1 (4.2%)	0	1 (4.3%)	0	1 (4.8%)	0
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Blood urea increased／血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased／リパーゼ増加	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.23-9 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）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia／高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (4.3%)	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	0	0	0
Back pain／背部痛	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders／神経系障害	0	2 (8.3%)	1 (4.3%)	0	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0	0	0	0
Dizziness postural／体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Headache／頭痛	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.5%)	0	1 (4.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	0
Erythema／紅斑	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders／血管障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
Peripheral coldness／末梢冷感	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.23-9 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）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)	16 (44.4%)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Anaemia／貧血	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	3 (8.3%)
Atrioventricular block first degree／第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Bradycardia／徐脈	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Tachycardia／頻脈	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hyperacusis／聴覚過敏	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Eye disorders／眼障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Vision blurred／霧視	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	1 (4.8%)	0	2 (16.7%)	7 (19.4%)
Abdominal distension／腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Chapped lips／口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Constipation／便秘	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Dyspepsia／消化不良	0	0	0	0	0	2 (5.6%)
Gastrooesophageal reflux disease／胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Nausea／悪心	0	0	1 (4.8%)	0	2 (16.7%)	4 (11.1%)
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	3 (25.0%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)
Fatigue／疲労	0	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)
Non-cardiac chest pain／非心臓性胸痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Oedema peripheral／末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Fungal infection／真菌感染	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Investigations／臨床検査	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Blood urea increased／血中尿素増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)

表 2.7.6.23-9 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）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Hypertriglyceridaemia／高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.8%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	2 (16.7%)	7 (19.4%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	1 (8.3%)	3 (8.3%)
Dizziness postural／体位性めまい	0	1 (4.8%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Headache／頭痛	0	0	0	0	1 (8.3%)	4 (11.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Erythema／紅斑	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Peripheral coldness／末梢冷感	0	0	0	0	0	1 (2.8%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.1/11

表 2.7.6.23-10 ニトログリセリンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	NTG alone N=36 (100%)	Vericiguat 2.5MG alone N=24 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=23 (100%)	Vericiguat 2.5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=23 (100%)	Vericiguat 5MG alone N=22 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 5MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	2 (5.6%)	0	2 (8.7%)	4 (17.4%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0
Nausea／悪心	0	0	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	1 (4.3%)	0	0	0	0
Fatigue／疲労	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
Investigations／臨床検査	0	0	0	0	0	0	0
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders／神経系障害	1 (2.8%)	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	0	1 (4.8%)
Dizziness／浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural／体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Headache／頭痛	1 (2.8%)	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	0	1 (4.8%)
Orthostatic intolerance／起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0
Rash／発疹	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders／血管障害	1 (2.8%)	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.8%)	0
Hypotension／低血圧	1 (2.8%)	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.8%)	0

表 2.7.6.23-10 ニトログリセリンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat 10MG alone N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat trough concentration N=21 (100%)	Vericiguat 10MG + NTG at Vericiguat peak concentration N=21 (100%)	Placebo alone N=12 (100%)	Placebo + NTG N=12 (100%)	Total N=36 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	0	0	3 (14.3%)	0	5 (41.7%)	14 (38.9%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	0	1 (4.8%)	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Nausea／悪心	0	0	1 (4.8%)	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
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	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Fatigue／疲労	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (5.6%)
Investigations／臨床検査	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Amylase increased／アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	1 (4.8%)	0	2 (16.7%)	7 (19.4%)
Dizziness／浮動性めまい	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.8%)
Dizziness postural／体位性めまい	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Headache／頭痛	0	0	0	0	1 (8.3%)	5 (13.9%)
Orthostatic intolerance／起立不耐性	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Rash／発疹	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	2 (9.5%)	0	1 (8.3%)	6 (16.7%)
Hypotension／低血圧	0	0	2 (9.5%)	0	1 (8.3%)	6 (16.7%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.1/12

2.7.6.23.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.23.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE が発現した症例一覧を表 2.7.6.23-11 に示す。

3／36 例（8.3%）に重篤な TEAE が発現した。ベルイシグアト群の 2／24 例（8.3%）に便秘又は洞房ブロック〔各 1／24 例（4.2%）〕が発現した。プラセボ群の 1／12 例（8.3%）に心筋梗塞が発現した。これらはいずれも入院に至った重篤な TEAE であったが、ベルイシグアト又はニトログリセリンと関連はなかった。

すべての被験者の叙述は 5.3.4.2.1 PH-39300/Section 15.1 に示す。

表 2.7.6.23-11 重篤な TEAE が発現した症例一覧

Subject/ Treatment	Age	MedDRA PT (Ver. 19.0)	AE start date/ AE end date	Duration (dd:hh:mm)	Severity	Causality vericiguat/ NVG	Action taken with vericiguat/ NVG	Final outcome
[redacted]/ Vericiguat 10MG alone	5[redacted]	Constipation／便秘	23 MAR 20[redacted]/ 24 MAR 20[redacted]*	01:00:00	Moderate	No/No	No/No	Recovered/ Resolved
[redacted]/ Vericiguat 2.5MG + NVG at Vericiguat peak concentration	7[redacted]	Sinoatrial block／洞房ブロック	07 APR 20[redacted]/ 13 APR 20[redacted]*	06:02:50	Moderate	No/No	Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted]/ Placebo + NVG	6[redacted]	Myocardial infarction／心筋梗塞	20 APR 20[redacted]/ 22 APR 20[redacted]*	02:00:00	Moderate	No/No	Not Applicable/ Not Applicable	Recovered/ Resolved

Source: 5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.3.2/2, 14.3.1/9, Listing 16.2.4/4

2.7.6.23.2.4.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE がプラセボ群の 2／12 例（16.7%）に 1 件ずつ発現した。その内容は、立位 BP 測定手順中に高度の TEAE（起立不耐性）1 件及び軽度の TEAE（体位性めまい）1 件が発現し、いずれも治験薬の投与中止に至った（5.3.4.2.1 PH-39300/Section 15.2）。

2.7.6.23.2.4.7 臨床検査

臨床検査値でみられた基準範囲からの臨床的に意味のある逸脱は一過性又は被験者の合併症と関連があった。治験薬に起因する傾向や特別なパターンは認められなかった。

2.7.6.23.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

安全性評価の仰臥位 BP 測定において、いずれの群でも BP のばらつきが大きかった。試験を通して仰臥位 BP は、プラセボ群では安定していたのに対し、ベルイシグアト群の SBP 及び DBP はわずかに低下傾向（SBP は約 10mmHg 低下、HR は安定）を示した。しかし、無作為割付けの比が 2：1 であり、両投与群のベースライン（第 0 日の投与開始前の最後の測定）の差を考慮すると、これらの所見については更に検討する必要がある。

SBP 90mmHg 未満（絶対値）の症候性 BP 低下が、ベルイシグアト群の 1／24 例（4.2%）に立位で測定した BP でみられ、プラセボ群の 2／12 例（16.7%）に血行動態プロファイル測定期に座位で測定した BP でみられた。プラセボ群の BP 低下はいずれも治験薬の投与中止に至った。他

＊新薬承認情報提供時に置換

数名の被験者では、臨床症状を伴わない軽度の低血圧（TEAE）がみられた。これらの無症候性のBP 低下は両群で認められ、ベルイシグアトのピーク濃度時にニトログリセリンを投与したときわずかに高頻度であった。この観察結果は、ベルイシグアト（特にピーク濃度時）の相加的血圧低下効果によるものかもしれないと考えられた（5.3.4.2.1 PH-39300/Table 14.2/7、14.2/8）。

ECG パラメータに及ぼすベルイシグアト又はニトログリセリンの影響は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

- ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg 単独での 1 日 1 回反復経口投与並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の投与 2.5 時間前及び投与 4 時間後のニトログリセリン 0.4mg の単回舌下投与は安全で、忍容性は良好であった。

- ベルイシグアト又はプラセボの投与 2.5 時間前及び投与 4 時間後にニトログリセリン 0.4mg を単回舌下投与したときでは、平均で SBP では 6～10mmHg、DBP では 4～6mmHg の低下が認められた。この影響はベルイシグアトの曝露量と関連はなく、ベルイシグアトの 3 つの投与量すべてのトラフ濃度及びピーク濃度付近やプラセボ投与群で同程度の血圧低下が認められた。

- 42 日間にわたりベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を用量漸増法によりそれぞれ反復経口投与したときでは、ベルイシグアト群の DBP 及び HR は安定しており、SBP の低下は約 10mmHg までの範囲であった。

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

参照項目：5.3.3.4.8 PH-39419

2.7.6.24.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ベルイシグアト 10mg を反復経口投与したときの定常状態下での安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼすシルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回経口投与の影響を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、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

- ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与したときの定常状態下での安全性及び忍容性に及ぼすシルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回経口投与の影響の検討

副次目的

- 定常状態下でのベルイシグアトとシルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回経口投与との薬力学的相互作用の検討
- 定常状態下でのベルイシグアトとシルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回経口投与との薬物動態学的相互作用の可能性の検討

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験であった。試験を完了する被験者が少なくとも各投与群 12 例（合計 24 例）となるように、各投与群 16 例（合計 32 例）の被験者を並行して実施する 2 投与群〔ベルイシグアト即放錠 10mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 16 日間（第 0 日～第 15 日）経口投与する 2 群〕のいずれかに無作為に割付けた。いずれの投与群でも被験者に第 13 日にシルデナフィル 25mg、第 14 日にシルデナフィル 50mg、第 15 日にシルデナフィル 100mg を経口投与した。各被験者で、試験はスクリーニング、17 日間（入院 6 日間及び外来 11 日間）の投与及び観察並びに追跡調査から構成された。

被験者は、ベルイシグアト又はプラセボの初回投与前日（第－1 日）に入院した。第 0 日に、被験者にベルイシグアト又はプラセボを初回投与した。被験者は最初の血行動態プロファイルの測定後に昼食を取り退院した。被験者は第 1 日から第 11 日には自宅でベルイシグアト又はプラセボを服用し、患者日誌に記録した。被験者は第 11 日の夕方に治験実施施設に再度入院した。第 12 日に被験者にベルイシグアト又はプラセボを投与し、血行動態及び薬物動態プロファイルの測定を実施した。また、上記のとおり、第 13 日、第 14 日及び第 15 日にベルイシグアト又はプラセボ投与 2 時間後に、それぞれシルデナフィル 25、50 及び 100mg を被験者に投与した。3 日間とも血行動態及び薬物動態プロファイルの測定を実施した。薬物動態プロファイルの測定日（第 12 日、第 13 日、第 14 日及び第 15 日）は、標準的な朝食を取り、朝食開始 30 分後にベルイシグアト又はプラセボを投与した。第 16 日（治験薬最終投与の翌日）の朝に最後の薬物動態用検体の採取後、被験者を退院させた。各被験者は退院後、治験薬最終投与後 7 日以内に追跡調査のため来院し、試験を終了した。

ベルイシグアト又はプラセボの反復経口投与とシルデナフィルの単回経口投与の併用は、以下の場合には次の単回投与（増量）を行わないこととした。

- 重症度が中等度又は高度の臨床的に意味のある有害事象が 50%を超える被験者で報告され、それらが治験薬と関連のある場合
- 少なくとも 1 例の被験者で、治験薬と関連のある重篤な有害事象が報告された場合

試験スケジュールは 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.8 PH-39419/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：

シルデナフィルフィルムコーティング錠（市販薬：バイアグラ®、ファイザー社）25、50 及び 100mg

用法・用量

ベルイシグアト及びプラセボ：ベルイシグアト 10mg 又はプラセボを第 0 日～第 15 日まで 1 日 1 回経口投与

シルデナフィル：シルデナフィル 25、50 及び 100mg をそれぞれ第 13 日、第 14 日及び第 15 日に経口投与

投与期間

ベルイシグアト及びプラセボ：16 日間

シルデナフィル：3 日間

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 の健康な男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.8 PH-39419/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

濃度－時間データに基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

<u>血漿中ベルイシグアト</u>

主要パラメータ：$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$

副次パラメータ：$t_{max,md}$

その他のパラメータ：$t_{1/2,md}$、points $terminal_{md}$

<u>血漿中シルデナフィル</u>

副次パラメータ：AUC、AUC(0-22)*、C_{max}、$t_{1/2}$、t_{max}

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

*：シルデナフィル投与からの時間

薬力学の評価項目：

薬力学（副次評価項目）

血行動態プロファイル〔座位及び立位の収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、平均動脈圧（MAP）及び心拍数（HR）〕

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）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

32 例（各投与群 16 例）

設定根拠

ベルイシグアトをプラセボと比較したとき、被験者数 24 例（各投与群 12 例）はシルデナフィルによって生じた SBP 低下の 10mmHg の差について 94%の検出力を有すると算出された。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与した先行する試験 15357 の結果から、投与後 4 時間以内に測定されたすべて（シェロングテストを含む）の SBP の標準偏差（SD）は 6.65mmHg と推定された。この被験者数の推定は、有意水準を 0.05 とした一元配置共分散分析（ANCOVA）に適用可能である。計算は SAS® Proc Power を用いて実施した。

したがって、試験を完了した被験者を少なくとも 24 例確保し信頼できるデータを提供するため、合計 32 例（各投与群 16 例）に治験薬を投与することとした。

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 1（PKS1）：第 12 日のベルイシグアトの評価可能な薬物動態プロファイル並びに第 13 日、第 14 日又は第 15 日のうち少なくともいずれか 1 日にシルデナフィル及びベルイシグアトの両方の評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：シルデナフィルの評価可能な薬物動態プロファイル（ベルイシグアト即放錠 10mg を 1 日 1 回反復経口投与の場合は、ベルイシグアトの評価可能な薬物動態プロファイルを伴う）を有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学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、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

ベルイシグアトの主要薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、治験薬（ベルイシグアトの単独投与又はベルイシグアトとシルデナフィルの併用投与）及び被験者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 における個体内 SD を用いて逆対数変換することで薬物動態パラメータの比（ベルイシグアトとシルデナフィル 25mg の併用投与／ベルイシグアトの単独投与、ベルイシグアトとシルデナフィル 50mg の併用投与／ベルイシグアトの単独投与、ベルイシグアトとシルデナフィル 100mg の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕、両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間を算出した。

シルデナフィルの投与量別に薬物動態パラメータ〔AUC(0-22)及び C_{max}〕の対数変換値を用いて、治験薬を効果とした ANOVA を実施した。これらの解析に基づき、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比（ベルイシグアトとシルデナフィル 25mg の併用投与／プラセボとシルデナフィル 25mg の併用投与、ベルイシグアトとシルデナフィル 50mg の併用投与／プラセボとシルデナフィル 50mg の併用投与、ベルイシグアトとシルデナフィル 100mg の併用投与／プラセボとシルデナフィル 100mg の併用投与）の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。$AUC(0\text{-}22)_{norm}$ 及び $C_{max,norm}$ も同様の方法で解析した。

薬力学の解析

治験薬（ベルイシグアト又はプラセボ）、時点及び治験薬×時点を効果、必要に応じベースライン時の SBP、DBP、MAP 又は HR を共変量とした ANCOVA で解析した。解析はシルデナフィルの投与量別に実施した。これらの解析に基づき、ベルイシグアトとシルデナフィルの併用投与とプラセボとシルデナフィルの併用投与の差の点推定値及び両側 90%CI を ANCOVA における個体内 SD を用いて算出した。

SBP、DBP、MAP 及び HR の最大低下量及び平均変化〔SBP、DBP、MAP 又は HR の測定値－時間曲線下面積（AUC）を用いる〕について、点推定値及び両側 90%CI を治験薬及びシルデナフィルの投与量別に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 の基本

語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で分類した。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。

2.7.6.24.2 成績

2.7.6.24.2.1 試験対象集団

2.7.6.24.2.1.1 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 58 例のうち、32 例に治験薬を無作為に割付けた。このうち 16 例をベルイシグアト＋シルデナフィル（ベルイシグアト群）、16 例をプラセボ＋シルデナフィル（プラセボ群）に割付けた。32 例全例に治験薬を投与し、31 例が計画どおり試験を完了した（5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.1/3）。ベルイシグアト群の 1 例が TEAE のため第 14 日にベルイシグアト及びシルデナフィルの投与を中止した。上記とは別のベルイシグアト群の 1 例は TEAE のため第 15 日のシルデナフィルの投与を中止した（ベルイシグアトの投与は中止しなかった）（5.3.3.4.8 PH-39419/Listing 16.2.1.2/1、Table 14.3.1/2 及び Section 10.3）。治験薬の投与を受けた 32 例全例が追跡調査を完了した（5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.1/5）。

2.7.6.24.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 32 例全例を SAF、PDS 及び PKS2 とした。ベルイシグアトが投与された 16 例のみを PKS1 とした（5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.1/2）。

2.7.6.24.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.24-1 に示す。投与群間で人口統計学的特性はほぼ等しかった。

表 2.7.6.24-1 人口統計学的特性（SAF）

	Vericiguat + sildenafil N=16 (100%)	Placebo + sildenafil N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Sex			
Male	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Race			
White	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Age (years)			
Mean	51.3	49.1	50.2
Range	40 – 60	41 – 56	40 – 60
Screening weight (kg)			
Mean	81.3	83.2	82.3
SD	8.9	9.5	9.1
Screening height (cm)			
Mean	180.3	178.5	179.4
SD	4.8	6.6	5.8
Screening BMI (kg/m²)			
Mean	25.0	26.1	25.6
SD	2.5	2.5	2.5

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.1/8

2.7.6.24.2.2 薬物動態の結果

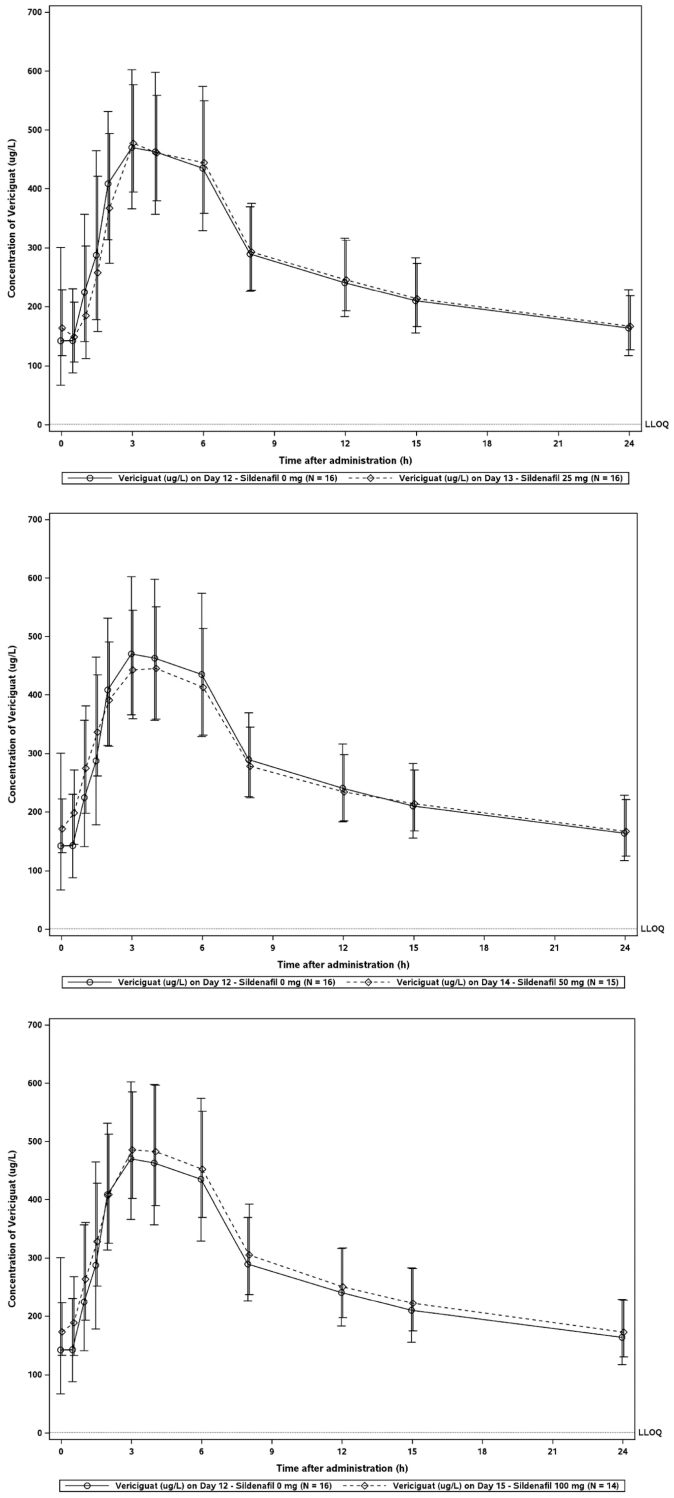
2.7.6.24.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 12 日）及びシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.24-1 に示す。

血漿中ベルイシグアト濃度推移は薬物動態プロファイルの 4 評価日で同程度であった。全例で、血漿中ベルイシグアト濃度はベルイシグアト投与後速やかに上昇し、投与 3 時間後にピークに到達し、その後緩やかに低下した。ベルイシグアトを単独投与したとき（第 12 日）の血漿中ベルイシグアト濃度推移図は、シルデナフィルと併用投与した第 13 日～第 15 日の推移とほとんど重なっていた。したがって、シルデナフィルのいずれの投与量と併用してもベルイシグアト濃度に明らかな変化はなかった。

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕を併用したときの血漿中シルデナフィル濃度推移を図 2.7.6.24-2 に示す。

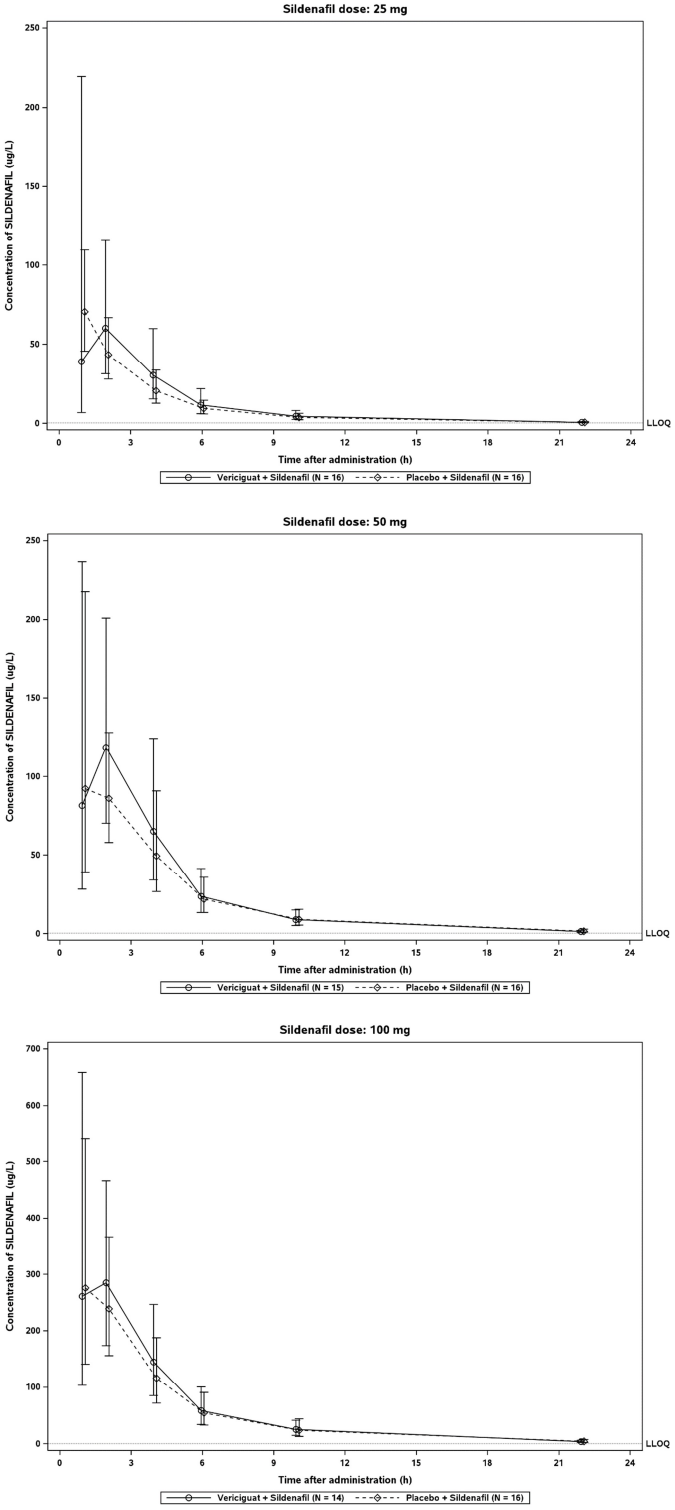
プラセボと併用投与したときと比較して、ベルイシグアトと併用投与したときの血漿中シルデナフィル濃度がピークに到達するまでの時間は、シルデナフィルのいずれの投与量でもわずかに延長した。プラセボと併用投与したときでは、最初の薬物動態用採血時点であるシルデナフィル投与 1 時間後に血漿中シルデナフィル濃度はピークに到達したが、ベルイシグアトと併用投与したときでは、投与後 2 回目の採血時点であるシルデナフィル投与 2 時間後にピークに到達した。しかし、消失相における血漿中シルデナフィルの濃度推移はベルイシグアト併用投与時とプラセボ併用投与時でほぼ重複しており、ベルイシグアト併用の影響はみられなかった。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=1.00μg/L

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Figure 14.4/1～3

図 2.7.6.24-1 ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 12 日）及びシルデナフィルの反復経口投与〔上段：25mg（第 13 日）、中段：50mg（第 14 日）及び下段：100mg（第 15 日）〕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）（PKS1）



LLOQ=0.200μg/L

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Figure 14.4/4～6

図 2.7.6.24-2 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕を併用投与したときの血漿中シルデナフィル濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS2）

2.7.6.24.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.24.2.2.2.1 ベルイシグアト

ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 12 日）及びシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕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 2.7.6.24-2 に示す。

ベルイシグアト 10mg を単独投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{md}$、$C_{max,md}$、$t_{1/2,md}$ 及び $t_{max,md}$ と、シルデナフィルと併用投与したときのベルイシグアトの $AUC(0\text{-}24)_{md}$、$C_{max,md}$、$t_{1/2,md}$ を比較したところ、シルデナフィルとの併用による影響はほとんどないことが示唆された。シルデナフィルの投与量とこれらの薬物動態パラメータに関連性はみられなかった。

表 2.7.6.24-2 ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与（第 12 日）及びシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕と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〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	Profile day	Sildenafil dose	N	Vericiguat + sildenafil
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	12	0 mg	16	6430/27.0 (3350-10400)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	13	25 mg	16	6470/22.5 (4230-9740)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	14	50 mg	15	6380/21.7 (4280-9170)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	15	0 mg	1	3520[b]
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	15	100 mg	14	6770/21.8 (4640-10200)
$C_{max,md}$	μg/L	12	0 mg	16	485/25.2 (268-701)
$C_{max,md}$	μg/L	13	25 mg	16	492/18.7 (334-665)
$C_{max,md}$	μg/L	14	50 mg	15	456/21.7 (298-633)
$C_{max,md}$	μg/L	15	0 mg	1	258
$C_{max,md}$	μg/L	15	100 mg	14	499/19.6 (342-698)
$t_{max,md}$[a]	h	12	0 mg	16	3.00 (2.00-6.00)
$t_{max,md}$[a]	h	13	25 mg	16	3.03 (1.92-6.00)
$t_{max,md}$[a]	h	14	50 mg	15	4.00 (3.00-6.00)
$t_{max,md}$[a]	h	15	0 mg	1	0.500
$t_{max,md}$[a]	h	15	100 mg	14	3.00 (3.00-6.00)
$t_{1/2,md}$	h	12	0 mg	16	21.8/25.2 (14.4-31.9)
$t_{1/2,md}$	h	13	25 mg	16	21.7/24.2 (16.8-35.7)
$t_{1/2,md}$	h	14	50 mg	15	24.4/30.0 (15.9-38.0)
$t_{1/2,md}$	h	15	0 mg	1	20.7
$t_{1/2,md}$	h	15	100 mg	14	22.6/23.5 (14.6-33.2)

a: Median (range)
b: for subject RNR 14, no sildenafil dose was administered on Day 15 due to a TEAE
Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/8

2.7.6.24.2.2.2.2 シルデナフィル

ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕を併用したときのシルデナフィルの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.24-3 に示す。

ベルイシグアトと併用投与したときのシルデナフィルの AUC、AUC(0-22)及び C_{max} は、プラセボと併用投与したときと比較して 10%～20%増加した。t_{max}（中央値）は投与群間で明らかな差はなかったが、ベルイシグアトと併用したときでは全般的に範囲がより広かった。シルデナフィルの $t_{1/2}$ にベルイシグアトの併用投与による重要な影響はみられなかった。

表 2.7.6.24-3 ベルイシグアト 10mg 又はプラセボの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与〔25mg（第 13 日）、50mg（第 14 日）及び 100mg（第 15 日）〕を併用したときのシルデナフィルの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS1／PKS2）

Parameter	Unit	Profile day	Sildenafil dose	N	Vericiguat + sildenafil	N	Placebo + sildenafil
AUC	μg·h/L	13	25 mg	16	282/55.4 (97.0-761)	16	232/46.9 (62.5-399)
AUC	μg·h/L	14	50 mg	15	565/47.4 (227-1080)	16	486/42.9 (157-939)
AUC	μg·h/L	15	100 mg	14	1410/42.7 (573-2590)	16	1260/44.2 (368-2200)
AUC_{norm}	kg·h/L	13	25 mg	16	0.911/62.4 (0.258-2.67)	16	0.766/48.5 (0.200-1.28)
AUC_{norm}	kg·h/L	14	50 mg	15	1.84/51.6 (0.603-3.77)	16	1.61/44.3 (0.501-2.43)
AUC_{norm}	kg·h/L	15	100 mg	14	4.59/46.5 (1.52-8.27)	16	4.16/46.6 (1.18-6.82)
AUC(0-22)	μg·h/L	13	25 mg	16	278/55.6 (95.8-758)	16	228/46.5 (62.5-389)
AUC(0-22)	μg·h/L	14	50 mg	15	558/47.4 (224-1070)	16	477/42.7 (155-917)
AUC(0-22)	μg·h/L	15	100 mg	14	1390/42.5 (566-2530)	16	1230/43.8 (364-2170)
$AUC(0-22)_{norm}$	kg·h/L	13	25 mg	16	0.901/62.5 (0.254-2.65)	16	0.753/48.1 (0.200-1.25)
$AUC(0-22)_{norm}$	kg·h/L	14	50 mg	15	1.81/51.6 (0.594-3.76)	16	1.58/44.0 (0.494-2.37)
$AUC(0-22)_{norm}$	kg·h/L	15	100 mg	14	4.52/46.3 (1.50-8.07)	16	4.07/46.1 (1.16-6.59)
C_{max}	μg/L	13	25 mg	16	81.4/57.1 (34.5-297)	16	71.3/46.2 (18.5-135)
C_{max}	μg/L	14	50 mg	15	160/51.1 (62.9-369)	16	133/42.9 (47.4-230)
C_{max}	μg/L	15	100 mg	14	398/46.1 (174-725)	16	340/40.2 (110-600)
$C_{max,norm}$	kg/L	13	25 mg	16	0.263/66.4 (0.0916-1.04)	16	0.236/49.8 (0.0591-0.447)
$C_{max,norm}$	kg/L	14	50 mg	15	0.520/54.5 (0.195-1.09)	16	0.440/45.4 (0.151-0.801)
$C_{max,norm}$	kg/L	15	100 mg	14	1.29/49.2 (0.462-2.53)	16	1.12/43.9 (0.352-2.09)
t_{max}[a]	h	13	25 mg	16	1.03 (1.00-4.00)	16	1.00 (1.00-2.00)
t_{max}[a]	h	14	50 mg	15	1.00 (1.00-4.00)	16	1.00 (0.983-4.00)
t_{max}[a]	h	15	100 mg	14	1.00 (1.00-4.00)	16	1.00 (1.00-2.00)
$t_{1/2}$	h	13	25 mg	16	3.74/13.7 (2.92-4.56)	16	4.18/20.1 (2.13-5.07)
$t_{1/2}$	h	14	50 mg	15	3.87/15.8 (3.15-5.09)	16	4.27/9.14 (3.42-5.23)
$t_{1/2}$	h	15	100 mg	14	4.04/15.6 (3.23-5.16)	16	4.37/14.7 (3.42-6.59)

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/9

2.7.6.24.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.24.2.2.3.1 ベルイシグアト

ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与／ベルイシグアトの単独投与〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.24-4 に示す。

シルデナフィルと併用投与したときの $AUC(0-24)_{md}$ は、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、シルデナフィルのいずれの投与量でもベルイシグアトの曝露量は同程度であった。シルデナフィル 25mg と併用投与したときのベルイシグアトの$AUC(0-24)_{md}$は 0.52%増加し、シルデナフィル 50 及び 100mg と併用投与したときではそれぞれ 4.29%及び 0.71%減少した。シルデナフィル 50mg と併用投与したときのベルイシグアトの $AUC(0-24)_{md}$の比の両側 90%CI は 1 を含まなかった（両側 90%CI：0.920～0.995）が、一般的に重要な薬物相互作用はないとして許容される範囲（0.80～1.25）内であった。

シルデナフィル 25mg と併用投与したときのベルイシグアトの $C_{max,md}$ は、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して 1.46%増加し、シルデナフィル 50 及び 100mg と併用したときではそれぞれ 8.94%及び 2.99%減少した。シルデナフィルのいずれの投与量でも、シルデナフィルと

併用投与したときとベルイシグアトを単独投与したときのベルイシグアトの $C_{max,md}$ の比の両側90%CIは生物学的同等性の許容範囲（0.80～1.25）内であった。

表 2.7.6.24-4 ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50及び100mg）の併用投与／ベルイシグアトの単独投与〕の点推定値、両側90%CI及び95%予測区間（PKS1）

Parameter	Unit	N	Geom. CV (%)	Estimated ratio	90% Confidence interval	95% Prediction interval
(Vericiguat + 25 mg sildenafil) / (vericiguat)						
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	16	6.44	1.0052	[0.9675 ; 1.0443]	[0.8319 ; 1.2145]
$C_{max,md}$	μg/L	16	8.30	1.0146	[0.9659 ; 1.0658]	[0.7952 ; 1.2945]
(Vericiguat + 50 mg sildenafil) / (vericiguat)						
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	15	6.44	0.9571	[0.9203 ; 0.9953]	[0.7918 ; 1.1568]
$C_{max,md}$	μg/L	15	8.30	0.9106	[0.8658 ; 0.9577]	[0.7133 ; 1.1624]
(Vericiguat + 100 mg sildenafil) / (vericiguat)						
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	14	6.44	0.9929	[0.9539 ; 1.0336]	[0.8211 ; 1.2006]
$C_{max,md}$	μg/L	14	8.30	0.9701	[0.9213 ; 1.0216]	[0.7596 ; 1.2391]

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/10, 14.4/11

2.7.6.24.2.2.3.2 シルデナフィル

シルデナフィルの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50 及び100mg）の併用投与／プラセボとシルデナフィル（25、50 及び 100mg）の併用投与〕の点推定値、両側90%CI及び95%予測区間を表 2.7.6.24-5に示す。

表 2.7.6.24-5 シルデナフィルの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとシルデナフィル（25、50及び100mg）の併用投与／プラセボとシルデナフィル（25、50及び100mg）の併用投与〕の点推定値、両側90%CI及び95%予測区間（PKS2）

Parameter	Unit	N	Geom. CV (%)	Estimated ratio	90% Confidence interval	95% Prediction interval
(Vericiguat + 25 mg sildenafil) / (placebo + 25 mg sildenafil)						
AUC(0-22)	μg·h/L	32	43.2	1.2236	[0.9161 ; 1.6342]	[0.2911 ; 5.1426]
$AUC(0\text{-}22)_{norm}$	kg·h/L	32	46.2	1.1966	[0.8766 ; 1.6334]	[0.2555 ; 5.6037]
C_{max}	μg/L	32	43.0	1.1422	[0.8523 ; 1.5307]	[0.2673 ; 4.8812]
$C_{max,norm}$	kg/L	32	46.4	1.1170	[0.8070 ; 1.5460]	[0.2227 ; 5.6029]
(Vericiguat + 50 mg sildenafil) / (placebo + 50 mg sildenafil)						
AUC(0-22)	μg·h/L	31	43.2	1.1707	[0.9006 ; 1.5218]	[0.3249 ; 4.2183]
$AUC(0\text{-}22)_{norm}$	kg·h/L	31	46.2	1.1496	[0.8714 ; 1.5165]	[0.2969 ; 4.4507]
C_{max}	μg/L	31	43.0	1.2044	[0.9171 ; 1.5816]	[0.3180 ; 4.5617]
$C_{max,norm}$	kg/L	31	46.4	1.1827	[0.8868 ; 1.5773]	[0.2895 ; 4.8310]
(Vericiguat + 100 mg sildenafil) / (placebo + 100 mg sildenafil)						
AUC(0-22)	μg·h/L	30	43.2	1.1298	[0.8734 ; 1.4614]	[0.3279 ; 3.8930]
$AUC(0\text{-}22)_{norm}$	kg·h/L	30	46.2	1.1101	[0.8444 ; 1.4594]	[0.2981 ; 4.1341]
C_{max}	μg/L	30	43.0	1.1706	[0.9057 ; 1.5129]	[0.3412 ; 4.0167]
$C_{max,norm}$	kg/L	30	46.4	1.1502	[0.8736 ; 1.5144]	[0.3066 ; 4.3152]

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.4/12～15

ベルイシグアトとシルデナフィル 25、50 及び 100mg を併用投与したときの AUC(0-22)は、プラセボと併用投与したときの AUC(0-22)と比較してそれぞれ 22.4%、17.1%及び 13.0%増加した。ベルイシグアトと併用投与したときのシルデナフィルの C_{max} は、プラセボと併用投与したと

きと比較してそれぞれ 14.2%、20.4%及び 17.1%増加し、シルデナフィルの投与量にかかわらず、比の両側 90%CI は生物学的同等性の許容範囲（0.80～1.25）の上限を超えていた。

2.7.6.24.2.3 薬力学の結果

2.7.6.24.2.3.1 血圧

血行動態プロファイル評価期間における血圧（SBP 及び DBP）のベースライン（各測定日のベルイシグアト又はプラセボ投与後 2 時間以内に測定した 4 時点の座位測定値の平均値）、ベースラインからの平均変化量及び最大低下量の平均値を表 2.7.6.24-6 及び表 2.7.6.24-7 に示す。

表 2.7.6.24-6 血行動態プロファイル評価期間における座位 SBP（mmHg）のベースライン（各測定日のベルイシグアト又はプラセボ投与後 2 時間以内に測定した 4 時点の座位測定値の平均値）、ベースラインからの平均変化量及び最大低下量（平均値±SD）（PDS、N＝32）

Study Day	treatment group	reference value	mean change	maximum decrease
Day 0	vericiguat	116.8 ± 9.7	5.243 ± 16.517	-7.438 ± 4.607
	placebo	116.3 ± 8.7	7.907 ± 13.962	-7.516 ± 5.343
Day 12	vericiguat	113.1 ± 6.7	5.773 ± 13.056	-6.844 ± 4.597
	placebo	115.9 ± 10.3	6.646 ± 13.396	-7.703 ± 5.220
Day 13	vericiguat	114.4 ± 7.7	-11.839 ± 11.498	-15.234 ± 5.438
	placebo	116.6 ± 9.8	-3.360 ± 13.767	-11.031 ± 6.263
Day 14	vericiguat	113.9 ± 7.5	3.904 ± 12.554	-9.467 ± 4.715
	placebo	119.0 ± 10.1	-5.340 ± 12.855	-10.234 ± 5.034
Day 15	vericiguat	116.0 ± 8.2	-9.624 ± 12.821	-15.786 ± 6.394
	placebo	116.9 ± 8.7	-2.245 ± 16.670	-10.469 ± 6.062

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/1～5, 14.2/21, 14.2/22

表 2.7.6.24-7 血行動態プロファイル評価期間における座位 DBP（mmHg）のベースライン（各測定日のベルイシグアト又はプラセボ投与後 2 時間以内に測定した 4 時点の座位測定値の平均値）、ベースラインからの平均変化量及び最大低下量（平均値±SD）（PDS、N＝32）

Study Day	treatment group	reference value	mean change	maximum decrease
Day 0	vericiguat	75.7 ± 5.9	8.449 ± 10.228	-5.922 ± 7.176
	placebo	78.9 ± 7.3	9.847 ± 11.420	-5.891 ± 4.935
Day 12	vericiguat	74.0 ± 5.3	6.486 ± 12.695	-5.828 ± 7.121
	placebo	78.2 ± 7.5	7.987 ± 8.174	-7.438 ± 7.660
Day 13	vericiguat	72.2 ± 6.6	-1.993 ± 11.184	-9.594 ± 5.193
	placebo	78.8 ± 7.5	-2.391 ± 9.987	-9.141 ± 5.964
Day 14	vericiguat	73.6 ± 6.0	-1.817 ± 12.075	-8.867 ± 5.185
	placebo	79.2 ± 7.5	0.163 ± 10.048	-9.734 ± 5.715
Day 15	vericiguat	73.6 ± 6.1	-4.249 ± 9.558	-10.768 ± 5.899
	placebo	79.0 ± 7.8	-2.427 ± 12.835	-10.266 ± 5.442

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/6～10, 14.2/23, 14.2/24

第 0 日（ベルイシグアト又はプラセボ初回投与日）：SBP のベースラインの平均値±SD は、ベルイシグアト群では 116.8±9.7mmHg、プラセボ群では 116.3±8.7mmHg と同程度であった。DBP のベースラインの平均値±SD は、ベルイシグアト群では 75.7±5.9mmHg であり、プラセボ群（78.9±7.3mmHg）と比較して低かった。ベルイシグアト又はプラセボ投与後 2～5 時間の血行動

態プロファイル評価期間において、ベースラインからの平均変化量及び最大低下量は SBP 並びに DBP 共に両投与群で同程度であった。DBP のベースラインからの平均変化量は、ベルイシグアト群では 8.449±10.228mmHg、プラセボ群では 9.847±11.420mmHg であり、最大低下量はベルイシグアト群では－5.922±7.176mmHg、プラセボ群では－5.891±4.935mmHg であった。

第 12 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ）：プラセボ群と比較してベルイシグアト群の SBP 及び DBP は共にベースラインがわずかに低かった。SBP のベースラインの平均値±SD は、ベルイシグアト群では 113.1±6.7mmHg、プラセボ群では 115.9±10.3mmHg であり、DBP のベースラインはベルイシグアト群では 74.0±5.3mmHg、プラセボ群では 78.2±7.5mmHg であった。SBP 及び DBP のベースラインからの平均変化量及び最大低下量の平均値に明らかな重要な差はみられなかった。

第 13 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 25mg）：SBP のベースライン（シルデナフィル投与前）の平均値±SD は、ベルイシグアト群では 114.4±7.7mmHg、プラセボ群では 116.6±9.8mmHg であった。シルデナフィル投与後、両投与群の差は増加した。最も差が大きかったのは第 13 日の投与 2 時間 5 分後（すなわち、シルデナフィル 25mg 投与 5 分後）であり、SBP の平均値±SD は、ベルイシグアト＋シルデナフィル群では 111.1±11.3mmHg、プラセボ＋シルデナフィル群では 119.3±11.6mmHg であった。DBP のベースラインはベルイシグアト群では 72.2±6.6mmHg、プラセボ群では 78.8±7.5mmHg と、ベルイシグアト群で低かったが、シルデナフィル投与後に差の増加はみられなかった。SBP のベースラインからの平均変化量は両投与群とも負の値であったが、平均値±SD はベルイシグアト群では－11.839±11.498mmHg、プラセボ群では－3.360±13.767mmHg と、ベルイシグアト群の低下がより顕著であった。最大低下量の平均値±SD はベルイシグアト群では－15.234±5.438mmHg、プラセボ群では－11.031±6.263mmHg と、最大低下量もベルイシグアト群でより大きかった。DBP では、投与群間で SBP と同様の差異はみられなかった。

第 14 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 50mg）：SBP 及び DBP 共に、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で平均値が全般的に一貫して低かったが、シルデナフィル投与後全般的にこの差に変化はなかった。SBP のベースラインの平均値±SD はベルイシグアト群では 113.9±7.5mmHg、プラセボ群では 119.0±10.1mmHg であった。シルデナフィル投与後、両投与群の差が最も大きかったのは第 14 日の投与 2 時間 30 分後（すなわち、シルデナフィル 50mg 投与 30 分後）で、SBP の平均値±SD はベルイシグアト＋シルデナフィル群では 109.3±7.4mmHg、プラセボ＋シルデナフィル群では 117.5±12.4mmHg であった。DBP のベースラインの平均値±SD はベルイシグアト群では 73.6±6.0mmHg、プラセボ群では 79.2±7.5mmHg であり、これ以降も差はほぼ一定のままであった。SBP のベースラインからの平均変化量はベルイシグアト群の平均値が正の値、プラセボ群の平均値が負の値と一致しておらず、DBP のベースラインからの平均変化量は両投与群共に 2mmHg より小さかった。最大低下量は両投与群の SBP、DBP 共に－8.8～－10.2mmHg の範囲であった。

第 15 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 100mg）：SBP のベースライン（シルデナフィル投与前）の平均値±SD はベルイシグアト群では 116.0±8.2mmHg、プラセボ群では 116.9±8.7mmHg であり、両投与群で同程度であった。シルデナフィル投与後、投与群間の差は全般的に増加した。両投与群の差が最も大きかったのは第 15 日の投与 3 時間 15 分後（すなわち、シルデナフィル 100mg 投与 1 時間 15 分後）で、SBP の平均値±SD はベルイシグアト＋シルデナフィル群では 109.0±11.6mmHg、プラセボ＋シルデナフィル群では 116.3±13.1mmHg であった。DBP の平均値はベースライン（ベルイシグアト群では 73.6±6.1mmHg 及びプラセボ群では 79.0±7.8mmHg）並びにシルデナフィル投与後の評価共にベルイシグアト群が低かった。しかし、シルデナフィル投与後の両投与群の差は全般的に一定のままであった。シルデナフィル 25mg 単回投与後と同様、ベースラインからの平均変化量は両投与群共

に負の値であったが、SPB の平均値±SD はベルイシグアト群では－9.624±12.821mmHg、プラセボ群では－2.245±16.670mmHg と、ベルイシグアト群で低下が大きかった。本試験において SBP の平均値はプラセボとシルデナフィルとの併用では血圧の重要な低下はみられなかった。最大低下量はベルイシグアト群では－15.786±6.394mmHg、プラセボ群では－10.469±6.062mmHg で、最大低下量もプラセボ群と比較してベルイシグアト群がより大きかった。DBP では、投与群間で SBP と同様の差はみられなかった。

第 13 日～第 15 日において、血行動態プロファイル評価期間中の SBP 及び DBP の最大低下量は両投与群ともに第 12 日よりもわずかに大きく、シルデナフィルの全般的な血圧低下作用が示唆された。

血圧の統計学的評価

座位血圧の最大低下量の評価－ANCOVA による解析結果を表 2.7.6.24-8、座位血圧の変化量の評価－ANCOVA による解析結果を表 2.7.6.24-9 に示す。

血圧の最大低下量の投与群間の差の ANCOVA による解析結果から、シルデナフィル 25 及び 100mg をベルイシグアトと併用投与したときでは、同投与量のシルデナフィルをプラセボと併用投与したときと比較して SBP の低下がより大きかった。シルデナフィル 25 及び 100mg を投与したときのベルイシグアト群とプラセボ群の差の点推定値はそれぞれ－4.8 及び－5.4mmHg で、両側 90%CI の上限、下限共に 0 より小さかった。

表 2.7.6.24-8 座位血圧の最大低下量の評価－ANCOVA による解析結果（PDS）

Parameter	Profile day	Sildenafil dose	N	Difference 'vericiguat-placebo'	90% Confidence limits lower / upper	
SBP (mmHg)	13	25mg	32	-4.8021	-8.0878	-1.5164
	14	50mg	31	-0.5991	-3.3596	2.1614
	15	100mg	30	-5.3642	-9.3076	-1.4209
DBP (mmHg)	13	25mg	32	-1.6349	-5.3167	2.0469
	14	50mg	31	-1.1166	-4.4382	2.2050
	15	100mg	30	-1.0147	-4.8475	2.8181

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

座位血圧の変化量の ANCOVA による解析結果から、シルデナフィル 25mg を投与したときの SBP 及びシルデナフィル 50mg を投与したときの DBP には差がみられた。ベルイシグアト群とプラセボ群の差の点推定値はそれぞれ－3.5 及び－2.2mmHg であり、それらの両側 90%CI は上限及び下限共に 0 より小さかった。

表 2.7.6.24-9 座位血圧の変化量の評価－ANCOVA による解析結果（PDS）

Parameter	Profile day	Sildenafil dose	N	Difference 'vericiguat-placebo'	90% Confidence limits lower / upper	
SBP (mmHg)	13	25mg	32	-3.5451	-5.8842	-1.2059
	14	50mg	31	1.3620	-0.9919	3.7160
	15	100mg	30	-2.3788	-5.3098	0.5522
DBP (mmHg)	13	25mg	32	-1.3879	-3.2937	0.5180
	14	50mg	31	-2.2440	-4.0577	-0.4303
	15	100mg	30	-1.9151	-4.2772	0.4469

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/29, 14.2/30

座位血圧の AUC の平均変化について、点推定値及び両側 90%CI を推定した。統計解析の結果から、ベルイシグアトとシルデナフィル 25 及び 100mg の併用投与で SBP の平均値の低下が示された。点推定値はそれぞれ－11.8 及び－9.6mmHg･h であり、それらの両側 90%CI は上限及び下限共に 0 より小さかった。一方、プラセボとシルデナフィル 25 及び 100mg の併用投与では、点推定値はいずれも負の値であったが、低下の程度はより小さく（それぞれ－3.4 及び－2.2mmHg･h）、両側 90%CI は 0 を含んでいた。したがって、プラセボ＋シルデナフィル 100mg 群では重要な SBP の変化はなく、シルデナフィルによってより大きな低下が示された過去の結果と本試験の結果の比較可能性は限定的であった。シルデナフィル 50mg と併用したときのベースラインと比較した SBP の平均変化量（点推定値）は、ベルイシグアト群では 3.9mmHg･h と正の値であり、プラセボ群では－5.3mmHg･h と負の値であった（いずれも両側 90%CI は 0 を含んでいた）。DBP の平均変化量は、ベルイシグアト群とプラセボ群を比較したとき重要な差はみられなかった。シルデナフィルの投与量と血圧低下において明らかな用量 - 反応関係はみられなかった（表 2.7.6.24-10）。

表 2.7.6.24-10 座位血圧の平均変化の評価（点推定値及び両側 90%CI）（PDS）

Parameter	Treatment	Profile day	Sildenafil dose	N	Point estimate (LSmean)	90% Confidence limits lower	90% Confidence limits upper
SBP (mmHg･h)	Vericiguat + sildenafil	13	25mg	16	-11.8387	-17.2205	-6.4569
		14	50mg	15	3.9044	-1.6719	9.4808
		15	100mg	14	-9.6238	-16.4463	-2.8013
	Placebo + sildenafil	13	25mg	16	-3.3598	-8.7416	2.0220
		14	50mg	16	-5.3400	-10.7392	0.05926
		15	100mg	16	-2.2454	-8.6273	4.1365
DBP (mmHg･h)	Vericiguat + sildenafil	13	25mg	16	-1.9930	-6.4917	2.5057
		14	50mg	15	-1.8169	-6.6748	3.0409
		15	100mg	14	-4.2490	-9.4460	0.9481
	Placebo + sildenafil	13	25mg	16	-2.3910	-6.8897	2.1077
		14	50mg	16	0.1634	-4.5402	4.8670
		15	100mg	16	-2.4273	-7.2887	2.4341

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/37, 14.2/38

全体として、血行動態プロファイル評価期間（第 12 日～第 15 日）における座位 SBP 及び DBP は、ばらつきが大きかった。平均値の低下は、ベルイシグアト＋シルデナフィル 50mg 群の SBP 及びプラセボ＋シルデナフィル 50mg 群の DBP を除いて、シルデナフィルを投与したすべての投与群でみられた。第 0 日及び第 12 日にプラセボを単独投与したときの血行動態プロファイル評価期間における SBP の平均上昇は 6.6～7.9mmHg、DBP の平均上昇は 8.0～9.8mmHg であった。シルデナフィルの血圧低下作用に明らかな用量依存性はなかった。ベルイシグアトの単独投与（単回投与及び定常状態）では、血行動態プロファイル評価期間中の座位血圧の平均変化はプラセボ投与と同じ範囲であった。ベルイシグアトとシルデナフィル 25 及び 100mg を併用投与したとき、ANCOVA の結果から、座位 SBP の最大低下がプラセボとの併用投与と比較して約 5mmHg 低いことを示されたが、シルデナフィル 50mg との併用投与では同様の作用はみられなかった。血行動態プロファイル評価期間における座位血圧の平均変化量の差（点推定値）の両側 90%CI はシルデナフィル 25mg を投与したときの SBP の差（－3.54mmHg）及びシルデナフィル 50mg を投与したときの DBP の差（－2.2mmHg）のみ 0 を含まなかった。したがって、ベルイシグアトとシルデナフィルを併用投与したとき明らかな用量依存的な血圧低下の相乗作用はなかった。ベルイシグアトとシルデナフィル 25、50 及び 100mg を併用したときに追加される血圧低下は最大低下量の平均値で SBP が－15.8mmHg、DBP が－10.8mmHg であった（5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/21、14.2/23）。

2.7.6.24.2.3.2 心拍数

血行動態プロファイル評価期間における座位 HR のベースライン（各測定日の投与後 2 時間以内に測定した 4 時点の平均値）、ベースラインからの平均変化量及び最大増加量を表 2.7.6.24-11 に示す。

表 2.7.6.24-11 血行動態プロファイル評価期間における座位 HR（bpm）のベースライン（各測定日の投与後 2 時間以内に測定した 4 時点の平均値）、ベースラインからの平均変化量及び最大増加量（平均値±SD）（PDS、N＝32）

Study Day	treatment group	reference value	mean change	maximum increase
Day 0	vericiguat	71.9 ± 9.7	-13.926 ± 8.220	5.406 ± 4.423
	placebo	68.0 ± 12.7	-11.397 ± 15.244	6.547 ± 9.953
Day 12	vericiguat	68.6 ± 8.4	-7.296 ± 8.056	6.047 ± 6.029
	placebo	67.3 ± 13.3	-11.670 ± 15.589	6.359 ± 6.963
Day 13	vericiguat	71.9 ± 9.1	-5.544 ± 12.244	9.078 ± 6.681
	placebo	69.7 ± 12.3	-7.959 ± 12.250	9.844 ± 12.464
Day 14	vericiguat	71.8 ± 7.2	-4.382 ± 11.001	6.767 ± 4.472
	placebo	68.1 ± 10.3	-6.601 ± 9.217	6.844 ± 4.536
Day 15	vericiguat	72.6 ± 8.9	-1.683 ± 8.478	9.375 ± 6.256
	placebo	68.8 ± 10.9	-4.676 ± 17.109	8.797 ± 7.826

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/16～20, 14.2/27, 14.2/28

第 0 日（ベルイシグアト又はプラセボ初回投与日）：HR のベースラインの平均値±SD は、ベルイシグアト群では 71.9±9.7bpm、プラセボ群では 68.0±12.7bpm と、ベルイシグアト群で高かった。血行動態プロファイル評価期間における HR のベースラインからの平均変化量及び最大増加量はベルイシグアト群及びプラセボ群で同じ範囲であったが、いずれも被験者間変動が大きかった。HR の最大増加量の平均値±SD はベルイシグアト群では 5.406±4.423bpm、プラセボ群では 6.547±9.953bpm で、ベースラインからの平均変化量はすべて負の値であり、平均値±SD はベルイシグアト群では－13.926±8.220bpm、プラセボ群では－11.397±15.244bpm であった。

第 12 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ）：HR のベースラインの平均値±SD はプラセボ群と比較してベルイシグアト群でわずかに高く、ベルイシグアト群では 68.6±8.4bpm、プラセボ群では 67.3±13.3bpm であった。HR の最大増加量は第 0 日と同じ範囲であった。両投与群ともベースラインからの平均変化量は負の値であったが、平均値±SD はベルイシグアト群では
－7.296±8.056bpm とわずかに低下が小さかったことから、ベルイシグアト群ではプラセボ群と比較してわずかに HR が増加する可能性が示唆された。

第 13 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 25mg）：HR の平均値は、プラセボ群と比較してシルデナフィル 25mg 投与前、投与後共にわずかにベルイシグアト群で高かった。HR のベースラインの平均値±SD はベルイシグアト群では 71.9±9.1bpm、プラセボ群では 69.7±12.3bpm であった。両投与群の差の程度はシルデナフィル投与後も全般的に一定のままであった。第 12 日と比較して第 13 日のベースラインからの平均変化量は両投与群ともに小さく、両投与群共にシルデナフィル 25mg 単回投与による追加作用として最大増加量の平均値の約 3bpm の増加がみられた。

第 14 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 50mg）：HR のベースラインの平均値はプラセボ群よりベルイシグアト群がわずかに高かった。HR のベースラインの平均値±SD はベルイシグアト群では 71.8±7.2bpm、プラセボ群では 68.1±10.3bpm であった。投与

群間の差はシルデナフィル投与後ほぼ一定のままであった。ベースラインからの変化量の平均値±SD はベルイシグアト群では－4.382±11.001bpm、プラセボ群では－6.601±9.217bpm であり、最大増加量の平均値±SD はベルイシグアト群では 6.767±4.472bpm、プラセボ群では 6.844±4.536bpm と、ベルイシグアト群とプラセボ群の間に明らかな差はみられなかったが、両投与群共にベースラインからの平均変化量は負の値で、更なる低下がみられた。

第 15 日（定常状態のベルイシグアト又はプラセボ＋シルデナフィル 100mg）：HR の平均値はシルデナフィル 100mg 投与前及び投与後共にプラセボ群と比較してベルイシグアト群が全般的により高かった。HR のベースラインの平均値±SD はベルイシグアト群では 72.6±8.9bpm、プラセボ群では 68.8±10.9bpm であった。シルデナフィル投与後の投与群間の差はシルデナフィル投与前と同程度であった。ベースラインからの変化量の平均値±SD はベルイシグアト群では－1.683±8.478bpm、プラセボ群では－4.676±17.109bpm であり、最大増加量の平均値±SD はベルイシグアト群では 9.375±6.256bpm、プラセボ群では 8.797±7.826bpm と、プラセボ群と比較してベルイシグアト群では HR の最大増加量の平均値はわずかに大きかった。

HR の統計学的評価

座位 HR の最大増加量の ANCOVA による解析結果を表 2.7.6.24-12 に示す。

シルデナフィルのいずれの投与量でもベルイシグアト群とプラセボ群の最大増加量の差の両側 90%CI が 0 を含んでいたことから、ベルイシグアト群及びプラセボ群に重要な差はなかった。

表 2.7.6.24-12 座位 HR の最大増加量の評価－ANCOVA による解析結果（PDS）

Parameter	Profile day	Sildenafil dose	N	Difference 'vericiguat-placebo'	90% Confidence limits lower / upper	
HR (bpm)	13	25mg	32	-0.06959	-5.8669	5.7277
	14	50mg	31	0.4182	-2.3438	3.1802
	15	100mg	30	1.0836	-3.4481	5.6153

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/36

座位 HR の変化量の ANCOVA による解析結果を表 2.7.6.24-13 に示す。

シルデナフィルのいずれの投与量でもベルイシグアト群とプラセボ群の変化量の差の両側 90%CI が 0 を含んでいたことから、ベルイシグアト群及びプラセボ群に重要な差はなかった。

表 2.7.6.24-13 座位 HR の変化量の評価－ANCOVA による解析結果（PDS）

Parameter	Profile day	Sildenafil dose	N	Difference 'vericiguat-placebo'	90% Confidence limits lower / upper		P-value of T-Statistic
HR (bpm)	13	25mg	32	0.9595	-1.3141	3.2331	0.4791
	14	50mg	31	0.8068	-1.1483	2.7619	0.4885
	15	100mg	30	1.3760	-1.4226	4.1746	0.4097

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/32

座位 HR の平均変化の評価を表 2.7.6.24-14 に示す。

点推定値はシルデナフィルのすべての投与量でベルイシグアト群及びプラセボ群共に負の値であった。しかし、シルデナフィルのすべての投与量において、プラセボ群よりベルイシグアト群

がわずかに変化の程度が小さかった。シルデナフィル 25mg を投与したときの座位 HR の平均変化の点推定値はベルイシグアト群では－5.5beats･h/min、プラセボ群では－8.0beats･h/min、シルデナフィル 50mg を投与したときの座位 HR の平均変化の点推定値はベルイシグアト群では－4.4beats･h/min、プラセボ群－6.6beats･h/min 及びシルデナフィル 100mg を投与したときの座位 HR の平均変化の点推定値はベルイシグアト群では－1.7beats･h/min、プラセボ群では－4.7beats･h/min であった。

表 2.7.6.24-14 座位 HR の平均変化の評価（点推定値及び両側 90%CI）（PDS、N＝32）

Parameter	Treatment	Profile day	Silde-nafil dose	Point estimate (LSmean)	90% Confidence limits lower / upper	
HR (beats･h/min)	Vericiguat + Sildenafil	13	25mg	-5.5439	-10.7404	-0.3474
		14	50mg	-4.3818	-8.8207	0.05706
		15	100mg	-1.6835	-7.9533	4.5864
	Placebo + Sildenafil	13	25mg	-7.9585	-13.1550	-2.7620
		14	50mg	-6.6010	-10.8990	-2.3031
		15	100mg	-4.6763	-10.5412	1.1886

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.2/40

結論として、プラセボとシルデナフィルの併用投与したときと比較して、ベルイシグアトとシルデナフィルの併用投与したときでは座位 HR の最大増加量に重要な変化はなく、血行動態プロファイル評価期間全体にわたって座位 HR の重要な変化はなかった。座位 HR の平均変化において、プラセボ群の点推定値がシルデナフィルのすべての投与量でわずかに低かったことから、ベルイシグアト群の相対的な HR がわずかに高いことが示唆された。しかし、プラセボ群とベルイシグアト群の両側 90%CI は広く重なりあっていることから、HR の平均変化に重要な差はないことが示唆された。

2.7.6.24.2.4 安全性の結果

TEAE 発現の概要を投与群ごとに表 2.7.6.24-15 に示す。

ベルイシグアト群では 16／16 例（100.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。このうち 10／16 例（62.5%）に 1 件以上のベルイシグアトと関連のある TEAE が発現し、14／16 例（87.5%）に 1 件以上のシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。1／16 例（6.3%）に試験手技と関連のある TEAE が発現した。ベルイシグアト群で発現した TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度で、13／16 例（81.3%）が軽度、3／16 例（18.8%）が中等度であった。

プラセボ群では 7／16 例（43.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。このうち 1／16 例（6.3%）に 1 件以上のベルイシグアトと関連のある TEAE が発現し、6／16 例（37.5%）に 1 件以上のシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。プラセボ群で発現したすべての TEAE の重症度は軽度であった。

すべての TEAE は試験終了までに消失した。

両投与群の 32 例全例において、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。TEAE（頭痛）のため、1／32 例（3.1%）がベルイシグアト及びシルデナフィルの投与を中止した。

表 2.7.6.24-15 投与群別 TEAE 発現状況の概要（SAF）

	Vericiguat+sildenafil N=16 (100%)	Placebo+sildenafil N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE	16 (100.0%)	7 (43.8%)	23 (71.9%)
Vericiguat-related AE	10 (62.5%)	1 (6.3%)	11 (34.4%)
Sildenafil-related AE	14 (87.5%)	6 (37.5%)	20 (62.5%)
AE related to trial procedures	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)
Maximum intensity of any AE			
Mild	13 (81.3%)	7 (43.8%)	20 (62.5%)
Moderate	3 (18.8%)	0	3 (9.4%)
Maximum intensity of vericiguat-related AE			
Mild	7 (43.8%)	1 (6.3%)	8 (25.0%)
Moderate	3 (18.8%)	0	3 (9.4%)
Maximum intensity of sildenafil-related AE			
Mild	11 (68.8%)	6 (37.5%)	17 (53.1%)
Moderate	3 (18.8%)	0	3 (9.4%)
Discontinuation of vericiguat due to AE	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)
Discontinuation of sildenafil due to AE	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.3.1/2

SOC 及び PT 別の TEAE の発現割合を投与群及び併用したシルデナフィルの投与量ごとに表 2.7.6.24-16 に示す。ベルイシグアトと関連のある TEAE を表 2.7.6.24-17 に示す。シルデナフィルと関連のある TEAE を表 2.7.6.24-18 に示す。

両投与群全体で、最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」であり 11／32 例（34.4%）に、PT は頭痛で 7／32 例（21.9%）に発現した。次いで発現割合の高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で 10／32 例（31.3%）に、PT は鼻閉で 5／32 例（15.6%）に発現した。

ベルイシグアト単独投与時（第 0 日～第 12 日）、5／16 例（31.3%）に「胃腸障害」が発現し、このうち 4／16 例（25.0%）に消化不良が発現した。ベルイシグアト＋シルデナフィル 25mg 併用時（第 13 日）、5／16 例（31.3%）に「神経系障害」が発現し、このうち 3／16 例（18.8%）に頭痛が発現した。ベルイシグアト＋シルデナフィル 50mg 併用時（第 14 日）、4／15 例（26.7%）に「神経系障害」が発現し、このうち頭痛及び頭部不快感がそれぞれ 2／15 例（13.3%）に発現した。ベルイシグアト＋シルデナフィル 100mg 併用時（第 15 日）、4／14 例（28.6%）に「神経系障害」が発現し、このうち 3／14 例（21.4%）に頭痛が発現した。

プラセボ単独投与時（第 0 日～第 12 日）、1／16 例（6.3%）に「筋骨格系および結合組織障害（筋肉痛）」が発現した。プラセボ＋シルデナフィル 25mg 併用時（第 13 日）、1／16 例（6.3%）に「神経系障害（頭痛）」が発現した。プラセボ＋シルデナフィル 50mg 併用時（第 14 日）、2／16 例（12.5%）に「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が発現し、このうち鼻閉及び鼻閉塞がそれぞれ 1／16 例（6.3%）に発現した。プラセボ＋シルデナフィル 100mg 併用時（第 15 日）、3／16 例（18.8%）に「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が発現し、このうち 2／16 例（12.5%）に鼻閉が発現した。

ベルイシグアト単独投与時（第 0 日～第 12 日）、8／16 例（50.0%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「胃腸障害」で 5／16 例（31.3%）に、PT は消化不良で 4／16 例（25.0%）に発現した。他のベルイシグアトと関連のある TEAE

（耳不快感、腹痛、口内乾燥、グルタミン酸脱水素酵素増加、頭痛、片頭痛、咽喉乾燥及び呼吸困難）はすべて 1／16 例（6.3%）に発現した。

ベルイシグアト＋シルデナフィル 25mg 併用時、5／16 例（31.3%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」で 3／16 例例（18.8%）に、PT は頭痛で 2／16 例（12.5%）に発現した。他のベルイシグアトと関連のある TEAE（消化不良、悪心及び失神）はすべて 1／16 例（6.3%）における発現であった（失神の検討については 5.3.3.4.8 PH-39419/Section 10.4.3.4）。ベルイシグアト＋シルデナフィル 50mg 併用時及びベルイシグアト＋シルデナフィル 100mg 併用時は、ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現はなかった。プラセボ群ではシルデナフィルのいずれの投与量でもベルイシグアトと関連のある TEAE の発現はなかった。

ベルイシグアト＋シルデナフィル 25mg 併用時、11／16 例（68.8%）にシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」で 5／16 例例（31.3%）に、PT は頭痛で 3／16 例（18.8%）に発現した。他の PT（上腹部痛、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、グルタミン酸脱水素酵素増加、四肢痛、頭部不快感、失神、鼻閉及び鼻閉塞）はすべて 1／16 例（6.3%）に発現した（失神の検討について、5.3.3.4.8 PH-39419/Section 10.4.3.4）。プラセボ＋シルデナフィル 25mg 併用時、シルデナフィルと関連のある TEAE の発現はなかった。

ベルイシグアト＋シルデナフィル 50mg 併用時、8／15 例（53.3%）にシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」で 4／16 例例（26.7%）に、PT は頭痛及び頭部不快感がそれぞれ 2／15 例（13.3%）に発現した。他の PT（リパーゼ増加、グルタミン酸脱水素酵素増加、鼻閉及び鼻閉塞）はすべて 1／15 例（6.7%）に発現した。プラセボ＋シルデナフィル 50mg 併用時、4／16 例（25.0%）にシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。発現した PT は頭部不快感、鼻閉、鼻閉塞及び潮紅であり、それぞれ 1／16 例（6.3%）に発現した。

ベルイシグアト＋シルデナフィル 100mg 併用時、8／14 例（57.1%）にシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」で 4／16 例例（28.6%）に、PT は頭痛で 3／14 例（21.4%）に発現した。2／14 例（14.3%）に発現した PT は鼻閉塞及び潮紅であった。1／14 例（7.1%）に発現した PT はグルタミン酸脱水素酵素増加、頭部不快感、鼻閉及び鼻漏であった。プラセボ＋シルデナフィル 100mg 併用時、4／16 例（25.0%）にシルデナフィルと関連のある TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で 3／16 例（18.8%）に、PT は鼻閉で 2／16 例（12.5%）に発現した。1／16 例（6.3%）に発現した PT は熱感及び鼻閉塞であった。

表 2.7.6.24-16 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat alone[a] N=16 (100%)	Vericiguat + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Vericiguat + 50 mg sildenafil[c] N=15 (100%)	Vericiguat + 100 mg sildenafil[d] N=14 (100%)	Placebo alone[a] N=16 (100%)	Placebo + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Placebo + 50 mg sildenafil[c] N=16 (100%)	Placebo + 100 mg sildenafil[d] N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	9 (56.3%)	12 (75.0%)	8 (53.3%)	8 (57.1%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)	4 (25.0%)	23 (71.9%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Ear discomfort／耳不快感	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	5 (31.3%)	3 (18.8%)	0	0	0	0	0	0	7 (21.9%)
Abdominal pain／腹痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dry mouth／口内乾燥	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dyspepsia／消化不良	4 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	4 (12.5%)
Nausea／悪心	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
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	0	1 (6.3%)	1 (3.1%)
Feeling hot／熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.1%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Investigations／臨床検査	2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	0	0	0	5 (15.6%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	2 (13.3%)	0	0	0	0	0	2 (6.3%)
Glutamate dehydrogenase increased／グルタミン酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0	0	0	0	3 (9.4%)
Lymphocyte morphology abnormal／リンパ球形態異常	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	2 (12.5%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	3 (9.4%)
Back pain／背部痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Myalgia／筋肉痛	0	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (3.1%)
Pain in extremity／四肢痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)

表 2.7.6.24-16 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat alone[a] N=16 (100%)	Vericiguat + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Vericiguat + 50 mg sildenafil[c] N=15 (100%)	Vericiguat + 100 mg sildenafil[d] N=14 (100%)	Placebo alone[a] N=16 (100%)	Placebo + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Placebo + 50 mg sildenafil[c] N=16 (100%)	Placebo + 100 mg sildenafil[d] N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.3%)	5 (31.3%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	11 (34.4%)
Head discomfort／頭部不快感	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	0	1 (6.3%)	0	4 (12.5%)
Headache／頭痛	1 (6.3%)	3 (18.8%)	2 (13.3%)	3 (21.4%)	0	1 (6.3%)	0	0	7 (21.9%)
Migraine／片頭痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Syncope／失神	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	3 (21.4%)	0	0	2 (12.5%)	3 (18.8%)	10 (31.3%)
Dry throat／咽喉乾燥	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dyspnoea／呼吸困難	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Nasal congestion／鼻閉	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)	5 (15.6%)
Nasal obstruction／鼻閉塞	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (9.4%)
Rhinorrhoea／鼻漏	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	0	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (9.4%)
Flushing／潮紅	0	0	0	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (9.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, the total is not the sum of the other columns.

a: The duration of treatment with vericiguat or placebo alone was 13 days (Day 0 to Day 12)

b: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 25 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 13)

c: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 50 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 14)

d: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 100 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 15)

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.3.1/5

表 2.7.6.24-17 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 SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat alone[a] N=16 (100%)	Vericiguat + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Vericiguat + 50 mg sildenafil[c] N=15 (100%)	Vericiguat + 100 mg sildenafil[d] N=14 (100%)	Placebo alone[a] N=16 (100%)	Placebo + 25 mg sildenafil[b] N=16 (100%)	Placebo + 50 mg sildenafil[c] N=16 (100%)	Placebo + 100 mg sildenafil[d] N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	8 (50.0%)	5 (31.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	11 (34.4%)
Ear and labyrinth disorders／耳および迷路障害	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Ear discomfort／耳不快感	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	5 (31.3%)	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	6 (18.8%)
Abdominal pain／腹痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dry mouth／口内乾燥	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dyspepsia／消化不良	4 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	4 (12.5%)
Nausea／悪心	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Investigations／臨床検査	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Glutamate dehydrogenase increased／グルタミン酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	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	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (3.1%)
Myalgia／筋肉痛	0	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (3.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.3%)	3 (18.8%)	0	0	0	0	0	0	3 (9.4%)
Headache／頭痛	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)
Migraine／片頭痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Syncope／失神	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)
Dry throat／咽喉乾燥	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Dyspnoea／呼吸困難	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, the total is not the sum of the other columns.

a: The duration of treatment with vericiguat or placebo alone was 13 days (Day 0 to Day 12)

b: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 25 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 13)

c: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 50 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 14)

d: The duration of treatment with vericiguat or placebo plus 100 mg sildenafil was 1 day (single dose of sildenafil on Day 15)

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.24-18 シルデナフィルと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC／器官別大分類 PT／基本語 MedDRA version 19.0	Vericiguat alone N=16 (100%)	Vericiguat + 25 mg Sildenafil N=16 (100%)	Vericiguat + 50 mg Sildenafil N=15 (100%)	Vericiguat + 100 mg Sildenafil N=14 (100%)	Placebo alone N=16 (100%)	Placebo + 25 mg Sildenafil N=16 (100%)	Placebo + 50 mg Sildenafil N=16 (100%)	Placebo + 100 mg Sildenafil N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	0	11 (68.8%)	8 (53.3%)	8 (57.1%)	0	0	4 (25.0%)	4 (25.0%)	20 (62.5%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Nausea／悪心	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
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	0	1 (6.3%)	1 (3.1%)
Feeling hot／熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.1%)
Investigations／臨床検査	0	2 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	0	0	0	4 (12.5%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	1 (6.7%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Glutamate dehydrogenase increased／グルタミン酸脱水素酵素増加	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0	0	0	0	3 (9.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Pain in extremity／四肢痛	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	5 (31.3%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	0	0	1 (6.3%)	0	10 (31.3%)
Head discomfort／頭部不快感	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)	0	0	1 (6.3%)	0	4 (12.5%)
Headache／頭痛	0	3 (18.8%)	2 (13.3%)	3 (21.4%)	0	0	0	0	6 (18.8%)
Syncope／失神	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (12.5%)	2 (13.3%)	3 (21.4%)	0	0	2 (12.5%)	3 (18.8%)	8 (25.0%)
Nasal congestion／鼻閉	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)	0	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)	5 (15.6%)
Nasal obstruction／鼻閉塞	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3 (9.4%)
Rhinorrhoea／鼻漏	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	0	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (9.4%)
Flushing／潮紅	0	0	0	2 (14.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (9.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, the total is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.8 PH-39419/Table 14.3.1/8

2 例に SBP 低下に伴った TEAE が発現した。1 例はベルイシグアト群で、第 13 日に困難な静脈穿刺後に失神症状を呈した。失神症状発現時の被験者の血圧は 87/60mmHg であった。この TEAE についてはベルイシグアト及びシルデナフィルとの関連性を否定できなかったが、困難な静脈穿刺に起因する血管迷走神経性失神であった可能性がより高いと考えられた。他の 1 例もベルイシグアト群で軽度の頭痛が発現したが、第 13 日に立位血圧が 85/46mmHg に低下したことに伴った一過性の頭痛であった。治験責任（分担）医師は頭痛をベルイシグアト及びシルデナフィルの両方と関連すると判定した。

全般的に、臨床検査値の基準値範囲からの逸脱は一過性で、多くは治験薬投与前よりみられていた。血行動態プロファイル評価期間における SBP の 90mmHg 未満への低下が 3 例（ベルイシグアト群 2 例、プラセボ群 1 例）にみられた。ベルイシグアト群の 1 例は SBP の低下に伴い頭痛が発現したが、他の 2 例では SBP の低下に伴うと考えられる TEAE の発現はなかった。QT 間隔を含めて、ベルイシグアト又はベルイシグアト＋シルデナフィル併用に関連する ECG パラメータの変化はなかった。

2.7.6.24.3 結論

- ベルイシグアト 10mg を単独で反復経口投与したときの有害事象プロファイル（「胃腸障害」関連の有害事象、特に消化不良）は過去の試験でみられた有害事象と一致していた。ベルイシグアトの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与を併用したときでは、一過性の「神経系障害」、特に頭痛及び頭部不快感の発現割合が増加したが、重症度はおおむね軽度であった。血行動態プロファイル評価期間において、単発で一過性の 90mmHg 未満への血圧低下がベルイシグアト群及びプラセボ群共にみられた。全体として、健康被験者へのベルイシグアトの反復経口投与とシルデナフィルの反復経口投与の併用は、安全で忍容性は良好であると考えられた。

- 定常状態下でベルイシグアト 10mg とシルデナフィル 25 及び 100mg の反復経口投与を併用したときの血行動態プロファイル評価期間における SBP の最大低下量と、プラセボとシルデナフィルの反復経口投与を併用したときの SBP の最大低下量との差は、それぞれ－4.8 及び－5.4mmHg であった。このことから、ベルイシグアト及びシルデナフィルの血圧低下における相乗作用が示唆された。ベルイシグアト 10mg 及びシルデナフィル 100mg の反復経口投与を併用したときでは、血圧の最大低下量は SBP が－15.8mmHg、DBP が－10.8mmHg であった。相乗作用にシルデナフィルの投与量に依存した傾向はみられなかった。

- ベルイシグアト 10mg を反復経口投与し定常状態における C_{max} 及び AUC は、ベルイシグアト投与 2 時間後に単回経口投与したシルデナフィル 25、50 及び 100mg の重要な影響を受けなかった。

- 定常状態下で、ベルイシグアト 10mg の投与 2 時間後にシルデナフィルを投与したときでは、シルデナフィルの C_{max} は 14%～20%、AUC は 13%～22%増加した。このことからシルデナフィル 25、50 及び 100mg を単回投与したときの薬物動態にベルイシグアトが軽度の影響を与えることが示唆された。

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

参照項目：5.3.3.4.9 PH-39559

2.7.6.25.1 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、サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態下で、ベルイシグアト 2.5mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、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

- サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態下で、ベルイシグアト 2.5mg 1 日 1 回 14 日間反復併用投与したときの安全性及び忍容性の検討

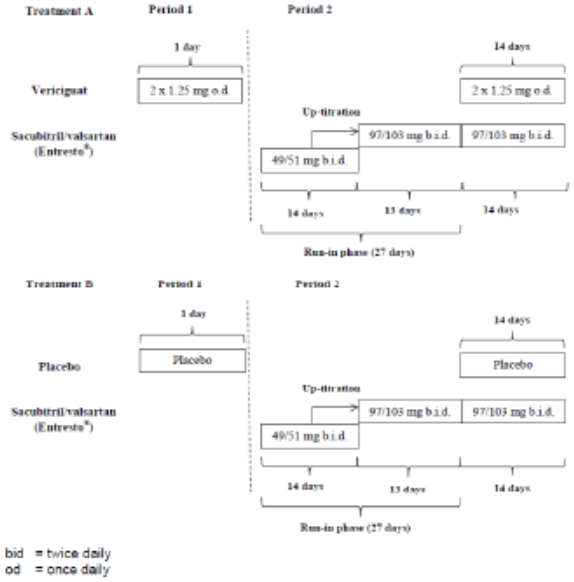
副次目的

- サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態下で、ベルイシグアト 2.5mg 1 日 1 回 14 日間反復併用投与したときの薬力学的相互作用の評価並びに薬物動態学的相互作用の可能性の検討

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験であった。2 つの群（ベルイシグアト群及びプラセボ群）に各 16 例の被験者を組入れることとした。

以下に試験デザインの概要を示す。



第 1 期の第 0 日にベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボを単独で単回経口投与した。第 2 期にサクビト

リル・バルサルタンを単独で反復経口投与〔サクビトリル・バルサルタン 49／51mg で 1 日 2 回 14 日間（第 0 日から第 13 日）投与した後、サクビトリル・バルサルタン 97／103mg に漸増して 1 日 2 回 13 日間（第 14 日から第 26 日）反復投与〕した。そのように到達したサクビトリル及びバルサルタンの定常状態下で、ベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボ（第 1 期と同じ薬剤）の 1 日 1 回反復経口投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与を、いずれも 14 日間（第 27 日から第 40 日）併用した。

本試験は、スクリーニング、投与〔2 期（第 2 期は 3 度の外来期間を含む）〕及び追跡調査で構成された。

被験者は治験薬の初回投与前 14 日以内にスクリーニング検査を受けた。すべてのスクリーニング評価を完了し、本試験への適格性を判断した後、被験者を 2 つの群に無作為に割付けた。

被験者は両投与期の治験薬初回投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院した。

第 2 期は一部外来で実施された。すなわち、サクビトリル・バルサルタン 49／51mg（第 0 日の夕方から第 13 日の朝まで）、サクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 15 日の朝から第 25 日の朝まで）及びサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与とベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与（第 28 日の朝から第 39 日の朝まで）の併用は被験者自身が自宅で行い、患者日誌に記録した。

第 1 期及び第 2 期の投与の間に、7～10 日間の休薬期間を設けた。

被験者は各投与期の最終投与翌日の朝食後（第 1 期の第 1 日及び第 2 期の第 41 日）に治験実施医療機関を退院した。

本試験は、治験薬の最終投与後 4～7 日以内に予定された追跡調査をもって終了した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 7-6 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は、5.3.3.4.9 PH-39559/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 1.25mg

対照薬：

プラセボフィルムコーティング錠

併用薬：

サクビトリル・バルサルタンが 49／51mg 及び 97／103mg 配合されたフィルムコーティング錠（市販薬：Entresto®、ノバルティスファーマ社）

用法・用量

<u>第 1 期</u>

ベルイシグアト及びプラセボ：第 0 日にベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボを経口投与

<u>第 2 期</u>

サクビトリル・バルサルタン：第 0 日から第 13 日までサクビトリル・バルサルタン 49／51mg を 1 日 2 回経口投与、第 14 日から第 40 日までサクビトリル・バルサルタン 97／103mg を 1 日 2 回経口投与

ベルイシグアト及びプラセボ：ベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボを第 27 日から第 40 日まで 1 日 1 回経口投与

投与期間

<u>第 1 期</u>

単回投与

<u>第 2 期</u>

ベルイシグアト及びプラセボ：14 日間

サクビトリル・バルサルタン 49／51mg：14 日間

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg：27 日間

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、5.3.3.4.9 PH-39559/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中濃度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。

ベルイシグアトの単回投与

主要パラメータ：C_{max}、AUC(0-24)

副次パラメータ：t_{max}

その他のパラメータ：points terminal

ベルイシグアトの反復投与

主要パラメータ：$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$

副次パラメータ：$t_{max,md}$

その他のパラメータ：$points\ terminal_{md}$

サクビトリル・バルサルタンの反復投与（午前の投与後に測定）

サクビトリル、LBQ657（サクビトリルの活性代謝物）及びバルサルタンそれぞれ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：$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$

副次パラメータ：$t_{max,md}$

その他のパラメータ：$points\ terminal_{md}$

薬力学の評価項目：

以下の日時に血行動態プロファイルを約 3.75 時間測定したときの血圧及び心拍数（HR）

第 0 日（第 1 期）のベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単独投与 1.25～約 5 時間後

第 0 日（第 2 期）午前のサクビトリル・バルサルタン 49／51mg の 1 日 2 回単独投与 0.75 時間前～投与約 3 時間後

第 14 日（第 2 期）午前のサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回単独投与 0.75 時間前～投与約 3 時間後

第 26 日（第 2 期）午前のサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回単独投与 0.75 時間前～投与約 3 時間後

第 27 日（第 2 期）のサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回投与とベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの 1 日 1 回投与を併用したときの、ベルイシグアト又はプラセボの投与 1.25～約 5 時間後（すなわち、午前のサクビトリル・バルサルタン投与 0.75 時間前～投与約 3 時間後）

第 40 日（第 2 期）のサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回投与とベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの 1 日 1 回投与を併用したときの、ベルイシグアト又はプラセボの投与 1.25～約 5 時間後（すなわち、午前のサクビトリル・バルサルタン投与 0.75 時間前～投与約 3 時間後）

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数

32 例

設定根拠

被験者数 24 例（各群 12 例）の場合、プラセボとサクビトリル・バルサルタンを併用投与したときと

比較して、ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンを併用投与したときの収縮期血圧（SBP）の低下量に臨床的に意味のある差（10mmHg）の検出力が 95%と算出された。ベルイシグアト 5mg の 1 日 1 回反復投与で実施した試験 15357 の結果から、投与後 4 時間以内の立位血圧測定手順を含むすべての SBP 測定の共通の標準偏差（SD）は 6.56mmHg と仮定した。この被験者数の推定は、有意水準を 0.05 とした一元配置共分散分析（ANCOVA）に適用可能である。

したがって、試験を完了した評価可能な例数を 24 例（各群 12 例）以上確保するため、合計 32 例（各投与群 16 例）に治験薬を投与することとした。

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

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学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、評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：第 1 期の第 0 日にベルイシグアトの評価可能なプロファイルを有し、第 2 期の第 27 日にベルイシグアト、サクビトリル及びバルサルタンのいずれも評価可能なプロファイルを有するベルイシグアト群のすべての被験者

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：第 2 期の第 26 日にサクビトリル及びバルサルタンの評価可能なプロファイルを有し、第 2 期の第 40 日にベルイシグアト、サクビトリル及びバルサルタンのいずれも評価可能なプロファイルを有するベルイシグアト群のすべての被験者

薬物動態解析対象集団 3（PKS3）：第 2 期の第 40 日にサクビトリル及びバルサルタンの評価可能なプロファイルを有するすべての被験者（ベルイシグアト群の被験者の場合はベルイシグアトの評価可能なプロファイルも有する）

薬物動態の解析

ベルイシグアトの薬物動態に及ぼすサクビトリル・バルサルタンの影響の検討：

ベルイシグアトの C_{max} 及び AUC(0-24)の対数変換値を用いて、投与（ベルイシグアトの単独投与又はベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与）及び被験者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 SD を用いて逆対数変換することで、C_{max} 及び AUC(0-24)の比〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 27 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕、両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間を算出した。

サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態に及ぼすベルイシグアトの影響の検討：

第 2 期の第 26 日及び第 40 日におけるベルイシグアト群のサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の対数変換値を用いて、投与（サクビトリル・バルサルタンの単独投与又はサクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与）及び被験者を効果とした ANOVA を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の固体内 SD を用いて逆対数変換することで、$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 2 期の第 40 日）／サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 2 期の第 26 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。その後、第 2 期の第 26 日及び第 27 日のサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータを同様に評価した。

第 2 期の第 40 日におけるサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の対数変換値を用いて、投与を効果とした ANOVA を実施した。これらの解析に基づき、ANOVA の個体内 SD を用いて逆対数変換することで、C_{max} 及び AUC(0-24)の比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 2 期の第 40 日）／サクビトリル・バルサルタンとプラセボの併用投与（第 2 期の第 40 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）、両側 90%CI 及び 95%予測区間を算出した。

薬力学の解析

ベルイシグアト群の第 2 期の第 26 日及び第 40 日にサクビトリル・バルサルタンを投与したときの血行動態プロファイルにおける座位での SBP、拡張期血圧（DBP）、平均動脈圧（MAP）及び HR の変化量

を用いて、投与（サクビトリル・バルサルタンの単独投与又はサクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与）、時間（血行動態プロファイル内）及び投与×時間を効果並びにベースラインの SBP、DBP、MAP 又は HR を共変量とした ANCOVA を実施した。これらの解析に基づき、薬力学パラメータ〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 40 日）及びサクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 2 期の第 26 日）〕の差について点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を算出した。

第 2 期の第 27 日及び第 40 日のサクビトリル・バルサルタンを投与したときの血行動態プロファイル内の座位での SBP、DBP、MAP 及び HR の変化量を用いて、投与（ベルイシグアト又はプラセボ）、時間（血行動態プロファイル内）及び投与×時間を効果並びにベースラインの SBP、DBP、MAP 又は HR を共変量とした ANCOVA を実施した。これらの解析に基づき、薬力学パラメータの〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与及びプラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与〕の差について点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を算出した。

更に、ベルイシグアト群及びプラセボ群の第 2 期の第 26 日及び第 40 日にサクビトリル・バルサルタン投与したときの血行動態プロファイルにおける座位での SBP、DBP、MAP 及び HR の変化量を用いて、第 2 期の第 40 日及び第 2 期の第 26 日の差を投与、時間、投与×時間を効果及びベースラインの差を共変量とした ANCOVA を用いて実施した。

安全性の解析

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

2.7.6.25.2 成績

2.7.6.25.2.1 試験対象集団

2.7.6.25.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 66 例を試験に組入れた。スクリーニング検査を受けた健康男性被験者 66 例のうち、32 例をベルイシグアト群（ベルイシグアト単独投与後に、ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンを併用投与）又はプラセボ群（プラセボ単独投与後に、プラセボとサクビトリル・バルサルタンを併用投与）に無作為に割付けた（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.1/3）。

32 例全例が第 0 日に治験薬の投与を開始し、29 例が計画通り試験を完了した。プラセボ群の 1 例はプラセボの単独投与を完了したが、再入院後のスクリーニング尿検査で使用禁止薬剤（アンフェタミン）が陽性であったため、第 2 期の治験薬の投与を受けなかった。ベルイシグアト群の 2 例はベルイシグアトの単独投与を完了したが、このうち 1 例は有害事象のため第 2 期のベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与中に試験を中止し、もう 1 例は第 25 日の夕方のスクリーニング尿検査でアヘン剤が陽性であったため、第 2 期のベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与前中に試験を中止した（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.1/6、14.1/10）。

2.7.6.25.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 32 例全例を SAF とした（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.1/2）。

治験実施計画書からの重大な逸脱を認め、評価可能な薬力学データを得られなかった 2 例を除く 30 例を PDS とした。

プラセボ群の 16 例及びベルイシグアト群で第 2 期の第 27 日に評価可能な薬物動態データを得られなかった 1 例を除く 15 例を PKS1 とした。

プラセボ群の 16 例及びベルイシグアト群で第 2 期の第 40 日に評価可能な薬物動態データを得られなかった 2 例を除く 14 例を PKS2 とした。

第 2 期の第 40 日のサクビトリル及びバルサルタンの薬物動態データを得られなかった 3 例を除く 29 例（ベルイシグアト群 14 例、プラセボ群 15 例）を PKS3 とした。

2.7.6.25.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.25-1 に示す。

表 2.7.6.25-1 人口統計学的特性（SAF）

	Vericiguat / Sacubitril･valsartan + Vericiguat N=16 (100%)	Placebo / Sacubitril･valsartan + Placebo N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Sex			
Male	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Race			
White	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Age (Years)			
Mean	50.2	49.8	50.0
Range	40 – 60	41 – 59	40 – 60
Screening Weight (kg)			
Mean	81.32	83.23	82.28
SD	9.17	8.70	8.85
Screening Height (cm)			
Mean	177.31	181.00	179.16
SD	6.05	6.12	6.27
Screening BMI (kg/m²)			
Mean	25.84	25.43	25.63
SD	2.39	2.54	2.43

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.1/11

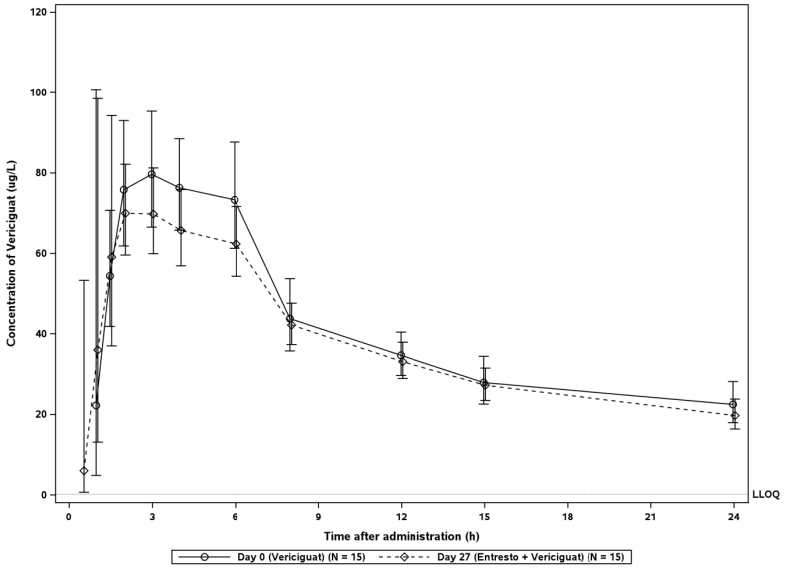
2.7.6.25.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.25.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.25.2.2.1.1 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（第 1 期の第 0 日）及びサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 27 日）と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.25-1 に示す。

血漿中ベルイシグアト濃度は投与 2～3 時間後にピークに到達し、その後、多指数関数性の低下を示した。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.2μg/L
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Figure 14.4/3

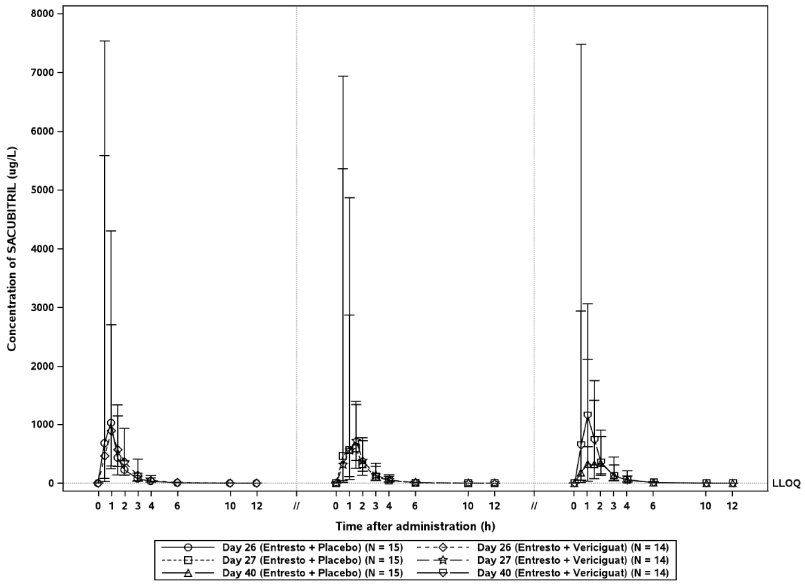
図 2.7.6.25-1 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与（第 1 期の第 0 日）及びサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 27 日）と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS1）

2.7.6.25.2.2.1.2 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタン

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの血漿中サクビトリル濃度推移を図 2.7.6.25-2、血漿中 LBQ657 濃度推移を図 2.7.6.25-3 及び血漿中バルサルタン濃度推移を図 2.7.6.25-4 に示す。

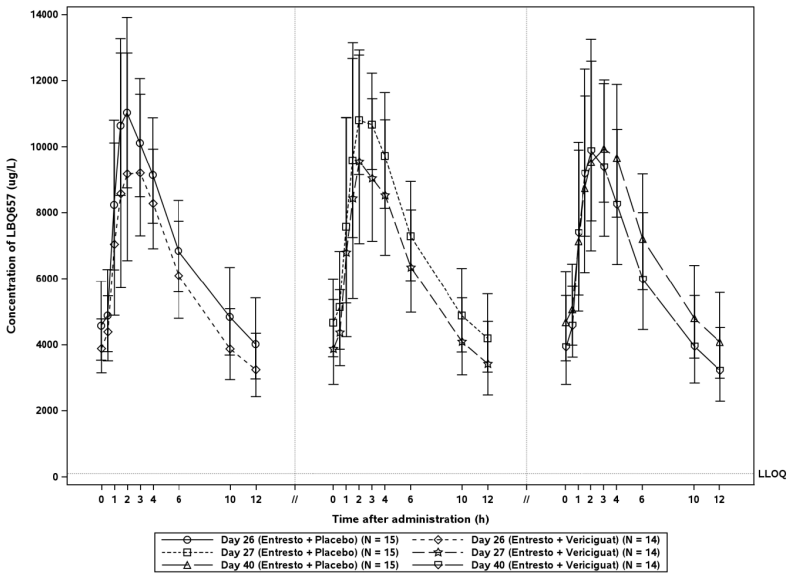
サクビトリルは概して速やかに吸収され、活性代謝物 LBQ657 に代謝された。サクビトリル・バルサルタン投与後最初の 1 時間で血漿中サクビトリル濃度に大きな個体間変動がみられた。活性代謝物 LBQ657 の血漿中濃度は投与約 2 時間後にピークに達し、その後単相性の低下を示した。

血漿中バルサルタン濃度は投与約 2 時間後にピークに達し、その後単相性の低下を示した。



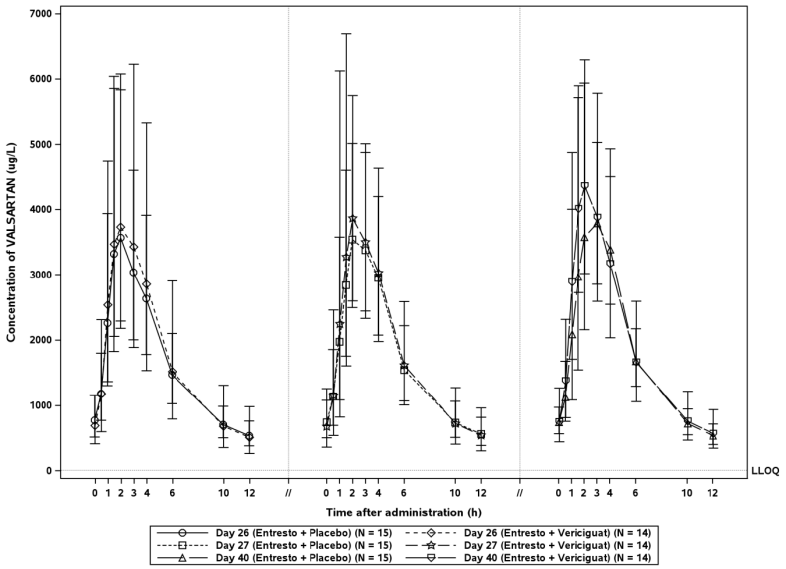
LLOQ=1μg/L
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Figure 14.4/7

図 2.7.6.25-2 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの血漿中サクビトリル濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS3）



LLOQ=100μg/L
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Figure 14.4/11

図 2.7.6.25-3 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの血漿中 LBQ657 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS3）



LLOQ=5μg/L
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Figure 14.4/9

図 2.7.6.25-4 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの血漿中バルサルタン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS3）

2.7.6.25.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.25.2.2.2.1 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（第 1 期の第 0 日〕及びサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 27 日）と併用並びにベルイシグアト 2.5mg の 1 日 1 回反復経口投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）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 2.7.6.25-2 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときでは、第 1 期の第 0 日のベルイシグアトの AUC(0-24)及び C_{max}（いずれも幾何平均値）はそれぞれ 975μg·h/L 及び 82.8μg/L であり、第 2 期の第 27 日のベルイシグアトの AUC(0-24)及び C_{max}（いずれも幾何平均値）はそれぞれ 904μg·h/L 及び 75.2μg/L であった。AUC(0-24)及び C_{max} の個体間変動〔いずれも幾何変動係数（CV%）〕はいずれのプロファイル評価日でも 12.3%～18.8%と小さかった。第 1 期の第 0 日及び第 2 期の第 27 日の t_{max}（中央値）は 3.00 及び 1.92 時間であった。

ベルイシグアト 2.5mg の 1 日 1 回反復投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復投与を 14 日間併用したとき（第 2 期の第 40 日）のベルイシグアトの $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$（いずれも幾何平均値）は、それぞれ 1,470μg·h/L 及び 115μg/L であり、$t_{max,md}$（中央値）は 3.00 時間であった。$AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の個体間変動（いずれも幾何 CV%）は、それぞれ 23.8%及び 22.7%であり、単回投与したときと比較してわずかに上昇した。

表 2.7.6.25-2 ベルイシグアト 2.5mg を単独で単回経口投与（第 1 期の第 0 日）及びサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 27 日）と併用並びにベルイシグアト 2.5mg の 1 日 1 回反復経口投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）を併用したときベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	Period	Profile Day	N	(Sacubitril･valsartan +) Vericiguat
AUC(0-24)	μg･h/L	1	0	15	975/14.8 (761-1260)
AUC(0-24)	μg･h/L	2	27	15	904/12.3 (717-1140)
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg･h/L	2	40	14	1470/23.8 (993-2210)
C_{max}	μg/L	1	0	15	82.8/18.8 (63.1-112)
C_{max}	μg/L	2	27	15	75.2/14.5 (57.6-99.9)
$C_{max,md}$	μg/L	2	40	14	115/22.7 (71.7-169)
t_{max}[a]	h	1	0	15	3.00 (2.00-6.00)
t_{max}[a]	h	2	27	15	1.92 (0.500-4.00)
$t_{max,md}$[a]	h	2	40	14	3.00 (1.00-6.00)

Period 1: vericiguat alone; period 2: sacubitril/valsartan + vericiguat
a: Median (range)
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/29

2.7.6.25.2.2.2.2 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタン

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときのサクビトリルの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-3 に示す。

表 2.7.6.25-3 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときのサクビトリルの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS3）

Parameter	Unit	Period	Profile Day	N	Sacubitril･valsartan (+ Vericiguat)[a]	N	Sacubitril･valsartan (+ Placebo)[a]
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg･h/L	2	26	14	2330/38.0 (1350-4360)	15	2240/30.5 (1180-4250)
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg･h/L	2	27	14	2420/40.7 (1310-4110)	15	2180/24.9 (1470-3160)
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg･h/L	2	40	14	2520/43.8 (1340-4740)	15	2110/29.7 (1140-3400)
$C_{max,md}$	μg/L	2	26	14	1920/56.2 (747-3950)	15	2340/49.3 (765-5360)
$C_{max,md}$	μg/L	2	27	14	2260/51.7 (870-4260)	15	2060/47.7 (948-3690)
$C_{max,md}$	μg/L	2	40	14	2270/68.7 (537-6030)	15	1830/59.6 (711-4760)
$t_{max,md}$[b]	h	2	26	14	0.750 (0.500-3.00)	15	0.500 (0.500-3.00)
$t_{max,md}$[b]	h	2	27	14	1.00 (0.500-3.00)	15	1.00 (0.500-2.00)
$t_{max,md}$[b]	h	2	40	14	1.00 (0.500-3.00)	15	1.00 (0.500-3.00)

a: On Day 26, sacubitril/valsartan was given alone. Vericiguat/Placebo was added to treatment from Day 27 to Day 40
b: Median (range)
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/32

ベルイシグアト群では、第 2 期の第 26 日、第 27 日及び第 40 日のサクビトリルの $AUC(0-12)_{md}$（幾何平均値）は、それぞれ 2,330、2,420 及び 2,520 μg·h/L であり、連続的にごくわずかに増加した。プラセボ群の第 26 日の曝露量はベルイシグアト群よりもわずかに低く、第 26 日、第 27 日及び第 40 日のサクビトリルの $AUC(0-12)_{md}$（幾何平均値）はそれぞれ 2,240、2,180 及び 2,110 μg·h/L であり、その推移の傾向は反転した。

サクビトリルの $C_{max,md}$（幾何平均値）でも同様の経時変化が認められた。ベルイシグアト群では、第 2 期の第 26 日、第 27 日及び第 40 日のサクビトリルの $C_{max,md}$（幾何平均値）は、それぞれ 1,920、2,260 及び 2,270 μg/L であったのに対して、プラセボ群ではそれぞれ 2,340、2,060 及び 1,830 μg/L であった。いずれの投与群でも t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。$AUC(0-12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の個体間変動（いずれも幾何 CV%）は、それぞれ 24.9%～43.8%及び 47.7%～68.7%であり、いずれの投与群でも比較的中等度～高度であった。

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの LBQ657 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-4 に示す。

LBQ657 の $AUC(0-12)_{md}$（幾何平均値）は、第 2 期のいずれのプロファイル評価日でも同程度の範囲内であったが、投与群間の差がわずかに認められた。ベルイシグアト群では、第 26 日、第 27 日及び第 40 日の $AUC(0-12)_{md}$（幾何平均値）は、それぞれ 72,800、74,800 及び 73,800 μg·h/L であり、プラセボ群ではそれぞれ 84,900、86,600 及び 84,100 μg·h/L であった。LBQ657 の $C_{max,md}$（幾何平均値）でも同様の傾向が認められた。ベルイシグアト群では、第 26 日、第 27 日及び第 40 日の LBQ657 の $C_{max,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 10,400、10,600 及び 10,500 μg/L であり、プラセボ群ではそれぞれ 11,700、11,600 及び 11,300 μg/L であった。LBQ657 の $AUC(0-12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の個体間変動（いずれも幾何 CV%）は 13.3%～24.8%であり、いずれのパラメータ及び投与群でも低～中等度であった。

表 2.7.6.25-4 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときの LBQ657 の血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS3）

Parameter	Unit	Period	Profile Day	N	Sacubitril·valsartan (+ Vericiguat)[a]	N	Sacubitril·valsartan (+ Placebo)[a]
$AUC(0-12)_{md}$	μg·h/L	2	26	14	72800/21.9 (41600- 93800)	15	84900/17.5 (62600-110000)
$AUC(0-12)_{md}$	μg·h/L	2	27	14	74800/24.2 (41800-100000)	15	86600/17.9 (64200-115000)
$AUC(0-12)_{md}$	μg·h/L	2	40	14	73800/24.8 (40300-104000)	15	84100/18.7 (63200-111000)
$C_{max,md}$	μg/L	2	26	14	10400/20.3 (6770-12800)	15	11700/13.8 (9630-15100)
$C_{max,md}$	μg/L	2	27	14	10600/20.9 (6800-14500)	15	11600/14.3 (9750-14800)
$C_{max,md}$	μg/L	2	40	14	10500/19.6 (6790-15000)	15	11300/13.3 (9280-13500)
$t_{max,md}$[b]	h	2	26	14	2.00 (1.50-4.00)	15	2.00 (1.50-4.00)
$t_{max,md}$[b]	h	2	27	14	2.00 (1.00-4.00)	15	2.00 (1.50-4.02)
$t_{max,md}$[b]	h	2	40	14	2.00 (1.50-4.00)	15	2.00 (1.50-6.03)

a: On Day 26, sacubitril·valsartan was given alone. Vericiguat/Placebo was added to treatment from Day 27 to Day 40

b: Median (range)

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/36

サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときのバルサルタンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-5 に示す。

バルサルタンの $AUC(0\text{-}12)_{md}$（幾何平均値）は、第 2 期の 3 つのプロファイル評価日を通してごくわずかに増加した。ベルイシグアト群では、第 26 日、第 27 日及び第 40 日の $AUC(0\text{-}12)_{md}$（幾何平均値）はそれぞれ 21,400、22,100 及び 23,900μg·h/L であり、プラセボ群ではそれぞれ 20,400、21,100 及び 23,000μg·h/L と、投与群間の差がわずかに認められた。バルサルタンの $C_{max,md}$（幾何平均値）でも同様の傾向が認められた。ベルイシグアト群では、第 26 日、第 27 日及び第 40 日の $C_{max,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 4,120、4,280 及び 4,640μg/L であり、プラセボ群ではそれぞれ 3,830、3,890 及び 4,760μg/L であった。バルサルタンの $AUC(0\text{-}12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の個体間変動（いずれも幾何 CV%）は 20.3%～60.3%であり、いずれのパラメータ及び投与群でも中等度～高度であった。

全体的に、サクビトリル・バルサルタンを投与したときの 3 つすべての分析物に対する薬物動態パラメータの結果は、Gu らの報告[1)] と類似していた。

表 2.7.6.25-5 サクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（第 2 期の第 26 日）並びにベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの単回経口投与（第 2 期の第 27 日）及び 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の第 40 日）と併用したときのバルサルタンの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS3）

Parameter	Unit	Period	Profile Day	N	Sacubitril·valsartan (+ Vericiguat)[a]	N	Sacubitril·valsartan (+ Placebo)[a]
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg· h/L	2	26	14	21400/60.3 (5550-37900)	15	20400/36.2 (9280-35000)
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg· h/L	2	27	14	22100/48.4 (9500-40900)	15	21100/32.3 (10400-30900)
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg· h/L	2	40	14	23900/41.0 (12100-39100)	15	23000/20.3 (17800-36400)
$C_{max,md}$	μg/L	2	26	14	4120/47.3 (1420-7030)	15	3830/47.6 (1110-6300)
$C_{max,md}$	μg/L	2	27	14	4280/38.5 (2390-7570)	15	3890/33.0 (1620-6040)
$C_{max,md}$	μg/L	2	40	14	4640/31.7 (2360-6960)	15	4760/27.2 (3020-8000)
$t_{max,md}$[b]	h	2	26	14	2.00 (1.50-4.00)	15	2.00 (1.50-4.00)
$t_{max,md}$[b]	h	2	27	14	2.00 (1.50-4.00)	15	2.00 (1.50-4.02)
$t_{max,md}$[b]	h	2	40	14	2.00 (1.50-3.00)	15	2.00 (1.50-4.00)

a: On Day 26, sacubitril/valsartan was given alone. Vericiguat/Placebo was added to treatment from Day 27 to Day 40
b: Median (range)
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/34

2.7.6.25.2.2.3 統計学的評価

ベルイシグアトを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすサクビトリル・バルサルタンの 1 日 2 回反復経口投与の影響

ベルイシグアトの薬物動態パラメータの比〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 27 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.25-6 に示す。

サクビトリル・バルサルタンを併用投与したときのベルイシグアトの $AUC(0\text{-}24)$及び C_{max} 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 7.34%及び 9.17%減少した。

AUC(0-24)及び C_{max} の比の 90%CI は生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）内に含まれていたため、サクビトリル・バルサルタンの投与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を与えないことが示された。

表 2.7.6.25-6 ベルイシグアトの薬物動態パラメータ及び C_{max} の比〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 2 期の第 27 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS1）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Estimated Ratio	90% CI	95% Prediction Interval
AUC(0-24)	μg·h/L	15	6.61	0.9266	[0.8881 ; 0.9669]	[0.7534 ; 1.1397]
C_{max}	μg/L	15	11.76	0.9083	[0.8423 ; 0.9794]	[0.6291 ; 1.3114]

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/37, 14.4/38

サクビトリル及びバルサルタンを反復経口投与したときの薬物動態に及ぼすベルイシグアト 2.5mg の単回及び 1 日 1 回反復経口投与の影響

サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータの比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与／サクビトリル・バルサルタンの単独投与〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.25-7 及び表 2.7.6.25-8 に示す。

ベルイシグアトの単回投与と併用（第 27 日）したときのサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $C_{max,md}$ は、サクビトリル・バルサルタンを単独投与（第 26 日）したときと比較して、それぞれ約 19%、3%及び 3%増加した。LBQ657 及びバルサルタンでは対応する 90%CI は生物学的同等性の基準範囲内であった。しかし、サクビトリルでは $C_{max,md}$ 比の 90%CI は生物学的同等性の基準範囲の上限値を超えていた。

第 27 日のサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $AUC(0-12)_{md}$ は、第 26 日と比較して、それぞれ約 4%、3%及び 3%増加した。LBQ657 の $AUC(0-12)_{md}$ の比の 90%CI は 1 を含んでいなかったが、いずれの 90%CI も生物学的同等性の基準範囲内であった。

ベルイシグアトの反復投与と併用（第 40 日）したときのサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $C_{max,md}$ は、サクビトリル・バルサルタンを単独投与（第 26 日）したときと比較して、それぞれ約 18%、2%及び 13%増加した。いずれの 90%CI も 1 を含んでいたが、サクビトリル及びバルサルタンでは 90%CI は生物学的同等性の基準範囲の上限値を超えていた。

第 40 日のサクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $AUC(0-12)_{md}$ は、第 26 日と比較して、それぞれ約 8%、1%及び 12%増加した。いずれの 90%CI も 1 を含んでいたが、バルサルタンでは 90%CI は生物学的同等性の基準範囲の上限値を超えていた。

ベルイシグアト群及びプラセボ群の第 40 日のデータを比較した ANOVA 解析により、サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの $AUC(0-12)_{md}$ の比の点推定値はそれぞれ 120%、88%及び 104%であり、$C_{max,md}$ の比の点推定値はそれぞれ約 124%、93%及び 97%であった（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/57～14.4/62）。

概して、サクビトリル及びバルサルタンの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のあるベルイシグアト 2.5mg の影響は本試験では認められなかった。

表 2.7.6.25-7 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータの比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 27 日）／サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS1）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Estimated Ratio	90% CI	95% Prediction Interval
Sacubitril						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	15	9.90	1.0351	[0.9714 ; 1.1030]	[0.7596 ; 1.4106]
$C_{max,md}$	μg/L	15	36.83	1.1852	[0.9423 ; 1.4908]	[0.3878 ; 3.6229]
LBQ657						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	15	4.04	1.0332	[1.0067 ; 1.0604]	[0.9104 ; 1.1726]
$C_{max,md}$	μg/L	15	7.30	1.0307	[0.9835 ; 1.0801]	[0.8203 ; 1.2949]
Valsartan						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	15	21.43	1.0267	[0.8959 ; 1.1766]	[0.5286 ; 1.9940]
$C_{max,md}$	μg/L	15	22.65	1.0266	[0.8890 ; 1.1854]	[0.5095 ; 2.0685]

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/45～50

表 2.7.6.25-8 サクビトリル、LBQ657 及びバルサルタンの薬物動態パラメータの比〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）／サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値、両側 90%CI 及び 95%予測区間（PKS2）

Parameter	Unit	N	Geom. CV%	Estimated Ratio	90% CI	95% Prediction Interval
Sacubitril						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	14	12.82	1.0802	[0.9917 ; 1.1765]	[0.7213 ; 1.6176]
$C_{max,md}$	μg/L	14	44.27	1.1822	[0.8907 ; 1.5692]	[0.3102 ; 4.5056]
LBQ657						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	14	6.19	1.0127	[0.9716 ; 1.0555]	[0.8328 ; 1.2315]
$C_{max,md}$	μg/L	14	6.78	1.0158	[0.9708 ; 1.0629]	[0.8200 ; 1.2584]
Valsartan						
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	14	24.04	1.1168	[0.9529 ; 1.3088]	[0.5278 ; 2.3632]
$C_{max,md}$	μg/L	14	21.75	1.1267	[0.9757 ; 1.3011]	[0.5709 ; 2.2238]

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.4/39～44

2.7.6.25.2.3 薬力学の結果

血行動態プロファイルにおける座位血圧の最大低下量及び座位 HR の最大増加量を表 2.7.6.25-9 に示す。

血圧はすべてのプロファイル評価日の立位血圧測定手順中において全体的に安定しており、治験薬及び投与量とは無関係であった。

プラセボを含むすべての治験薬を投与したときでは、SBP 及び DBP でそれぞれ 6～9 及び 3～8mmHg の最大低下量（最小二乗平均値）が認められた。第 14 日に漸増後の投与量（97／103mg）でサクビトリル・バルサルタンを初回単独投与したときのベルイシグアト群の血行動態プロファイルにおける SBP 及び DBP の最大低下量（最小二乗平均値）はそれぞれ－9.033 及び－8.017mmHg であった。しかし、第 1 期の第 0 日にプラセボを投与したときでも、約－8mmHg の SBP 低下を認め、すべてのプロファイル評価日で測定された最大低下量が同様の範囲内であった。全体として、健康被験者での血圧の最大低下量と治験薬及び投与量との明確な相関関係はなく、

サクビトリル・バルサルタン単独投与、ベルイシグアト単独投与及びベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与のいずれも関連性は認められなかった。

HR はすべてのプロファイル評価日の立位血圧測定手順中に全体的に非常に変動しやすく、治験薬及び投与量と無関係であった。

全体的に、ベルイシグアト群及びプラセボ群で座位血圧の最大低下量及び座位 HR の最大増加量に意味のある差はなかった。

表 2.7.6.25-9 血行動態プロファイルにおける座位血圧の最大低下量及び座位 HR の最大増加量（点推定値及び 90%CI）（PDS）

Parameter	Treatment	Profile Day	N	LSmean	90% Confidence Limits Lower	90% Confidence Limits Upper
SBP (mmHg)	Vericiguat	P1 / 0	15	-7.4167	-9.9743	-4.8590
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-8.9667	-12.1809	-5.7524
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-9.0333	-11.0272	-7.0395
		P2 / 26	15	-8.6500	-10.9376	-6.3624
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	-8.4000	-10.5636	-6.2364
		P2 / 40	14	-8.9464	-11.4687	-6.4241
	Placebo	P1 / 0	15	-7.9833	-10.5410	-5.4257
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-7.1333	-10.3476	-3.9191
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-6.1167	-8.1105	-4.1228
		P2 / 26	15	-8.2333	-10.5210	-5.9457
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	-7.2333	-9.3969	-5.0697
		P2 / 40	15	-6.5500	-8.9868	-4.1132
DBP (mmHg)	Vericiguat	P1 / 0	15	-5.9000	-7.5112	-4.2888
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-6.4500	-9.2460	-3.6540
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-8.0167	-10.6567	-5.3767
		P2 / 26	15	-7.5000	-9.8178	-5.1822
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	-4.2500	-6.1566	-2.3434
		P2 / 40	14	-6.5893	-8.7133	-4.4653
	Placebo	P1 / 0	15	-4.9500	-6.5612	-3.3388
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-6.7333	-9.5293	-3.9374
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-5.4667	-8.1067	-2.8267
		P2 / 26	15	-6.1667	-8.4845	-3.8488
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	-3.2167	-5.1233	-1.3100
		P2 / 40	15	-6.2833	-8.3353	-4.2313
HR (bpm)	Vericiguat	P1 / 0	15	3.4333	1.5666	5.3001
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	5.6667	3.3529	7.9805
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	7.0500	4.6785	9.4215
		P2 / 26	15	9.0000	6.7701	11.2299
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	7.3000	5.7575	8.8425
		P2 / 40	14	8.5357	5.5196	11.5519
	Placebo	P1 / 0	15	5.0833	3.2166	6.9501
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	4.9833	2.6695	7.2971
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	7.8333	5.4618	10.2048
		P2 / 26	15	7.0667	4.8368	9.2966
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	5.3167	3.7741	6.8592
		P2 / 40	15	11.3167	8.4028	14.2306

P1: period 1; P2: period 2

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/25, 14.2/26, 14.2/45, 14.2/46, 14.2/48

血行動態プロファイル内の座位血圧及び HR の平均変化量を表 2.7.6.25-10 に示す。これらの値は、座位で測定したバイタルサインの変化量の曲線下面積として算出した。

血行動態プロファイル内の座位血圧の平均変化量の 90%CI は同程度であり、ベルイシグアト群及びプラセボ群の座位血圧の平均変化量に意味のある差がないことが示された。

全体的に、平均変化量の増加がみられ、ベースラインと比べて第 0 日、第 27 日及び第 40 日のベルイシグアト群の SBP 及び DBP の両方で上昇傾向を認めた。このことから、健康被験者にベルイシグアト 2.5mg を単独投与したときの血行動態プロファイルと比較して、平均座位血圧が低下するよりもむしろ上昇していたことが示された。

表 2.7.6.25-10 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の平均変化量（点推定値及び 90%CI）（PDS）

Parameter	Treatment	Profile Day	N	LSmean	90% Confidence Limits Lower / Upper	
SBP (mmHg･h)	Vericiguat	P1 / 0	15	4.8285	-1.7206	11.3775
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-3.5436	-11.6277	4.5405
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-2.9264	-8.8425	2.9897
		P2 / 26	15	0.3160	-4.7921	5.4241
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	1.8556	-4.0054	7.7165
		P2 / 40	14	0.05134	-6.9741	7.0768
	Placebo	P1 / 0	15	1.4354	-5.1137	7.9845
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	1.2250	-6.8591	9.3091
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	5.1965	-0.7195	11.1126
		P2 / 26	15	3.6306	-1.4775	8.7387
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	0.4292	-5.4318	6.2901
		P2 / 40	15	5.3507	-1.4365	12.1379
DBP (mmHg･h)	Vericiguat	P1 / 0	15	7.9292	3.1069	12.7514
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	3.0604	-2.6465	8.7673
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-0.8743	-6.4627	4.7141
		P2 / 26	15	1.4931	-2.7253	5.7114
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	9.6660	4.3898	14.9422
		P2 / 40	14	3.2924	-0.9829	7.5677
	Placebo	P1 / 0	15	6.2701	1.4479	11.0924
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	3.2922	-2.4147	8.9992
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	4.7778	-0.8106	10.3662
		P2 / 26	15	2.7724	-1.4459	6.9908
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	7.4424	2.1662	12.7186
		P2 / 40	15	7.7562	3.6259	11.8866
HR (bpm･h)	Vericiguat	P1 / 0	15	-8.6347	-13.7519	-3.5175
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-5.3167	-9.2148	-1.4185
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-2.1076	-6.5645	2.3492
		P2 / 26	15	-1.1667	-4.9224	2.5891
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Vericiguat	P2 / 27	15	-2.2042	-5.6373	1.2289
		P2 / 40	14	0.7366	-4.1336	5.6068
	Placebo	P1 / 0	15	-10.1979	-15.3151	-5.0807
	Sacubitril･valsartan 49/51 mg alone	P2 / 0	15	-6.4426	-10.3408	-2.5445
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg alone	P2 / 14	15	-1.9097	-6.3666	2.5471
		P2 / 26	15	-3.3749	-7.1306	0.3808
	Sacubitril･valsartan 97/103 mg + Placebo	P2 / 27	15	-6.4243	-9.8574	-2.9912
		P2 / 40	15	1.0035	-3.7016	5.7085

P1: period 1; P2: period 2

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/29, 14.2/30, 14.2/49, 14.2/50, 14.2/52

血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）－サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.25-11 に示す。

各バイタルサインパラメータの差の点推定値は、いずれもほぼ 0 であり、90%CI は 0 付近でほぼ対称的であることから、ベルイシグアトの反復投与と併用（第 40 日）したときサクビトリル・バルサルタン単独投与（第 26 日）したときの座位血圧及び HR の変化に差がないことが示された。

表 2.7.6.25-11 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔サクビトリル・バルサルタンとベルイシグアトの併用投与（第 40 日）－サクビトリル・バルサルタンの単独投与（第 26 日）〕の点推定値及び 90%CI〔PDS（ベルイシグアト群のみ）〕

Parameter	N (Day26)	N (Day40)	Difference of Sacubitril･valsartan + Vericiguat (Day 40) vs Sacubitril･valsartan alone (Day 26)	90% Confidence Limits Lower	Upper
SBP (mmHg)	15	14	-0.08847	-1.1498	0.9728
DBP (mmHg)	15	14	0.05710	-0.8264	0.9406
MAP (mmHg)	15	14	0.01206	-0.8874	0.9115
HR (bpm)	15	14	0.1944	-0.6019	0.9908

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/4, 14.2/6, 14.2/10, 14.2/12, 14.2/16, 14.2/18. 14.2/22, 14.2/24, 14.2/33～36

血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差（ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与）の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.25-12 に示す。

ベルイシグアト群及びプラセボ群の座位血圧及び HR の変化量の差の点推定値はすべてマイナスであり、ベルイシグアト群では、プラセボ群と比較して座位血圧がわずかに低下したことが示された。DBP の t 統計量の p 値が 0.05 未満で 90%CI は完全に 0 未満であったため、この差は DBP でのみ有意であると判断できる（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/37～40）。しかし、SBP、DBP 及び MAP すべての血圧パラメータで点推定値が 2mmHg よりも低いため、この差は臨床的に意味のあるものではなかった。

ANCOVA 解析でみられたように、ベルイシグアトと関連のない投与群間の差が同様に示された。ベルイシグアト群では、ベルイシグアト投与前である第 14 日にサクビトリル・バルサルタン 97／103mg を単独投与したときの DBP の最大変化量（最小二乗平均値）は約－0.9mmHg（90%CI：－6.5～4.7mmHg）であり、プラセボ群では約＋4.8mmHg（90%CI：－0.8～10.4mmHg）であったことと比較して、より大きく低下した（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/50）。投与群間の差が第 2 期のベルイシグアト投与開始前に認められたことから、この差はベルイシグアトと関連がないと判断できる。投与群間の血圧の変化量の差をはるかに超えていることから、群間の不均衡及びベルイシグアトと関連のない影響がこの差の原因と仮定された。これらの結果により、サクビトリル・バルサルタンの投与 2 時間前にベルイシグアト 2.5mg を反復投与したとき、血行動態プロファイルにおける座位血圧への更なる影響は与えないという結論がおおむね裏付けられた。

HR の平均変化量の差の点推定値はほぼ 0 であり、90%CI は 0 に近かったことから、プラセボ群及びベルイシグアト群の座位 HR に差がないことが示された。

表 2.7.6.25-12 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量の差〔ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日）－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与（第 40 日）〕の点推定値及び 90%CI（PDS）

Parameter	N	Difference of Sacubitril・valsartan + Vericiguat (Day 40) vs Sacubitril・valsartan + Placebo (Day 40)	90% Confidence Limits Lower / Upper	
SBP (mmHg)	29	-1.6613	-4.2182	0.8956
DBP (mmHg)	29	-1.7983	-3.2389	-0.3578
MAP (mmHg)	29	-1.7020	-3.7698	0.3657
HR (bpm)	29	-0.3342	-2.2480	1.5796

One subject of the vericiguat group was not included in the statistical evaluation as no valid PD data for Day 40 were available.
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/4, 14.2/6, 14.2/10, 14.2/12, 14.2/16, 14.2/18, 14.2/22, 14.2/24, 14.2/37～40

血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量のプロファイル評価日間の差（第 40 日－第 26 日）の投与群間の差（ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与）の点推定値及び 90%CI を表 2.7.6.25-13 に示す。この評価ではベルイシグアトの投与期に関わらず、投与群間の血圧の変化量の差を考慮に入れた。

これまでの結果から予想されるように、すべての 90%CI が 0 を含んでいるため、サクビトリル・バルサルタンの影響を除外したときのベルイシグアト群及びプラセボ群間の差のすべての点推定値は、ベルイシグアトと関連のある影響がないことを示していた。

表 2.7.6.25-13 血行動態プロファイルにおける座位血圧及び HR の変化量のプロファイル評価日間の差（第 40 日－第 26 日）の投与群間の差（ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与－プラセボとサクビトリル・バルサルタンの併用投与）の点推定値及び 90%CI（PDS）

Parameter	N	Difference of Sacubitril・valsartan + Vericiguat (Day 40 – Day 26) vs Sacubitril・valsartan + Placebo (Day 40 – Day 26)	90% Confidence Limits Lower / Upper	
SBP (mmHg)	29	-1.0920	-4.0706	1.8866
DBP (mmHg)	29	-1.2413	-3.3332	0.8506
MAP (mmHg)	29	-1.0895	-3.5658	1.3868
HR (mmHg)	29	-0.00532	-2.4389	2.4283

One subject of the vericiguat group was not included in the statistical evaluation as no valid PD data for Day 40 were available
Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.2/4, 14.2/6, 14.2/10, 14.2/12, 14.2/16, 14.2/18, 14.2/22, 14.2/24, 14.2/41～44

2.7.6.25.2.4 安全性の結果

TEAE 及び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それぞれ表 2.7.6.25-14 及び表 2.7.6.25-15 に示す。

これらの表の「ベルイシグアト単独投与」及び「プラセボ単独投与」の項では、第 1 期のベルイシグアト又はプラセボの単回投与から第 2 期のサクビトリル・バルサルタンの初回投与（まで

（7～9 日間）に有害事象が発現した被験者数を示している。「サクビトリル・バルサルタン 49／51mg 単独投与」及び「サクビトリル・バルサルタン 97／103mg 単独投与」の項では、サクビトリル・バルサルタン 49／51mg 投与開始（第 2 期の第 0 日午前のサクビトリル・バルサルタン 49／51mg の投与時点）から投与量漸増前（第 2 期の第 13 日午前のサクビトリル・バルサルタン 49／51mg の投与 1 時間後）まで、並びにサクビトリル・バルサルタンの漸増時からベルイシグアト又はプラセボの投与（第 27 日のベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの投与時点）まで（各 14 日間）に発現した TEAE の発現例数をそれぞれ示している。「サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とベルイシグアト併用」及び「サクビトリル・バルサルタン 97／103mg とプラセボ併用」の項では、第 2 期のベルイシグアト又はプラセボの初回投与（第 27 日のベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボの投与時点）から治験薬の最終投与 30 日後までの期間（全体で 44 日間）で発現した TEAE の発現例数を示している。

19／32 例（59.4%）に 1 件以上の TEAE が発現した。このうち 13／32 例（40.6%）にサクビトリル及びバルサルタンと関連のある TEAE が発現し、7／32 例（21.9%）にベルイシグアトと関連のある TEAE が発現した。1／32 例（3.1%）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（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.1/1）。

TEAE の重症度は軽度〔16／32 例（50.0%）〕から中等度〔3／32 例（9.4%）〕であった。

すべての TEAE は試験終了までに回復した（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.1/2）。高度の有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

ベルイシグアトとサクビトリル・バルサルタンの併用投与を受けた 1／32 例（3.1%）が、第 2 期のベルイシグアト投与前に発現した中等度の TEAE〔グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）増加〕により試験を中止した（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.2/3）

最も多く報告された TEAE の SOC は 11／32 例（34.4%）でみられた「神経系障害」であり、次に多く報告されたのは 10／32 例（31.3%）でみられた「臨床検査」であった。

表 2.7.6.25-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Ver. 19.0 Primary SOC PT	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=16 (100%)	Placebo alone N=16 (100%)	Sacubitril・valsartan 49/51 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Vericiguat N=15 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Placebo N=15 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		2 (12.5%)	3 (18.8%)	6 (19.4%)	12 (38.7%)	7 (46.7%)	7 (46.7%)	19 (59.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (3.2%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (6.7%)	0	4 (12.5%)
Diarrhoea	下痢	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)	0	0	3 (9.4%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)	0	2 (13.3%)	5 (15.6%)
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Fatigue	疲労	0	0	2 (6.5%)	0	0	1 (6.7%)	3 (9.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.2%)	4 (12.9%)	1 (6.7%)	0	6 (18.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	2 (6.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	3 (9.7%)	1 (6.7%)	0	4 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Foreign body in eye	眼内異物	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	2 (12.5%)	2 (12.5%)	0	4 (12.9%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)	10 (31.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (12.5%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (6.3%)	0	0	1 (3.2%)	0	0	2 (6.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	2 (6.5%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	4 (12.5%)
Glutamate dehydrogenase increased	グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (3.2%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Blood pressure orthostatic increased	起立血圧上昇	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)

表 2.7.6.25-14 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 19.0 Primary SOC PT	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=16 (100%)	Placebo alone N=16 (100%)	Sacubitril・valsartan 49/51 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Vericiguat N=15 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Placebo N=15 (100%)	Total N=32 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.3%)	2 (6.5%)	3 (9.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (15.6%)
Back pain	背部痛	0	0	1 (3.2%)	2 (6.5%)	1 (6.7%)	0	3 (9.4%)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (6.3%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)	2 (13.3%)	0	11 (34.4%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (3.2%)	2 (6.5%)	0	0	3 (9.4%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (3.2%)	0	0	0	1 (3.1%)
Headache	頭痛	0	1 (6.3%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1 (6.7%)	0	7 (21.9%)
Migraine	片頭痛	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	2 (6.3%)
Eczema	湿疹	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. This is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.25-15 ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Ver. 19.0 Primary System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Vericiguat alone N=16 (100%)	Placebo alone N=16 (100%)	Sacubitril・valsartan 49/51 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID alone N=31 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Vericiguat N=15 (100%)	Sacubitril・valsartan 97/103 mg BID + Placebo N=15 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	1 (6.3%)	0	0	2 (13.3%)	4 (26.7%)	7 (21.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.3%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
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	2 (13.3%)	2 (6.3%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	0	2 (13.3%)	2 (6.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Glutamate dehydrogenase increased	グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (3.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (6.3%)	0	0	2 (13.3%)	0	3 (9.4%)
Headache	頭痛	0	1 (6.3%)	0	0	1 (6.7%)	0	2 (6.3%)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.1%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. This is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.1/6

臨床検査パラメータ（クレアチンキナーゼ、C-反応性蛋白及びリパーゼ）の基準範囲からの臨床的に意味のある逸脱がいずれの投与群でも認められたが、治験薬との関連はなかった。更に、第 2 期の第 26 日（ベルイシグアト投与前のサクビトリル・バルサルタンの単独投与）には、ベルイシグアト群の 1 例に最高で基準値上限（ULN）の 6 倍に達する肝トランスアミナーゼ上昇を伴う ULN の 50 倍を超える GLDH 増加を発現した。別の要因（職業上での溶剤との接触）が考えられたが、サクビトリル及びバルサルタンとの関連性は除外できなかった。全体として、臨床検査パラメータに対するベルイシグアト又はサクビトリル・バルサルタン（単独投与又は併用投与）と関連のある影響は認められなかった（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.4/8）。

すべての被験者でサクビトリル・バルサルタンの投与開始後に SBP 及び DBP の低下を認めた。ベルイシグアトの併用投与開始後に平均血圧が更に 3～5mmHg 低下したが、効果は小さいこと、血圧の経時的変動が大きいこと及びプラセボ群でも同様の血圧低下がみられたことから、この観察結果の解釈は不明確なままである（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.5/1～14.3.5/8）。

ECG では、HR のわずかな増加に関連したものを除いて、ベルイシグアト又はサクビトリル・バルサルタンの単独又は併用投与による心臓への影響の徴候は認められなかった（5.3.3.4.9 PH-39559/Table 14.3.5/19、14.3.5/20）。

2.7.6.25.3 結論

- ベルイシグアト 2.5mg の単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与とサクビトリル・バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用は、いずれも安全で忍容性は良好であった。
- サクビトリル・バルサルタンの定常状態下で、ベルイシグアト 2.5mg を単回及び反復経口投与したいずれの場合にも薬力学的相互作用は認められなかった。
- サクビトリル・バルサルタンの定常状態下でベルイシグアト 2.5mg を単回及び反復経口投与したときでは、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、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 2.5mg の単回及び反復経口投与と併用したときのいずれの場合にも、サクビトリル・バルサルタン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。

参考文献

1) Gu et al., Clin Pharmacol 2010:50:401-414

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

参照項目：5.3.3.4.10 PH-39917

2.7.6.26.1 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、ベルイシグアトの単回経口投与とリファンピシン 600mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときのベルイシグアトの薬物動態、安全性及び忍容性を、ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与したときと個体内比較で検討する単施設、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（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 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときの薬物動態に及ぼす影響の比較検討

副次目的

- ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときの安全性及び忍容性に及ぼす影響の比較検討

試験方法：

本試験は、単施設、非無作為化、非盲検、非対照、2 期（投与順序固定）試験であった。

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用したときの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を個体内比較で検討した。健康男性被験者 16 例を本試験に組入れた。

本試験は、スクリーニング、2 つの投与期〔投与方法 A（第 1 期）：第－1 日～第 4 日及び投与方法 B（第 2 期）：第－7 日～第 4 日〕並びに追跡調査で構成された。

すべての被験者は、同じ投与順序にて下記の投与を受けた。

- 投与方法 A（第 1 期）：第 0 日にベルイシグアト 10mg を食後に単回経口投与
- 投与方法 B（第 2 期）：第－6 日から第 2 日（合計 9 日間）にリファンピシン 600mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与し、第 0 日にはベルイシグアト 10mg の投与後 5 分以内にリファンピシン 600mg を投与

いずれの投与方法（投与方法 A、B）でも、ベルイシグアト及びリファンピシンは朝食を摂取後に 240mL の水と共に投与した。第 1 期のベルイシグアト投与と第 2 期のリファンピシン初回投与との間には 6±1 日の休薬期間を設けた。

第 1 期（投与方法 A）では、被験者はベルイシグアト投与 14 時間前から 96 時間後まで治験実施医療機関に入院した。

第 2 期（投与方法 B）では、ほとんどのリファンピシンの投与は外来／自宅で行った。被験者は、第－6 日（リファンピシン投与初日）及び第－3 日に来院し、治験実施医療機関でリファンピシンの投与を受けた（第－7 日から第－6 日は入院することも可能であった）。第－5、－4、－2 及び－1 日は、被験者は自宅にてリファンピシンを服用した。被験者は第 0 日のベルイシグアト及びリファンピシンの投与 14 時間前に治験実施医療機関に入院し、ベルイシグアト及びリファンピシンの投与 96 時

間後まで滞在した（第1日及び第2日では、治験実施医療機関でリファンピシンの投与を受けた）。

本試験期間の合計は、被験者あたり約7週間とした。本試験で評価可能な被験者が12例残った場合、被験者の補充を実施しないこととした。補充できる被験者は最大で16例とした。

試験スケジュールは5.3.3.4.10 PH-39917/Table 7-4を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は5.3.3.4.10 PH-39917/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠10mg

併用薬：

リファンピシン錠（市販薬：Eremfat、RIEMSER Pharma社）600mg

用法・用量

投与方法A：第0日にベルイシグアト10mgを食後に経口投与

投与方法B：第－6日から第2日にリファンピシン600mgを食後に1日1回経口投与し、第0日ではベルイシグアト10mgを食後に経口投与し、その投与後5分以内にリファンピシン600mgを経口投与

投与期間

ベルイシグアト：単回投与

リファンピシン：9日間

選択・除外基準：

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

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.10 PH-39917/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

ベルイシグアト：AUC、C_{max}

副次パラメータ

ベルイシグアト：AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC(0-96)、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、CL/F、$V_z/F$、$t_{1/2}$、$t_{max}$、$\%A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$、$CL_R$

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

その他のパラメータ

ベルイシグアト：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$

M-1：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$、$A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（心拍数、血圧）及び12誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数

16例

設定根拠

本試験は正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出を行わなかった。本試験では、16例の被験者に治験薬を投与する計画とし、評価可能な被験者が12例以上であれば、被験者の補充を実施しないこととした。この被験者数は、ベルイシグアトのAUC及びC_{max}の比（ベルイシグアトとリファンピシン

の併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の推定値を得るのに十分と考えられた。
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）：第 1 期の第 0 日に評価可能なベルイシグアトの薬物動態データを有し、第 2 期の第 0 日にリファンピシン曝露及び評価可能なベルイシグアトの薬物動態データを有するすべての被験者 薬物動態の解析 C_{max} 及び AUC の対数変換値を用いて、投与方法（ベルイシグアトの単独投与又はベルイシグアトとリファンピシンの併用投与）及び被験者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 における個体内標準偏差（SD）を用いて逆対数変換することで C_{max} 及び AUC の比〔ベルイシグアトとリファンピシンの併用投与（第 2 期の第 0 日）／ベルイシグアトの単独投与（第 1 期の第 0 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）、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.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。

2.7.6.26.2 成績

2.7.6.26.2.1 試験対象集団

2.7.6.26.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 34 例を試験に組入れた。なお、1 例は最初のスクリーニング検査中に同意撤回した。その後、同一被験者を再スクリーニングしたことから、2 つの異なる被験者番号が割り振られ、2 例として数えた（5.3.3.4.10 PH-39917/Listing 16.2.4/5）。16 例に治験薬を割付け、16 例全例が少なくとも 1 回治験薬投与を受けた（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.1/3）。このうちの 15／16 例（93.8%）は試験を完了し、1／16 例（6.3%）は同意撤回のため試験を中止した。16 例全例が追跡調査を完了した（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.1/8）。

2.7.6.26.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 16 例全例を SAF とした。このうち 15 例を PKS とした（5.3.3.4.12 PH-39917/Table 14.1/2）。同意撤回のため試験を中止した 1 例は 2 つの投与方法を比較するための評価可能なデータを有していなかったため、PKS から除外した（5.3.3.4.10 PH-39917/Listing 16.1.9.2）。

2.7.6.26.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.26-1 に示す。

表 2.7.6.26-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter	Treatment sequence A-B (N=16)
Male sex	16 (100.0%)
White race	16 (100.0%)
Age (years)	
Arithmetic Mean ± SD	35.4 ± 4.4
Range	28 – 45
Weight (kg)	
Arithmetic Mean ± SD	77.85 ± 9.23
Range	63.8 – 97.4
Height (cm)	
Arithmetic Mean ± SD	180.19 ± 5.56
Range	171.0 – 191.0
BMI (kg/m^2)	
Arithmetic Mean ± SD	23.95 ± 2.29
Range	19.5 – 28.5

A: Vericiguat, B: Rifampicin + Vericiguat
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.1/12

2.7.6.26.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.26.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト

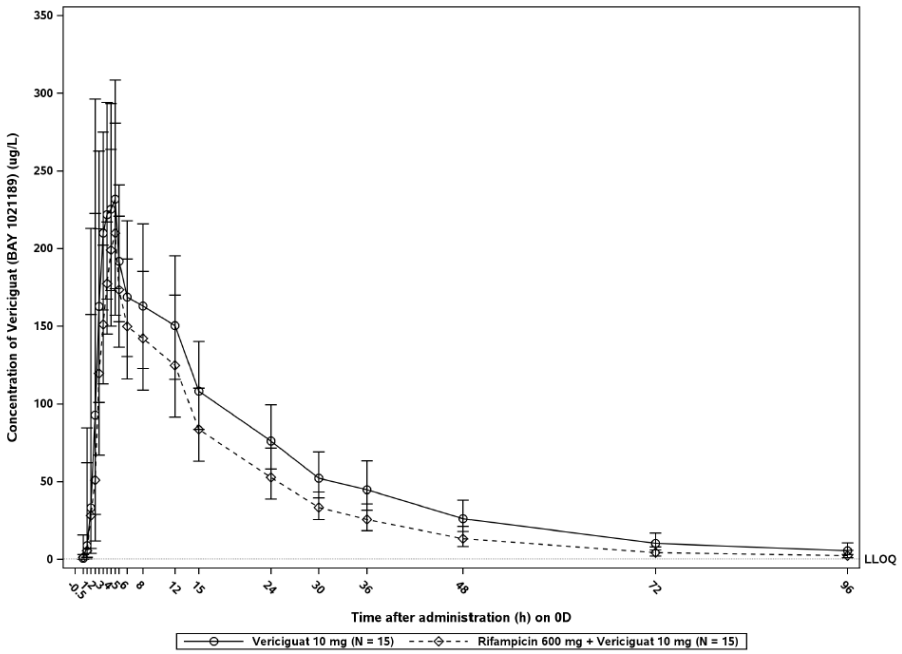
ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.26-1 に示す。

リファンピシンと併用投与（投与方法 B）したときの血漿中ベルイシグアト濃度（幾何平均値）は、ベルイシグアトを単独投与（投与方法 A）したときと比較して低く推移した。血漿中ベルイシグアト濃度のピークはいずれの投与方法でも投与約 4 時間後に観察された。

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときの血漿中 M-1 濃度推移を図 2.7.6.26-2 に示す。

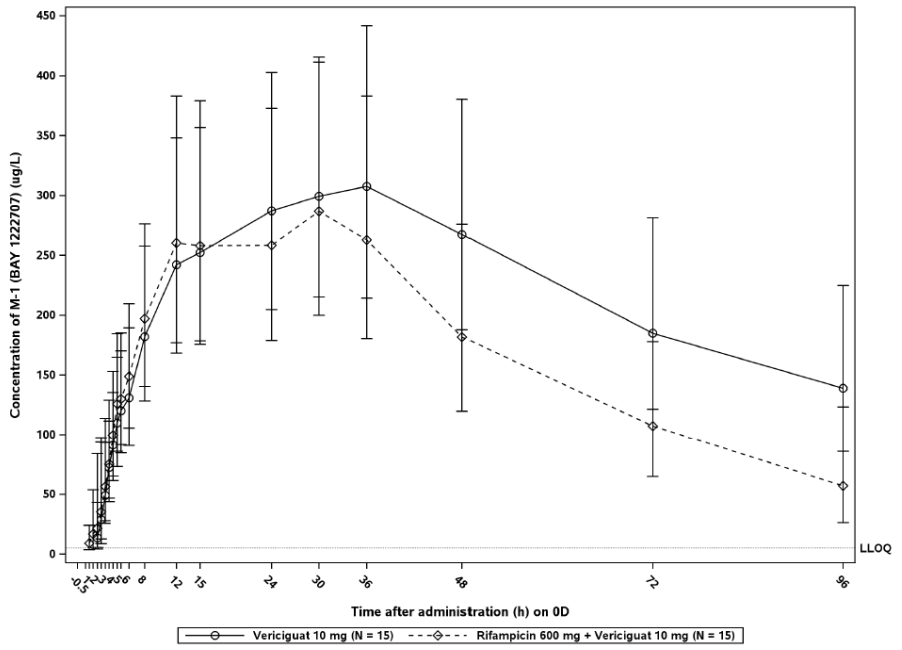
血漿中 M-1 濃度推移は、ピーク濃度を含めベルイシグアト投与 36 時間後まではいずれの投与方法でも同程度であった。ベルイシグアトの投与 36 時間後以降の血漿中 M-1 濃度は、ベルイシグアトを単独投与（投与方法 A）したときと比較して、リファンピシンと併用投与（投与方法 B）したときではより速やかな低下がみられた。

リファンピシンの血漿中トラフ濃度を、投与方法 B のみで投与－72、－0.5、24、48 及び 72 時間（ベルイシグアト投与からの相対的時間）に測定した。第－3 日（ベルイシグアトの投与－72 時間）では、すべての被験者が服薬コンプライアンスを表す測定可能なトラフ濃度を示し、第 0 日（ベルイシグアト投与－0.5 時間）の 3 例のトラフ濃度は定量下限（LLOQ）未満であった。ベルイシグアト投与 48 時間後及び 72 時間後の血漿中リファンピシン濃度は、1/3 を超える被験者で LLOQ 未満であった（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/3）。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.200µg/L
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Figure 14.4/1

図 2.7.6.26-1 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg 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）



LLOQ=5.00µg/L
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Figure 14.4/2

図 2.7.6.26-2 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

2.7.6.26.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と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 2.7.6.26-2 に示す。

ベルイシグアトを単独投与したときの AUC（幾何平均値：4,930μg･h/L）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの AUC（幾何平均値：3,520μg･h/L）は明らかに低値であった。しかし、ベルイシグアトを単独投与したときの C_{max}（幾何平均値：245μg/L）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの C_{max}（幾何平均値：224μg/L）は、わずかに低いだけであった。ベルイシグアトを単独投与したときの t_{max}（中央値：3.98 時間）は、リファンピシンと併用投与したときの t_{max}（中央値：4.48 時間）と同程度であった。ベルイシグアトを単独投与したときの CL/F（幾何平均値：2.03L/h）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの CL/F（幾何平均値：2.84L/h）は高かった。ベルイシグアトを単独投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値：18.9 時間）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値：16.0 時間）は短かった。

表 2.7.6.26-2 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と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〔幾何平均値／幾何変動係数（CV%）（範囲）〕（PKS、N＝15）

Parameter (Unit)	Vericiguat 10 mg	Rifampicin 600 mg+Vericiguat 10 mg
AUC (μg·h/L)	4930/26.7 (2390-7490)	3520/23.1 (2520-5330)
AUC(0-96) (μg·h/L)	4770/25.7 (2370-7220)	3460/22.1 (2480-5180)
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (μg·h/L)	4760/25.7 (2370-7220)	3460/22.1 (2480-5180)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ (kg·h/L)	37.3/29.0 (16.2-54.1)	27.1/23.6 (18.1-41.2)
AUC_{norm} (kg·h/L)	38.6/30.7 (16.3-56.2)	27.5/24.8 (18.2-43.8)
CL/F (L/h)	2.03/26.7 (1.34-4.18)	2.84/23.1 (1.88-3.96)
C_{max} (μg/L)	245/27.8 (127-372)	224/25.2 (143-445)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	1.92/28.3 (0.870-2.59)	1.75/22.5 (1.14-2.84)
V_Z/F (L)	55.2/23.8 (41.4-91.5)	65.5/21.5 (46.6-98.8)
$t_{1/2}$ (h)	18.9/21.1 (14.3-34.6)	16.0/25.4 (10.9-23.7)
t_{max}[a] (h)	3.98 (2.00-5.00)	4.48 (0.933-4.52)

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/9

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシンと 600mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-3 に示す。

表 2.7.6.26-3 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときのベルイシグアトの尿中薬物動態パラメータ〔算術平均値／SD（範囲）〕（PKS）

Parameter (Unit)	N	Vericiguat 10 mg	N	Rifampicin 600 mg+ Vericiguat 10 mg
$\%A_{E,ur}$ (%)	14	6.73/1.65 (2.93-9.41)	13	5.16/1.17 (3.41-7.81)
$A_{E,ur}$ (mg)	14	0.673/0.165 (0.293-0.941)	13	0.516/0.117 (0.341-0.781)
CL_R[a] (L/h)	14	0.139/17.5 (0.0973-0.201)	13	0.142/15.2 (0.113-0.185)

a: Geometric mean/CV% (range)

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/12, 14.4/14

尿採取間隔のうち1回の尿量が不足であったため、投与方法Aの1例、投与方法Bの2例を尿中薬物動態パラメータの算出より除外した。ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、リファンピシンと併用投与したときの血漿中ベルイシグアト濃度が低かったことから、リファンピシンと併用投与したときの$\%A_{E,ur}$及び$A_{E,ur}$（いずれも算術平均値）も低かった。しかし、ベルイシグアトを単独投与したときのCL_R（幾何平均値：0.139L/h）は、リファンピシンと併用投与したときのCL_R（幾何平均値：0.142L/h）と同程度であった。

M-1

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときのM-1の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-4 に示す。

ベルイシグアトを単独投与したときの AUC（幾何平均値：28,300μg･h/L）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの AUC（幾何平均値：18,000μg･h/L）は明らかに低値であった。しかし、ベルイシグアトを単独投与したときのC_{max}（幾何平均値：326μg/L）と比較して、リファンピシンと併用投与したときのC_{max}（幾何平均値：298μg/L）は、わずかに低いだけであった。ベルイシグアトを単独投与したときのt_{max}（中央値：35.9 時間）は、リファンピシンと併用投与したときのt_{max}（中央値：30.0 時間）と同程度であった。ベルイシグアトを単独投与したときの CL/F（幾何平均値：0.499L/h）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの CL/F（幾何平均値：0.783L/h）は高かった。また、ベルイシグアトを単独投与したときの$t_{1/2}$（幾何平均値：43.5 時間）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの$t_{1/2}$（幾何平均値：28.0時間）は短かった。

分子量補正した AUC に基づいて算出した、ベルイシグアトを単独投与したときの代謝比（幾何平均値：4.31）と比較して、リファンピシンと併用投与したときの代謝比（幾何平均値：3.74）はわずかに低かった。

表 2.7.6.26-4 ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときのM-1の血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter (Unit)	N	Vericiguat 10 mg	N	Rifampicin 600 mg+ Vericiguat 10 mg
AUC (μg·h/L)	11	28300/37.5 (16600-49800)	14	18000/41.6 (9900-35500)
AUC(0-t_{last}) (μg·h/L)	15	21000/35.3 (11300-34400)	15	16100/39.7 (8190-30200)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$ (kg·h/L)	15	116/34.6 (64.8-180)	15	89.4/39.1 (46.5-170)
AUC$_{norm}$ (kg·h/L)	11	153/41.6 (80.3-315)	14	100/43.4 (56.2-208)
CL/F (L/h)	11	0.499/37.5 (0.284-0.850)	14	0.783/41.6 (0.398-1.43)
C_{max} (μg/L)	15	326/32.0 (159-476)	15	298/35.8 (140-470)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	15	1.81/29.8 (1.07-2.56)	15	1.65/33.9 (0.797-2.82)
$t_{1/2}$ (h)	11	43.5/24.0 (33.8-69.7)	14	28.0/33.3 (17.1-60.2)
t_{max}[a] (h)	15	35.9 (14.9-47.9)	15	30.0 (11.9-36.0)
metabolic ratio (metabolite/parent AUC ratio)	11	4.31/29.1 (3.00-7.97)	14	3.74/34.5 (2.24-7.57)

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/10, 14.4/11

ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与及びリファンピシン 600mg の反復経口投与と併用したときのM-1の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-5 に示す。

尿採取間隔のうち1回の尿量が不足であったため、投与方法Aの1例、投与方法Bの2例を尿中薬物動態パラメータの算出より除外した。ベルイシグアトを単独投与したときの血漿中M-1濃度と比較して、リファンピシンと併用投与したときの血漿中M-1濃度が低かったことから、リファンピシンと併用投与したときの$\%A_{E,ur}$及び$A_{E,ur}$（いずれも算術平均値）も低かった。しかし、いずれの投与方法でもCL_R（幾何平均値：0.189L/h）は同じであった。

表 2.7.6.26-5 ベルイシグアト10mgを単独で単回経口投与及びリファンピシン600mgの反復経口投与と併用したときのM-1の尿中薬物動態パラメータ〔算術平均値／SD（範囲）〕（PKS）

Parameter (Unit)	N	Vericiguat 10 mg	N	Rifampicin 600 mg+ Vericiguat 10 mg
$\%A_{E,ur}$ (%)	14	27.7/5.83 (13.2-37.2)	13	23.4/5.68 (15.5-34.5)
$A_{E,ur}$ (mg)	14	3.91/0.823 (1.87-5.26)	13	3.31/0.802 (2.18-4.87)
CL_R[a] (L/h)	14	0.189/31.9 (0.123-0.347)	13	0.189/30.5 (0.134-0.333)

a: Geometric mean/CV% (range)

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/13, 14.4/15

2.7.6.26.2.2.3 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（ベルイシグアトとリファンピシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、両側90%CI及び95%予測区間を表 2.7.6.26-6に示す。

ANOVAの結果より、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、リファンピシンと併用投与したときでは、ベルイシグアトのAUC（幾何平均値）は約29%及びC_{max}（幾何平均値）は約9%減少した。AUCの比の両側90%CIは完全に1を下回った。C_{max}の比の両側90%CIは1を含んでいた。

表 2.7.6.26-6 ベルイシグアトのAUC及びC_{max}の比（ベルイシグアトとリファンピシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）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
AUC (μg·h/L)	15	17.6	0.7134	[0.6376; 0.7982]	[0.4128; 1.2330]
C_{max} (μg/L)	15	21.7	0.9142	[0.7963; 1.0496]	[0.4665; 1.7916]

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/16, 14.4/18

M-1

M-1のAUC及びC_{max}の比（ベルイシグアトとリファンピシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）の点推定値、両側90%CI及び95%予測区間を表 2.7.6.26-7に示す。

ANOVAの結果より、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、リファンピシンと併用投与したときでは、M-1のAUC（幾何平均値）は約39%及びC_{max}（幾何平均値）は約9%減少した。AUCの比の両側90%CIは完全に1を下回った。C_{max}の比の両側90%CIは1を含んでいた。

表 2.7.6.26-7 M-1 の AUC 及び C_{max} の比（ベルイシグアトとリファンピシンの併用投与／ベルイシグアトの単独投与）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
AUC (μg·h/L)	15	19.4	0.6127	[0.5283; 0.7107]	[0.3258; 1.1523]
C_{max} (μg/L)	15	15.8	0.9131	[0.8256; 1.0099]	[0.5591; 1.4914]

Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.4/17, 14.4/19

2.7.6.26.2.3 安全性の結果

TEAE 及びベルイシグアト又はリファンピシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.26-8、表 2.7.6.26-9 及び表 2.7.6.26-10 に示す。

表 2.7.6.26-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Vericiguat 10 mg N=16 (100%)	Rifampicin 600mg N=15 (100%)	Rifampicin 600 mg +Vericiguat 10 mg N=15 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (31.3%)	15 (100.0%)	6 (40.0%)	16 (100.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (20.0%)	0	3 (18.8%)
Diarrhoea	下痢	0	3 (20.0%)	0	3 (18.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (12.5%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	1 (6.7%)	1 (6.3%)
Fatigue	疲労	0	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)
Investigations	臨床検査	2 (12.5%)	0	1 (6.7%)	3 (18.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (12.5%)	0	0	2 (12.5%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	1 (6.7%)	1 (6.3%)
Nervous system	神経系障害	3 (18.8%)	0	4 (26.7%)	5 (31.3%)
Headache	頭痛	3 (18.8%)	0	4 (26.7%)	5 (31.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	15 (100.0%)	0	15 (93.8%)
Chromaturia	着色尿	0	15 (100.0%)	0	15 (93.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)
Dysphonia	発声障害	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/4

16／16 例（100.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。その内訳はベルイシグアトを単独投与したときでは 5／16 例（31.3%）、リファンピシンを単独で反復投与したときでは 15／15 例（100.0%）、ベルイシグアトとリファンピシンを併用投与したときでは 6／15 例（40.0%）であった。試験手技と関連のある TEAE は 2／16 例（12.5%）に発現した。すべての TEAE の重症度は軽度であり、試験終了までに消失した（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/2）。

ベルイシグアトを単独投与したときでの最も発現割合の高かった TEAE は頭痛〔3／16 例（18.8%）〕であり、次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔2／16 例（12.5%）〕、発声障害〔1／16 例（6.3%）〕であった。

リファンピシンを単独投与したときでは、リファンピシンの副作用として高い発現割合で報告されている着色尿が 15／15 例（100.0%）、下痢が 3／15 例（20.0%）及び疲労が 1／15 例（6.7%）に発現した。

ベルイシグアトとリファンピシンを併用投与したときでは、頭痛 4／15 例（26.7%）、適用部位紅斑及びリパーゼ増加が各 1／15 例（6.7%）に発現した。

ベルイシグアトと関連のある TEAE は 4／16 例（25.0%）に発現した。その内訳はベルイシグアトを単独投与したときでは 3／16 例（18.8%）、リファンピシンと併用投与したときでは 3／15 例（20.0%）であり、ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現割合は、ベルイシグアトを単独投与したとき及びリファンピシンと併用投与したときで同程度であった。ベルイシグアトと関連のある TEAE は頭痛〔4／16 例（25.0%）〕のみであった。

表 2.7.6.26-9 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 SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Vericiguat 10 mg N=16 (100%)	Rifampicin 600 mg +Vericiguat 10 mg N=15 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (18.8%)	3 (20.0%)	4 (25.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (18.8%)	3 (20.0%)	4 (25.0%)
Headache	頭痛	3 (18.8%)	3 (20.0%)	4 (25.0%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.26-10 リファンピシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Rifampicin 600mg N=15 (100%)	Rifampicin 600 mg + Vericiguat 10 mg N=15 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		15 (100.0%)	2 (13.3%)	15 (93.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (20.0%)	0	3 (18.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (20.0%)	0	3 (18.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)
Fatigue	疲労	1 (6.7%)	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (13.3%)	2 (12.5%)
Headache	頭痛	0	2 (13.3%)	2 (12.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	15 (100.0%)	0	15 (93.8%)
Chromaturia	着色尿	15 (100.0%)	0	15 (93.8%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/7

リファンピシンと関連のある TEAE は、リファンピシンを投与したすべての被験者 15／15 例（100.0%）に発現した。リファンピシンを単独投与したときでは 15／15 例（100.0%）及びベ

ルイシグアトとリファンピシンを併用投与したときでは 2／15 例（13.3%）であった。最も発現割合の高かったリファンピシンと関連のある TEAE は、リファンピシンを単独投与したときの着色尿 15／15 例（100.0%）であった。更に、リファンピシンを単独投与したときでは下痢 3／15 例（20.0%）及び疲労 1／15 例（6.7%）が発現した。ベルイシグアトとリファンピシンを併用投与したときではリファンピシンと関連のある TEAE は頭痛が 2／15 例（13.3%）であった。

死亡又は重篤な有害事象はみられなかった（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

TEAE として報告された臨床検査値の異常は 3 例に発現した。ベルイシグアトを単独投与したときの 2 例に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現したが、2 例とも運動をしたとの報告があり、治験薬との関連性は否定された。リファンピシンと併用投与したときの 1 例にリパーゼ増加が発現した（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/3）。最大値は基準値上限（ULN）の 1.940 倍であり、次回検査時には ULN の 1.5 倍未満に低下した（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.4/7）。これらの TEAE は治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された（5.3.3.4.10 PH-39917/Table 14.3.1/2）。また、4 例の被験者で、治験薬投与開始後に新たに ULN の 1.5 倍を超えた臨床検査値がみられたが、TEAE として報告されなかった。好塩基球及び白血球（%）の増加並びに LDL コレステロールの上昇が 1 例、LDL コレステロールの上昇が 1 例、C-反応性蛋白の上昇〔最大 ULN の 1.674 倍〕が 1 例及びグルタミン酸脱水素酵素の上昇〔最大 ULN の 1.700 倍〕が 1 例に発現した。好塩基球及び白血球（%）を除き、追跡調査終了までにすべての値は、ULN の 1.5 倍未満に低下した。血液学、凝固、血液生化学及びホルモンの平均値の評価では、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は示されなかった。

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）では、いずれの投与方法でもベルイシグアトの投与 2～6 時間後に心拍数の増加（4.0～13.3bpm の範囲）がみられ、最大低下時の収縮期血圧（平均）が－3.1mmHg、拡張期血圧（平均）は－5.3mmHg 及び平均動脈圧（平均）は－4.0mmHg とわずかに変化を示した（5.3.3.4.10 PH-39917/Tables 14.3.5/1～4）。これらの変化がみられた時間はベルイシグアトの t_{max} と一致しており、変化の大きさは他の試験でみられた血行動態の変化と一致していた。ECG のパラメータ及び形態学的評価では、試験期間を通して臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.26.3 結論

- ベルイシグアト 10mg を単独で単回経口投与したときと比較して、リファンピシン 600mg の 1 日 1 回反復投与と併用したときには、ベルイシグアトの AUC が約 29%減少し、C_{max} が約 9%低下した。

- ベルイシグアト 10mg の単独投与及びリファンピシン 600mg の 1 日 1 回反復投与の併用は安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.27 【国外試験】安定冠動脈疾患患者を対象とした一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験：試験 18582（報告書番号 PH-40368）

参照項目：5.3.4.2.2 PH-40368

2.7.6.27.1 試験計画の概要

試験の標題：

心不全の有無にかかわらず 30～80 歳の安定冠動脈疾患（CAD）患者を対象として、徐放性製剤である一硝酸イソソルビド 60mg（一硝酸イソソルビド開始用量：30mg）とベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 14±3 日間反復経口投与を併用したときの安全性、忍容性及び血圧を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較による薬力学的相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 6 施設（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅰb 相
最初の被験者の組入れ日：2017 年 8 月 17 日 最後の被験者の完了日： 2018 年 2 月 7 日	

目的：

主要目的

- 一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg の 1 日 1 回反復経口投与後に一硝酸イソソルビドの定常状態下でベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの薬力学の検討

副次目的

- 一硝酸イソソルビドとベルイシグアトを併用投与したときの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、30～80 歳の CAD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。ベルイシグアト群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で被験者を無作為に割付けた。

被験者に一硝酸イソソルビド 30mg を 1 日 1 回 7 日間（第－14 日～第－8 日）反復経口投与した後、一硝酸イソソルビドを 60mg に漸増し、更に 1 日 1 回 7 日間（第－7 日～第－1 日）反復経口投与した（導入期）。第－1 日までに漸増した 60mg の忍容性が低い場合、残りの全投与期は一硝酸イソソルビドを 30mg に減量して被験者に投与した。

その後、ベルイシグアト又はプラセボと一硝酸イソソルビド 60mg を併用して 1 日 1 回 14 日間×3 期（ベルイシグアト 2.5mg：第 0 日～第 13 日、5mg：第 14 日～第 27 日、10mg：第 28 日～第 41 日）反復経口投与した。なお、各期の投与期間は導入期では漸増前後それぞれ±2 日間、併用投与では各期±3 日間変更可能とした。

治験薬投与前後、座位血圧（BP）及び心拍数（HR）を合計 6 時間（一硝酸イソソルビド投与 5 時間後及びベルイシグアト又はプラセボ投与 4 時間後までの血行動態プロファイル）測定した。更に、起立時の忍容性を検討するため、規定時間に 2 分間起立した後 BP 及び HR を測定した。BP 及び HR 測定は、一硝酸イソソルビドの初回投与日（第－14 日）、一硝酸イソソルビド漸増後の初回投与日（第－7 日）並びにベルイシグアトの各投与量ステップの初回投与日（第 0 日、第 14 日及び第 28 日）及び最終投与日（第 13 日、第 27 日及び第 41 日）に実施した。

本試験は、2 回のスクリーニング、2 回の一硝酸イソソルビド導入（被験者は、一硝酸イソソルビドの投与後 8 時間以上治験実施医療機関に滞在した）、4 回の入院、3 回の外来、3 回の来院（各外来期間の真ん中付近）及び追跡調査から構成された。初回の入院は約 32 時間（第 1 日の治験薬投与 6 時間後まで）であった。すなわち、この入院では、最初の投与量ステップの初回及び 2 回目（それぞれ第 0 日及び第 1 日）の治験薬投与を医学的管理下で行った。その後の 2 回の入院はそれぞれ約 56 時間（第 15 日及び第 29 日それぞれの治験薬投与 6 時間後まで）及び 4 回目の入院は 32 時間（第 41 日の治験薬投与 30 時間後まで）であった。これらの入院時に血行動態プロファイルを測定し、ベルイ

シグアトの投与量を漸増した（ベルイシグアトの投与量漸増後に各被験者を約 29 時間観察した）。

試験スケジュールは 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 7-5～14 を参照。
薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.4.2.2 PH-40368/Section 9.3.1.1 を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠 2.5、5 及び 10mg

対照薬：

プラセボフィルムコーティング錠

併用薬：

一硝酸イソソルビド徐放錠 30 及び 60mg（市販名：IMDUR、アストラゼネカ社）

用法・用量

- 第－14 日～第－8 日±2 日（5 日間以上）：一硝酸イソソルビド徐放錠 30mg（30mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回経口投与
- 第－7 日±2 日～第－1 日（5 日間以上）：一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回経口投与（忍容性が低い場合は、残りの全投与期は 30mg まで減量して投与）
- 第 0 日～第 13 日±3 日（11～17 日間）：一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を朝食前に 1 日 1 回経口投与し、ベルイシグアト 2.5mg（2.5mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与
- 第 14 日±3 日～第 27 日±3 日（11～17 日間）：一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を朝食前に 1 日 1 回経口投与し、ベルイシグアト 5mg（5mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与
- 第 28 日±3 日～第 41 日±3 日（11～17 日間）：一硝酸イソソルビド徐放錠 60mg（60mg 錠を 1 錠）を朝食前に 1 日 1 回経口投与し、ベルイシグアト 10mg（10mg 錠を 1 錠）又はプラセボ 1 錠を朝食後に 1 日 1 回経口投与

投与期間

ベルイシグアト及びプラセボ：42 日間（範囲：33～51 日間）

一硝酸イソソルビド：56 日間（範囲：43～69 日間）

選択・除外基準

主な選択基準

- 以下に定義した安定 CAD 患者
  - 直近の 36 ヵ月以内に冠動脈造影で 3 つの主要冠動脈のいずれかで 50%以上の冠動脈狭窄がみられたもの
  - 又は心筋梗塞の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前の少なくとも 3 ヵ月間臨床的に安定しているもの
- 初回のスクリーニング検査時の年齢が 30～80 歳のもの
- 体格指数（BMI）が 18.0～36.0kg/m^2 のもの

主な除外基準

- スクリーニング検査で左室駆出率が 30%未満のもの
- 初回のスクリーニング検査前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に狭心症悪化の症状を伴う進行性狭心症の病歴を有するもの若しくは経皮的冠動脈インターベンションによる血行再建又は冠動脈バイパス術を受けたもの
- 3 つの主要冠血管に現存する重大な冠動脈狭窄が 90%以上で、バイパス術を受けていないもの
- 中等度又は高度の大動脈狭窄若しくはその他の重要な狭窄を伴う重大な心臓弁膜症、その他の中等度又は高度の弁膜不全、肥大型閉塞性心筋症を有するもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作又は脳卒中の病歴を有するもの、若しくは初回のスクリーニング検査の 3 ヵ月より前に重大な神経障害が残存す

る脳卒中の病歴を有するもの
- スクリーニング時の病歴、評価可能な臨床データ［例：過去の血管造影又は過去に実施した画像処理技術を用いた運動負荷試験〔例：ドブタミン負荷心エコー、心血管磁気共鳴画像法、シンチグラフィ又は運動負荷心電図（ECG）を用いたアデノシン又はドブタミン運動負荷試験〕］に基づき治験責任（分担）医師により判断された臨床的に重要な虚血を有するもの
- スクリーニング時に臨床的に意味のある心虚血を有するもの
- 心房細動、ペースメーカー、除細動器並びに第二度及び第三度房室ブロックを有するもの
- 重度の脳血管機能不全を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 12 ヵ月以内に持続性心室性頻脈又は心室細動の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内に失神の病歴を有するもの
- 活動性心内膜炎又は心筋炎を有するもの
- 肝性脳症を伴うなどの重度の肝不全を有するもの
- 重度の貧血を有するもの
- 重度の血液量減少症を有するもの
- インスリン依存性糖尿病を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内にニトログリセリンスプレー剤、硝酸薬又は一酸化窒素を放出する作用を有する薬剤の使用、若しくは硝酸薬（すべての投与経路、頓用を含む）を併用又は使用する予定のもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内にリオシグアトを使用したもの
- 初回のスクリーニング来院前 14 日以内にホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を使用したもの
- 治験薬（有効成分又は製剤の賦形剤）に対する既知の過敏症を有するもの
- 治験薬初回投与前 1 週間以内に発熱性疾患を呈したもの
- 初回のスクリーニング来院時に収縮期 BP（SBP）が 110mmHg 未満又は 160mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に拡張期 BP（DBP）が 50mmHg 未満又は 100mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に HR が 50bpm 未満又は 100bpm を超えるもの（ECG にて測定）
- 初回のスクリーニング来院時に推算糸球体ろ過量が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの
- スクリーニング来院時にクレアチンキナーゼ（CK）異常〔CK が基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える〕又はトロポニン増加（ULN の 1.5 倍を超える）がみられるもの
- ALT が ULN の 3 倍を超える又はビリルビンが ULN の 2 倍を超えるもの
- スクリーニング時に臨床的に意味のある白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症又は貧血、若しくは既知の出血性素因を有するもの
- 初回のスクリーニング来院時に甲状腺刺激ホルモンが基準範囲の 1.1 倍を超えるもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.4.2.2 PH-40368/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬力学の評価項目：

座位 BP 及び HR

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG

被験者数：

目標被験者数

36 例

設定根拠

被験者数 24 例（ベルイシグアト群 16 例、プラセボ群 8 例）は、プラセボ投与後に一硝酸イソソルビドにより SBP が 5mmHg 低下すると仮定し、一硝酸イソソルビドによる SBP 低下の 10mmHg の差について 91%の検出力を有すると算出された。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した先行する試験 15357 で投与後 4 時間以内に測定されたすべて（シェロングテストを含む）の SBP の結果から、

SBP の標準偏差は 6.65mmHg と仮定した。この被験者数の推定は、ベルイシグアト群が多くなるように被験者を 1：2 の割合とした不均衡な割付けで有意水準を 0.05 とした一元配置共分散分析（ANCOVA）に適用可能であった。

したがって、試験を完了した評価可能な被験者を少なくとも 24 例（ベルイシグアト群 16 例、プラセボ群 8 例）確保するため、合計 36 例（ベルイシグアト群 24 例、プラセボ群 12 例）を本試験に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、評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

本試験では母集団薬物動態解析法を用いることとし、評価方法は別途報告書に示す。

薬力学の解析

一硝酸イソソルビドを投与したときの血行動態プロファイルにおける座位 SBP、DBP 及び HR の変化量について、投与（「ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与」又は「プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与」）、時間及び投与×時間を効果とし、ベースライン時の SBP、DB 及び HR を共変量とした ANCOVA を実施した。本解析は各プロファイル評価日（第 0 日、第 13 日、第 14 日、第 27 日、第 28 日及び第 41 日）で実施した。これらの解析に基づき、SBP、DB 及び HR の差（ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与－プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与）の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕、両側 90％信頼区間（CI）及び 95％予測区間を算出した。

ベルイシグアト群に対し、第 13 日及び第 27 日に一硝酸イソソルビドを投与したときの血行動態プロファイルにおける座位 SBP、DBP 及び HR の変化量について、投与（「ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与」又は「ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与」）、時間及び投与×時間を効果並びにベースライン時の SBP、DBP 及び HR を共変量とした ANCOVA を実施した。この解析に基づき、SBP、DBP 及び HR の差〔ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 27 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90％CI を算出した。

更に、ベルイシグアト群に対し、第 13 日及び第 41 日に一硝酸イソソルビドを投与したときの血行動態プロファイルにおける座位 SBP、DBP 及び HR の変化量について、投与（「ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与」又は「ベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与」）、時間及び投与×時間を効果並びにベースライン時の SBP、DBP 又は HR を共変量とした ANCOVA を実施した。この解析に基づき、SBP、DBP 及び HR の差〔ベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 41 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90％CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.1 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。

2.7.6.27.2 成績

2.7.6.27.2.1 試験対象集団

2.7.6.27.2.1.1 被験者の内訳

CAD 患者 59 例を試験に組入れた。スクリーニング検査を受けた 59 例のうち、41 例をベルイシグアトと一硝酸イソソルビド（以下、ベルイシグアト群、28 例）又はプラセボと一硝酸イソソルビド（以下、プラセボ群、13 例）のいずれかに無作為に割付けた（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/4）。

41 例全例に一硝酸イソソルビドの投与を開始し、35 例が試験を完了した（ベルイシグアト群 23 例、プラセボ群 12 例）。3 例が第－14 日から第－1 日の導入期に試験を中止した。このうち 1 例（プラセボ群）は有害事象、他の 2 例（ベルイシグアト群）は同意撤回が主な中止理由であった。ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg 又はプラセボの反復投与と一硝酸イソソルビドの反復投与を併用したときには、更に 3 例が試験を中止した。このうち 1 例は有害事象、1 例は治験薬の服薬不遵守、もう 1 例は治験依頼者の決定が主な中止理由であった。3 例全例がベルイシグアト群であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/6～10、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.27.2.1.2 病歴

すべての被験者は 1 つ以上の病歴があり、41 例全例が選択基準で定義された心疾患を有していた。

その他よくみられた病歴は、PT では高血圧が 32 例（78.0%）、高脂血症が 23 例（56.1%）、高コレステロール血症が 11 例（26.8%）、糖尿病が 10 例（24.4%）、高尿酸血症が 6 例（14.6%）であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/15）。

2.7.6.27.2.1.3 前治療薬及び併用薬

すべての被験者が併用薬を服用していた。CAD の薬物治療で推奨されているとおり、ほとんどすべての被験者〔40／41 例（97.6%）〕が抗血栓薬を服用していた。38／41 例（92.7%）がアスピリン、38／41 例（92.7%）がヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬を服用しており、主にアトルバスタチン又はシンバスタチン〔17／41 例（41.5%）〕を服用していた。

最も多く服用された降圧薬はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬〔39／41 例（95.1%）〕、次いで選択的 β 遮断薬〔35／41 例（85.4%）〕であった。ACE 阻害薬は ramipril〔29／41 例（70.7%）〕、選択的β遮断薬はメトプロロール〔16／41 例（39.0%）〕及びビソプロロール〔14／41 例（34.1%）〕が特に服用されていた（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/18、14.1/20）。

2.7.6.27.2.1.4 解析対象集団

41 例全例を SAF 及び PDS とした。少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度データを有するベルイシグアト群 28 例全例を PKS とした（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/3）。

2.7.6.27.2.1.5 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.27-1 に示す。

表 2.7.6.27-1 人口統計学的特性（SAF）

	Vericiguat + Isosorbide mononitrate N=28 (100%)	Placebo + Isosorbide mononitrate N=13 (100%)	Total N=41 (100%)
Sex			
Male	23 (82.1%)	13 (100.0%)	36 (87.8%)
Female	5 (17.9%)	0	5 (12.2%)
Race			
WHITE	28 (100.0%)	13 (100.0%)	41 (100.0%)
Age (Years)			
Mean ± SD	64.8 ± 7.1	64.2 ± 6.7	64.6 ± 6.9
(Range)	(50 – 79)	(49 – 74)	(49 – 79)
Screening Weight (kg)			
Mean ± SD	87.4 ± 14.3	82.6 ± 15.2	85.9 ± 14.6
(Range)	(64 - 120)	(55 - 115)	(55 - 120)
Screening Height (cm)			
Mean ± SD	174.8 ± 7.5	173.5 ± 3.2	174.4 ± 6.4
(Range)	(160 - 193)	(169 - 179)	(160 - 193)
Screening BMI (kg/m²)			
Mean ± SD	28.5 ± 3.7	27.4 ± 4.4	28.2 ± 3.9
(Range)	(21.6 - 35.6)	(18.6 - 35.9)	(18.6 - 35.9)
Smoking History			
Never	6 (21.4%)	2 (15.4%)	8 (19.5%)
Former	16 (57.1%)	7 (53.8%)	23 (56.1%)
Current	6 (21.4%)	4 (30.8%)	10 (24.4%)
Alcohol Use			
Abstinent	11 (39.3%)	4 (30.8%)	15 (36.6%)
Light	16 (57.1%)	8 (61.5%)	24 (58.5%)
Moderate	1 (3.6%)	1 (7.7%)	2 (4.9%)

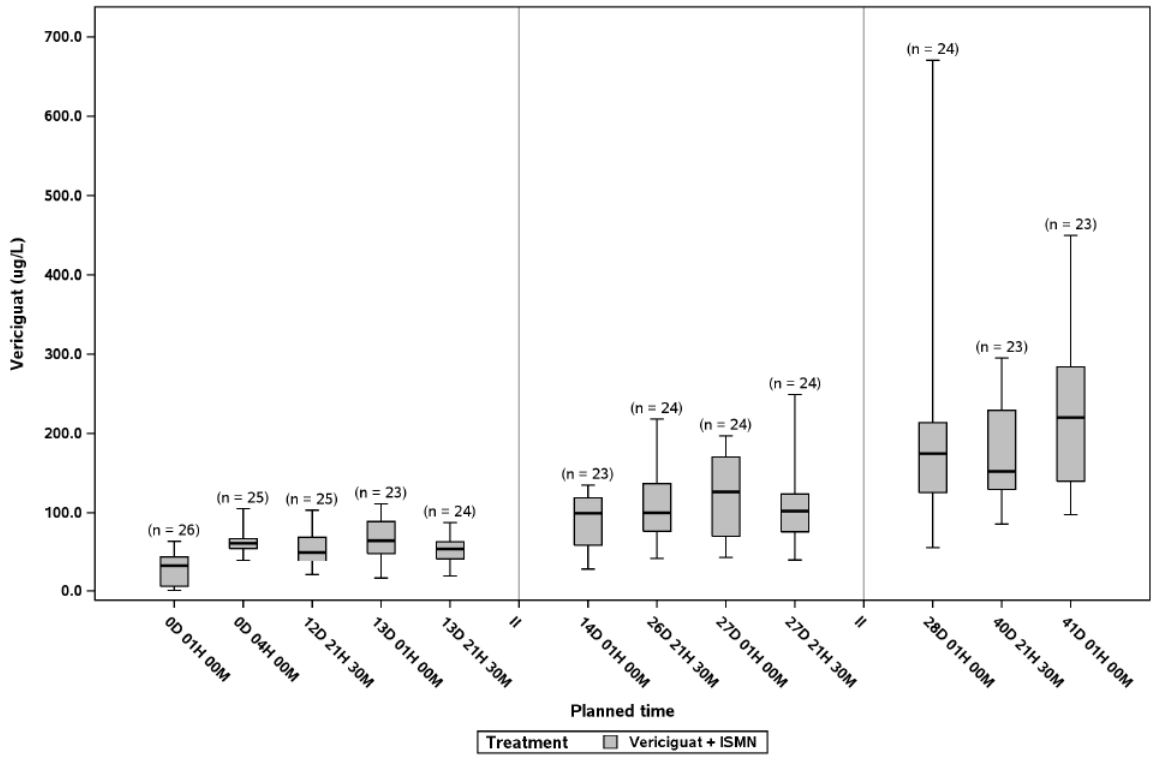
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.1/14

2.7.6.27.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.27.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときのベルイシグアトのトラフ濃度及びベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度の箱ひげ図を図 2.7.6.27-1 に示す。

血漿中ベルイシグアト濃度は投与期間及び投与量の増加に伴い上昇し、過去の健康被験者及び CAD 患者を対象とした臨床試験で予測された範囲内であった。



ISMN: Isosorbide mononitrate
Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; Vertical lines extend from the box as far as the data extend, including outliers
left area: 2.5 mg vericiguat + isosorbide mononitrate; center area: 5 mg vericiguat + isosorbide mononitrate; right area: 10 mg vericiguat + isosorbide mononitrate
Pre-dose concentrations: 12d21h30m, 13d21h30m, 26d21h30m, 27d21h30m, 40d21h30m
Box plots indexed 13d01h00m, 14d01h00m, 27d01h00m, 28d01h00m and 41d01h00m include samples taken between 1 and 4 h after vericiguat administration
Values below lower limit of quantitation (LLOQ) were substituted by 1/2 LLOQ
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Figure 14.4/1

図 2.7.6.27-1 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときのベルイシグアトのトラフ濃度及びベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度の箱ひげ図（PKS）

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（ベルイシグアト投与 21 時間 30 分後）を表 2.7.6.27-2、ベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度を表 2.7.6.27-3 に示す。

CAD 患者に一硝酸イソソルビド 60mg とベルイシグアトの反復投与を併用したときの血漿中ベルイシグアト濃度（幾何平均値）は投与期間や投与量に応じて上昇した。血漿中ベルイシグアト濃度自体は、健康被験者や CAD 患者を対象とした過去の臨床試験から予測した範囲内であった。一硝酸イソソルビド 60mg とベルイシグアト 2.5mg の単回投与を併用したときの投与 4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度（幾何平均値）は、過去の健康被験者を対象とした臨床試験で食後にベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときに報告された C_{max} と一致していた。

表 2.7.6.27-2 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの血漿中ベルイシグアトのトラフ濃度（ベルイシグアト投与 21 時間 30 分後）〔幾何平均値／幾何変動係数（%）（範囲）〕（PKS）

Time point	N	vericiguat 2.5 mg (µg/L)	Time point	N	vericiguat 5 mg (µg/L)	Time point	N	vericiguat 10 mg (µg/L)
12d21h30m	25	50.9 / 41.4 (20.6 - 103)	26d21h30m	24	98.1 / 39.0 (42.3 - 218)	40d21h30m	23	161 / 36.7 (85.9 - 295)
13d21h30m	24	50.3 / 34.0 (18.7 - 87.8)	27d21h30m	24	98.3 / 36.7 (40.6 - 249)	-	-	-

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ=1.00 µg/L)
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.4/1

表 2.7.6.27-3 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときのベルイシグアト投与 1～4 時間後の血漿中ベルイシグアト濃度〔幾何平均値／幾何変動係数（%）（範囲）〕（PKS）

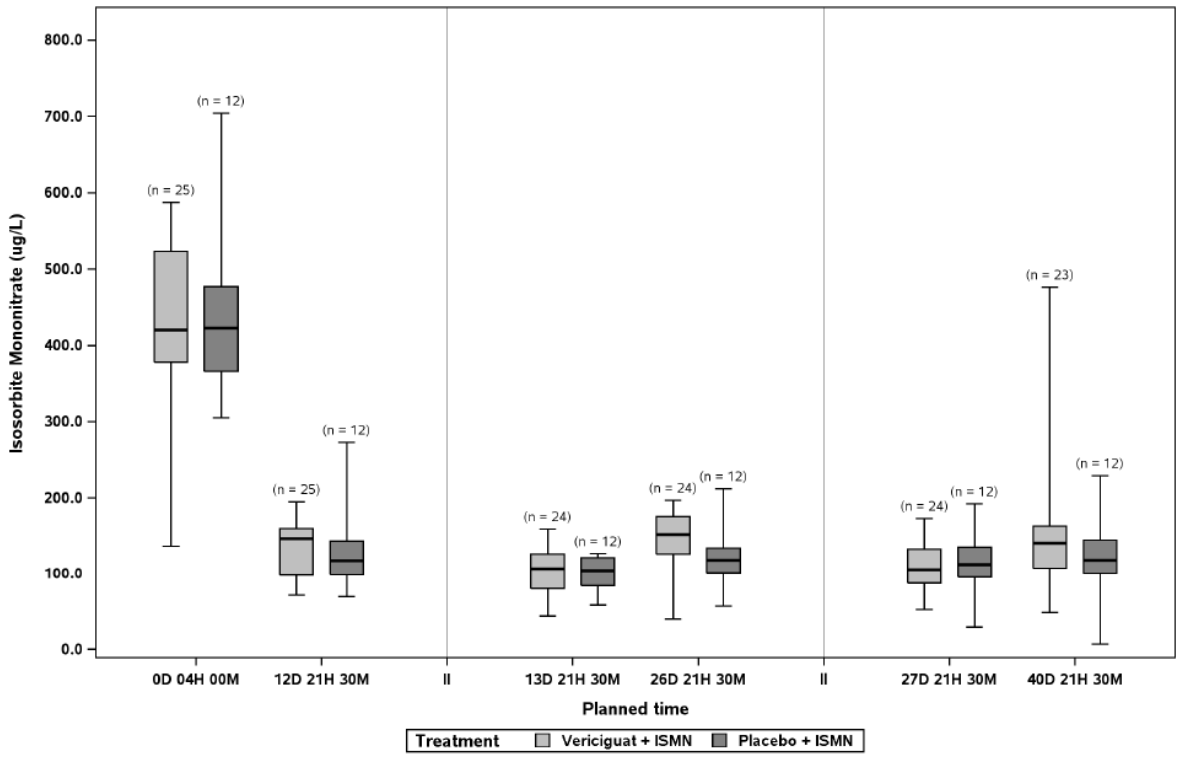
Time point	N	vericiguat 2.5 mg (µg/L)	Time point	N	vericiguat 5 mg (µg/L)	Time point	N	vericiguat 10 mg (µg/L)
0d01h00m	26	16.1 / 302 (<LLOQ - 64.3)	14d01h00m	23	81.4 / 47.1 (27.7 - 135)	28d01h00m	24	162 / 55.4 (56.1 - 671)
0d04h00m	25	61.3 / 22.6 (39.9 - 105)	-	-	-	-	-	-
13d01h00m	23	60.2 / 48.3 (16.1 - 111)	27d01h00m	24	108 / 51.0 (43.8 - 197)	41d01h00m	23	201 / 41.4 (97.4 - 450)

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ=1.00 µg/L)
Concentrations indexed 13d01h00m, 14d01h00m, 27d01h00m, 28d01h00m and 41d01h00m include samples taken between 1 and 4 h after vericiguat administration
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.4/1

第 0 日に一硝酸イソソルビド 60mg 投与 5 時間後（ベルイシグアト又はプラセボ投与 4 時間後）並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの投与前の血漿中一硝酸イソソルビド濃度の箱ひげ図を図 2.7.6.27-2 に示す。

ベルイシグアト又はプラセボを併用投与した初日の一硝酸イソソルビドのピーク濃度はいずれの投与群でも同程度であった。投与前の血漿中一硝酸イソソルビド濃度は本試験の期間全体を通して安定していた。第 0 日の一硝酸イソソルビド 60mg 投与 5 時間後（ベルイシグアト又はプラセボと併用投与 4 時間後）並びに一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与とベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの投与前の血漿中一硝酸イソソルビド濃度を表 2.7.6.27-4 に示す。

ベルイシグアト又はプラセボと併用で一硝酸イソソルビド 60mg を反復投与したときの血漿中一硝酸イソソルビド濃度は予測範囲内であった。



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; Vertical lines extend from the box as far as the data extend, including outliers
0d04h00m, 12d21h30m, 13d21h30m: 2.5 mg vericiguat/placebo + isosorbide mononitrate
26d21h30m, 27d21h30m: 5 mg vericiguat/placebo + isosorbide mononitrate
40d21h30m: 10 mg vericiguat/placebo + isosorbide mononitrate
Evaluation was done on the SAF to include placebo subjects
Pre-dose measurements: 12d21h30m, 13d21h30m, 26d21h30m, 27d21h30m, 40d21h30m (approximately 1 h 30 min prior to isosorbide mononitrate administration)
Relative times refer to the time of vericiguat administration, 1 h after isosorbide mononitrate intake.
Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Figure 14.4/3

図 2.7.6.27-2 第0日の一硝酸イソソルビド60mgの投与5時間後（ベルイシグアト又はプラセボと併用投与4時間後）並びに一硝酸イソソルビド60mgの1日1回反復経口投与とベルイシグアト2.5、5及び10mgの1日1回反復経口投与を併用したときの投与前の血漿中一硝酸イソソルビド濃度の箱ひげ図（SAF）

表 2.7.6.27-4 第 0 日の一硝酸イソソルビド投与 5 時間後並びに一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与とベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したときの投与前の血漿中一硝酸イソソルビド濃度〔幾何平均値／幾何変動係数（%）（範囲）〕（SAF）

Time point	N	vericiguat group	N	placebo group
		2.5 mg		
		(µg/L)		(µg/L)
0d04h00m	25	402 / 39.1 (137 - 587)	12	428 / 24.9 (305 - 704)
12d21h30m	25	126 / 30.3 (71.5 - 195)	12	125 / 39.2 (69.3 - 273)
13d21h30m	24	98.9 /35.4 (44.0 - 159)	12	99.0 / 25.2 (58.3 - 127)
		5 mg		
26d21h30m	24	140 / 35.0 (39.5 - 197)	12	118 / 36.6 (57.1 - 212)
27d21h30m	24	104 / 33.7 (52.3 - 173)	12	106 / 52.5 (29.4 - 192)
		10 mg		
40d21h30m	23	138 / 47.1 (48.2 - 476)	12	99.9 / 109.8 (6.86 - 229)

Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 5.00 µg/L)
Pre-dose measurements: 12d21h30m, 13d21h30m, 26d21h30m, 27d21h30m, 40d21h30m (approximately 1h30m prior to isosorbide mononitrate administration)
Relative times refer to the time of vericiguat administration, 1 h after isosorbide mononitrate intake.
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.4/3

2.7.6.27.2.3 薬力学の結果

第－14 日の一硝酸イソソルビド投与開始前の SBP、DBP 及び HR（算術平均値）は、ベルイシグアト群ではそれぞれ 130.7±13.2mmHg、74.9±8.9mmHg 及び 61.0±9.8bpm、プラセボ群ではそれぞれ 126.1±10.6mmHg、69.7±7.0mmHg 及び 58.9±6.6bpm であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/1～14.2/3）。BP は、ベルイシグアト群では約 5mmHg 高い平均値を示し、投与群間の差はわずかにあるものの、試験を通しておおよそ安定していた。

一硝酸イソソルビドの投与約 1 時間後に BP の低下及び HR の増加が認められた。ベルイシグアト群及びプラセボ群での効果は同程度であった。

一硝酸イソソルビド 60mg の投与前から投与 5 時間後までの座位 BP の最大低下量を表 2.7.6.27-5 に示す。

一硝酸イソソルビドの投与 1 時間後にベルイシグアトを投与したときでは、更にわずかな BP 低下作用がみられた。SBP の最大低下量（算術平均値）は、ベルイシグアト群では－25.7～－32.2mmHg 及びプラセボ群では－21.0～－30.2mmHg であった。DBP の最大低下量（算術平均値）はベルイシグアト群では－18.4～－22.3mmHg 及びプラセボ群では－14.0～－20.0mmHg であった。

表 2.7.6.27-5 一硝酸イソソルビド 60mg の投与前から投与 5 時間後までの座位 BP の最大低下量（mmHg）（PDS）

Parameter	Treatment	Profile Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
SBP (mmHg)	Vericiguat 2.5 mg	0	26	-29.526	16.083	-65.67	-29.167	-6.33
	+ Isosorbide mononitrate	13	25	-32.213	17.088	-79.00	-29.000	-6.00
	Vericiguat 5 mg	14	25	-29.827	16.079	-84.00	-27.333	-12.00
	+ Isosorbide mononitrate	27	24	-26.583	11.437	-56.00	-24.500	-8.67
	Vericiguat 10 mg	28	24	-32.042	15.257	-75.67	-32.333	-13.00
	+ Isosorbide mononitrate	41	23	-25.710	10.655	-47.67	-22.667	-9.00
	Placebo 2.5 mg	0	12	-22.139	11.831	-48.67	-17.667	-10.67
	+ Isosorbide mononitrate	13	12	-25.000	10.867	-46.67	-21.333	-9.67
	Placebo 5 mg	14	12	-30.167	18.089	-78.67	-27.333	-12.00
	+ Isosorbide mononitrate	27	12	-21.583	12.916	-40.33	-21.667	-2.33
	Placebo 10 mg	28	12	-21.028	7.090	-38.33	-20.500	-11.67
	+ Isosorbide mononitrate	41	12	-24.972	8.432	-42.00	-22.333	-16.00
DBP (mmHg)	Vericiguat 2.5 mg	0	26	-19.641	7.705	-31.00	-20.667	0.67
	+ Isosorbide mononitrate	13	25	-18.773	6.205	-28.33	-18.000	-8.33
	Vericiguat 5 mg	14	25	-20.267	6.337	-34.00	-20.333	-9.67
	+ Isosorbide mononitrate	27	24	-18.431	6.560	-29.33	-18.000	-2.33
	Vericiguat 10 mg	28	24	-22.347	10.112	-53.67	-21.333	-9.00
	+ Isosorbide mononitrate	41	23	-19.435	6.793	-31.67	-19.333	-5.33
	Placebo 2.5 mg	0	12	-16.278	3.670	-22.00	-16.500	-9.33
	+ Isosorbide mononitrate	13	12	-14.028	8.011	-30.00	-14.333	4.33
	Placebo 5 mg	14	12	-19.972	7.477	-33.33	-19.333	-7.33
	+ Isosorbide mononitrate	27	12	-14.083	5.414	-23.67	-11.500	-5.33
	Placebo 10 mg	28	12	-14.694	5.128	-27.33	-13.833	-9.00
	+ Isosorbide mononitrate	41	12	-16.611	4.897	-24.67	-16.833	-8.33

mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Tables 14.2/4, 14.2/5

血行動態プロファイルにおける座位 BP の平均変化量を表 2.7.6.27-6 に示す。

すべてのプロファイル評価日を通して SBP 及び DBP の平均変化量（効果時間曲線下面積から算出）（算術平均値）の最大値は、ベルイシグアト群ではそれぞれ－18.6 及び－12.7mmHg 並びにプラセボ群ではそれぞれ－15.0 及び－10.1mmHg であった。

ベルイシグアトの投与量の漸増に伴う血圧低下の増大傾向は認められなかった。

表 2.7.6.27-6 血行動態プロファイルにおける座位 BP の平均変化量（mmHg）（PDS）

Parameter	Treatment	Profile Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
SBP (mmHg)	Vericiguat 2.5 mg	0	26	-16.090	13.613	-45.35	-17.124	6.32
	+ Isosorbide mononitrate	13	25	-18.644	14.305	-58.08	-16.116	2.27
	Vericiguat 5 mg	14	25	-16.327	14.426	-68.97	-14.019	1.95
	+ Isosorbide mononitrate	27	24	-13.969	9.710	-32.39	-12.132	1.40
	Vericiguat 10 mg	28	24	-17.537	11.854	-53.71	-17.540	-3.62
	+ Isosorbide mononitrate	41	23	-12.658	8.358	-26.74	-11.717	3.19
	Placebo 2.5 mg	0	12	- 8.991	9.273	-31.49	- 7.480	1.11
	+ Isosorbide mononitrate	13	12	- 9.490	9.453	-27.17	- 7.860	3.27
	Placebo 5 mg	14	12	-14.972	15.814	-58.10	-11.440	2.10
	+ Isosorbide mononitrate	27	12	- 6.436	11.299	-29.19	- 5.452	8.63
	Placebo 10 mg	28	12	- 8.208	5.479	-18.72	- 8.004	-0.75
	+ Isosorbide mononitrate	41	12	-10.215	7.361	-22.60	- 9.611	4.52
DBP (mmHg)	Vericiguat 2.5 mg	0	26	-11.398	6.439	-22.23	-13.098	6.76
	+ Isosorbide mononitrate	13	25	-10.391	5.356	-21.61	- 9.681	-2.78
	Vericiguat 5 mg	14	25	-11.562	4.882	-23.16	-11.417	-2.86
	+ Isosorbide mononitrate	27	24	-10.037	5.611	-19.06	-10.492	1.36
	Vericiguat 10 mg	28	24	-12.676	6.704	-24.30	-11.778	0.60
	+ Isosorbide mononitrate	41	23	-11.235	6.257	-23.56	-10.979	-0.04
	Placebo 2.5 mg	0	12	- 7.960	3.003	-12.23	- 7.429	-3.48
	+ Isosorbide mononitrate	13	12	- 6.044	7.579	-18.52	- 6.796	12.75
	Placebo 5 mg	14	12	-10.141	5.970	-19.58	-10.401	1.23
	+ Isosorbide mononitrate	27	12	- 6.065	4.343	-15.36	- 5.222	1.06
	Placebo 10 mg	28	12	- 6.076	3.599	-10.87	- 4.603	-0.44
	+ Isosorbide mononitrate	41	12	- 7.829	3.952	-13.22	- 7.508	-2.56

mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Tables 14.2/7, 14.2/8

血行動態プロファイルにおける座位 BP の差（ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与－プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.27-7 に示す。

表 2.7.6.27-7 血行動態プロファイルにおける座位 BP の差（ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与－プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与）の点推定値及び両側 90%CI（PDS）

Parameter	Profile Day	Dose Step	Difference of Vericiguat vs Placebo	90% CI Lower	90% CI Upper
SBP (mmHg)	0	2.5 mg	-1.9939	-6.7281	2.7403
	13	2.5 mg	-4.1292	-7.7523	-0.5062
	14	5 mg	-1.4113	-6.6454	3.8229
	27	5 mg	-4.8848	-9.6747	-0.0949
	28	10 mg	-5.0790	-9.5527	-0.6053
	41	10 mg	-2.6461	-6.6397	1.3476
DBP (mmHg)	0	2.5 mg	-0.6360	-3.0209	1.7489
	13	2.5 mg	-0.9544	-3.7259	1.8171
	14	5 mg	-0.4242	-2.8273	1.9790
	27	5 mg	-1.4995	-4.2154	1.2164
	28	10 mg	-2.8556	-5.8376	0.1263
	41	10 mg	-1.7703	-4.3222	0.7816

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/10

ANCOVA で、定常状態下でベルイシグアト 2.5mg を投与（第 13 日）、定常状態下でベルイシグアト 5mg を投与（第 27 日）及びベルイシグアト 10mg を初回投与（第 28 日）したときの SBP は、

プラセボを投与したときとの差が認められた。プラセボとの差の点推定値の 90%CI が完全に 0 を下回っていた。これらのプロファイル評価日のプラセボの差に対する点推定値は－4.13～－5.08mmHg の範囲であった。ベルイシグアト 2.5mg の初回投与、ベルイシグアト 5mg の初回投与及びベルイシグアト 10mg の定常状態下（第 0 日、第 14 日、第 41 日）の SBP 及びすべての DBP プロファイルでは差は認められなかった。

血行動態プロファイルにおける座位 BP の差〔ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 27 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）並びにベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 41 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90％CI をそれぞれ表 2.7.6.27-8 及び表 2.7.6.27-9 に示す。

ベルイシグアトの定常状態下（第 13 日、第 27 日及び第 41 日）でベルイシグアトの 3 つの投与量を比較した追加の ANCOVA では、定常状態下でベルイシグアト 2.5mg を投与したとき（第 13 日）と比較して、定常状態下でベルイシグアト 5mg を投与したとき（第 27 日）では SBP は 2.4mmHg 高く、ベルイシグアト 2.5mg を投与したとき（第 13 日）と比較してベルイシグアト 10mg を投与したとき（第 41 日）では DBP は 2.0mmHg 低かった。

表 2.7.6.27-8 血行動態プロファイルにおける座位 BP の差〔ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 27 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90%CI（PDS）

Parameter (Unit)	Difference of Vericiguat 5 mg + ISMN (Day 27) vs Vericiguat 2.5 mg + ISMN (Day 13)	90% CI Lower	 Upper
SBP (mmHg)	2.3933	1.0600	3.7267
DBP (mmHg)	0.2324	-0.5422	1.0069

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/11

表 2.7.6.27-9 血行動態プロファイルにおける座位 BP の差〔ベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 41 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90%CI（PDS）

Parameter (Unit)	Difference of Vericiguat 10 mg + ISMN (Day 41) vs Vericiguat 2.5 mg + ISMN (Day 13)	90% CI Lower	 Upper
SBP (mmHg)	-0.08829	-1.4334	1.2568
DBP (mmHg)	-1.9681	-2.7738	-1.1624

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/12

血行動態プロファイルにおける HR の最大増加量及び平均変化量（効果時間曲線下面積から算出）をそれぞれ表 2.7.6.27-10 及び表 2.7.6.27-11 に示す。

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

表 2.7.6.27-10 血行動態プロファイルにおける HR の最大増加量（bpm）（PDS）

Treatment	Profile Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Vericiguat 2.5 mg	0	26	10.295	5.512	0.33	9.500	22.67
+ Isosorbide mononitrate	13	25	10.693	6.648	-8.33	11.667	24.67
Vericiguat 5 mg	14	25	13.760	5.746	4.00	13.333	29.00
+ Isosorbide mononitrate	27	24	13.958	8.984	0.00	12.833	38.00
Vericiguat 10 mg	28	24	13.875	6.519	3.33	12.833	26.67
+ Isosorbide mononitrate	41	23	14.188	7.231	1.67	13.000	28.67
Placebo 2.5 mg	0	12	11.306	6.395	4.00	10.333	25.33
+ Isosorbide mononitrate	13	12	9.556	4.902	3.00	8.333	18.67
Placebo 5 mg	14	12	11.583	4.381	5.67	9.333	21.33
+ Isosorbide mononitrate	27	12	11.389	4.027	4.33	11.500	19.33
Placebo 10 mg	28	12	12.333	6.191	6.00	10.500	26.67
+ Isosorbide mononitrate	41	12	13.556	8.142	5.33	9.500	27.67

mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/6

表 2.7.6.27-11 血行動態プロファイルにおける HR の平均変化量（bpm）（PDS）

Treatment	Profile Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Vericiguat 2.5 mg	0	26	4.413	4.020	-3.07	4.128	14.61
+ Isosorbide mononitrate	13	25	3.133	7.148	-25.33	2.937	14.95
Vericiguat 5 mg	14	25	7.235	4.364	0.23	7.010	19.94
+ Isosorbide mononitrate	27	24	5.803	5.842	-5.25	4.589	20.85
Vericiguat 10 mg	28	24	7.672	4.421	0.03	7.286	18.88
+ Isosorbide mononitrate	41	23	4.936	8.837	-29.92	6.846	14.73
Placebo 2.5 mg	0	12	4.446	3.256	0.56	4.075	11.37
+ Isosorbide mononitrate	13	12	3.268	3.358	-2.36	3.002	10.12
Placebo 5 mg	14	12	5.306	3.297	-0.06	4.286	11.20
+ Isosorbide mononitrate	27	12	4.312	3.046	-0.53	4.421	9.39
Placebo 10 mg	28	12	5.553	3.151	1.40	5.389	13.02
+ Isosorbide mononitrate	41	12	5.404	3.858	-0.35	4.583	12.86

mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/9

血行動態プロファイルにおける座位 HR の差〔ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 27 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）並びにベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 41 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90％CI をそれぞれ表 2.7.6.27-12 及び表 2.7.6.27-13 に示す。

一硝酸イソソルビドをベルイシグアトと併用投与したときとプラセボと併用投与したときの HR の差は第 0 日を除き正の値であったが、すべてのプロファイル評価日で差は認められなかった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/10）。しかし、ベルイシグアト 2.5mg を投与（第 13 日）したときと比較して、5mg を投与（第 27 日）及び 10mg を投与（第 41 日）したときの HR は 2.1 及び 1.4bpm の増加がみられた。

表 2.7.6.27-12 血行動態プロファイルにおける座位 HR の差〔ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 27 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90%CI（PDS）

Parameter (Unit)	Difference of Vericiguat 5 mg+ISMN (Day 27) vs Vericiguat 2.5 mg+ISMN (Day 13)	90% CI Lower / Upper	
HR (bpm)	2.1302	1.4596	2.8008

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/11

表 2.7.6.27-13 血行動態プロファイルにおける座位 HR の差〔ベルイシグアト 10mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 41 日）－ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与（第 13 日）〕の点推定値及び両側 90%CI（PDS）

Parameter (Unit)	Difference of Vericiguat 10 mg + ISMN (Day 41) vs Vericiguat 2.5 mg + ISMN (Day 13)	90% Confidence Limits Lower / Upper	
HR (bpm)	1.4407	0.6954	2.1859

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.2/12

一硝酸イソソルビドと併用して 1 日 1 回反復投与でベルイシグアトを 2.5、5 及び 10mg まで漸増したときでは、投与量及び BP 又は HR の変化量との間に一貫した関連性は認められなかった。

2.7.6.27.2.4 安全性の結果

2.7.6.27.2.4.1 治験薬の曝露状況

ベルイシグアト群に割付けられた 28 例のうち、一硝酸イソソルビド導入期に試験を中止した 2 例を除く 26 例のベルイシグアト総投与量の範囲は 25～252.5mg（中央値：242.5mg）であった。ベルイシグアト投与期に中止した 3 例は 25、42.5 及び 122.5mg と低い総投与量であり、試験を完了した被験者のベルイシグアト総投与量の範囲は 215～252.5mg であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3/5）。

一硝酸イソソルビド総投与量の範囲はベルイシグアト群では 30～3,270mg、プラセボ群では 210～3,210mg であり、いずれの投与群でも中央値は 3,150mg であった。一硝酸イソソルビド総投与量が 30～1,200mg の範囲であった被験者は、一硝酸イソソルビド投与初期に試験を中止したためであり、試験を完了した被験者の一硝酸イソソルビド総投与量の範囲は 2,430～3,270mg であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3/7）。

2.7.6.27.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.27-14 に示す。

37／41 例（90.2%）に 1 件以上の TEAE が発現した。そのうち、29／41 例（70.7%）に一硝酸イソソルビド導入期に TEAE が認められた。6 週間の投与期では、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの 24／26 例（92.3%）、プラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの 8／12 例（66.7%）に TEAE が認められた。

表 2.7.6.27-14 TEAE の要約（SAF）

	Isosorbide mononitrate alone N=41 (100%)	Vericiguat + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Placebo + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=41 (100%)
Number of subjects (%) with the specified treatment-emergent AE:				
Any AE	29 (70.7%)	24 (92.3%)	8 (66.7%)	37 (90.2%)
Any Vericiguat/Placebo-related AE	0	15 (57.7%)	6 (50.0%)	21 (51.2%)
Any Isosorbide mononitrate -related AE	21 (51.2%)	14 (53.8%)	5 (41.7%)	26 (63.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	3 (7.3%)	4 (15.4%)	2 (16.7%)	8 (19.5%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	26 (63.4%)[a]	12 (46.2%)	6 (50.0%)	21 (51.2%)
Moderate	1 (2.4%)	9 (34.6%)	1 (8.3%)	10 (24.4%)
Severe	2 (4.9%)	3 (11.5%)	1 (8.3%)	6 (14.6%)
Maximum intensity for Vericiguat/Placebo-related AE				
Mild	0	10 (38.5%)	4 (33.3%)	14 (34.1%)
Moderate	0	4 (15.4%)	1 (8.3%)	5 (12.2%)
Severe	0	1 (3.8%)	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Maximum intensity for Isosorbide mononitrate -related AE				
Mild	18 (43.9%)	11 (42.3%)	4 (33.3%)	19 (46.3%)
Moderate	1 (2.4%)	2 (7.7%)	0	3 (7.3%)
Severe	2 (4.9%)	1 (3.8%)	1 (8.3%)	4 (9.8%)
AE-related deaths	0	0	0	0
Any SAEs	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
SAEs related to Vericiguat/Placebo	0	0	0	0
SAEs related to Isosorbide mononitrate	0	0	0	0
SAEs related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Discontinuation of Vericiguat/Placebo due to AE	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Discontinuation of Isosorbide mononitrate due to AE	2 (4.9%)	1 (3.8%)	0	3 (7.3%)
Discontinuation of Vericiguat/placebo due to SAE	0	0	0	0
Discontinuation of Isosorbide mononitrate due to SAE	0	0	0	0

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

a: due to transistion of AEs from mild to moderate during the treatment with vericiguat/placebo+ isosorbide mononitrate in 5 subjects, the number of subjects with mild AEs after administration of isosorbide mononitrate is higher than the total number of subjects with AEs of the maximum intensity of mild.

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/4

ベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE は 21／41 例（51.2%）に発現した。その内訳はベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの 15／26 例（57.7%）及びプラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの 6／12 例（50.0%）であった。

一硝酸イソソルビドと関連のある TEAE は 26／41 例（63.4%）に発現した。その内訳は一硝酸イソソルビド導入期の 21／41 例（51.2%）、6 週間の投与期では、ベルイシグアトと一硝酸イ

ソソルビド併用投与したときの 14／26 例（53.8%）及びプラセボと一硝酸イソソルビド併用投与したときの 5／12 例（41.7%）であった。

21／41 例（51.2%）の TEAE の重症度は軽度であった。10／41 例（24.4%）に中等度及び 6／41 例（14.6%）に高度の TEAE が 1 件以上報告された。

ベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビド併用投与期間中、1 例に 2 件の重篤な有害事象が認められた。いずれも治験薬と関連はなかった。

試験中止に至った有害事象は、一硝酸イソソルビド 30mg の単独投与、一硝酸イソソルビド 60mg の単独投与及びベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビド 60mg の併用投与したときに各 1 例（計 3 例）に認められた（5.3.4.2.2 PH-40368/Section 10.3.3.3）。

2.7.6.27.2.4.3 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.27-15 に、ベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE 及び一硝酸イソソルビドと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合をそれぞれ表 2.7.6.27-16 及び表 2.7.6.27-17 に示す。

37／41 例（90.2%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「神経系障害」（浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、傾眠、緊張性頭痛及び起立不耐性）であり、23／41 例（56.1%）に発現した。次いで「胃腸障害」（腹部不快感、上腹部痛、便秘、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、歯痛及び軟便）が 15／41 例（36.6%）に発現した。注目すべきことに、「神経系障害」は導入期で最も顕著であった。その大部分はアセトアミノフェンで治療された数日間にわたる頭痛であり、一硝酸イソソルビド 30mg の投与を受けた 14／41 例（34.1%）及び一硝酸イソソルビド 60mg の投与を受けた 7／39 例（17.9%）に認められた（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/5、14.3.1/19 及び 14.3.1/12）。

ベルイシグアトを 2.5、5 及び 10mg に漸増投与した後の TEAE の全体的な発現割合は、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときの 2 週間の 3 つの投与期でそれぞれ 18／26 例（69.2%）、14／25 例（56.0%）及び 11／24 例（45.8%）と低下したが、プラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときでは 4／12 例（33.3%）、3／12 例（25.0%）及び 5／12 例（41.7%）であった（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/3）。

ベルイシグアト及び一硝酸イソソルビドのいずれにも関連ありと判断されたものの、発現割合はベルイシグアト群の方が高かった TEAE（消化不良、胃食道逆流性疾患、頭痛及び回転性めまい）のほとんどは、ベルイシグアトが可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することで生じる血管拡張作用に起因した可能性が考えられる。

21／41 例（51.2%）の TEAE の重症度は軽度であった。10／41 例（24.4%）の TEAE は重症度が中等度と報告され、このうち 1／41 例（2.4%）は一硝酸イソソルビド導入期、9／26 例（34.6%）はベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与、1／12 例（8.3%）はプラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与期間中であった。

重症度が中等度でベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE は、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときでは 4／26 例（15.4%）、プラセボと一硝酸イソソルビドを併用投与したときでは 1／12 例（8.3%）に発現した。一硝酸イソソルビドと関連のある中等度の TEAE は、一硝酸イソソルビドの単独投与では 1／41 例（2.4%）、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドを併用投与したときでは 2／26 例（7.7%）に発現した。

6／41 例（14.6%）に高度の TEAE が 1 件以上報告された。このうち 2／41 例（4.9%）〔ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与：1／26 例（3.8%）、プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与：1／12 例（8.3%）〕に発現した TEAE はベルイシグアト又はプラセボと関連があると判断され、4／41 例（9.8%）〔一硝酸イソソルビド導入期：2／41 例（4.9%）、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与：1／26 例（3.8%）、プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与：1／12 例（8.3%）〕に発現した TEAE は一硝酸イソソルビドと関連があると判断された。

表 2.7.6.27-15 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Isosorbide mononitrate alone N=41 (100%)	Vericiguat + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Placebo + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=41 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		29 (70.7%)	24 (92.3%)	8 (66.7%)	37 (90.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Monocytosis	単球増加症	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (7.3%)	4 (15.4%)	2 (16.7%)	8 (19.5%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (4.9%)	1 (3.8%)	1 (8.3%)	3 (7.3%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.8%)	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Tachycardia	頻脈	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	5 (19.2%)	0	5 (12.2%)
Vertigo	回転性めまい	0	5 (19.2%)	0	5 (12.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (12.2%)	10 (38.5%)	1 (8.3%)	15 (36.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (7.7%)	0	2 (4.9%)
Constipation	便秘	0	1 (3.8%)	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Diarrhoea	下痢	2 (4.9%)	3 (11.5%)	0	5 (12.2%)
Dyspepsia	消化不良	0	6 (23.1%)	0	6 (14.6%)
Faeces soft	軟便	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.4%)	1 (3.8%)	0	2 (4.9%)
Nausea	悪心	2 (4.9%)	2 (7.7%)	0	4 (9.8%)
Toothache	歯痛	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.4%)	1 (3.8%)	0	2 (4.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3%)	4 (15.4%)	3 (25.0%)	9 (22.0%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Discomfort	不快感	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Fatigue	疲労	2 (4.9%)	2 (7.7%)	0	3 (7.3%)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Medical device site exfoliation	医療機器使用部位皮膚剥脱	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (7.7%)	2 (16.7%)	4 (9.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (4.9%)	8 (30.8%)	2 (16.7%)	11 (26.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (4.9%)	5 (19.2%)	2 (16.7%)	8 (19.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)

表 2.7.6.27-15 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Isosorbide mononitrate alone N=41 (100%)	Vericiguat + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Placebo + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=41 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (19.2%)	0	5 (12.2%)
Fall	転倒	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	2 (7.7%)	0	2 (4.9%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Investigations	臨床検査	5 (12.2%)	4 (15.4%)	2 (16.7%)	8 (19.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.8%)	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (2.4%)	1 (3.8%)	0	2 (4.9%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.4%)	0	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4%)	5 (19.2%)	0	6 (14.6%)
Back pain	背部痛	0	4 (15.4%)	0	4 (9.8%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	20 (48.8%)	9 (34.6%)	3 (25.0%)	23 (56.1%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.9%)	3 (11.5%)	3 (25.0%)	8 (19.5%)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Headache	頭痛	16 (39.0%)	6 (23.1%)	1 (8.3%)	18 (43.9%)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	2 (4.9%)	0	0	2 (4.9%)
Somnolence	傾眠	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	4 (15.4%)	1 (8.3%)	5 (12.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (3.8%)	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Renal pain	腎臓痛	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.8%)	2 (7.7%)	3 (25.0%)	9 (22.0%)
Cough	咳嗽	0	1 (3.8%)	2 (16.7%)	3 (7.3%)
Dysphonia	発声障害	1 (2.4%)	0	0	1 (2.4%)
Epistaxis	鼻出血	3 (7.3%)	0	1 (8.3%)	4 (9.8%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (7.7%)	0	2 (4.9%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Dermatosis	皮膚症	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	3 (11.5%)	0	3 (7.3%)
Haematoma	血腫	0	2 (7.7%)	0	2 (4.9%)
Hot flush	ほてり	0	1 (3.8%)	0	1 (2.4%)

Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/8

表 2.7.6.27-16 ベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Vericiguat 5 mg + Isosorbide mononitrate N=25 (100%)	Vericiguat 10 mg + Isosorbide mononitrate N=24 (100%)	Placebo 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 10 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=38 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		9 (34.6%)	5 (20.0%)	7 (29.2%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	21 (55.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	2 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	3 (7.9%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.8%)	0	4 (16.7%)	0	0	0	5 (13.2%)
Vertigo	回転性めまい	1 (3.8%)	0	4 (16.7%)	0	0	0	5 (13.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (7.7%)	2 (8.0%)	1 (4.2%)	0	1 (8.3%)	0	4 (10.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (2.6%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.6%)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	0	0	2 (5.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Nausea	悪心	1 (3.8%)	0	0	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	1 (3.8%)	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0	4 (10.5%)
Discomfort	不快感	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.6%)
Fatigue	疲労	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (2.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	2 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	0	2 (5.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (3.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	0	2 (5.3%)

表 2.7.6.27-16 ベルイシグアト又は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）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Vericiguat 5 mg + Isosorbide mononitrate N=25 (100%)	Vericiguat 10 mg + Isosorbide mononitrate N=24 (100%)	Placebo 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 10 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=38 (100%)
Investigations	臨床検査	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (2.6%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (15.4%)	2 (8.0%)	3 (12.5%)	0	0	2 (16.7%)	9 (23.7%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (7.7%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	2 (16.7%)	5 (13.2%)
Headache	頭痛	2 (7.7%)	2 (8.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	4 (10.5%)
Somnolence	傾眠	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.6%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	1 (8.3%)	2 (5.3%)
Cough	咳嗽	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.6%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.6%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, this is not the sum of the other columns.
mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/10

表 2.7.6.27-17 一硝酸イソソルビドと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Isosorbide mononitrate 30 mg N=41 (100%)	Isosorbide mononitrate 60 mg N=39 (100%)	Vericiguat 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Vericiguat 5 mg + Isosorbide mononitrate N=25 (100%)	Vericiguat 10 mg + Isosorbide mononitrate N=24 (100%)	Placebo 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 10 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=41 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		16 (39.0%)	12 (30.8%)	9 (34.6%)	6 (24.0%)	8 (33.3%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	26 (63.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (5.1%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	4 (9.8%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (2.6%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	1 (3.8%)	0	4 (16.7%)	0	0	0	5 (12.2%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (3.8%)	0	4 (16.7%)	0	0	0	5 (12.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (2.6%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	4 (9.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (2.4%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Nausea	悪心	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
Faeces soft	軟便	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (5.1%)	1 (3.8%)	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	4 (9.8%)
Discomfort	不快感	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.4%)
Fatigue	疲労	0	2 (5.1%)	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)

表 2.7.6.27-17 一硝酸イソソルビドと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Isosorbide mononitrate 30 mg N=41 (100%)	Isosorbide mononitrate 60 mg N=39 (100%)	Vericiguat 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=26 (100%)	Vericiguat 5 mg + Isosorbide mononitrate N=25 (100%)	Vericiguat 10 mg + Isosorbide mononitrate N=24 (100%)	Placebo 2.5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 5 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Placebo 10 mg + Isosorbide mononitrate N=12 (100%)	Total N=41 (100%)
Investigations	臨床検査	0	1 (2.6%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	2 (4.9%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (2.6%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	2 (4.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (39.0%)	9 (23.1%)	6 (23.1%)	4 (16.0%)	4 (16.7%)	0	0	3 (25.0%)	22 (53.7%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.9%)	0	2 (7.7%)	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	3 (25.0%)	8 (19.5%)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
Headache	頭痛	13 (31.7%)	7 (17.9%)	5 (19.2%)	4 (16.0%)	2 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	17 (41.5%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	1 (2.4%)	2 (5.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	1 (8.3%)	2 (4.9%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, this is not the sum of the other columns.
mg specifications for placebo groups indicate the dose of the according vericiguat regimen
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/11

2.7.6.27.2.4.4 死亡

本試験中、死亡は認められなかった。

2.7.6.27.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した症例一覧を表 2.7.6.27-18 に示す。

1 例に 2 件の重篤な有害事象が発現した。6[redacted] 歳の白人男性被験者は第 6 日のベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビド 60mg の併用投与 3 時間 30 分後に中等度の急性冠動脈症候群を発症した。被験者は入院し、当該事象に対する投薬治療を受けた。治験薬の投与量は変更しなかった。有害事象は発現してから 42 時間後に消失した。急性冠動脈症候群はベルイシグアト又は一硝酸イソソルビドと関連はないと判断された。2 日後、被験者は運動中に狭心症を発症し、治験薬の投与中止に至った。治験薬の最終投与 7 日後に高度の不安定狭心症を発症し、再入院した。治験責任（分担）医師又は治験依頼者により、上記の重篤な有害事象はベルイシグアト又は一硝酸イソソルビドと関連はないと判断された。適切な処置のもとで、高度の不安定狭心症は 60 時間後に消失した（5.3.4.2.2 PH-40368/Section 15.1）。

表 2.7.6.27-18 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/ Treatment	Age	MedDRA PT (Ver. 20.1)	AE start date/ AE end date	Duration (dd:hh:mm)	Severity	Causality A / B	Action taken with study Treatment A / B	Final outcome
[redacted] / Vericiguat 2.5 mg + Isosorbide mononitrate	6[redacted]	Acute coronary syndrome／急性冠動脈症候群	10SEP20[redacted] / 12SEP20[redacted]*	01:18:00	Moderate	No / No	No / No	Recovered /Resolved
		Angina unstable／不安定狭心症	21SEP20[redacted] / 23SEP20[redacted]*	02:12:00	Severe	No / No	NA / NA	Recovered /Resolved

NA: Not applicable
A= Vericiguat/Placebo, B= Isosorbide mononitrate
Source: 5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.2/1, Table 14.3.1/12

2.7.6.27.2.4.6 その他の重要な有害事象

TEAE により 2 例が試験を中止した。このうち 1 例は一硝酸イソソルビド 30mg の投与を受け、一硝酸イソソルビドと関連のある高度の頭痛を発症し、6 日後に投与中止となった。別の 1 例はベルイシグアト 2.5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与下で 15 分間続いた軽度の狭心症を発症したため投与中止となったが、ベルイシグアト又は一硝酸イソソルビドと関連はないと判断された。（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.2/2）。

注目すべき有害事象はベルイシグアト又は一硝酸イソソルビドと関連のある SBP 低下であり、SBP が 90mmHg を下回り、通常の活動がある程度制限される中等度から高度の起立不耐性の臨床症状がある被験者を個別に一覧にした（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/13）。

本試験に組入れられた CAD 患者では 90mmHg 未満の仰臥位 SBP 値は測定されなかった。その一方、90mmHg 未満の座位及び立位 SBP 値は血行動態プロファイル測定中によくみられたが、起立不耐性の臨床症状はまれであった。実際、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与に割付けられた 1 例でのみ一硝酸イソソルビド 30mg の初回投与後に既に軽度の起立不耐性がみられ、

＊新薬承認情報提供時に置換

その後、一硝酸イソソルビド 60mg の初回投与後の血行動態プロファイル測定中に高度の起立不耐性がみられた。

2.7.6.27.2.4.7 臨床検査

臨床検査値でみられた基準範囲からの臨床的に意味のある逸脱は、一過性又は被験者の合併症と関連があった。治験薬の投与に起因する傾向や特別なパターンは認められなかった。

2.7.6.27.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの投与群でも測定された仰臥位 BP 及び HR のばらつきは大きかったが、ベルイシグアトと一硝酸イソソルビドの併用投与期間中に関連のある長期的な変化は認められなかった。プラセボと一硝酸イソソルビドの併用投与と比較して、ベルイシグアト 5mg と一硝酸イソソルビドの併用投与期間中にわずかな SBP 低下及び HR 増加傾向がみられた。

SBP 値が 90mmHg 未満で、高度の起立不耐性を伴う症候性の BP 低下は、一硝酸イソソルビド導入期の漸増中に 1 例にのみ認められた（5.3.4.2.2 PH-40368/Table 14.3.1/13）。その他のプロファイル評価日の血行動態測定中に 90mmHg 未満の座位及び立位 SBP 値が数例によく認められたが、その他の臨床的な症状は報告されなかった。非症候性の低下はいずれの投与群でも認められた。

血行動態プロファイルで座位から立位に変更したときの SBP 及び DBP（算術平均値）の上昇並びにベルイシグアト群及びプラセボ群での起立性低血圧の発現割合の比較では、立位 BP の起立忍容性に対するベルイシグアトの影響は認められなかった。

ECG パラメータに及ぼすベルイシグアト又は一硝酸イソソルビドの影響は認められなかった。

2.7.6.27.3 結論

- ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与の併用は安全で、忍容性は概して良好であった。有害事象のプロファイルは、ベルイシグアト及び一硝酸イソソルビドの作用機序と合致しており、ベルイシグアト及び一硝酸イソソルビドの相加的な副作用以上のものは示さなかった。

- 全体として、BP 又は HR のほとんどの 90%CI はベルイシグアト群及びプラセボ群との差は示さなかったため、プラセボと比較してベルイシグアトの影響は明らかにならなかった。SBP 及び DBP における 2～5mmHg 並びに HR における 1～2bpm の差は、臨床的に意味のある変化とはみなされなかった。

- プラセボの BP 及び HR と比較して、ベルイシグアトの BP 及び HR では投与量増加の明らかな影響はみられなかった。

- ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用したとき、90mmHg 未満の症候性の SBP の低下又は低血圧の症状はみられなかった。

- BP 及び HR に対するベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の 1 日 1 回反復経口投与と一硝酸イソソルビド 60mg の 1 日 1 回反復経口投与の併用でみられた全体の効果の大きさは、安全性の評価と同様に薬力学でも臨床的に許容できる範囲であった。

- CAD 患者の血漿中ベルイシグアト濃度は過去の試験での知見に沿っていた。

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

参照項目：5.3.4.2.3 PH-41049

2.7.6.28.1 試験計画の概要

試験の標題：

30～80歳の安定冠動脈疾患（CAD）患者を対象として、ベルイシグアト2.5、5及び10mgを用量漸増法で反復投与したときのQT/補正QT間隔（QTc）延長に及ぼすベルイシグアトの影響並びに陽性対照としてモキシフロキサシン投与（プラセボ投与期に含める）により分析感度を検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、プラセボ対照試験

実施医療機関：3ヵ国8施設（ドイツ、モルドバ共和国、オランダ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018年5月17日

最後の被験者の完了日： 2018年11月29日

開発のフェーズ：第Ⅰb相

目的：

主要目的

- ベルイシグアト10mgを1日1回反復経口投与した定常状態下でベルイシグアト10mgがQTcのベースラインからの変化量（プラセボとの差）に及ぼす影響の検討

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定常状態下におけるベルイシグアト濃度-QT間隔の解析
- ベルイシグアトの用量漸増によるQT/QTc延長の可能性の評価
- QTc観察期間におけるベルイシグアトの薬物動態の検討
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による安全性及び忍容性の検討
- モキシフロキサシンを投与したときのQT/QTcに基づく分析感度の検討

試験方法：

本試験は、30～80歳のCAD患者を対象とした多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、プラセボ対照試験であった。2つの投与順序〔A'-B-C-D（投与順序1）又はD-A-B-C'（投与順序2）〕のうちのいずれかに被験者を無作為に割付けた。

- 投与方法A：ベルイシグアト2.5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回14日間反復経口投与
- 投与方法A'：ベルイシグアト2.5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠の1日1回14日間反復経口投与と併用で、第8日にモキシフロキサシン錠400mgのプラセボ錠を単回経口投与
- 投与方法B：ベルイシグアト5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回14日間反復経口投与
- 投与方法C：ベルイシグアト10mg錠（実薬）及びベルイシグアト2.5mg錠のプラセボ錠を1日1回14日間反復経口投与
- 投与方法C'：ベルイシグアト10mg錠（実薬）及びベルイシグアト2.5mg錠のプラセボ錠の1日1回14日間反復経口投与と併用で、第50日にモキシフロキサシン錠400mgのプラセボ錠を単回経口投与
- 投与方法D：ベルイシグアト2.5mg錠及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠の1日1回14日間反復経口投与と併用で、第8日又は第50日にモキシフロキサシン錠400mg（実薬）を単回経口投与

ベルイシグアト投与開始約7日前（投与順序2の第8日）又は最終投与の約7日後（投与順序1の第50日）にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与した。いずれの投与順序も、モキシフロキサシンはQTc延長に関する分析感度の検討のための陽性対照として投与した。
なお、各期の投与期間はそれぞれ±3日間変更可能とした。投与期間を変更した場合には、それに応じてモキシフロキサシンの投与日を変更することとした。
プロファイル評価日（各投与期の初回及び最終投与日並びに第1期及び第4期の第8日）のベルイシグアト、モキシフロキサシン又はプラセボの投与7時間後まで、仰臥位での3回連続心電図（triplicate ECG）測定を頻回に実施した。投与順序1の投与方法A'、B及びC並びに投与順序2の投与方法Dにおける ECG評価のためのベースラインは投与開始24時間前に測定し、投与順序2の投与方法A、B及びC'並びに投与順序1の投与方法Dにおける ECG評価のためのベールラインは追跡調査時（予備ベースライン）に実施した。この目的のために、ベースライン日と投与期間中のプロファイル評価日の同時点に ECGを測定した。ECG測定と同時点に、血圧（BP）及び心拍数（HR）の測定並びに血漿中ベルイシグアト濃度評価用の採血を実施した。
本試験は、2回のスクリーニング、11回の外来（被験者は任意で前日より治験実施医療機関に滞在することを可とした）及び1回の追跡調査（予備のベースライン測定を含む）から構成された。各来院日の午前中に、被験者は治験実施医療機関を訪れた。モキシフロキサシンの持ち越し効果を避けるために、来院3（第8日）と来院4（第14日）の間及び来院10（第50日）と来院11（第56日）の間はそれぞれ5日以上空けた。プロファイル評価日は、投与7時間後までの評価完了後であれば被験者は治験実施医療機関から退出を可とした。プロファイル評価日の前後は、被験者は任意で一晩治験実施医療機関に滞在することを可とした。
試験スケジュールは5.3.4.2.3 PH-41049/Table 7-6～24を参照。
薬物動態評価用試料の定量方法は5.3.4.2.3 PH-41049/Section 9.3.1.1を参照。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠2.5、5及び10mg

対照薬：

モキシフロキサシン錠400mg

ベルイシグアト2.5、5及び10mgのプラセボフィルムコーティング錠

モキシフロキサシン400mgのプラセボフィルムコーティング錠

用法・用量

- 投与方法A：ベルイシグアト2.5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与
- 投与方法A'：ベルイシグアト2.5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与し、第8日にモキシフロキサシン錠400mgのプラセボ錠を単回投与
- 投与方法B：ベルイシグアト5mg錠（実薬）及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与
- 投与方法C：ベルイシグアト10mg錠（実薬）及びベルイシグアト2.5mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与
- 投与方法C'：ベルイシグアト10mg錠（実薬）及びベルイシグアト2.5mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与し、第50日にモキシフロキサシン錠400mgのプラセボ錠を単回投与
- 投与方法D：ベルイシグアト2.5mg錠及びベルイシグアト10mg錠のプラセボ錠を1日1回経口投与し、第8日又は第50日にモキシフロキサシン錠400mg（実薬）を単回投与

治験薬はいずれも朝食後に約240mLの水とともに投与した。

投与期間

ベルイシグアト：42日間（許容範囲：33～51日間）

ベルイシグアトのプラセボ：56日間

モキシフロキサシン及びモキシフロキサシンのプラセボ：単回投与

選択・除外基準：

主な選択基準

- 初回のスクリーニング検査前の少なくとも 3 ヵ月間臨床的に安定している CAD 患者で、以下に該当するもの
  - 初回のスクリーニング検査前の 36 ヵ月以内に冠動脈造影で 3 つの主要な冠動脈（左冠動脈前下行枝、左回旋枝又は右冠動脈）のいずれかで 50%以上の冠動脈狭窄がみられたもの
  - 又は心筋梗塞の病歴を有するもの
- スクリーニング検査時に洞調律がみられるもの
- スクリーニング検査時の心エコー像が判読可能であるもの
- 初回のスクリーニング検査時の年齢が 30～80 歳のもの
- 体格指数（BMI）が 18.0～36.0kg/m^2 のもの

主な除外基準

- スクリーニング検査で左室駆出率が 30%未満のもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に狭心症悪化の症状を伴う進行性狭心症の病歴を有するもの、若しくは経皮的冠動脈インターベンションによる血行再建又は冠動脈バイパス術を受けたもの
- 初回のスクリーニング検査前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の病歴を有するもの
- 3 つの主要冠動脈に現存する重大な冠動脈狭窄が 90%以上で、バイパス術を受けていないもの
- 初回のスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作又は脳卒中の病歴を有するもの、若しくは初回のスクリーニング検査の 3 ヵ月より前に重大な神経障害が残存する脳卒中の病歴を有するもの
- インスリン依存性糖尿病を有するもの
- 病歴、評価可能な臨床データ〔例：過去の血管造影又は過去に実施した画像処理技術を用いた運動負荷試験（例：ドブタミン負荷心エコー、心血管磁気共鳴画像法、シンチグラフィ又は運動負荷 ECG を用いたアデノシン又はドブタミン運動負荷試験）〕に基づき治験責任（分担）医師により判断された臨床的に意味のある持続性心虚血を有するもの
- 心房細動、ペースメーカー、除細動器並びに第二度及び第三度房室ブロックを有するもの
- 既知の臨床的に意味のある心室性不整脈（トルサード・ド・ポワンツ、持続性心室性頻脈、心室粗動又は心室細動）を有するもの
- 左室駆出率低下を伴う臨床的に意味のある心不全を有するもの
- 中等度又は高度の大動脈狭窄若しくはその他の重要な狭窄を伴う重大な心臓弁膜症、その他の中等度又は高度の弁膜不全を有するもの
- 弁置換術を受けたもの
- 肥大型閉塞性心筋症を有するもの
- 心臓移植術を受けた又は受ける予定のもの
- 進行中の不整脈誘発性疾患（例：臨床的に意味のある徐脈又は急性心筋虚血、低カリウム血症及び低マグネシウム血症）を伴う既知の QT 延長症候群又は QT 間隔延長を有するもの
- QT 間隔延長作用を有する薬剤（トルサード・ド・ポワンツのリスクが知られている薬剤）を併用しているもの。初回のスクリーニング来院前 2 週間以内又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方において QT 間隔延長作用を有する薬剤を使用したもの
- モキシフロキサシンを含むフルオロキノロン系薬剤に対する過敏症を有するもの
- モキシフロキサシンを含むフルオロキノロン系薬剤の使用中に重篤な副作用（例：腱炎、腱断裂、関節炎並びに末梢及び中枢神経系に対する影響）の病歴を有するもの
- キノロン系薬剤による腱障害又は腱損傷の病歴を有するもの
- 初回のスクリーニング来院前 2 週間以内にモキシフロキサシンを含むフルオロキノロン系薬剤

を使用したもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内に有機硝酸塩を使用したもの
- 初回のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内にリオシグアトを使用したもの
- 初回のスクリーニング来院前 14 日以内にホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を使用したもの
- 6 ヵ月以内に心不全、冠動脈血行再建又はその他の心疾患治療のために入院したもの
- カナダ心臓血管学会分類でⅢ度又はⅣ度の狭心症を有するもの
- 臨床的に意味のある先天性心疾患を有するもの
- 長期の抗不整脈治療を受けているもの
- 治験への参加又は完了を妨げる可能性があると治験責任（分担）医師により判断される病歴、合併症又は既往歴を有するもの
- 治験薬〔有効成分（ベルイシグアト及びモキシフロキサシン）、キノロン系薬剤又は製剤の賦形剤〕に対する既知の過敏症を有するもの
- 治験薬初回投与前 1 週間以内に発熱性疾患を呈したもの
- 経口グルココルチコイドによる長期治療を継続しているもの
- 特に *Clostridium difficile* による消化管の潜在性感染を有する又はその疑いのあるもの
- スクリーニング前 30 日以内に献血又は血液製剤の使用を行ったもの
- 120msec を超える QRS 延長（例：完全脚ブロック）がみられるもの
- 初回のスクリーニング来院時に収縮期 BP（SBP）が 110mmHg 未満又は 160mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に拡張期 BP（DBP）が 50mmHg 未満又は 100mmHg を超えるもの
- 初回のスクリーニング来院時に HR が 50bpm 未満又は 100bpm を超えるもの（ECG にて測定）
- 初回のスクリーニング来院時に推算糸球体ろ過量が 30mL/min/1.73m^{2}未満のもの
- 重大な肝酵素上昇〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍を超える若しくはビリルビンが ULN の 2 倍を超える〕がみられるもの
- ヘモグロビンが男性で 11g/dL 未満又は女性で 10g/dL 未満のもの
- スクリーニング時に臨床的に意味のある白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症又は貧血、若しくは既知の出血性素因を有するもの
- 初回のスクリーニング来院時に甲状腺刺激ホルモンが基準範囲の 1.1 倍を超えるもの
- 治験責任（分担）医師により治験への参加が困難と判断される臨床的に意味のある試験前の異常な臨床検査所見がみられるもの
- 未治療の低カリウム血症又は低マグネシウム血症を有するもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.4.2.3 PH-41049/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

薬物動態パラメータ：ベルイシグアト 2.5mg 初回投与後の C_{max}、t_{max}、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg 反復投与後の $C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$

各投与期来院時のベルイシグアトの薬物動態パラメータは、ベルイシグアト投与後に採取した薬物動態評価用検体を用いて算出した。

モキシフロキサシン

薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}

薬力学の評価項目：

主要評価項目

定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したときの時間を一致させ、プラセボで補正した QT（Fridericia 法）（QTcF）のベースラインからの変化量

副次評価項目

定常状態下でベルイシグアト 2.5 及び 5mg を投与したとき並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を初回投与したときの時間を一致させ、プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、BP、HR、心エコー像及び 24 時間ホルターECG

被験者数：

目標被験者数

72 例

設定根拠

被験者数 55 例は、個体内標準偏差（SD）が 20msec 変動すると仮定し、1 つの評価時点につき予想される最大 2msec の差について 90%の検出力を有すると算出された。ベルイシグアト 2.5、5 又は 10mg を投与したときとプラセボを投与したときにおける QTcF の差の平均値の真の値と評価時点との相関関係が不明なため、各投与順序につき 2 例ずつ被験者数を増やし、解析対象の目標被験者数を 59 例とした。脱落例又は評価不能となる被験者数を 13 例と想定し、計 72 例を本試験に組入れることとした。

また、この被験者数は分析感度〔モキシフロキサシンとプラセボの比較において、調整した信頼区間（CI）の下限値が投与 1.5～5 時間後の 1 時点以上で 5msec 超となることと定義〕について 90%以上の検出力を有していた。

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

薬力学解析対象集団（PDS）：投与方法 C 又は C'及び D、ベースライン並びに予備のベースラインにおいて評価可能な薬力学データを有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

血漿中ベルイシグアト濃度推移及び薬物動態パラメータを記述的に示した。

薬力学の解析

主要評価項目

ベルイシグアトとプラセボの比較は同一被験者内データに基づいて行った。ベルイシグアト 10mg 又はプラセボを 14 日間投与したときの QTcF のベースラインからの同一被験者内の変化量について、期及び投与〔ベルイシグアト 10mg（投与方法 C 及び C'の第 14 日）並びにプラセボ（投与方法 D の第 14 日）〕を固定効果、被験者（順序）をランダム効果とし、ベースライン値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）を各評価時点別に実施した。この解析に基づき、ベルイシグアト 10mg を投与したときの投与方法 C 及び C'の第 14 日の各評価時点における変化量の差〔定常状態下でのベルイシグアト 10mg（投与方法 C 及び C'の第 14 日）－プラセボ（投与方法 D の第 14 日）〕の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕及び検証的両側 90%CI を算出した。

定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したとき及びプラセボを投与したときの被験者内比較は非劣性の検討として実施した。この非劣性の検討の目的は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E14 における QT/QTc 延長の臨床的評価基準に基づいて、QTc の延長がベルイシグアトによって引き起こされないということを示すことであった。ベルイシグアトを投与したときの各評価時点での変化量の差の両側 90%CI の上限値が 10msec を下回るとき、ベルイシグアトは QTc 延長を生じないとした。

副次評価項目

ベルイシグアト又はプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量について、順序（ベルイシグアト 5mg を含む比較）、期（ベルイシグアト 2.5 又は 10mg を含む比較）及び投与を固定効果、被験者（順序）をランダム効果とし、ベースライン値を共変量として含めた ANCOVA を各評価時点別に実施した。この解析に基づき、以下の各プロファイル評価日の各評価時点における変化量の差の点推定値（最小二乗平均値）及び検証的両側 90%CI を算出した。

- ベルイシグアト 2.5mg 初回投与（投与方法 A 又は A'の第 1 日）－プラセボ投与（投与方法 D の

第 14 日）
- ベルイシグアト 5mg 初回投与（投与方法 B の第 1 日）－プラセボ投与（投与方法 D の第 14 日）
- ベルイシグアト 10mg 初回投与（投与方法 C 又は C'の第 1 日）－プラセボ投与（投与方法 D の第 14 日）
- 定常状態下でのベルイシグアト 2.5mg 投与（投与方法 A 又は A'の第 14 日）－プラセボ投与（投与方法 D の第 14 日）
- 定常状態下でのベルイシグアト 5mg 投与（投与方法 B の第 14 日）－プラセボ投与（投与方法 D の第 14 日）

安全性の解析

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.21.1 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。

2.7.6.28.2 成績

2.7.6.28.2.1 試験対象集団

2.7.6.28.2.1.1 被験者の内訳

CAD 患者 109 例を対象にスクリーニング検査を実施し、本試験の被験者として適格と判定された 74 例を 2 つの投与順序のうちのいずれかに無作為に割付けた。74 例全例がベルイシグアト又はプラセボの投与を受け、72 例が試験を完了した。2 例は有害事象のため最初の投与期（投与方法 A'又は D）に試験を中止した（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.28.2.1.2 病歴

すべての被験者は 1 つ以上の病歴があり、74 例全例が選択基準で定義された心疾患を有していた。71／74 例（95.9%）が 1 つ以上の虚血性冠動脈障害を有していた。その内訳は、心筋梗塞が 45／74 例（60.8%）、狭心症が 29／74 例（39.2%）、心筋虚血が 27／74 例（36.5%）、急性心筋梗塞が 17／74 例（23.0%）及び不安定狭心症が 4／74 例（5.4%）であった（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/14）。

2.7.6.28.2.1.3 前治療薬及び併用薬

すべての被験者が前治療薬を服用しており、治験実施計画書に記載されたとおり服用を継続した。CAD の薬物治療で推奨されているとおり、ほとんどすべての被験者〔71／74 例（95.9%）〕が抗血栓薬を服用しており、特によく使用されていたのはアスピリン〔65／74 例（87.8%）〕であった。54／74 例（73.0%）が血清脂質低下薬を服用しており、主にアトルバスタチン〔24／74 例（32.4%）〕又はシンバスタチン〔18／74 例（24.3%）〕を服用していた（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/15、14.1/17 及び 14.1/19）。

併用薬として最も多く服用された降圧薬はレニン - アンジオテンシン系作用薬〔56／74 例（75.7%）〕［特に ramipril〔36／74 例（48.6%）〕］並びにβ遮断薬〔58／74 例（78.4%）〕［特にビソプロロール〔30／74 例（40.5%）〕及び複数剤形のメトプロロール〔18／74 例（24.3%）〕］であった（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/19）。

2.7.6.28.2.1.4 解析対象集団

74 例全例を SAF とした。投与方法 A'でベルイシグアト 2.5mg のみの投与を受けた 1 例を PDS から除外し、投与方法 D でプラセボのみの投与を受けて脱落した 1 例を PKS 及び PDS から除外した。したがって、73 例を PKS、72 例を PDS とした（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/2）。

2.7.6.28.2.1.5 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.28-1 に示す。

表 2.7.6.28-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter	Treatment Sequence		
	A' – B – C – D N=37 (100%)	D – A – B – C' N=37 (100%)	Total N=74 (100%)
Sex			
Male	34 (91.9%)	32 (86.5%)	66 (89.2%)
Female	3 (8.1%)	5 (13.5%)	8 (10.8%)
Race			
White	37 (100.0%)	37 (100.0%)	74 (100.0%)
Age (years)			
Mean ± SD	63.4 ± 9.0	63.4 ± 6.9	63.4 ± 8.0
Range	(31 – 79)	(48 – 76)	(31 – 79)
Age groups			
18 to 64 years	15 (40.5%)	19 (51.4%)	34 (45.9%)
65 to 84 years	22 (59.5%)	18 (48.6%)	40 (54.1%)
Weight (kg)			
Mean ± SD	85.78 ± 13.84	85.85 ± 14.08	85.81 ± 13.87
Range	(54.0 – 109.2)	(65.0 – 119.0)	(54.0 – 119.0)
Height (cm)			
Mean ± SD	172.46 ± 8.11	172.12 ± 6.27	172.29 ± 7.20
Range	(153.0 – 189.0)	(159.0 – 185.0)	(153.0 – 189.0)
BMI (kg/m^2)			
Mean ± SD	28.84 ± 4.28	28.87±3.63	28.86 ± 3.94
Range	(18.3 – 35.9)	(22.0 – 36.5)	(18.3 – 36.5)

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.1/11

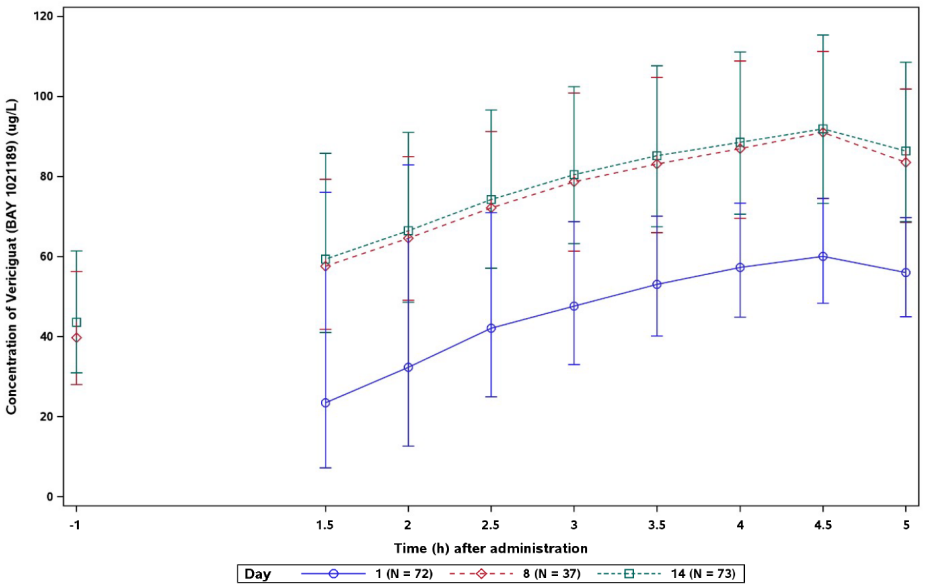
2.7.6.28.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.28.2.2.1 血漿中濃度

ベルイシグアト

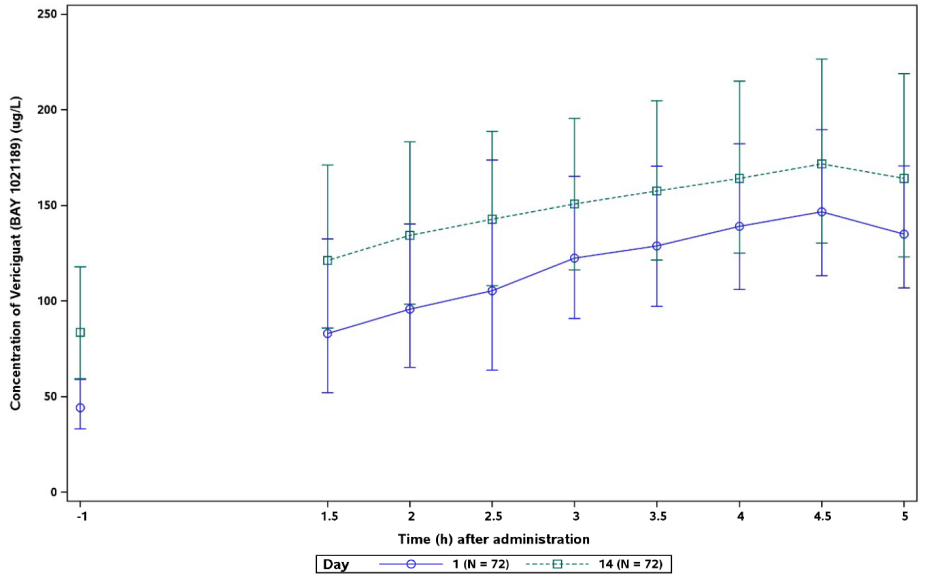
ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの第 1 日（初回投与）、第 8 日（5mg 投与を除く）及び第 14 日（最終投与）の血漿中ベルイシグアト濃度推移を図 2.7.6.28-1、図 2.7.6.28-2 及び図 2.7.6.28-3 に示す。

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を食後に投与したときでは、血漿中ベルイシグアト濃度は投与 4.5 時間後にピーク濃度に到達した。予想されたとおり、血漿中ベルイシグアト濃度は投与期間延長及び用量の増加に伴って上昇した。ベルイシグアト 2.5 及び 10mg を投与したときの、第 8 日と第 14 日の血漿中濃度推移は同様であることから、第 8 日までに定常状態に達したことが示唆された。



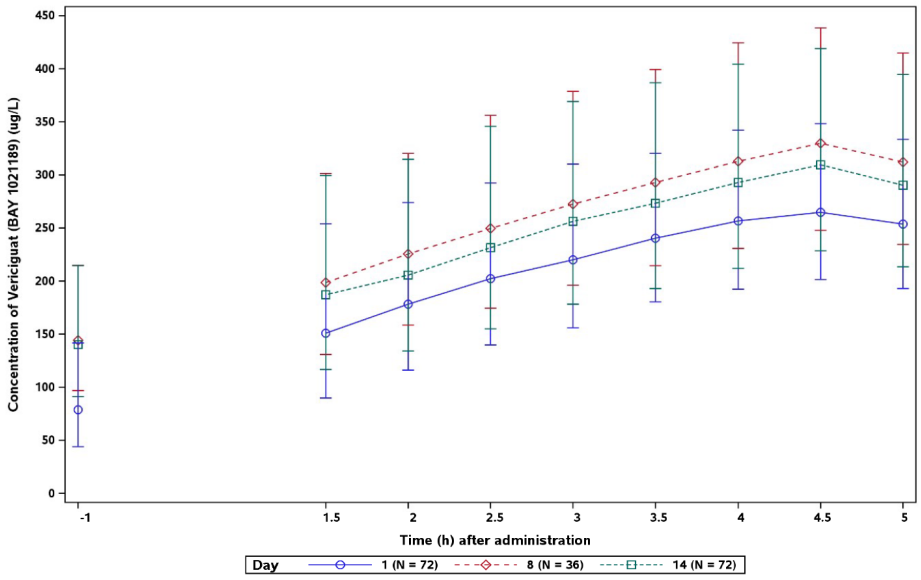
As the calculation of concentrations were based on actual times, concentrations calculated for days 6 – 9 were summarized as the planned day 8 and concentrations calculated for days 12 – 19 were summarized as planned day 14.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-1 ベルイシグアト 2.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの第 1 日（初回投与）、第 8 日及び第 14 日（最終投与）の血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）



As the calculation of concentrations were based on actual times, concentrations calculated for days 6 – 9 were summarized as the planned day 8 and concentrations calculated for days 12 – 19 were summarized as planned day 14.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-2 ベルイシグアト 5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの第 1 日（初回投与）及び第 14 日（最終投与）の血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）



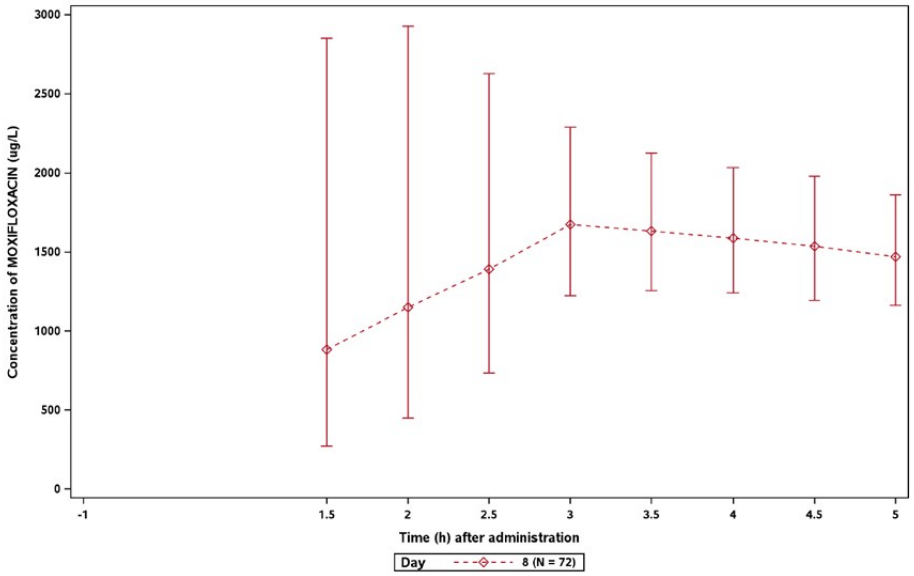
As the calculation of concentrations were based on actual times, concentrations calculated for days 6 – 9 were summarized as the planned day 8 and concentrations calculated for days 12 – 19 were summarized as planned day 14.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-3 ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの第 1 日（初回投与）、第 8 日及び第 14 日（最終投与）の血漿中ベルイシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）

モキシフロキサシン

モキシフロキサシン 400mg を第 8 日に投与方法 D で単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度推移を図 2.7.6.28-4 に示す。

モキシフロキサシン 400mg を食後に投与したとき、血漿中モキシフロキサシン濃度は投与 3 時間後にピーク濃度に到達し、その後投与 5 時間後まで緩やかかつ直線的に低下した。



As the calculation of concentrations were based on actual times, concentrations calculated for days 6 – 9 were summarized as the planned day 8 and concentrations calculated for days 12 – 19 were summarized as planned day 14.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.4/2

図 2.7.6.28-4 モキシフロキサシン 400mg を第 8 日に投与方法 D で単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（線形目盛）（PKS）

2.7.6.28.2.2.2 薬物動態パラメータ

ベルイシグアト

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回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 2.7.6.28-2 に示す。

ベルイシグアト 2.5mg を初回及び反復投与（投与方法 A'の第 8 日並びに投与方法 A 及び A'の第 14 日）したときの C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 63.7、95.2 及び 96.6μg/L であった。ベルイシグアト 5mg を初回及び反復投与（投与方法 B の第 14 日）したときの C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 151 及び 180μg/L であった。ベルイシグアト 10mg を初回及び反復投与（投与方法 C'の第 8 日並びに投与方法 C 及び C'の第 14 日）したときの C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 280、349 及び 322μg/L であった。

個体間変動は低度から中程度であり、幾何変動係数（CV%）は 20.4%～32.0%であった。

すべてのプロファイル評価日で t_{max}（中央値）は 4.50 時間であった。

表 2.7.6.28-2 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Profile Day	N	Vericiguat 2.5 mg	N	Vericiguat 5 mg	N	Vericiguat 10 mg
C_{max}	µg/L	1	72	63.7 / 22.3 (36.1 - 103)				
$C_{max,md}$	µg/L	1			72	151 / 25.9 (76.2 - 232)	72	280 / 27.0 (142 - 432)
		8	37	95.2 / 20.4 (56.8 - 153)			36	349 / 28.2 (231 - 813)
		14	73	96.6 / 22.6 (58.6 - 202)	72	180 / 27.7 (99.4 - 446)	71	322 / 32.0 (134 - 745)
t_{max}[a]	hours	1	72	4.50 (1.50 - 5.10)				
$t_{max,md}$[a]	hours	1			72	4.50 (1.50 - 5.08)	72	4.50 (1.55 - 5.10)
		8	37	4.50 (1.50 - 5.13)			36	4.50 (1.53 - 5.08)
		14	73	4.50 (1.55 - 5.10)	72	4.50 (1.53 - 5.08)	71	4.50 (1.55 - 5.10)

a: Median (Range)
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.4/7

モキシフロキサシン

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.28-3 に示す。

モキシフロキサシン 400mg を投与したときの C_{max}（幾何平均値）は 1,960 µg/L、t_{max}（中央値）は 3.03 時間であった。個体間変動は低度であり、幾何 CV%は 27.0%であった。

表 2.7.6.28-3 モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

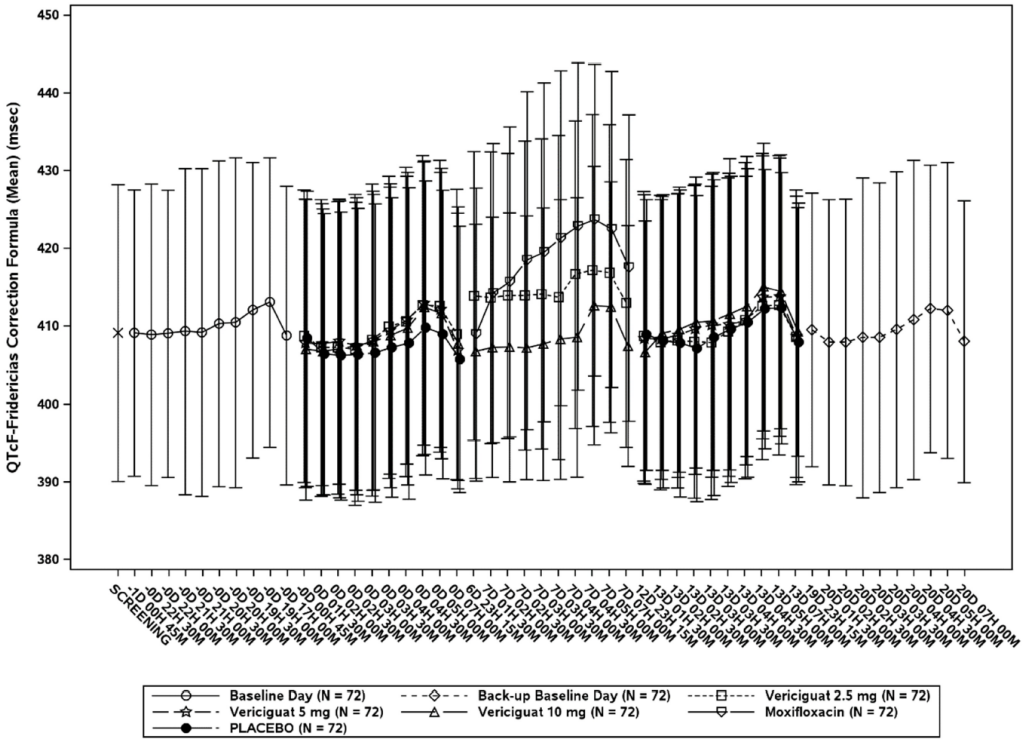
Parameter	Unit	N	Placebo + Moxifloxacin
C_{max}	µg/L	72	1960 / 27.0 (969 - 3960.0)
t_{max}[a]	hours	72	3.03 (1.50 - 5.07)

a: Median (Range)
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.4/8

2.7.6.28.2.3 薬力学の結果

ベースライン日、予備ベースライン日並びにベルイシグアト 2.5、5、10mg、モキシフロキサシン 400mg 及びプラセボを投与したときの QTcF の推移を図 2.7.6.28-5 に示す。

ベルイシグアト 2.5 及び 10mg 投与の第 8 日の QTcF（平均値）には、36 例のデータ（それぞれ投与方法 A'又は投与方法 C'で投与を受けた被験者）しか含まれていないため、投与方法間の差の平均値は他の図に示した。すべてのプロファイル評価日で、投与 4～7 時間後において食事に伴う QTcF の延長が認められた。モキシフロキサシンを投与（投与方法 D の第 8 日）したときにのみに、時間の経過と共に QTcF が延長する異なった特徴がみられた。



Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.2/1

図 2.7.6.28-5 ベースライン日、予備ベースライン日並びにベルイシグアト 2.5、5、10mg、モキシフロキサシン 400mg 及びプラセボを投与したときの QTcF の推移（平均値及び SD）（PDS）

ANCOVA に基づく定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量の差を表 2.7.6.28-4 に示す。ANCOVA に基づくベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を初回投与したとき並びに定常状態下でベルイシグアト 2.5 及び 5mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量の差を表 2.7.6.28-5 に示す。

ベルイシグアト投与後のすべての評価時点（投与 1.5～7 時間後）において、定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したとき並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を初回投与したとき、定常状態下でベルイシグアト 2.5 及び 5mg を投与したときの QTcF のプラセボとの差の平均値の両側 90%CI は、すべての時点でΔ＝10msec の閾値を下回っていた。

被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）については、QTcF と同様にすべての用量及び評価時点において両側 90%CI の上限値が 10msec を下回っていた（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/33）。補正 QT（Bazett 法）（QTcB）については、6 種類の投与条件（2.5、5 及び 10mg の初回投与並びに定常状態下での投与）のうちの 3 条件、定常状態下でベルイシグアト 2.5mg を投与（最終投与日）したとき、ベルイシグアト 10mg を初回投与したとき及び定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与（最終投与日）したときのいずれも投与 2.5 時間後に両側 90％CI の上限値がΔ＝10msec の閾値をわずかに上回った。このうち、最も高かった両側 90%CI の上限値は定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したときの 11.81msec であった（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/32）。

表 2.7.6.28-4 ANCOVA に基づく定常状態下でベルイシグアト 10mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量（msec）の差（PDS）

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

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/31

表 2.7.6.28-5 ANCOVA に基づくベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を初回投与したとき並びに定常状態下でベルイシグアト 2.5 及び 5mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量（msec）の差（PDS）

Treatment	Profile day	Planned time	N	LSmean difference vericiguat-placebo	Two-sided 90% CI of difference vericiguat-placebo
Vericiguat 2.5 mg	1	0D 01H 30M	72	-1.2767	[-4.5037 ; 1.9502]
		0D 02H 00M	72	-2.0184	[-5.2674 ; 1.2305]
		0D 02H 30M	72	0.2783	[-2.9772 ; 3.5337]
		0D 03H 00M	72	-0.09527	[-3.2965 ; 3.1059]
		0D 03H 30M	72	-0.3058	[-3.4075 ; 2.7959]
		0D 04H 00M	72	0.1123	[-3.0228 ; 3.2475]
		0D 04H 30M	72	1.1580	[-1.9831 ; 4.2991]
		0D 05H 00M	72	-0.4835	[-3.3578 ; 2.3907]
		0D 07H 00M	72	2.0901	[-0.5654 ; 4.7455]
	14	13D 01H 30M	72	-0.6666	[-4.5577 ; 3.2244]
		13D 02H 00M	72	0.1181	[-3.2848 ; 3.5210]
		13D 02H 30M	72	2.1665	[-1.7770 ; 6.1099]
		13D 03H 00M	72	-0.5918	[-4.2231 ; 3.0395]
		13D 03H 30M	72	0.1325	[-3.4777 ; 3.7427]
		13D 04H 00M	72	2.0126	[-1.5720 ; 5.5972]
		13D 04H 30M	72	1.7631	[-1.7728 ; 5.2991]
		13D 05H 00M	72	0.3833	[-3.0164 ; 3.7830]
		13D 07H 00M	72	3.0927	[-0.1071 ; 6.2924]
Vericiguat 5 mg	1	0D 01H 30M	72	0.1627	[-1.9825 ; 2.3079]
		0D 02H 00M	72	-0.3375	[-2.6225 ; 1.9475]
		0D 02H 30M	72	1.9249	[-0.4725 ; 4.3224]
		0D 03H 00M	72	0.8232	[-1.3320 ; 2.9784]
		0D 03H 30M	72	0.08471	[-2.0964 ; 2.2658]
		0D 04H 00M	72	1.4162	[-0.6697 ; 3.5022]
		0D 04H 30M	72	1.8744	[-0.00445 ; 3.7533]
		0D 05H 00M	72	0.6331	[-1.4838 ; 2.7499]
		0D 07H 00M	72	-0.4107	[-2.2875 ; 1.4662]
	14	13D 01H 30M	72	0.7756	[-1.4882 ; 3.0394]
		13D 02H 00M	72	0.4133	[-1.8069 ; 2.6336]
		13D 02H 30M	72	4.0515	[1.6696 ; 6.4335]
		13D 03H 00M	72	2.5995	[0.7363 ; 4.4626]
		13D 03H 30M	72	0.8200	[-1.3842 ; 3.0242]
		13D 04H 00M	72	1.2829	[-0.7134 ; 3.2793]
		13D 04H 30M	72	2.8643	[1.0121 ; 4.7164]
		13D 05H 00M	72	2.2309	[0.4262 ; 4.0355]
		13D 07H 00M	72	1.4006	[-0.5417 ; 3.3430]
Vericiguat 10 mg	1	0D 01H 30M	72	0.9597	[-2.3795 ; 4.2988]
		0D 02H 00M	72	-1.1971	[-4.3155 ; 1.9213]
		0D 02H 30M	72	2.7749	[-0.8167 ; 6.3664]
		0D 03H 00M	72	1.6885	[-1.7311 ; 5.1082]
		0D 03H 30M	72	0.05761	[-3.4200 ; 3.5353]
		0D 04H 00M	72	0.9605	[-2.5872 ; 4.5081]
		0D 04H 30M	72	2.1561	[-1.3444 ; 5.6566]
		0D 05H 00M	72	0.8452	[-2.2515 ; 3.9420]
		0D 07H 00M	72	-0.4653	[-3.3168 ; 2.3861]

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/31

ANCOVA に基づくモキシフロキサシン 400mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量の差を表 2.7.6.28-6 に示す。

ベルイシグアト評価時と同様の条件下で、モキシフロキサシン 400mg を単回投与したときの投与 3、3.5 及び 4 時間後の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の点推定値は、それぞれ 12.10、11.97 及び 13.52msec であった。モキシフロキサシンの投与を受けた被験者では、血漿中濃度上昇と共に QTcF が延長した。

表 2.7.6.28-6 ANCOVA に基づくモキシフロキサシン 400mg を投与したときとプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量の差（PDS）

Planned period time	N	LSmean difference moxifloxacin -placebo	Uncorrected two-sided 90% CI of difference moxifloxacin -placebo	Corrected two-sided 90% CI of difference moxifloxacin -placebo	Lower limit of two-sided 90% CI > 5 msec?
7D 02H 00M	72	7.5587	[4.9514 ; 10.1660]	[4.9514 ; 10.1660]	No
7D 03H 00M	72	12.0950	[9.6861 ; 14.5039]	[8.9578 ; 15.2322]	Yes
7D 03H 30M	72	11.9738	[9.4599 ; 14.4878]	[8.9659 ; 14.9818]	Yes
7D 04H 00M	72	13.5155	[11.1225 ; 15.9086]	[10.2233 ; 16.8045]	Yes

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/36

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量のカテゴリー別の要約を表 2.7.6.28-7、QTcF の絶対値のカテゴリー別の要約を表 2.7.6.28-8 に示す。

プラセボを投与したとき QTcF のベースラインからの変化量に 30msec を超える延長は認められなかった。ベルイシグアトを投与したとき、QTcF のベースラインからの変化量に 30msec 超 60msec 以下の延長が 5 例に認められたが、60msec を超える延長は認められなかった。

モキシフロキサシンを投与したとき、投与 1.5～7 時間後の観察期間において 11 例で QTcF のベースラインからの変化量に 30msec 超 60msec 以下の延長が認められた。

モキシフロキサシン投与時を除いて 8 例に 450msec を超える QTcF が認められた。そのうち、3 例はベルイシグアト非投与時又は低用量（2.5 及び 5mg）で投与したときのごく少数の時点（1～5 時点）で QTcF の絶対値が 450.3～454.3msec となった。一方、残りの 5 例はプラセボを投与したときを含む試験期間全体で絶対値が 450msec を超える QTcF が認められ、最大値は 480.0msec であったが、この数値は当該被験者の原疾患である心疾患による可能性が高いと考えられた（5.3.4.2.3 PH-41049/Listing 16.2.6/1）。ベルイシグアト投与下で QTcF の絶対値が 500msec を超えた被験者は認められず、480msec を超えた被験者も認められなかった。

モキシフロキサシンを投与したとき、12 例に投与 1.5～7 時間後の観察期間の 1 時点以上で絶対値が 450msec 超 480msec 以下の QTcF が認められた。

QTcF の最大値が 480msec を超えた被験者は 1 例のみであり、モキシフロキサシンを投与したときの 1 時点（投与 3 時間後）で認められた（482.7msec、HR 51bpm）（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/30）。

表 2.7.6.28-7 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF のベースライン[a]からの変化量のカテゴリー別被験者数（PDS）

			n (%)		
Treatment	Time	N	<=30 msec	>30-60 msec	>60 msec
Vericiguat 2.5 mg	-0D 00H 45M	71	71 (100%)		
	0D 01H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 00M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 30M	72	72 (100%)		
	0D 03H 00M	72	72 (100%)		
	0D 03H 30M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	0D 04H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 04H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 05H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 07H 00M	71	71 (100%)		
	6D 23H 15M	36	36 (100%)		
	7D 01H 30M	36	36 (100%)		
	7D 02H 00M	35	35 (100%)		
	7D 02H 30M	36	36 (100%)		
	7D 03H 00M	36	36 (100%)		
	7D 03H 30M	36	36 (100%)		
	7D 04H 00M	36	36 (100%)		
	7D 04H 30M	35	35 (100%)		
	7D 05H 00M	35	35 (100%)		
	7D 07H 00M	36	36 (100%)		
	12D 23H 15M	71	71 (100%)		
	13D 01H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 02H 00M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	13D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 30M	72	72 (100%)		
	13D 04H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 05H 00M	72	72 (100%)		
	13D 07H 00M	72	72 (100%)		
Vericiguat 5 mg	-0D 00H 45M	70	70 (100%)		
	0D 01H 30M	72	72 (100%)		
	0D 02H 00M	71	71 (100%)		
	0D 02H 30M	72	72 (100%)		
	0D 03H 00M	71	71 (100%)		
	0D 03H 30M	72	72 (100%)		
	0D 04H 00M	72	72 (100%)		
	0D 04H 30M	71	71 (100%)		
	0D 05H 00M	72	72 (100%)		
	0D 07H 00M	72	72 (100%)		
	12D 23H 15M	70	70 (100%)		
	13D 01H 30M	72	72 (100%)		
	13D 02H 00M	71	71 (100%)		
	13D 02H 30M	72	72 (100%)		
	13D 03H 00M	72	72 (100%)		
	13D 03H 30M	72	72 (100%)		
	13D 04H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 30M	72	72 (100%)		
	13D 05H 00M	72	72 (100%)		
	13D 07H 00M	72	72 (100%)		

表 2.7.6.28-7 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF のベースライン a からの変化量のカテゴリー別被験者数（PDS）（続き）

			n (%)		
Treatment	Time	N	<=30 msec	>30-60 msec	>60 msec
Vericiguat 10 mg	-0D 00H 45M	71	71 (100%)		
	0D 01H 30M	72	72 (100%)		
	0D 02H 00M	71	71 (100%)		
	0D 02H 30M	72	72 (100%)		
	0D 03H 00M	72	72 (100%)		
	0D 03H 30M	72	72 (100%)		
	0D 04H 00M	72	72 (100%)		
	0D 04H 30M	72	72 (100%)		
	0D 05H 00M	72	72 (100%)		
	0D 07H 00M	71	71 (100%)		
	6D 23H 15M	34	33 (97%)	1 (3%)	
	7D 01H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 02H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 02H 30M	36	34 (94%)	2 (6%)	
	7D 03H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 03H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 04H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 04H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 05H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 07H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	12D 23H 15M	70	70 (100%)		
	13D 01H 30M	72	72 (100%)		
	13D 02H 00M	71	71 (100%)		
	13D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 00M	72	72 (100%)		
	13D 03H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 30M	72	72 (100%)		
	13D 05H 00M	72	72 (100%)		
	13D 07H 00M	72	72 (100%)		
Moxifloxacin	6D 23H 15M	71	71 (100%)		
	7D 01H 30M	72	72 (100%)		
	7D 02H 00M	71	69 (97%)	2 (3%)	
	7D 02H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	7D 03H 00M	72	66 (92%)	6 (8%)	
	7D 03H 30M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	7D 04H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	7D 04H 30M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	7D 05H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	7D 07H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	

表 2.7.6.28-7 ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF のベースライン a からの変化量のカテゴリー別被験者数（PDS）（続き）

			n (%)		
Treatment	Period Time	N	<=30 msec	>30-60 msec	>60 msec
PLACEBO	-0D 00H 45M	72	72 (100%)		
	0D 01H 30M	71	71 (100%)		
	0D 02H 00M	71	71 (100%)		
	0D 02H 30M	71	71 (100%)		
	0D 03H 00M	71	71 (100%)		
	0D 03H 30M	70	70 (100%)		
	0D 04H 00M	72	72 (100%)		
	0D 04H 30M	72	72 (100%)		
	0D 05H 00M	71	71 (100%)		
	0D 07H 00M	72	72 (100%)		
	12D 23H 15M	71	71 (100%)		
	13D 01H 30M	71	71 (100%)		
	13D 02H 00M	72	72 (100%)		
	13D 02H 30M	72	72 (100%)		
	13D 03H 00M	72	72 (100%)		
	13D 03H 30M	72	72 (100%)		
	13D 04H 00M	71	71 (100%)		
	13D 04H 30M	72	72 (100%)		
	13D 05H 00M	72	72 (100%)		
	13D 07H 00M	72	72 (100%)		

a: Baseline for placebo ECG-profiles was chosen as the baseline profile closest to first placebo administration of the placebo profile in treatment D.
Baseline for vericiguat and moxifloxacin ECG-profiles was chosen as the baseline profile closest to the vericiguat treatment block A'-B-C or A-B-C.
Mean of three Holter ECG readings per planned time was calculated for all continuous ECG variables and used for this analysis if there was at least one valid ECG reading.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/17

表 2.7.6.28-8 治験薬投与前並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF の絶対値のカテゴリー別被験者数（PDS）

			n (%)		
Treatment	Time	N	<=450 msec	>450-480 msec	>480 msec
NONE	SCREENING	72	71 (99%)	1 (1%)	
PRE-DOSE	-1D 00H 45M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	-0D 22H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	-0D 22H 00M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	-0D 21H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	-0D 21H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	-0D 20H 30M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	-0D 20H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	-0D 19H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	-0D 19H 00M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	-0D 17H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
Vericiguat 2.5 mg	-0D 00H 45M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 01H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 30M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	0D 03H 00M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	0D 03H 30M	71	68 (96%)	3 (4%)	
	0D 04H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 04H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 05H 00M	72	67 (93%)	5 (7%)	
	0D 07H 00M	71	69 (97%)	2 (3%)	
	6D 23H 15M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 01H 30M	36	36 (100%)		
	7D 02H 00M	36	36 (100%)		
	7D 02H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 03H 00M	36	36 (100%)		
	7D 03H 30M	36	34 (94%)	2 (6%)	
	7D 04H 00M	36	34 (94%)	2 (6%)	
	7D 04H 30M	35	35 (100%)		
	7D 05H 00M	35	35 (100%)		
	7D 07H 00M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	12D 23H 15M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 01H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 02H 00M	72	72 (100%)		
	13D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 03H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 00M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	13D 04H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	13D 05H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 07H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	

表 2.7.6.28-8 治験薬投与前並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF の絶対値のカテゴリー別被験者数（PDS）（続き）

			n (%)		
Treatment	Time	N	<=450 msec	>450-480 msec	>480 msec
Vericiguat 5 mg	-0D 00H 45M	71	69 (97%)	2 (3%)	
	0D 01H 30M	72	72 (100%)		
	0D 02H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 03H 00M	71	71 (100%)		
	0D 03H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 04H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 04H 30M	71	68 (96%)	3 (4%)	
	0D 05H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 07H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	12D 23H 15M	71	71 (100%)		
	13D 01H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 02H 00M	72	72 (100%)		
	13D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 03H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 04H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 05H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 07H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
Vericiguat 10 mg	-0D 00H 45M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 01H 30M	72	72 (100%)		
	0D 02H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 03H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 03H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 04H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 04H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 05H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	0D 07H 00M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	6D 23H 15M	35	35 (100%)		
	7D 01H 30M	36	36 (100%)		
	7D 02H 00M	36	36 (100%)		
	7D 02H 30M	36	36 (100%)		
	7D 03H 00M	36	36 (100%)		
	7D 03H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 04H 00M	36	36 (100%)		
	7D 04H 30M	36	35 (97%)	1 (3%)	
	7D 05H 00M	36	36 (100%)		
	7D 07H 00M	36	36 (100%)		
	12D 23H 15M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	13D 01H 30M	72	72 (100%)		
	13D 02H 00M	72	72 (100%)		
	13D 02H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 03H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 04H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 04H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 05H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 07H 00M	72	72 (100%)		

表 2.7.6.28-8 治験薬投与前並びにベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg、モキシフロキサシン並びにプラセボを投与したときの QTcF の絶対値のカテゴリー別被験者数（PDS）（続き）

			n (%)		
Treatment	Time	N	<=450 msec	>450-480 msec	>480 msec
Moxifloxacin	6D 23H 15M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	7D 01H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	7D 02H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	7D 02H 30M	72	67 (93%)	5 (7%)	
	7D 03H 00M	72	67 (93%)	4 (6%)	1 (1%)
	7D 03H 30M	72	67 (93%)	5 (7%)	
	7D 04H 00M	72	64 (89%)	8 (11%)	
	7D 04H 30M	72	62 (86%)	10 (14%)	
	7D 05H 00M	72	64 (89%)	8 (11%)	
	7D 07H 00M	72	67 (93%)	5 (7%)	
PLACEBO	-0D 00H 45M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	0D 01H 30M	71	71 (100%)		
	0D 02H 00M	71	71 (100%)		
	0D 02H 30M	71	71 (100%)		
	0D 03H 00M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	0D 03H 30M	70	69 (99%)	1 (1%)	
	0D 04H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	0D 04H 30M	72	72 (100%)		
	0D 05H 00M	71	71 (100%)		
	0D 07H 00M	72	72 (100%)		
	12D 23H 15M	71	71 (100%)		
	13D 01H 30M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	13D 02H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 02H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 03H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	13D 03H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	13D 04H 00M	71	69 (97%)	2 (3%)	
	13D 04H 30M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 05H 00M	72	71 (99%)	1 (1%)	
	13D 07H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
NONE	19D 23H 15M	71	70 (99%)	1 (1%)	
	20D 01H 30M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	20D 02H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	
	20D 02H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	20D 03H 00M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	20D 03H 30M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	20D 04H 00M	72	67 (93%)	5 (7%)	
	20D 04H 30M	72	69 (96%)	3 (4%)	
	20D 05H 00M	72	68 (94%)	4 (6%)	
	20D 07H 00M	72	70 (97%)	2 (3%)	

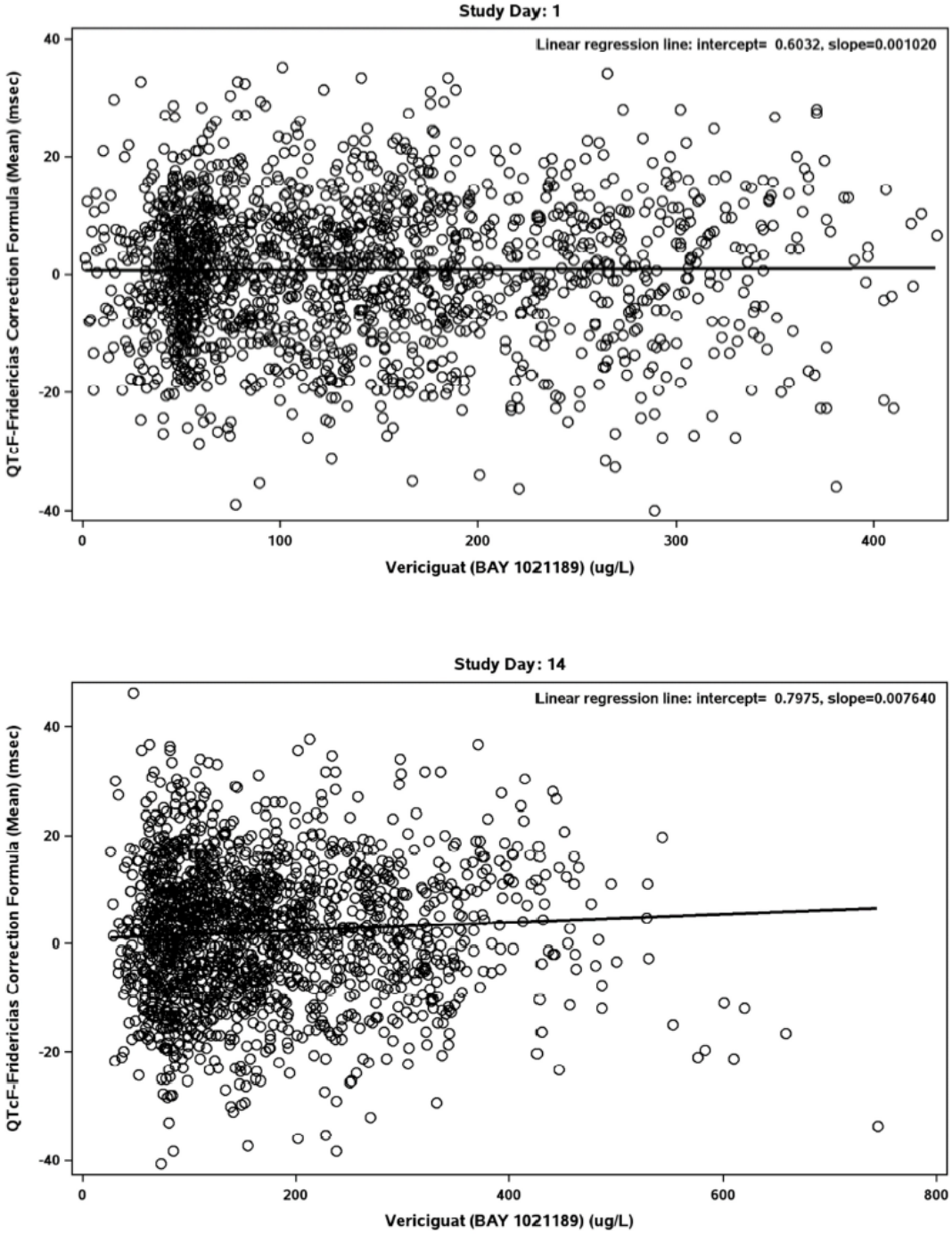
Mean of three Holter ECG readings per planned time was calculated for all continuous ECG variables and used for this analysis if there was at least one valid ECG reading.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.2/21

ベルイシグアト初回投与時及び定常状態下（第 14 日）のそれぞれにおける、血漿中ベルイシグアト濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の線形回帰を図 2.7.6.28-6 に示す。

血漿中モキシフロキサシン濃度に対するプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の線形回帰を図 2.7.6.28-7 に示す。

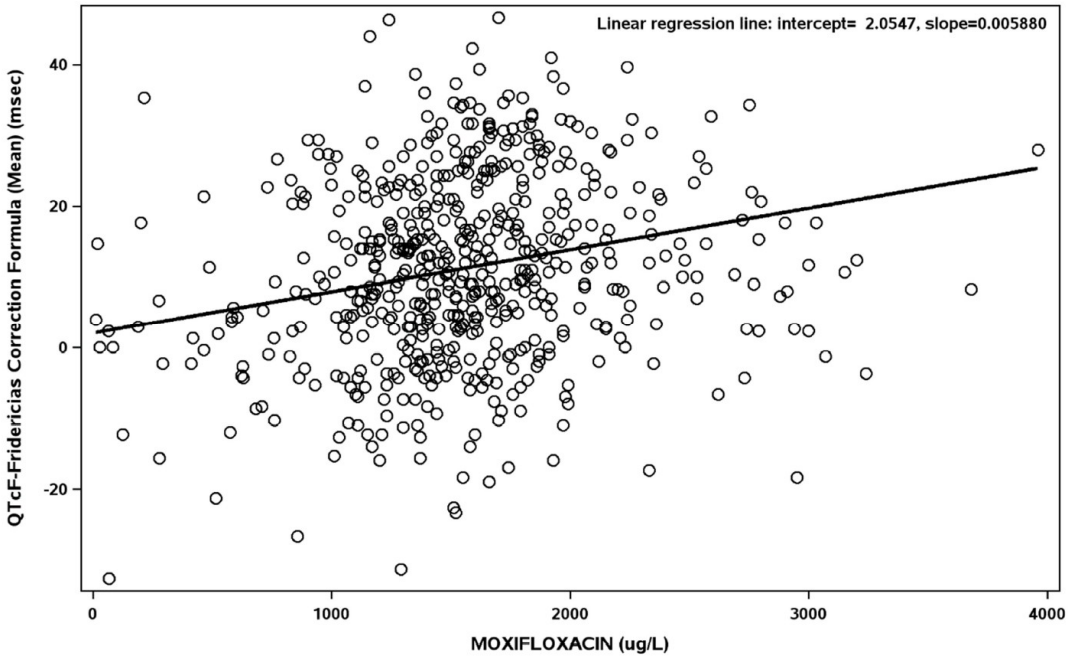
定常状態下（第 14 日）でベルイシグアトを投与したときに血漿中ベルイシグアト濃度と QTcF 延長との間にわずかな関連性が認められた（切片：0.7975、傾き：0.007640）。

プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の線形回帰は非常に類似していたが、モキシフロキサシン濃度はベルイシグアト濃度よりもはるかに高い濃度範囲に分布していたため、ベルイシグアトと比較して変化が大きかった（切片：2.0547、傾き：0.005880）。



Mean of three Holter ECG readings per planned time was calculated for all continuous ECG variables and used for this analysis if there was at least one valid ECG reading.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.2/18

図 2.7.6.28-6 血漿中ベルイシグアト濃度に対するプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の線形回帰（PDS、N＝72）



Mean of three Holter ECG readings per planned time was calculated for all continuous ECG variables and used for this analysis if there was at least one valid ECG reading.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Figure 14.2/23

図 2.7.6.28-7 血漿中モキシフロキサシン濃度に対するプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の線形回帰（PDS、N＝72）

2.7.6.28.2.4 安全性の結果

2.7.6.28.2.4.1 治験薬の曝露状況

ベルイシグアトの総投与量を投与期ごとに算出した。投与期間が変更可能であったことから、各被験者における総投与量はベルイシグアト 2.5mg 投与（投与方法 A 及び A'）で 27.5～37.5mg（中央値 35mg）、ベルイシグアト 5mg 投与（投与方法 B）で 60～85mg（中央値 70mg）並びにベルイシグアト 10mg 投与（投与方法 C 及び C'）で 130～190mg（中央値 140mg）とばらつきがあった。しかしながら、ほとんどの被験者（80.6%～83.3%）は予定どおり各投与期 14 日間の投与を受けた。ベルイシグアトの総投与量の平均値は、ベルイシグアト 2.5mg 投与（投与方法 A 及び A'）で 34.62mg、ベルイシグアト 5mg 投与（投与方法 B）で 69.93mg 並びにベルイシグアト 10mg 投与（投与方法 C 及び C'）で 142.08mg であった。試験を中止した 1 例はベルイシグアトの投与を受けておらず、別の 1 例は投与方法 A'のみの投与を受けたため本試験でのベルイシグアトの総投与量は 35mg であった（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3/2、Listing 16.2.5/2）。

2.7.6.28.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.28-9 に示す。

SAF において 47／74 例（63.5%）に 1 件以上の TEAE が認められた。用量別ではベルイシグアト 2.5mg の投与を受けた 27／73 例（37.0%）、5mg の投与を受けた 16／72 例（22.2%）、10mg の投与を受けた 19／72 例（26.4%）及びプラセボの投与（投与方法 D の第 1 日から第 7 日及び第 9 日から第 14 日）を受けた 21／73 例（28.8%）に TEAE が認められた。モキシフロキサシン

を単回投与した投与方法 D の第 8 日については別途評価した。モキシフロキサシンを単回投与した 4／72 例（5.6%）に TEAE が認められた。

盲検下で、治験責任（分担）医師によりベルイシグアト又はプラセボと関連があると判断された TEAE は 29／74 例（39.2%）に認められた。用量別ではベルイシグアト 2.5mg の投与を受けた 17／73 例（23.3%）、5mg の投与を受けた 9／72 例（12.5%）、10mg の投与を受けた 9／72 例（12.5%）及びプラセボの投与を受けた 4／73 例（5.5%）にベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE が認められた。投与方法 D のモキシフロキサシン投与日にベルイシグアトと関連ありと判定された TEAE が 2／72 例（2.8%）に認められた。

9／74 例（12.2%）にモキシフロキサシン又はプラセボと関連のある TEAE が認められた〔投与方法 A’（プラセボ投与日）：5 例、投与方法 C’（プラセボ投与日）：3 例、投与方法 D（モキシフロキサシン投与日）：3 例〕。ベルイシグアトのプラセボ投与日にモキシフロキサシンと関連ありと判断された TEAE が 1 例報告された。

28／74 例（37.8%）に軽度の TEAE の発現が認められ、19／74 例（25.7%）に中等度の TEAE の発現が認められた。

4／74 例（5.4%）に試験手技と関連のある TEAE が認められた。

2／74 例（2.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 件認められた。1 例（投与順序：A’-B-C-D）は、中等度の浮腫及び軽度の四肢痛のため、最初の投与期の完了後に試験を中止した。もう 1 例（投与順序：D-A-B-C’）は、中等度の下痢のため、投与方法 D の第 4 日（モキシフロキサシン投与前）にプラセボの投与を中止した。A’-B-C-D の投与順序に割付けられた 1 例に発現した浮腫は、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。当該被験者はベルイシグアトのみの投与しか受けていないが、四肢痛はモキシフロキサシンと関連あり、ベルイシグアトと関連なしと判断された。D-A-B-C’の投与順序に割付けられた 1 例に発現した下痢は、プラセボの投与しか受けていないものの、ベルイシグアトと関連あり、モキシフロキサシンと関連なしと判断された（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.2/3）。

本試験で、重篤な TEAE は 2 例に各 1 件認められた。1 例に発現した中等度の急性胆嚢炎は医学的に重要と判断され、もう 1 例に発現した中等度の背部の感染性皮膚嚢腫は入院を要した。いずれの被験者も試験を継続し得た。また、いずれの重篤な TEAE もベルイシグアト及びモキシフロキサシンのいずれとも関連がないと判断された（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.2/2）。

本試験で死亡は認められなかった。すべての TEAE は試験終了までに後遺症なく消失した。

表 2.7.6.28-9 TEAE の要約（SAF）

	Vericiguat 2.5 mg N = 73 (100%)	Vericiguat 5 mg N = 72 (100%)	Vericiguat 10 mg N = 72 (100%)	Moxi-floxacin N = 72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N = 74 (100%)
Number (%) of subjects with the specified treatment-emergent adverse events						
Any AE	27 (37.0%)	16 (22.2%)	19 (26.4%)	4 (5.6%)	21 (28.8%)	47 (63.5%)
Maximum intensity for any AE						
MILD	20 (27.4%)	13 (18.1%)	11 (15.3%)	4 (5.6%)	14 (19.2%)	28 (37.8%)
MODERATE	7 (9.6%)	3 (4.2%)	8 (11.1%)	0	7 (9.6%)	19 (25.7%)
Any Vericiguat/Placebo related AE	17 (23.3%)	9 (12.5%)	9 (12.5%)	2 (2.8%)	4 (5.5%)	29 (39.2%)
Maximum intensity for Vericiguat/Placebo related AE						
MILD	15 (20.5%)	9 (12.5%)	9 (12.5%)	2 (2.8%)	3 (4.1%)	26 (35.1%)
MODERATE	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.4%)	3 (4.1%)
Any Moxifloxacin/Placebo related AE	5 (6.8%)	0	3 (4.2%)	3 (4.2%)	1 (1.4%)	9 (12.2%)
Maximum intensity for Moxifloxacin/Placebo related AE						
MILD	3 (4.1%)	0	3 (4.2%)	3 (4.2%)	1 (1.4%)	7 (9.5%)
MODERATE	2 (2.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (5.4%)
Any AE leading to discontinuation of Vericiguat/Placebo	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Any AE leading to discontinuation of Moxifloxacin/Placebo	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0	2 (2.7%)
Vericiguat/Placebo related SAEs	0	0	0	0	0	0
Moxifloxacin/Placebo related SAEs	0	0	0	0	0	0
SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
SAE leading to discontinuation of Vericiguat/Placebo	0	0	0	0	0	0
SAE leading to discontinuation of Moxifloxacin/Placebo	0	0	0	0	0	0
AE with the outcome death	0	0	0	0	0	0

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/3

2.7.6.28.2.4.3 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.28-10 に示す。

ベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.28-11 に、モキシフロキサシン又はプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.28-12 に示す。

全体として、47／74 例（63.5%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も発現割合の高かった SOC は「臨床検査」〔28／74 例（37.8%）〕であり、次いで「神経系障害」及び「胃腸障害」〔各 10／74 例（13.5%）〕であった。最も発現割合の高かった TEAE は浮動性めまい及び頭痛〔各 6／74 例（8.1%）〕であり、次いで消化不良及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔各 5／74 例（6.8%）〕であった。これらの TEAE の発現例数は、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg 並びにプラセボ投与すべての投与方法に 2 例以下で同様に分布し、発現割合は同程度であった。

更に、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」は各 8／74 例（10.8%）、「代謝および栄養障害」は 6／74 例（8.1%）、「血液およびリンパ系

障害」及び「感染症および寄生虫症」は各 5／74 例（6.8%）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は各 3／74 例（4.1%）並びに「皮膚および皮下組織障害」は 2／74 例（2.7%）に認められた。「心臓障害」、「耳および迷路障害」、「肝胆道系障害」、「免疫系障害」、「腎および尿路障害」、「外科および内科処置」及び「血管障害」の SOC に該当する TEAE は、各 1／74 例（1.4%）に認められた。

ベルイシグアトを投与したときとプラセボを投与したときで、TEAE の発現に重大な差は認められなかった。

TEAE が発現した 47／74 例中、28／74 例（37.8%）に軽度の TEAE の発現が、19／74 例（25.7%）に中等度の TEAE の発現がそれぞれ認められた。中等度の TEAE のうち各 1 例に認められた TEAE（頭痛、痛風、下痢及び嘔吐）については、ベルイシグアト又はプラセボと関連があると判断された。このうちの頭痛と痛風については、モキシフロキサシン又はプラセボとも関連ありと判断された。また、ベルイシグアト又はプラセボと関連ありと判断され、2 例以上に発現した軽度の TEAE は、浮動性めまい〔5／74 例（6.8%）〕、頭痛〔4／74 例（5.4%）〕、疲労及び消化不良〔各 3／74 例（4.1%）〕並びに貧血、アミラーゼ増加、Ｃ－反応性蛋白（CRP）増加、心電図ＱＴ延長、国際標準比（INR）増加及び血小板数減少〔各 2／74 例（2.7%）〕であった。ベルイシグアトと関連のある胃食道逆流性疾患、上咽頭炎、血圧低下、凝固検査異常、体重増加、高血糖、日光皮膚炎及び低血圧は各 1／74 例（1.4%）に発現したのみであった（5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/4 及び 14.3.1/7）。

ベルイシグアト又はプラセボと関連がある TEAE のうち、貧血、アミラーゼ増加、CRP 増加、心電図ＱＴ延長、INR 増加及び浮動性めまい〔各 1／74 例（1.4%）〕は、モキシフロキサシン又はプラセボとも関連があると判断された。更に、モキシフロキサシン又はプラセボとは関連があるがベルイシグアト又はプラセボとは関連がないと判断された軽度の TEAE（胸部不快感及び四肢痛）が各 1／74 例（1.4%）に発現した。

表 2.7.6.28-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg N=73 (100%)	Vericiguat 5 mg N=72 (100%)	Vericiguat 10 mg N=72 (100%)	Moxifloxacin N=72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N=74 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		27 (37.0%)	16 (22.2%)	19 (26.4%)	4 (5.6%)	21 (28.8%)	47 (63.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.7%)	0	2 (2.8%)	0	3 (4.1%)	5 (6.8%)
Anaemia	貧血	2 (2.7%)	0	2 (2.8%)	0	2 (2.7%)	4 (5.4%)
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.7%)	2 (2.8%)	5 (6.9%)	0	2 (2.7%)	10 (13.5%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	2 (2.7%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.8%)	0	0	2 (2.7%)
Nausea	悪心	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)	8 (10.8%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Fatigue	疲労	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.1%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Oedema	浮腫	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (5.5%)	0	0	0	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (4.1%)	0	0	0	0	3 (4.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.28-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC PT MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg N=73 (100%)	Vericiguat 5 mg N=72 (100%)	Vericiguat 10 mg N=72 (100%)	Moxifloxacin N=72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N=74 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.1%)
Contusion	挫傷	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	13 (17.8%)	9 (12.5%)	7 (9.7%)	1 (1.4%)	12 (16.4%)	28 (37.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	3 (4.1%)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	2 (2.7%)	5 (6.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Blood lactate dehydrogenase	血中乳酸脱水素酵素	0	0	0	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (1.4%)	0	3 (4.1%)	4 (5.4%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (4.1%)	0	0	0	0	3 (4.1%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Investigations (continued)	臨床検査						
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.7%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	3 (4.1%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (1.4%)	0	0	0	2 (2.7%)	3 (4.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.4%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	3 (4.1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Weight increased	体重増加	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

表 2.7.6.28-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary SOC PT MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg N=73 (100%)	Vericiguat 5 mg N=72 (100%)	Vericiguat 10 mg N=72 (100%)	Moxifloxacin N=72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N=74 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.7%)	0	0	0	4 (5.5%)	6 (8.1%)
Gout	痛風	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (4.1%)	3 (4.2%)	2 (2.8%)	0	3 (4.1%)	8 (10.8%)
Back pain	背部痛	1 (1.4%)	0	0	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	1 (1.4%)	4 (5.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (5.5%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	3 (4.1%)	10 (13.5%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)	6 (8.1%)
Headache	頭痛	2 (2.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)	6 (8.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Haematuria	血尿	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	0	3 (4.1%)
Cough	咳嗽	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0	0	3 (4.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	2 (2.7%)
Cutaneous vasculitis	皮膚血管炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Skin cyst excision	皮膚嚢胞切除	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Suture removal	抜糸	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)

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

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.28-11 ベルイシグアト又はプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg N=73 (100%)	Vericiguat 5 mg N=72 (100%)	Vericiguat 10 mg N=72 (100%)	Moxifloxacin N=72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N=74 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		17 (23.3%)	9 (12.5%)	9 (12.5%)	2 (2.8%)	4 (5.5%)	29 (39.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0	0	2 (2.7%)
Anaemia	貧血	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	0	0	2 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.7%)	0	2 (2.8%)	0	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.7%)	0	1 (1.4%)	0	0	3 (4.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.1%)
Fatigue	疲労	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	8 (11.0%)	5 (6.9%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)	13 (17.6%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	2 (2.7%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.7%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
International normalised ratio	国際標準比増加	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)	2 (2.7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0	2 (2.7%)
Weight increased	体重増加	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Gout	痛風	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (5.5%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	7 (9.5%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Headache	頭痛	2 (2.7%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	4 (5.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)

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

Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/8

表 2.7.6.28-12 モキシフロキサシン又はプラセボと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 21.1	器官別大分類 基本語	Vericiguat 2.5 mg N=73 (100%)	Vericiguat 10 mg N=72 (100%)	Moxifloxacin N=72 (100%)	Placebo N=73 (100%)	Total N=74 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (6.8%)	3 (4.2%)	3 (4.2%)	1 (1.4%)	9 (12.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	2 (2.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (5.4%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Gout	痛風	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Headache	頭痛	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For this study design, this is not the sum of the other columns.
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/9

2.7.6.28.2.4.4 死亡

本試験中、死亡は認められなかった。

2.7.6.28.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した症例一覧を表 2.7.6.28-13 に示す。

1 例に発現した中等度の急性胆嚢炎は医学的に重要であると判断され、別の 1 例に発現した中等度の背部の感染性皮膚嚢腫は手術のために入院が必要となったことから、これらの TEAE は事前に定義された重篤な TEAE であると判断した。いずれも、治験薬又は試験手技と関連はなかった（5.3.4.2.3 PH-41049/Section 15.1）。

表 2.7.6.28-13 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/ Treatment	Age/ Sex/ Race	MedDRA PT (Ver. 21.1)	AE start date/ AE end date	Duration (dd:hh:mm)	Severity	Causality A / B	Action taken with study Treatment A / B	Final outcome
[redacted] A'-B-C-D	6[redacted] F/ W	Cystitis／膀胱炎	23MAY20[redacted] -	-	Mild	No / No	NA / NA	Recovering/ Resolving
		Lipase increased／リパーゼ増加	11JUN20[redacted] 18JUN20[redacted]*	07:00:05	Moderate	No / No	No / No	Recovered/ Resolved
		Cholecystitis／胆嚢炎	18JUN20[redacted] -	-	Mild	No / No	No / No	Not Recovered/ Not Resolved
		Cholecystitis acute／急性胆嚢炎	14JUL20[redacted] 06SEP20[redacted]*	55:00:00	Moderate	No / No	No / No	Recovered/ Resolved
[redacted] D-A-B-C'	7[redacted] M/ W	Infected dermal cyst／感染性皮膚嚢腫	30AUG20[redacted] 31AUG20[redacted]*	02:00:00	Moderate	No / No	No / No	Not Recovered/ Not Resolved
		Infected dermal cyst／感染性皮膚嚢腫	31AUG20[redacted] 02SEP20[redacted]*	03:00:00	Moderate	No / No	No / No	Recovered/ Resolved

A= Vericiguat/Placebo, B= Moxifloxacin/Placebo, F= Female, M= Male, NA= Not applicable, W= White
Source: 5.3.4.2.3 PH-41049/Table 14.3.1/4, 14.3.1/10, 14.3.2/2, Listing 16.2.4/4

2.7.6.28.2.4.6 その他の重要な有害事象

本試験で 4 日間のみプラセボの投与を受けた 1 例に中等度の嘔吐及び下痢が発現したため、治験薬の投与を中止した。投与中止後、更なる TEAE は認められなかった。

1 例でベルイシグアトの投与開始 10 日後に中等度の浮腫及び軽度の四肢痛が報告された。浮腫は治験薬と関連はないと治験責任（分担）医師に判断されたが、7[redacted] 歳と高齢のため当該被験者は試験を中止した。浮腫は発現から約 29 日後に消失した（5.3.4.2.3 PH-41049/Section 15.2）。

2.7.6.28.2.4.7 臨床検査

本試験で治験薬投与に割付けられた CAD 患者において、安全性の臨床検査で臨床的に意味のある基準範囲からの逸脱が多くみられたが、そのうちのほとんどは被験者の合併症と関連のあるものであった。

＊新薬承認情報提供時に置換

ベルイシグアトと関連のある臨床検査の基準範囲からの逸脱として、INR 増加、アミラーゼ増加、CRP 増加及び血小板数減少（各 2 例）が TEAE として報告された。これらの TEAE はいずれも軽度であり、一過性であった。

治験薬の投与に起因する可能性のある逸脱に特異的な傾向は認められなかった。

2.7.6.28.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全体として、本試験で割付けられた被験者の仰臥位の BP 及び HR は被験者内及び被験者間変動が大きかった。プラセボ及びモキシフロキサシンを投与したときと比較して、ベルイシグアトを投与したときでは、投与期間延長及び用量の増加に伴い、仰臥位バイタルサインの要約データにおいて SBP 及び DBP は 5～10mmHg 低下し、HR は約 5bpm 増加する傾向が示された（5.3.4.2.3 PH-41049/Listing 16.2.8.2/1）。これは CAD 患者及び健康被験者における過去の試験結果と一致するものであった。

ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の投与と関連のある安全性に関連する ECG パラメータの変化は認められなかった。

2.7.6.28.3 結論

- 安定 CAD 患者を対象としてベルイシグアトの臨床用量を漸増投与したところ、ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した定常状態下において、臨床的に意味のある程度の QTc 延長は認められなかった。すなわち、QTcF のベースラインからの変化量（プラセボとの差）の平均値の両側 90%CI の上限値はいずれも 10msec 未満であった。

- モキシフロキサシンの投与は QTc 延長と関連していた。モキシフロキサシン投与時の QTcF のベースラインからの変化量（プラセボとの差）の平均値は 5msec を超えていたことから、分析感度が確立された。

- 安定 CAD 患者に対するベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg の漸増投与は安全で、忍容性は良好であった。

また、以下の重要な結果が認められた。

- QTcF のベースラインからの変化量（プラセボとの差）の平均値は、ベルイシグアトの 2.5、5 及び 10mg 初回投与後及び定常状態下のいずれの評価時点においても 10msec 未満であった。

- QTcI の結果は、QTcF の結果とおおむね同様であった。

- QTcB については、6 種類の投与条件（2.5、5 及び 10mg の初回投与並びに定常状態下での投与）のうち、3 投与条件で両側 90%CI の上限値が Δ＝10msec の閾値をわずかに上回り、ピーク値はベルイシグアト 2.5mg 最終投与及びベルイシグアト 10mg 初回並びに最終投与 2.5 時間後にみられた。

- 安定 CAD 患者に対しベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回食後に 14 日間反復経口投与したときの C_{max} は 322 μg/L、t_{max} は 4.50 時間であった。

- モキシフロキサシン 400mg を単回投与したときの C_{max} は 1,960 μg/L、t_{max} は 3.03 時間であり、陽性対照として評価可能であると判断された。