2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 3
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　緒言 6
2.7.1.1.2　要約 6
2.7.1.1.2.1　背景 6
2.7.1.1.2.2　製剤 11
2.7.1.1.2.3　溶出特性 11
2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収 11
2.7.1.1.2.5　食事の影響 12
2.7.1.1.3　製剤開発 12
2.7.1.1.4　溶出特性 13
2.7.1.1.5　分析法及び薬物動態評価 13
2.7.1.1.5.1　薬物動態検討用試料の採取 13
2.7.1.1.5.2　ヒト血漿中並びに尿中のフィネレノン及び代謝物の定量 13
2.7.1.1.5.3　薬物動態の評価 14
2.7.1.1.6　生物薬剤学的評価の概要 15
2.7.1.1.6.1　溶解性及び透過性 15
2.7.1.1.6.2　バイオアベイラビリティ及び吸収 15
2.7.1.1.6.3　食事の影響 16
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1　健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 13784） 18
2.7.1.2.2　健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（試験 15113） 21
2.7.1.2.3　健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験（試験 14502） 21
2.7.1.2.4　健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15526） 22
2.7.1.2.5　健康被験者を対象とした用量比例性（1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg）試験（試験 15481） 25
2.7.1.2.6　健康被験者を対象とした用量比例性（10 及び 20mg）及び食事の影響試験（試験 16536） 27
2.7.1.2.7　健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16535） 29
2.7.1.2.8　健康被験者を対象とした含量が異なる製剤（10mg 及び 20mg）間の生物学的同等性試験（試験 21325） 34

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 35
2.7.1.4　付録..... 40
参考文献一覧 46

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
A-B	apical to basolateral	頂端側から基底側
$A_{E,ur}$	amount excreted into urine	尿中排泄量
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除した AUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した AUC
B-A	basolateral to apical	基底側から頂端側
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
BES	bioequivalence analysis set	生物学的同等性解析対象集団
BMI	body mass index	体格指数
Caco-2	human colon adenocarcinoma	ヒト結腸腺癌
C_b/C_p	blood/plasma concentration ratio	全血中濃度／血漿中濃度の比
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除した C_{max}
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した C_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略語	英語名称	日本語名称
E	hepatic extraction ratio (ratio of hepatic blood clearance / hepatic blood flow)	肝抽出率（肝血液クリアランス／肝血流量）
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
f_e	observed fraction eliminated unchanged into urine	尿中排泄率
F_G	bioavailability in the gut wall	腸管壁でのバイオアベイラビリティ
F_H	hepatic bioavailability, calculated as 1-E	「1－E」として算出される肝臓でのバイオアベイラビリティ
h	hour	時間
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
IR	immediate release	即放
i.v.	intravenous	静脈内
LLC-PK1	Lilly laboratory cancer porcine kidney 1	-
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
L-MDR1	cell line expressing MDR1 transporter protein	MDR1 発現細胞
LSMean	least-square mean	最小二乗平均
MBq	megabecquerel	メガベクレル
MDCKⅡ	Madin-Darby canine kidney strain II	Madin-Darby イヌ腎細胞
M-1	finerenone metabolite 1	フィネレノンの代謝物 1
M-2	finerenone metabolite 2	フィネレノンの代謝物 2
M-3	finerenone metabolite 3	フィネレノンの代謝物 3
n.a.	not applicable	該当せず
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
Q	acceptance criteria as a function of quality / amount of active ingredient dissolved	規定された有効成分の溶出率

略語	英語名称	日本語名称
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution during terminal phase	終末相における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

本項では、フィルムコーティングされたフィネレノンの即放（IR）錠（以下、「フィネレノン錠」）の *in vitro* 及び *in vivo* における生物薬剤学的特徴に焦点を当てる。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の開発に関する臨床試験では、フィネレノン錠としてフィネレノンを 1.25～20mg 含有する製剤を用いた。市販用製剤としてフィネレノンを 10 及び 20mg を含有する製剤について承認申請を行う。

以下の各項に、溶出特性、経口バイオアベイラビリティ、全般的な吸収特性、及び吸収に影響を及ぼす可能性のある要因（食事の影響など）について考察する。

2.7.1.1.2 には、フィネレノン生物薬剤学的成績を要約する。2.7.1.1.3 及び 2.7.1.1.4 では、臨床試験で用いた製剤及びその溶出特性を示す。ヒト血漿中及び尿中のフィネレノンの定量に用いた分析方法、並びに薬物動態評価の方法を 2.7.1.1.5 に示す。生物薬剤学的評価の概要を 2.7.1.1.6 に示す。2.7.1.2 では、個々の臨床生物薬剤学試験の結果を示す。2.7.1.3 では、全試験を通しての結果を要約する。

2.7.1.1.2　要約

2.7.1.1.2.1　背景

生物薬剤学的検討を目的とした試験を表 2.7.1.1-1 に示す。臨床開発の段階では、有効成分の含量が異なる製剤を第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験（1.25 及び 10mg）及び後期第Ⅱ相～Ⅲ相試験（1.25～20mg）に供した。これらの製剤の基本組成及び製造方法は同一であった。錠剤の有効成分含量及び配合物の詳細は 2.3.P.2.2.1 を参照のこと。

第Ⅰ相試験では錠剤、又は錠剤以外では以下に示す製剤を使用した。

- [redacted]及び[redacted]を含む PEG [redacted]にフィネレノンを溶解した経口液剤を、用量漸増投与によるヒト初回投与試験〔試験 13782（5.3.3.1.1 PH-36501）〕、10mg 錠と当該 PEG 液剤のバイオアベイラビリティを比較した臨床試験〔試験 13784（5.3.1.2.1 PH-36582）〕、尿中ナトリウム及びカリウム排泄に対する影響を検討した臨床試験〔試験 13786（5.3.4.1.1 PH-36781）〕で用いた。以下、「ポリエチレングリコール（PEG）液剤」。

- [redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む水溶液にフィネレノンを溶解した経口液剤（2mg/mL）を、10mg 錠に対する当該経口液剤の相対的バイオアベイラビリティの検討（パート A）に用いた後、[^{14}C]フィネレノンを含む経口液剤を投与し、ヒトにおけるマスバランス試験（パート B）を実施した〔試験 14502（5.3.1.2.3 PH-37548 及び 4.2.2.4.11 PH-39577）〕。以下、「経口液剤」。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む注射用水にフィネレノンを溶解した静脈内注射液（0.005%）を、絶対的バイオアベイラビリティ試験の標準製剤として用いた〔試験 16535（5.3.1.1.1 PH-38789）〕。以下、「注射剤」。

本項では、フィネレノンの生物薬剤学的特性若しくは IR 錠の特徴を検討することを目的に健康非高齢男性を対象として実施した 6 試験の結果を要約した。

1) 試験 13784（5.3.1.2.1 PH-36582）：相対的バイオアベイラビリティ（錠剤 10mg と PEG 液剤 10mg の比較、及び錠剤 10mg 8 錠と 10mg 1 錠の比較）及び食事の影響（錠剤 10mg）試験

2) 試験 15526（5.3.1.2.2 PH-36700）：相対的バイオアベイラビリティ及び探索的な用量比例性の検討（錠剤 1.25mg 1 錠、10mg 1 錠、及び 1.25mg 4 錠）試験

3)試験 15481（5.3.1.2.4 PH-37391）：用量比例性（錠剤 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg）試験

4) 試験 16536（5.3.1.2.5 PH-39623）：用量比例性（錠剤 10 及び 20mg）及び食事の影響（錠剤 20mg）試験

5) 試験 16535（5.3.1.1.1 PH-38789）：パート 1（用量漸増による静脈内投与：0.25、0.5 及び 1mg）及びパート 2（錠剤 5mg と注射剤 1mg の比較）からなる、絶対的バイオアベイラビリティ試験

6) 試験 21325（5.3.1.2.6 PH-41610）：含量が異なる錠剤間（10mg 2 錠と 20mg 1 錠の比較）の生物学的同等性試験

更に、生物薬剤学的な検討を主目的として実施されたものではないが、以下の 2 試験における相対的バイオアベイラビリティ又は用量比例性に関連する成績についても本項で述べる。これらの試験の詳細な成績については 2.7.2.2.1.4 及び 2.7.2.2.4.2 を参照のこと。

7) 試験 14502（5.3.1.2.3 PH-37548 及び 4.2.2.4.11 PH-39577）：マスバランス試験（経口液剤 10mg と錠剤 10mg の比較）

8) 試験 15113（5.3.4.1.2 PH-38555）：QT/QTc 評価試験〔フィネレノン錠 20mg 1 錠単回投与及び 20mg 4 錠単回投与、モキシフロキサシン（陽性対照）、プラセボ〕

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の概要

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	13784／ PH-36582／ 5.3.1.2.1 2.7.6.2	参考	相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、4群4期クロスオーバー	健康男性被験者	各投与方法：15例	投与方法A：フィネレノンPEG液剤10mgを絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノンIR錠10mg 1錠を絶食下で単回経口投与 投与方法C：フィネレノンIR錠10mg 8錠（80mg）を絶食下で単回経口投与 投与方法D：フィネレノンIR錠10mg 1錠を高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15113／ PH-38555／ 5.3.4.1.2 2.7.6.24	評価	QTcに及ぼす影響、心拍数に及ぼす影響、薬物動態、安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4群4期クロスオーバー	健康被験者	フィネレノン20mg：59例 フィネレノン80mg：59例 プラセボ：60例 モキシフロキサシン：57例	投与方法A：フィネレノンIR錠20mg 1錠を絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノンIR錠20mg 4錠（80mg）を絶食下で単回経口投与 投与方法C：プラセボを絶食下で単回経口投与 投与方法D：モキシフロキサシン錠400mgを絶食下で単回経口投与

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	14502／ PH-37548／ 5.3.1.2.3 2.7.6.4	参考	パートA： 相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性 パートB： 代謝、排泄、マスバランス、安全性、忍容性	パートA： 無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー パートB： 非無作為化、非盲検	健康男性被験者	パートA：8例 パートB：4例	パートA： フィネレノン経口液剤10mg又はフィネレノンIR錠10mg 1錠を絶食下で単回経口投与 パートB： [^{14}C]フィネレノン10mg（3.1MBq）を含む経口液剤5mLを絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15526／ PH-36700／ 5.3.1.2.2 2.7.6.3	参考	相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	フィネレノン1.25mg：12例 フィネレノン10mg：11例 フィネレノン5mg：11例	投与方法A：フィネレノンIR錠1.25mg 1錠を絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノンIR錠10mg 1錠を絶食下で単回経口投与 投与方法C：フィネレノンIR錠1.25mg 4錠（5mg）を絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	15481／ PH-37391／ 5.3.1.2.4 2.7.6.5	参考	薬物動態の用量比例性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、非対照、5群5期クロスオーバー	健康男性被験者	フィネレノン1.25mg：25例 フィネレノン2.5mg：25例 フィネレノン5mg：25例 フィネレノン7.5mg：25例 フィネレノン10mg：24例	投与方法A：フィネレノンIR錠1.25mgを絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノンIR錠2.5mgを絶食下で単回経口投与 投与方法C：フィネレノンIR錠5mgを絶食下で単回経口投与 投与方法D：フィネレノンIR錠7.5mgを絶食下で単回経口投与 投与方法E：フィネレノンIR錠10mgを絶食下で単回経口投与

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	16536／ PH-39623／ 5.3.1.2.5 2.7.6.6	参考	薬物動態の用量比例性、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	各投与方法：18例	投与方法A：フィネレノンIR錠10mgを絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノンIR錠20mg絶食下で単回経口投与 投与方法C：フィネレノンIR錠20mgを高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	16535／ PH-38789／ 5.3.1.1.1 2.7.6.1	参考	パート1： 薬物動態、安全性、忍容性 パート2： 絶対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性	パート1： 非盲検、群間比較、用量漸増 パート2： 無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	パート1：12例 0.25、0.5及び1mg：各4例 パート2：16例 フィネレノン錠5mg：15例 フィネレノン注射剤1mg：16例	パート1： フィネレノン注射剤0.25mg（5mL）、0.5mg（10mL）及び1mg（20mL）を絶食下で単回静脈内投与（注入時間：1時間） パート2： 投与方法A：フィネレノンIR錠5mgを絶食下で単回経口投与 投与方法B：フィネレノン注射剤1mg（20mL）を絶食下で単回静脈内投与（注入時間：1時間）
国内 第Ⅰ相	21325／ PH-41610／ 5.3.1.2.6 2.7.6.31	評価	生物学的同等性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	日本人健康成人男性被験者	36例	フィネレノンIR錠10mg 2錠、又は20mg 1錠を単回経口投与

IR：即放、PEG：ポリエチレングリコール、QTc：補正QT間隔

2.7.1.1.2.2　製剤

フィネレノンの臨床試験では、2 種類の臨床試験用製剤（錠剤）を用いた。これらの錠剤について、[redacted]の基本組成及び製剤の製造方法は同じであった。両方の錠剤が臨床試験に用いられ、第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験で用いた製剤は、有効成分含量が 1.25 及び 10mg であり、[redacted]mm の[redacted]で[redacted]mg（[redacted]mg 及び[redacted]mg）であった。もう一方の後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験で用いた製剤は、含量が 1.25、2.5、5、7.5、10、15 及び 20mg であり、[redacted]mm ×[redacted]mm の[redacted]で、[redacted]mg（[redacted]mg 及び[redacted]mg）であった。[redacted]となるよう調合した。フィネレノン錠は、経口投与に用いる固形の即放性製剤であり、*in vitro* の試験条件下で速やかに溶解する特徴を持つ。

投与量で除したフィネレノンの AUC 及び C_{max}（AUC/D 及び C_{max}/D）を、第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤の投与を受けた集団（123 例）と後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤の投与を受けた集団（281 例）で比較した（詳細は 2.7.1.3 に示す）。フィネレノンの曝露量の比（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤／後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤）の探索的な点推定値及びその 90%信頼区間（CI）は、AUC/D については 90.93%（84.88%～97.40%）、C_{max}/D については 103.36%（96.67%～110.52%）であった。この結果から、用いた錠剤の種類によらず、フィネレノンの曝露量は同等であることが示唆された。後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤と市販用製剤では、[redacted]の成分及び[redacted]中の[redacted]の[redacted]は同じであるが、[redacted]中の[redacted]の[redacted]及び[redacted]に違いがある。後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤と市販用製剤は、同一含量の錠剤間で生物学的同等性が溶出試験により確認されている（2.3.P.2.2.2）。

市販用製剤の 10mg 錠と 20mg 錠については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 1）（以下、後発医薬品ガイドライン）に基づきヒト生物学的同等性試験（試験 21325）を実施し、10mg 2 錠及び 20mg 1 錠を絶食下で単回経口投与したとき、フィネレノン錠 20mg 1 錠に対するフィネレノン錠 10mg 2 錠の AUC($0\text{-}t_{last}$)の比の点推定値及びその 90%CI は生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max} については点推定値が範囲内にあったものの、90%CI の上限が基準値を超えた（2.7.1.2.8）。20mg 1 錠と 10mg 2 錠との間で認められた C_{max} の差について、本薬の曝露-反応関係に基づいて考察した（2.7.1.3）。

2.7.1.1.2.3　溶出特性

臨床試験用製剤の出荷試験中に用いた溶出試験方法の詳細は、2.3.P.5.2 を参照のこと。[redacted]を、市販用製剤に対しても適用する予定である。[redacted]分後に[redacted]%とする Q 値は、[redacted]及び[redacted]である。

2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収

生物薬剤学的分類システム（BCS）[1, 2, 3] の基準に従い分類すると、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性（クラス 2）の化合物である。

生物薬剤学試験において錠剤を絶食下で投与したときの t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であり、フィネレノンの吸収は速やかであった。フィネレノンは経口投与後にほぼ完全に吸収され〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕、腸管及び肝臓における初回通過代謝を受けるため、絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%であった〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。フィネレノン経口液剤と錠剤のバイオアベイラビリティは同様であった〔AUC の比（経口液剤 10mg／錠剤 10mg）の点推定値：103%（両側 90%CI：88.7%～119.8%）〕〔試験 14502（2.7.1.2.3）〕。フィネレノンの AUC の個体内変動は小さかった（約 13%）〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。

用量比例性については試験 15481（2.7.1.2.5）（錠剤 1.25、2.5、5.0、7.5 及び 10mg）及び試験 16536（2.7.1.2.6）（錠剤 10 及び 20mg）で検討し 1.25mg から 20mg（予定している最高臨床用量）の範囲で AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。更に、フィネレノン錠 20mg 及び 80mg（20mg 4 錠）をそれぞれ単回投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により比較した試験結果から、80mg（予定している最高臨床用量の 4 倍）の用量でも AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された〔試験 15113（2.7.1.2.2）〕。

2.7.1.1.2.5　食事の影響

高脂肪・高カロリー食摂食下にフィネレノン錠 20mg を投与したときの C_{max} は、絶食下で投与したときと比較して 19%低下し、t_{max} は延長した（摂食下：2.47 時間、絶食下：0.75 時間）。一方、フィネレノンの AUC は 21%増加した〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。フィネレノン錠 10mg を投与したときの食事の影響は、20mg を投与したときと同様の傾向を示し、C_{max} が 32%低下し、t_{max} が延長し（摂食下：2.50 時間、絶食下：0.75 時間）、AUC が 10%増加した〔AUC の比（摂食下／絶食下）の点推定値の両側 90%CI は生物学的同等性の判定基準に照らすと、その範囲内（80%～125%）に含まれた〕〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕。

フィネレノンは、患者を対象とした臨床試験での規定と同様に、食事の種類によらず、摂食下又は絶食下で投与することが可能と考える。

2.7.1.1.3　製剤開発

フィネレノンの臨床試験では、[redacted]フィネレノンを含む IR 錠を用いた。臨床試験に供する必要があった様々な含量の製剤（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤 1.25 及び 10mg、並びに後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤 1.25～20mg）はすべて、同じ基本組成及び製造方法によるものであった（2.3.P.2.2）。

臨床開発に際し、ヒト初回投与試験では、用量 1～40mg（溶液 1～40mL に相当）の範囲で漸増投与が可能な経口液剤（PEG 液剤）を用いた。この PEG 液剤は、[redacted] 及び [redacted]を含むマクロゴール（PEG）[redacted] にフィネレノンを 0.1%（w/w）含む。その後の試験ではフィネレノンを IR 錠（フィネレノン錠）として投与したが、臨床薬理試験のうち 2 試験では PEG 液剤も使用した。フィネレノン錠として、当初は含量が 1.25 及び 10mg の製剤（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤）を使用し、その後、わずかに改変し、含量が 1.25、2.5、5、7.5、10、15 及び 20mg の製剤（後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤）を使用した。後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤が使用可能となるまでは、第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤（1.25 及び 10mg）を使用して試験を実施し（11 試験）、その後は後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤を使用して試験を実施した（15 試験）（詳細は 2.7.1.3 に示す）。

更に、水性の液剤を開発し、1 剤は経口用の水溶液（経口液剤）であり、マスバランス試験において、錠剤と比較して PEG 液剤の経口バイオアベイラビリティが低い点を克服する目的で投与した。もう 1 剤は静脈内注射用の水溶液（注射剤）であり、フィネレノン経口投与の絶対的バイオアベイラビリティの標準製剤として用いた。

市販用製剤は、後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤と[redacted]の成分及び[redacted]の[redacted]は同じである。ただし、後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤が[redacted]色であるのに対し、市販用製剤は含量を見分けられるよう淡赤色（10mg）及び淡黄色（20mg）である。錠剤の組成の詳細は 2.3.P.1 を参照のこと。

フィネレノン錠の製造過程では、[redacted]造粒プロセスの次に、打錠及びフィルムコーティングが行われる。臨床開発段階においてプロセスに重要な変更はなく、標準的な製造プロセスが市販用製剤に対しても適用される予定である（2.3.P.2.3）。

市販用製剤を用いてフィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したとき（試験 21325）、フィネレノン錠 20mg 1 錠に対するフィネレノン錠 10mg 2 錠の AUC($0-t_{last}$)の比の点推定値及びその 90%CI は生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max} については点推定値が範囲内にあったものの、90%CI の上限が基準値を超えた（2.7.1.2.8）。

2.7.1.1.4　溶出特性

溶出試験は、[redacted]に従い、pH[redacted]の[redacted]緩衝液[redacted]mL を用いた[redacted]法（[redacted]rpm）により実施した。更に、最高含量 20mg の試験のみ、[redacted]%[redacted]を含む液を用いた（2.3.P.5.2.7）。

臨床試験用製剤と市販用製剤の溶出特性については 2.3.P.2.2.2 を参照のこと。

臨床試験で用いたフィネレノン錠のバッチはすべて、出荷時規格の Q 値＝[redacted] 分後に [redacted]%を満たしている（2.3.P.5.4）。

2.7.1.1.5　分析法及び薬物動態評価

2.7.1.1.5.1　薬物動態検討用試料の採取

薬物動態検討用の血漿及び尿試料は、すべての臨床薬理試験において多数点採血により採取した。各試験の治験実施計画書で規定されている薬物動態検討日には、フィネレノン及びその代謝物（該当する場合）の血漿中濃度を測定するため、治験薬投与後初期には頻回（例として、最初の 2～3 時間では 15～30 分ごと）に、その後は規則的な間隔（例として、投与約 16 時間後までは 1～4 時間ごと、投与 24～72 時間後までは 8～12 時間ごと）で血液試料（静脈血）を採取した。フィネレノンの絶対的バイオアベイラビリティを検討する試験〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕では、フィネレノン（及び代謝物）の尿中濃度を測定するため、尿採取の畜尿間隔を 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間とした。フィネレノンのマスバランスを検討する試験〔試験 14502（2.7.1.2.3）〕では、尿採取の畜尿期間を投与 240 時間後まで延長した。マスバランス試験のデザイン及び結果の詳細は 2.7.2.2.1.4 を参照のこと。

2.7.1.1.5.2　ヒト血漿中並びに尿中のフィネレノン及び代謝物の定量

ヒト血漿、限外濾過血漿及び尿中のフィネレノン並びにその代謝物 M-1、M-2 及び M-3 を定量するために高感度かつ特異的な分析法を開発した。

血漿の分析法は、タンパク質を沈殿させた後に、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を利用した。安定同位体で標識した内部標準物質を用いた重み付き線形回帰により、定量した。尿中のフィネレノン及びその代謝物の濃度は、ヒト血漿で 10 倍に希釈した後に、血漿用の分析法を用いて測定した。生体試料分析法バリデーションに関する適切なガイドライン[4, 5, 6]、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って、分析法バリデーション及び試験試料の分析を実施した。

最初に開発した分析法は、ヒト血漿中のフィネレノンのみを測定するため、定量範囲は 0.1～200μg/L であった（MW1398 及び SBQ-13062）。その後、血漿中のフィネレノン及び代謝物を同時に測定する分析法を開発した。フィネレノンの定量範囲は 0.1～500μg/L、及び代謝物の定量

範囲は 0.5～500μg/L であった（MW1452 及び SBQ-14068）。この分析法は、フィネレノンのみを定量する方法と類似していた。その後、複数の測定法が開発された（MW1398 に基づく MW1921、及び MW1452 に基づく MW1882）。更に、血漿量が少ない場合（毛細管血など）を想定し、定量範囲 0.1～200μg/L のフィネレノンを測定する方法を開発した（MW1398 に基づく MW2007）。血漿の測定法と同様、尿の測定法も、フィネレノンの定量範囲が 1.00～2000μg/L の分析法（MW1398）から、フィネレノン及び代謝物の濃度範囲がそれぞれ 1.00～5000μg/L 及び 5.00～5000μg/L の分析法（MW1452 及び SBQ-14069）へ変更した。

分析法の報告書は、すべての試験について、それぞれの治験総括報告書に含めている。

ヒト血漿法の MW1398〔Bayer 社（ドイツ）で使用〕と SBQ-13062〔Swiss BioQuant 社（スイス）で使用〕、及び MW1452（Bayer 社で使用）と SBQ-14068（Swiss BioQuant 社で使用）はクロスバリデーションにより妥当性が確認されている。いずれのクロスバリデーション試験でも、Quality Control（QC）試料の濃度は、それぞれの分析法を用いた測定機関の両方において、QC 試料の分析精度は 20%以内かつ分析真度は 80%～120%で定量された〔表 2.7.1.4-1 及び表 2.7.1.4-2（付録）〕。

臨床試験試料中の分析対象物の測定濃度は、ブランクマトリックスを用い既知濃度に調整した QC 試料を分析することにより保証した。定量下限（LLOQ）を超える濃度は、精度 15%以内かつ真度 85%～115%で定量され、LLOQ の濃度は精度 20%以内かつ真度 80%～120%で定量された。ヒト血漿中のフィネレノン及び代謝物は、－15℃以下で、それぞれ少なくとも 22 及び 12 ヵ月間安定であった。すべての分析対象物質について、－20℃以下で少なくとも 12 ヵ月間の安定性が認められた。すべての生体試料は、分析対象物質の安定性が保証されている期間内に測定された。他のマトリックス（標準原液、標準溶液など）中の分析対象の安定性、並びに、測定作業中及び実試料の取扱いで想定される様々な保存条件（温度、光など）下での分析対象物質の安定性を検討した。フィネレノン及び代謝物は、想定した試料の取扱いにおける条件下で安定であった。

フィネレノン並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 以外の薬物相互作用試験で用いた併用薬の濃度測定について、薬物相互作用試験を裏付けるために、バリデートされた方法を用いた。関連するすべての分析対象物の生体試料分析報告書は、各試験の治験総括報告書に含められている。

2.7.1.1.5.3　薬物動態の評価

血漿中濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを、フィネレノン並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3（該当する場合）について算出した。

最高濃度（C_{max}）及び最高濃度到達時間（t_{max}）は、血漿中濃度－時間データから直接算出した。投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積〔$AUC(0\text{-}t_{last})$、対数線形台形法〕、投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）及び終末相における消失半減期（$t_{1/2}$、対数変換した終末相の濃度の最小二乗法による線形回帰）は、WinNonlin software（Pharsight Corporation, Mountain View/CA, USA）を用いてノンコンパートメント法により算出した。投与量（mg）で除した C_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$及び AUC〔それぞれ C_{max}/D、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$ 及び AUC/D〕、並びに投与量（mg）及び体重（kg）で標準化した C_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$及び AUC〔それぞれ $C_{max,norm}$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ 及び AUC_{norm}〕を算出した。その他のパラメータとして、適切な場合、全身クリアランス（CL）、見かけの CL（CL/F）、分布容積〔定常状態における分布容積（V_{ss}）及び終末相における分布容積（V_z）〕及び見かけの V_z（V_z/F）を求めた。

また、該当する場合、尿中濃度及び尿量から、フィネレノンの尿中排泄量（$A_{E,ur}$）及び腎クリアランス（CL_R）を求めた。

フィネレノンの血漿中濃度推移を、幾何平均値及び幾何標準偏差（SD）（各時点におけるデータ数の 2/3 以上が LLOQ を超えている場合に算出）により示した。薬物動態パラメータは、t_{max} 及び $A_{E,ur}$ を除き、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）及び範囲により示し、t_{max} 及び $A_{E,ur}$ は、それぞれ中央値（範囲）及び算術平均値（算術 CV%）により示した。

2.7.1.1.6　生物薬剤学的評価の概要

2.7.1.1.6.1　溶解性及び透過性

フィネレノンは非吸湿性である（2.3.S.1.3.8）。pH 1～6.8 の緩衝液での溶解性については 2.3.S.1.3.10 を参照のこと。フィネレノンは水にほとんど溶けない〔25℃では 0.02mg/mL、[redacted]℃では [redacted]mg/mL（[redacted]）〕。予定している最高臨床用量（20mg）の用量／溶解度比は、pH 6.8 で 250mL の規定値を超えている。したがって、BCS[1, 2, 3] の定義に従うと、フィネレノンは低溶解性化合物である。

ヒト結腸腺癌（Caco-2）細胞を用いて、双方向〔頂端側から基底側（A-B）及び基底側から頂端側（B-A）〕のフィネレノンの膜透過性を、2.0、21 及び 210μM の設定濃度（BCS クラス分類ガイダンス [2] に従い、フィネレノン 20mg を 250mL に溶解した濃度のそれぞれ 0.01、0.1 及び 1 倍に相当する）で評価した（2.6.4.8.1）。フィネレノンの見かけの透過係数（P_{app}）及び排出比〔P_{app}(B-A)／P_{app}(A-B)〕を算出した。A-B 方向でのフィネレノンの P_{app} の平均値は 191～322nm/s の範囲であり、B-A 方向でのフィネレノンの P_{app} の平均値は 439～276nm/s の範囲であった。フィネレノンの排出比は、2.0、21 及び 210μM でそれぞれ 2.30、1.50 及び 0.857 であった。フィネレノンの P_{app}(A-B)はいずれの濃度でも、高膜透過性の対照化合物であるメトプロロール及びプロプラノロールの P_{app}(A-B)と同様であった。このことから、フィネレノンが Caco-2 細胞において高膜透過性化合物であることが示された。

In vitro での排出トランスポーターに対するフィネレノンの基質特性を、P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の過剰発現細胞を用いて詳細に検討した。P-gp を過剰発現させた LLC-PK1 細胞（L-MDR1）では、フィネレノンは P-gp の基質に分類された（2.6.4.8.2）。BCRP を過剰発現させた Madin-Darby イヌ腎細胞（MDCKⅡ）では、フィネレノンは BCRP の基質ではないことが示された（2.6.4.8.2）。

ヒトでは、フィネレノン錠 5mg の絶対的バイオアベイラビリティは、1mg 静脈内投与との比較により求めると 43.5%であった〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。これは、初回通過代謝のみに起因するものと考えられる（試験 16535）。マスバランス試験の結果では、[^{14}C]フィネレノンは経口投与後にほぼ完全に吸収され、放射能は完全に排泄物中から回収された。その大半は代謝物が占め、ごくわずかな量（投与量の 1%）が未変化体であった〔試験 14502（2.7.1.2.3）〕。これらの結果から、*in vitro* においてフィネレノンは P-gp の基質であるものの、高い膜透過性が認められていることから、*in vivo* においてはフィネレノンの吸収に及ぼす P-gp の影響は限定的と考えられる。

要約すると、BCS の基準では、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性、すなわち BCS クラス 2 の化合物である。

2.7.1.1.6.2　バイオアベイラビリティ及び吸収

フィネレノン 10mg を経口液剤又は PEG 液剤として絶食下で経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500 時間であった〔それぞれ試験 14502（2.7.1.2.3）及び試験 13784（2.7.1.2.1）〕。液剤とのクロスオーバー比較では、フィネレノン錠を投与したときの t_{max}（中央値）はわずかに延長し、0.750 時間であった。概して、フィネレノン錠の絶

食下投与における t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。AUC 及び C_{max} はいずれも経口液剤と錠剤で同程度であった（試験 14502）。フィネレノンを PEG 液剤として投与したときにバイオアベイラビリティが低かったのは、PEG が消化管の通過時間を短縮させた影響であると考えられた（試験 13784）。

健康男性被験者を対象とした無作為化、クロスオーバー試験〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕では、フィネレノン錠 5mg を絶食下で単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、フィネレノン 1mg を 1 時間かけて静脈内投与したときと比較して評価した。フィネレノンの絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%、両側 90%CI は 39.2%～48.3%であった。

マスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕では、[^{14}C]フィネレノン経口液剤（9.27～9.36mg）を経口投与したとき、投与された放射能の 101%（尿中：79.6%、糞中：21.2%）が排泄物中から回収された。その大部分は代謝物が占め、ごくわずかな量（尿中：0.825%、糞中：0.184%）が未変化体であった。この結果から、経口投与後のフィネレノンはほぼ完全に吸収されることが示唆された。絶対的バイオアベイラビリティが 43.5%であったことの原因は、初回通過代謝が影響したと考えられる。フィネレノンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内投与後のクリアランスの詳細な検討〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕により、肝臓及び腸管のいずれも初回通過効果に寄与していることが示唆された。肝血液クリアランス（24.4L/h）を考慮すると、フィネレノンは低クリアランス化合物に分類される。

5 群 5 期クロスオーバー試験〔試験 15481（2.7.1.2.5）〕においてフィネレノン錠 1.25～10mg を絶食下で投与したとき、フィネレノンの曝露量は用量比例的に増加した。AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値は、5 用量すべてで同程度であった。AUC 及び C_{max} の対数値と用量の対数値を回帰させたとき、両曝露量に関する回帰直線の傾き β の点推定値及びその両側 90%CI は事前に規定した用量比例性の基準を満たしていた。

フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で投与したクロスオーバー試験〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕では、フィネレノンの薬物動態は 20mg 投与時を含めて用量比例性を示し、フィネレノンの AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（20mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値はそれぞれ 99.43%（両側 90%CI：92.54%～106.84%）及び 93.01%（両側 90%CI：80.28%～107.77%）であり、一般的な生物学的同等性の基準範囲である 80%～125%に含まれた。

フィネレノンの臨床用量を超える用量 80mg（20mg 4 錠）及び予定している最高臨床用量 20mg を絶食下で投与し比較検討したクロスオーバー試験〔試験 15113（2.7.1.2.2）〕では、フィネレノンの薬物動態は用量比例性を示し、AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値及び両側 90%CI は生物学的同等性の判定基準に照らすとその範囲内（80%～125%）に含まれた。

予定している臨床用量を超える用量範囲まで用量比例性が認められたことから、検討に使用したフィネレノン錠は、錠剤を通して同様に崩壊及び溶解し、用量比例的に吸収されることが示唆された。

結論として、フィネレノンは経口投与時にほぼ完全に吸収され、初回通過代謝によりバイオアベイラビリティは 43.5%であった。また、フィネレノン錠投与後の曝露量には、検討した 1.25～80mg の用量範囲で用量比例性があることが示唆された。

2.7.1.1.6.3　食事の影響

食事の影響を検討するため、高脂肪・高カロリー食[7)] がフィネレノンの吸収に及ぼす影響を検討する 2 試験を実施した。

- 試験 13784（2.7.1.2.1）：健康男性被験者 15 例を対象として、無作為化、クロスオーバーデザインで、錠剤を用いた最初の臨床試験としてフィネレノン錠 10mg を投与し、食事の影響を検討した試験

- 試験 16536（2.7.1.2.6）：健康男性被験者 18 例を対象として、無作為化、クロスオーバーデザインで、フィネレノンの予定している最高臨床用量を含有する 20mg 錠を投与したときの食事の影響を検討した試験。更に、フィネレノン錠 10 及び 20mg の用量比例性を検討した。

臨床開発の初期に実施したフィネレノン錠 10mg を投与した試験（試験 13784）では、絶食下で投与したときに比べて、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときのバイオアベイラビリティ（AUC）に意味のある差は認められなかった。摂食下で投与したときの AUC は平均で 10%増加した。探索的に求めた AUC の幾何平均値の比（摂食下／絶食下）の両側 90%CI（102.1%～118.6%）は、生物学的同等性の判定基準に照らすと、その範囲内（80%～125%）であった。摂食下で投与したときの C_{max}（幾何平均値）は絶食下で投与したときと比べて 32%低下し、t_{max}（中央値）は摂食下で投与したときに 2.50 時間であり、絶食下で投与したとき（0.75 時間）と比べて吸収が遅延した。消失半減期に変化は認められなかった。

フィネレノン錠 20mg を投与したときの食事の影響を検討する試験（試験 16536）でも同様の傾向がみられた。すなわち、摂食下で投与したときのバイオアベイラビリティ（AUC）は絶食下で投与したときと比べてわずかに増加し、吸収速度が低下した。フィネレノン錠 20mg を投与した場合、摂食下で AUC は 21%増加し、C_{max}は 19%低下し、t_{max}は 0.75 時間から 2.47 時間に遅延した。フィネレノンの消失半減期は食事の影響を受けなかった（血漿中濃度の経時推移は 2.7.1.2.6 の図 2.7.1.2-4 に示す）。フィネレノンはほぼ完全に吸収されること〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕を考慮すると、摂食下で投与したときの軽微な AUC の増加は、食事が消化管での薬物の溶解性に影響したというよりも、初回通過クリアランスが低下した影響と考えられた。

表 2.7.1.1-2　フィネレノン錠 20mg を単回経口投与したときの主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS、N＝18）：試験 16536

Analyte	Ratio	Parameter	Geom. CV (%)	Estimated ratio (%)	90% CI (%)
Finerenone	Fed / Fasted	AUC	12.78	120.90	[112.51 ; 129.91]
		C_{max}	26.53	81.27	[70.14 ; 94.16]

Source: 5.3.1.2.5, PH-39623/Table 14.4/6, 14.4/8

CV%で表されるフィネレノンの被験者変動は、AUC では絶食下及び摂食下で投与したときに同程度（それぞれ 26.4%及び 24.2%）であり、C_{max}では絶食下で投与したときにわずかに大きかった（それぞれ 34.6%及び 20.7%）。被験者間変動は低～中程度（AUC：13%、C_{max}：27%）であった（試験 16536）。

患者を対象とした臨床試験では、食事の種類によらず、フィネレノンは摂食下又は絶食下で投与された。

結論として、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときに、フィネレノンの吸収に軽微な変化を及ぼしたのは主に胃排出時間に対する影響によるものと考えられ、結果として AUC に軽微な増加がみられた。この結果から、フィネレノン錠の投与方法は、食事に関する制限は不要と考える。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 13784）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 PH-36582

試験デザイン

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 16 例を対象に 4 つの投与方法〔A：PEG 液剤 10mg、B：フィネレノン錠 10mg 1 錠、C：フィネレノン錠 10mg 8 錠（80mg）をそれぞれ絶食下、及び D：フィネレノン錠 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食下〕で、それぞれ単回経口投与したときのフィネレノンの薬物動態を検討した。副次目的は、フィネレノンの安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

健康男性被験者 16 例を本試験に組入れ、4 通りの投与順序（A-C-D-B、B-D-C-A、C-B-A-D、D-A-B-C）のいずれかに無作為に割付けた。1 例は無作為割付け後に同意撤回し、治験薬の投与を受けなかった。15 例は治験薬の投与を受け、試験を完了した。15 例の平均年齢は 33.5 歳（範囲：21～46 歳）、平均体格指数（BMI）は 24.8kg/m^2（範囲：20.2～28.7kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノンの PEG 液剤 10mg、錠剤 10mg 1 錠及び 8 錠（80mg）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに錠剤 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。

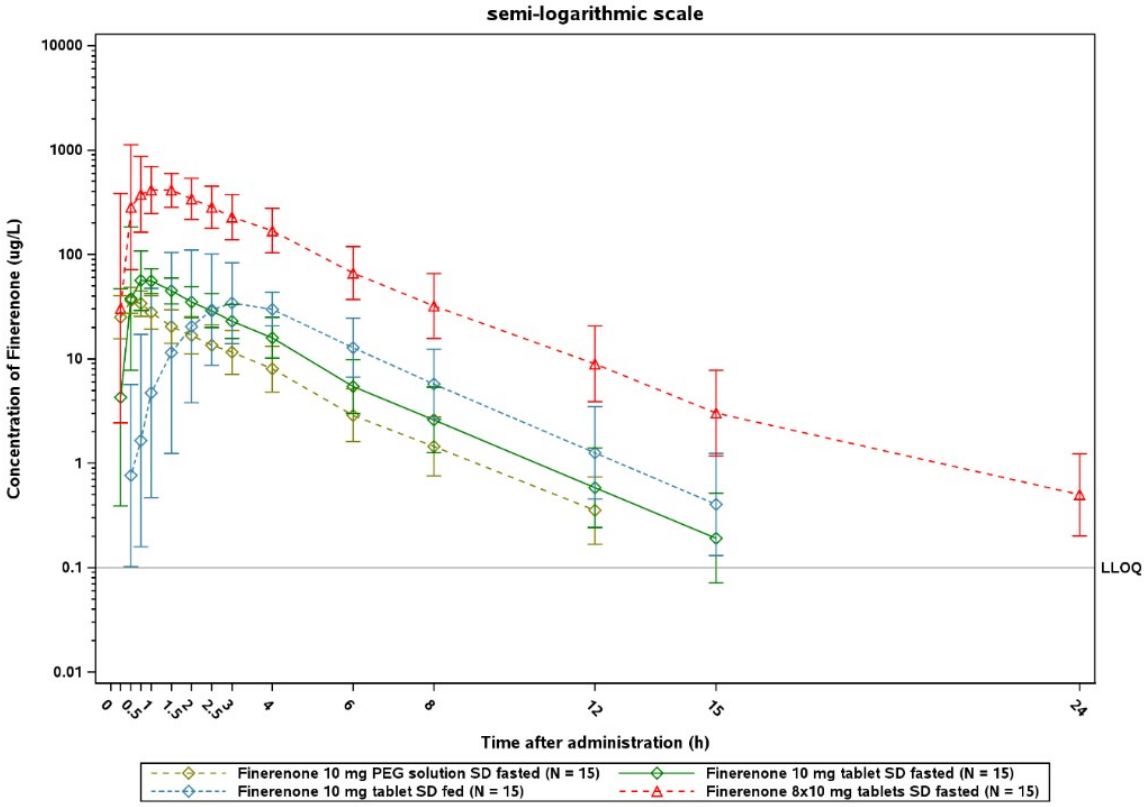
フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときのバイオアベイラビリティは、PEG 液剤 10mg を絶食下で投与したときと比較して増加し、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（錠剤／PEG 液剤）の点推定値〔最小二乗平均（LSMean）〕はいずれも約 187%であった。t_{max}（中央値）は、PEG 液剤（0.50 時間）に比べて錠剤（0.75 時間）で 0.25 時間遅延した。フィネレノン PEG 液剤を経口投与したときのバイオアベイラビリティが低下したのは、PEG 液剤が小腸での移行速度に影響を及ぼしたことが原因と考えられる。

フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときと比較して、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときの AUC は 10%増加し、その比（摂食下／絶食下）の両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）に含まれた。絶食下で投与したときと比較して、摂食下で投与したときの C_{max} は 32%低下し、t_{max}（中央値）は絶食下で投与したとき（0.75 時間）と比較して摂食下で投与したとき（2.50 時間）では、1.75 時間遅延したことから、食事によりフィネレノンの吸収速度が低下することが示唆された。

フィネレノン錠 10mg 8 錠（80mg）を絶食下で投与したときの C_{max} は、フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときと比べて用量比例的に増加し、AUC は用量比をわずかに上回る増加を示した。C_{max}/D 及び AUC/D の幾何平均値の比（80mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値（LSMean）はいずれも 80%～125%の範囲内であった。$t_{1/2}$ は、10mg 絶食下投与（2.07 時間）に比べて 80mg 絶食下投与（4.29 時間）で延長した。

曝露量の被験者間変動は、いずれの投与方法を通して同様であった。

図 2.7.1.2-1　フィネレノンの PEG 液剤 10mg、錠剤 10mg 1 錠及び 8 錠（80mg）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに錠剤 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 13784



LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1µg/L
Source:　5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/2

フィネレノンの PEG 液剤 10mg、錠剤 10mg 1 錠及び 8 錠（80mg）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに錠剤 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1、フィネレノン単回経口投与後の血漿中フィネレノンの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2-1　フィネレノンの PEG 液剤 10mg、錠剤 10mg 1 錠及び 8 錠（80mg）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに錠剤 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13784

Parameter	Unit	Finerenone			
		10 mg PEG solution fasted N=15	10 mg tablet fasted N=15	80 mg (8x10 mg) tablet fasted N=15	10 mg tablet fed N=15
AUC	μg·h/L	92.8/38.1 (61.0-172)	174/34.0 (106-330)	1690/35.6 (1150-3340)	191/34.7 (118-416)
AUC_{norm}	kg·h/L	0.757/34.5 (0.488-1.39)	1.42/32.9 (0.817-2.42)	1.72/33.3 (1.11-3.03)	1.56/31.6 (0.943-2.71)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	9.28/38.1 (6.10-17.2)	17.4/34.0 (10.6-33.0)	21.1/35.6 (14.4-41.8)	19.1/34.7 (11.8-41.6)
C_{max}	μg/L	40.4/26.0 (24.4-59.6)	76.6/30.9 (45.8-115)	657/23.4 (477-1050)	51.6/27.3 (31.7-80.2)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.329/23.5 (0.193-0.452)	0.624/33.3 (0.362-1.00)	0.669/20.6 (0.500-1.13)	0.421/21.5 (0.276-0.557)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	4.04/26.0 (2.44-5.96)	7.66/30.9 (4.58-11.5)	8.21/23.4 (5.96-13.2)	5.16/27.3 (3.17-8.02)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-1.00)	0.750 (0.250-1.50)	0.750 (0.500-2.00)	2.50 (1.50-6.00)
$t_{1/2}$	h	1.98/11.6 (1.68-2.50)	2.07/39.7 (1.48-6.83)	4.29/59.1 (2.17-11.0)	1.89/20.6 (1.29-2.77)

a: median (range)
Source: PH-36582/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.1.2-2　フィネレノン錠 10mg 1 錠及び 8 錠（80mg）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS）：試験 13784

Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90%CI (%)
10 mg tablet fasted / 10 mg PEG solution fasted	AUC	15	12.22	186.46	[172.98; 201.00]
	C_{max}	15	21.51	186.87	[163.90; 213.05]
10 mg tablet fed / 10 mg tablet fasted	AUC	15	12.22	110.03	[102.07; 118.61]
	C_{max}	15	21.51	67.74	[59.41; 77.23]
80 mg (8x10 mg tablets) fasted / 10 mg tablet fasted	AUC/D	15	12.63	121.89	[112.66; 131.88]
	C_{max}/D	15	21.35	108.49	[95.06; 123.83]

Source: PH-36582/Table 14.4/5

薬物動態の結論

フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときのバイオアベイラビリティは、PEG 液剤 10mg を絶食下投与したときよりも約 2 倍高かった。フィネレノン錠 10mg を摂食下で投与したときでは、絶食下投与したときと比較して AUC は 10%増加し、C_{max} は 32%低下した。

フィネレノン錠 10mg 1 錠（80mg）を絶食下で投与したときの C_{max} は、フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときと比べて用量比例的に増加し、AUC は用量比をわずかに上回る増加を示した。

曝露量の被験者間変動は、いずれの投与方法でも同様であった。

薬力学に関する試験結果は 2.7.2.2.1.2 に示す。

2.7.1.2.2　健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（試験 15113）

参照項目：2.7.6.24
5.3.4.1.2 PH-38555

試験デザイン

本試験は、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4 群 4 期クロスオーバー、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン錠 400mg）対照試験であった。健康被験者 60 例（男性 30 例及び女性 30 例）を対象に、フィネレノンの 2 用量〔20mg（フィネレノン錠 20mg 1 錠）及び 80mg（フィネレノン錠 20mg 4 錠）〕の単回経口投与が心拍数による補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を検討した。副次目的は、フィネレノン及びモキシフロキサシンの曝露量を評価することであった。

用量比例性に関する試験結果のみを本項に要約した。全体的な試験デザイン及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.4.2 に示す。

薬物動態

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの t_{max}（中央値）はいずれも経口投与 0.8 時間後であり、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.51 及び 4.37 時間であった。C_{max} 及び AUC には用量に比例した増加がみられた。AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値（LSMean）は、AUC/D が 117%（両側 90%CI：112.82～121.01）、C_{max}/D が 99.5%（両側 90%CI：91.62～108.12）であった。両側 90%CI が 80%～125%の範囲内であったことから、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの AUC/D 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。

薬物動態の結論

フィネレノン 20 及び 80mg を単回投与したときのフィネレノンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量比例的に増加した。

2.7.1.2.3　健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験（試験 14502）

参照項目：2.7.6.4
5.3.1.2.3 PH-37548

試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検、非プラセボ対照、単回投与試験であった。

パート A では、健康男性被験者 8 例を対象に、新規剤形として開発したフィネレノン経口液剤 10mg のバイオアベイラビリティを、絶食下で錠剤を投与したときと比較検討することを目的とした。パート A で経口液剤 10mg のバイオアベイラビリティを錠剤（10mg 1 錠）と比較して評価することは、PEG 液剤に代わる新規剤形としてパート B での使用の可否を決定するために必須であった。

パート B では、本試験の本来の目的である[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg のマスバランスを検討した。本項には、本試験の生物薬剤学に関連するパートとして、錠剤と経口液剤との比較結果のみを要約した。

副次目的は、健康被験者を対象にフィネレノン経口液剤 10mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

パート A 及びパート B に関する全体的な試験デザイン及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.1.4 に示す。

薬物動態

フィネレノンはいずれの剤形でも速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は錠剤（0.750 時間）に比べ経口液剤（0.500 時間）でわずかに短かった。血漿中からの消失は両剤形で同様であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は約 2 時間であった。フィネレノンの全身曝露量は両剤形で同程度であり、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（経口液剤／錠剤）の点推定値（LSMean）は、AUC が 103%（両側 90%CI：88.7～119.8）、C_{max} が 99.0%（両側 90%CI：79.0～124.2）であった。

薬物動態の結論

フィネレノンの新規剤形である経口液剤は、錠剤 10mg と同程度のバイオアベイラビリティ（AUC 及び C_{max}）を示した。

2.7.1.2.4　健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 15526）

参照項目：2.7.6.3
5.3.1.2.2 PH-36700

試験デザイン

本試験は、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 12 例を対象に、3 つの投与方法〔A：フィネレノン錠 1.25mg 1 錠、B：10mg 1 錠、及び C：1.25mg 4 錠（5mg）〕でそれぞれを絶食下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び血漿中フィネレノンの曝露量の用量比例性を検討した。副次目的は、これらの用量でフィネレノンを投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

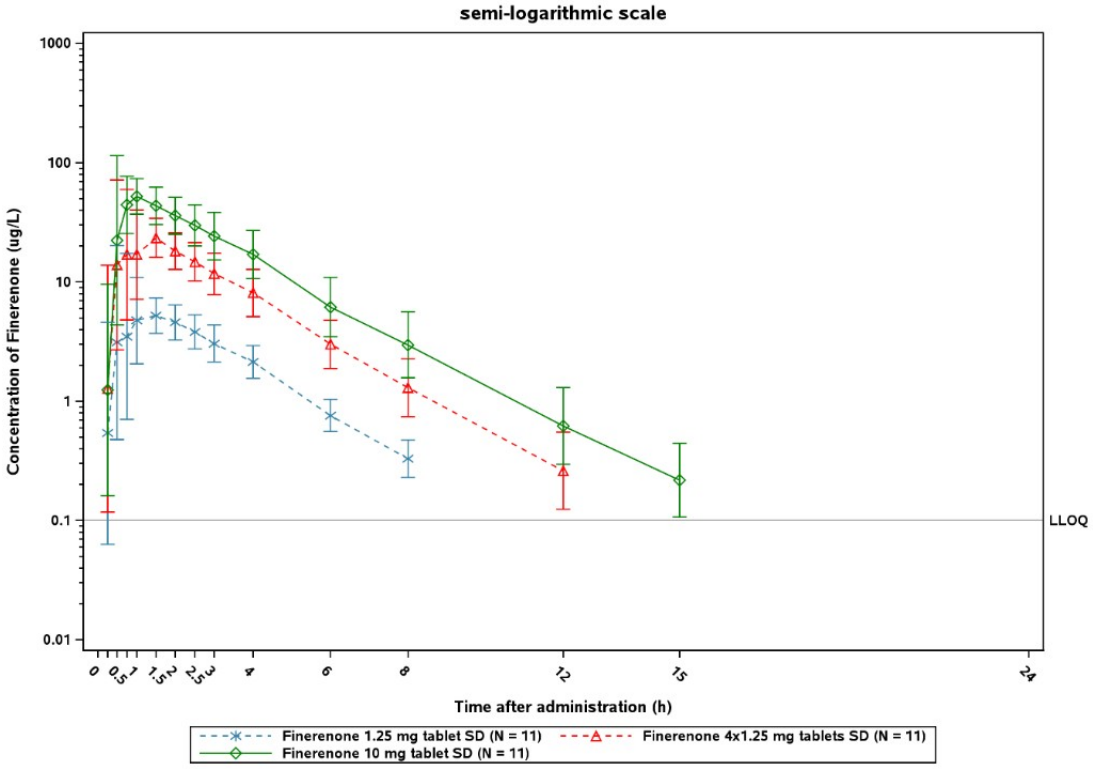
健康男性被験者 12 例を本試験に組入れ、6 通りの投与順序（A-B-C、A-C-B、B-A-C、B-C-A、C-A-B、C-B-A）のいずれかに無作為に割付けた。第 1 期にフィネレノン錠 1.25mg の投与後、有害事象により 1 例が試験を中止し、残りの 11 例は試験を完了した。11 例の平均年齢は 36.1 歳（範囲：19～43 歳）、平均 BMI は 25.3kg/m^2（範囲：19.9～29.0kg/m^2）であった。

薬物動態

妥当な薬物動態プロファイルを示した 11 例を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

フィネレノン 1.25、5 及び 10mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。

図 2.7.1.2-2　フィネレノン 1.25、5 及び 10mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15526



LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/42

フィネレノン 1.25、5 及び 10mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3、主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）と両側 90%CI を表 2.7.1.2-4 に示す。

フィネレノン錠 10 及び 1.25mg を投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は同程度（0.500～0.750 時間）であった。

AUC/D について平均値に差がないとする仮説が棄却されなかったことから、フィネレノンの AUC に用量比例性があることが示唆された。

異なる用量間で AUC/D を比較したとき、幾何平均値の比の両側 90%CI はいずれの比較でも一般的な生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）に含まれた。この結果は、1.25mg 1 錠、1.25mg 4 錠及び 10mg 1 錠の投与方法間でフィネレノンの AUC に用量比例性があるという結論を更に支持するものと考えられた。

C_{max}/D の幾何平均値の比の両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準範囲の範囲外であった。この結果は、本試験の被験者数が比較的少ないこと及び C_{max} の変動性に起因する可能性があると考えられる。

表 2.7.1.2-3 フィネレノン 1.25、5 及び 10mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15526

Parameter	Unit	Finerenone tablet		
		1.25 mg fasted N=11	4x1.25 mg fasted N=11	10 mg fasted N=11
AUC	μg·h/L	20.7/28.7 (14.2-36.6)	84.0/28.5 (54.2-152)	167/34.9 (102-278)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.37/22.5 (1.00-1.93)	1.39/30.5 (0.889-2.62)	1.38/32.3 (0.837-2.15)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.5/28.7 (11.4-29.3)	16.8/28.5 (10.8-30.5)	16.7/34.9 (10.2-27.8)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	20.1/29.4 (13.9-36.2)	83.5/28.7 (53.9-152)	166/34.9 (102-277)
C_{max}	μg/L	9.08/47.2 (5.86-21.7)	39.1/30.6 (22.3-66.5)	66.1/27.9 (43.7-109)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.603/42.7 (0.352-1.11)	0.649/31.3 (0.365-1.14)	0.549/25.3 (0.359-0.689)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	7.27/47.2 (4.69-17.4)	7.82/30.6 (4.45-13.3)	6.61/27.9 (4.37-10.9)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.500-2.50)	0.750 (0.500-2.50)	0.750 (0.500-1.50)
$t_{1/2}$	h	1.52/12.2 (1.21-1.86)	1.72/13.9 (1.33-2.16)	1.85/9.73 (1.52-2.25)

a: median (range)
Source: PH-36700/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.1.2-4 フィネレノン錠を異なる用量で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）と両側 90%CI（PKS）：試験 15526

Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90%CI (%)
10 mg tablet fasted / 1.25 mg tablet fasted	AUC/D	11	16.06	101.51	[90.17; 114.28]
	C_{max}/D	11	18.83	90.52	[78.81; 103.97]
4x1.25 mg tablet fasted / 1.25 mg tablet fasted	AUC/D	11	16.06	103.49	[91.93; 116.50]
	C_{max}/D	11	18.83	109.91	[95.69; 126.25]
10 mg tablet fasted / 4x1.25 mg tablet fasted	AUC/D	11	16.06	98.09	[87.13; 110.43]
	C_{max}/D	11	18.83	82.36	[71.70; 94.60]

Source: PH-36700/Table 14.4/4.2

薬物動態の結論

フィネレノンを異なる用量で単回経口投与したときでは、フィネレノンの AUC に用量比例性が示唆された。AUC/D の幾何平均値の比の両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準範囲に含まれていたが、C_{max}/D は範囲外であった。ただし、C_{max}/D の幾何平均値の比の点推定値（LSMean）は、検討したいずれの投与方法間でも一般的な生物学的同等性の基準範囲に含まれていた。

2.7.1.2.5　健康被験者を対象とした用量比例性（1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg）試験（試験 15481）

参照項目：2.7.6.5
5.3.1.2.4 PH-37391

試験デザイン

本試験は、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 25 例を対象に、フィネレノン錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg を絶食下で投与したときの血漿中フィネレノンの曝露量の用量比例性を検討した。副次目的は、これらの用量でフィネレノンを投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

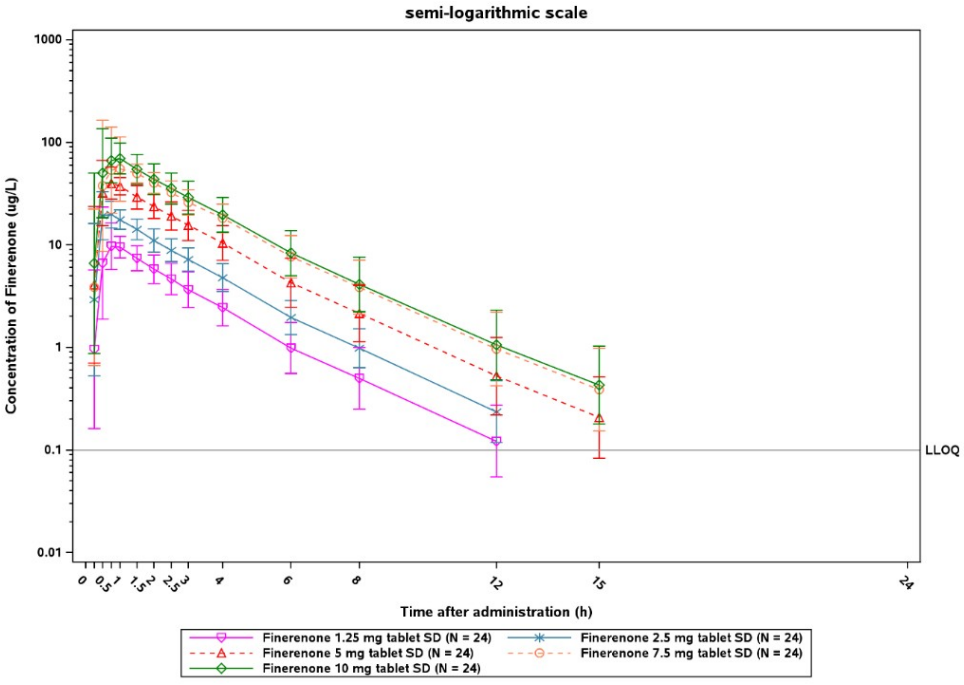
健康男性被験者 25 例を本試験に組入れ、24 例が試験を完了した。1 例が第 4 期終了後に試験を中止したが、被験者の交代は行わなかった。PKS の 24 例の平均年齢は 35.6 歳（範囲：18～46 歳）、平均 BMI は 25.2kg/m^2（範囲：18.1～28.7kg/m^2）であった。

薬物動態

5 投与期のすべてで妥当な薬物動態データが得られた 24 例を、フィネレノンの用量比例性の解析対象とした。

用量の異なるフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-3 に示す。

図 2.7.1.2-3　用量の異なるフィネレノン錠を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15481



LLOQ = 0.1μg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/41

用量の異なるフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

薬物動態解析及び統計解析の結果から、フィネレノン 1.25～10mg の範囲で、用量比例性が示された。

AUC に関するパワーモデルによる回帰直線の傾きβの点推定値は 1.0175 であった。その両側 90%CI は 0.9811～1.0538 であり、事前に規定した用量比例性の基準（0.8927～1.1073）を満たしていた。

C_{max} 及び AUC(0-t_{last})のβの点推定値の両側 90%CI はそれぞれ 0.9126～0.9991 及び 0.9883～1.0614 であった。両パラメータ共に、両側 90%CI は事前に規定した用量比例性の基準を満たしたことから、1.25～10mg の投与量範囲で C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の用量比例性が示唆された。

表 2.7.1.2-5　用量の異なるフィネレノン錠を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15481

Parameter	Unit	Finerenone tablet				
		1.25 mg N=24	2.5 mg N=24	5 mg N=24	7.5 mg N=24	10 mg N=24
AUC	µg·h/L	28.4/37.0 (9.31-64.4)	55.6/26.1 (29.9-96.7)	118/31.8 (64.8-233)	193/31.9 (88.1-419)	216/40.1 (82.3-449)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	27.8/37.5 (9.07-63.7)	55.0/26.4 (29.6-96.1)	117/31.9 (64.1-233)	192/31.9 (87.7-418)	215/40.1 (81.6-446)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	22.3/37.5 (7.26-51.0)	22.0/26.4 (11.8-38.4)	23.4/31.9 (12.8-46.5)	25.6/31.9 (11.7-55.8)	21.5/40.1 (8.16-44.6)
AUC/D	h/L·10^{-3}	22.7/37.0 (7.45-51.5)	22.2/26.1 (12.0-38.7)	23.5/31.8 (13.0-46.6)	25.8/31.9 (11.7-55.8)	21.6/40.1 (8.23-44.9)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.81/39.5 (0.663-4.38)	1.77/28.5 (1.04-2.67)	1.87/33.5 (1.01-3.97)	2.05/36.1 (1.05-4.75)	1.72/40.9 (0.732-3.82)
C_{max}	µg/L	11.8/27.4 (5.24-20.5)	23.9/27.2 (13.2-37.3)	45.6/28.3 (27.5-92.2)	72.1/26.6 (34.5-110)	82.3/40.0 (25.3-139)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	9.46/27.4 (4.20-16.4)	9.57/27.2 (5.28-14.9)	9.12/28.3 (5.50-18.4)	9.62/26.6 (4.60-14.7)	8.23/40.0 (2.53-13.9)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.753/31.1 (0.373-1.44)	0.763/29.1 (0.470-1.19)	0.727/28.9 (0.396-1.36)	0.766/27.3 (0.409-1.25)	0.656/39.2 (0.225-1.12)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-1.50)	0.500 (0.250-1.52)	0.750 (0.500-1.50)	0.750 (0.500-1.50)	0.625 (0.500-1.50)
$t_{1/2}$	h	1.96/24.9 (1.07-3.75)	2.02/15.2 (1.41-2.59)	2.10/23.6 (1.21-4.21)	2.15/20.6 (1.52-3.28)	2.25/28.8 (1.73-6.09)

a: Median (range)
Source: PH-37391/Table 14.4/5

薬物動態の結論

探索的解析により、フィネレノン錠 1.25～10mg を単回経口投与したときの AUC、C_{max} 及び AUC(0-t_{last})に用量比例性があることが示唆された。

2.7.1.2.6　健康被験者を対象とした用量比例性（10 及び 20mg）及び食事の影響試験（試験 16536）

参照項目：2.7.6.6
5.3.1.2.5 PH-39623

試験デザイン

本試験は、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 18 例を対象に、フィネレノン錠 10mg 1 錠（投与方法 A）及び 20mg 1 錠（投与方法 B）を絶食下でそれぞれ単回経口投与したときのフィネレノンの用量比例性、並びにフィネレノン錠 20mg 1 錠を食後に単回経口投与（投与方法 C）したときの食事の影響（高脂肪・高カロリー食摂食下と絶食下の比較）を検討した。副次目的は、フィネレノンの安全性及び忍容性を検討することであった。

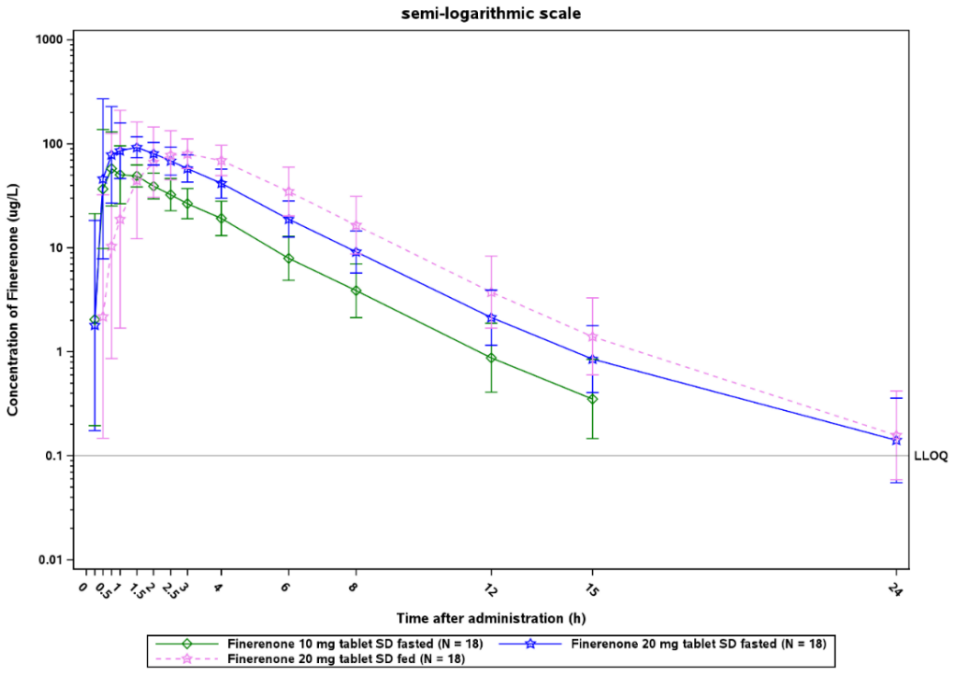
試験対象集団

健康男性被験者 18 例を本試験に組入れ、3 通りの投与順序（A-B-C、B-C-A、C-A-B）のいずれかに無作為に割付けた。すべての被験者が計画どおりに試験を完了した。被験者の平均年齢は 36.3 歳（範囲：26～44 歳）、平均 BMI は 24.8kg/m^2（範囲：22.3～28.0kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 20mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-4 に示した。

図 2.7.1.2-4　フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 20mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 16536



LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/45

フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 20mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6、主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下及び 20mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-7 及び表 2.7.1.2-8 に示す。

表 2.7.1.2-6　フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 20mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 16536

Parameter	Unit	Finerenone tablet		
		10 mg fasted N=18	20 mg fasted N=18	20 mg fed N=18
AUC	µg·h/L	198/24.9 (115-308)	394/26.4 (278-676)	476/24.2 (308-703)
AUC/D	h/L·10^{-3}	19.8/24.9 (11.5-30.8)	19.7/26.4 (13.9-33.8)	23.8/24.2 (15.4-35.1)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.59/27.6 (0.772-2.78)	1.58/27.2 (1.05-3.04)	1.91/25.3 (1.22-3.18)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	197/24.8 (115-307)	392/26.2 (278-674)	475/24.2 (307-698)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	19.7/24.8 (11.5-30.7)	19.6/26.2 (13.9-33.7)	23.8/24.2 (15.3-34.9)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	1.59/27.5 (0.770-2.78)	1.58/27.2 (1.05-3.03)	1.91/25.3 (1.21-3.16)
C_{max}	µg/L	78.1/25.6 (41.7-122)	145/34.6 (87.1-318)	118/20.7 (90.7-185)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	7.81/25.6 (4.17-12.2)	7.27/34.6 (4.35-15.9)	5.91/20.7 (4.53-9.26)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.628/24.1 (0.373-1.01)	0.584/32.0 (0.321-1.17)	0.475/23.3 (0.337-0.821)
t_{max}[a]	h	0.742 (0.250-1.52)	0.750 (0.500-2.48)	2.47 (0.750-6.02)
$t_{1/2}$	h	2.31/41.4 (1.48-5.69)	2.82/43.1 (1.71-8.32)	2.39/20.7 (1.64-2.94)

a: median and range
Source: PH-39623/Table 14.4/5

高脂肪・高カロリー食摂食下でフィネレノン錠 20mg を単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は 1.72 時間遅延し、C_{max}（幾何平均値）は約 19%低下し、AUC（幾何平均値）は 21%増加した。すなわち、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値（LSMean）はそれぞれ 81.3%及び 121%であり、その両側 90%CI の下限値（C_{max}：70.1%）及び上限値（AUC：130%）を一般的な生物学的同等性の判定基準に照らしたとき、基準範囲（80%～125%）から逸脱した。

フィネレノン錠 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したとき、分散分析（ANOVA）の結果から、AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示された。すなわち、フィネレノンの AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（20mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値はそれぞれ 99.4%及び 93.0%であり、その両側 90%CI は、一般的な生物学的同等性の基準範囲に含まれた。

表 2.7.1.2-7　主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（食事の影響の検討、PKS）：試験 16536

Parameter	N	Geometric CV (%)	LSMean (%)	90%CI (%)
AUC	18	12.78	120.90	[112.51; 129.91]
C_{max}	18	26.53	81.27	[70.14; 94.16]

Source: PH-39623/Table 14.4/6, 14.4/8

表 2.7.1.2-8　主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（20mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（用量比例性の検討、PKS）：試験 16536

Parameter	N	Geometric CV (%)	LSMean (%)	90%CI (%)
AUC/D	18	12.78	99.43	[92.54; 106.84]
C_{max}/D	18	26.53	93.01	[80.28; 107.77]

Source: PH-39623/Table 14.4/7, 14.4/9

薬物動態の結論

フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回経口投与したとき、AUC 及び C_{max} に用量比例性が認められた。フィネレノン錠 20mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したとき、フィネレノンの薬物動態に食事の影響が認められ、t_{max} は 1.72 時間遅延し、C_{max} は 19%低下し、AUC は 21%増加した。

2.7.1.2.7　健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16535）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-38789

試験デザイン

本試験は 2 つのパートからなり、パート 1 は、単施設、非盲検、非無作為化、非対照、用量漸増試験であった。健康男性被験者 12 例を対象に、フィネレノン注射剤（0.25、0.5 及び 1mg）を単回静脈内投与（注入時間：1 時間）したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、パート 2 で使用する静脈内投与用量を決定した。パート 2 は、無作為化、非盲検、非対照、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 16 例を対象に、フィネレノン錠 5mg の絶対的バイオアベイラビリティをフィネレノン注射剤 1mg（注入時間：1 時間）と比較して評価した。パート 2 の副次目的は、フィネレノンの安全性及び忍容性を検討することであった。いずれのパートでも、フィネレノンは絶食下で投与した。

試験対象集団

パート 1 では、12 例（各用量群 4 例）を治験薬に割付けた。12 例の平均年齢は 33.3 歳（範囲：21～46 歳）、平均 BMI は 24.0kg/m^2（範囲：20.9～28.5kg/m^2）であった。12 例全例が試験を完了した。

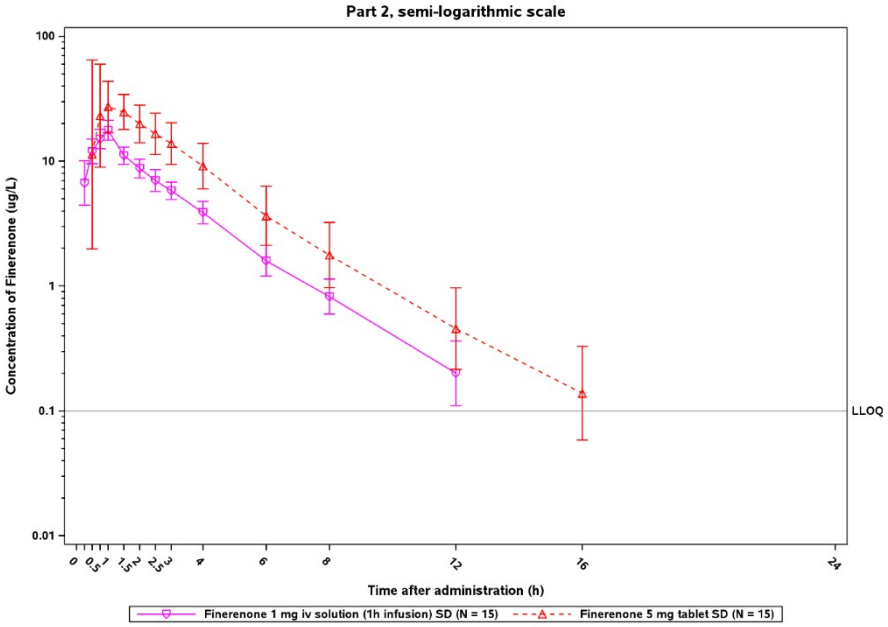
パート 2 では、16 例を組入れ、2 通りの投与順序（フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与後に錠剤 5mg を単回経口投与又はその逆順）のいずれかに無作為に割付けた。16 例全例が第 1 期で計画どおりに治験薬の投与を受けた。1 例を第 2 期開始前に試験から除外した。PKS の 15 例の被験者の平均年齢は 33.7 歳（範囲：22～44 歳）、平均 BMI は 24.9kg/m^2（範囲 18.1～29.0kg/m^2）であった。

薬物動態

<u>フィネレノン</u>

パート 2 でフィネレノン注射剤 1mg を 1 時間かけて単回静脈内投与及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-5 に示す。

図 2.7.1.2-5　フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）〔幾何平均値（幾何 SD）〕（パート 2、PKS）：試験 16535



LLOQ = 0.1μg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/44

パート 1 でフィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg 単回静脈内投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9、パート 2 でフィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-10 に示す。

表 2.7.1.2-9　フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg を単回静脈内投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 1、PKS）：試験 16535

Parameter	Unit	Finerenone i.v. infusion		
		0.25 mg N=4	0.5 mg N=4	1.0 mg N=4
AUC	μg·h/L	7.95/72.9 (3.02-12.6)	19.3/29.0 (14.0-27.8)	35.4/16.8 (27.7-40.3)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	7.41/78.7 (2.64-11.9)	18.7/29.0 (13.7-27.2)	34.7/17.8 (26.8-39.7)
AUC/D	h/L·10^{-3}	31.8/72.9 (12.1-50.3)	38.5/29.0 (28.0-55.6)	35.4/16.8 (27.7-40.3)
AUC_{norm}	kg·h/L	2.43/74.5 (0.907-3.79)	3.20/23.5 (2.30-3.95)	2.80/10.2 (2.41-3.01)
C_{max}	μg/L	3.95/22.1 (2.97-5.02)	7.05/32.7 (5.27-10.2)	14.2/7.73 (12.8-15.4)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	15.8/22.1 (11.9-20.1)	14.1/32.7 (10.5-20.4)	14.2/7.73 (12.8-15.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.21/26.0 (0.891-1.51)	1.17/23.9 (0.910-1.45)	1.12/13.2 (0.928-1.25)
t_{max}[a]	h	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (0.750-1.00)
$t_{1/2}$	h	1.63/19.5 (1.23-1.89)	1.90/26.5 (1.36-2.41)	1.96/14.3 (1.67-2.27)
CL	L/h	31.4/72.9 (19.9-82.7)	26.0/29.0 (18.0-35.7)	28.2/16.8 (24.8-36.1)
V_{SS}	L	66.9/54.0 (48.1-142)	60.9/21.9 (46.8-75.1)	62.9/8.67 (55.9-67.4)
V_Z	L	74.0/48.5 (54.3-146)	71.0/22.3 (58.3-97.0)	80.0/9.65 (71.2-86.8)

a: median (range)
Source: PH-38789/Table 14.4/13

表 2.7.1.2-10 フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 2、PKS）：試験 16535

Parameter	Unit	Finerenone	
		1 mg i.v. solution N=15	5 mg tablet N=15
AUC	μg·h/L	44.8/18.6 (30.4-56.7)	97.2/32.8 (50.5-189)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	44.3/18.8 (30.1-56.2)	96.7/32.8 (50.1-189)
AUC/D	h/L·10^{-3}	44.8/18.6 (30.4-56.7)	19.4/32.8 (10.1-37.9)
AUC_{norm}	kg·h/L	3.58/17.2 (2.71-5.10)	1.55/34.6 (0.944-3.60)
C_{max}	μg/L	17.7/18.2 (12.0-21.4)	41.5/38.9 (23.6-88.7)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	17.7/18.2 (12.0-21.4)	8.29/38.9 (4.72-17.7)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.42/14.6 (1.12-1.79)	0.662/34.0 (0.427-1.30)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-1.00)	0.750 (0.250-1.50)
$t_{1/2}$	h	2.10/15.6 (1.59-2.57)	2.12/16.3 (1.62-3.04)
CL	L/h	22.3/18.6 (17.6-32.9)	n.a.
V_{ss}	L	52.6/17.3 (39.7-73.4)	n.a.
V_z	L	67.7/15.3 (51.4-95.7)	n.a.
CL/F	L/h	n.a.	51.4/32.8 (26.4-99.0)
V_z/F	L	n.a.	158/23.5 (106-253)
CL_R	L/h	0.357/27.6 (0.204 - 0.549)	0.357/46.7 (0.115 - 0.761)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	1.64/21.9 (1.04 - 2.21)	0.779/44.7 (0.240 - 1.43)

a: median (range)

b: Arithmetic mean/CV% (range)

n.a.: not applicable

Urine was collected over 72hr.

Source: PH-38789/Table 14.4/44

フィネレノン注射剤 0.25、0.5 又は 1mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中フィネレノン濃度は静脈内投与終了時点で最高値に到達し、t_{max}（中央値）は全用量で 1.00 時間であった。フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したとき、フィネレノンは消化管から速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.750 時間であった。

血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（注射剤 0.5mg／注射剤 0.25mg、注射剤 1mg／注射剤 0.25mg 及び注射剤 1mg／注射剤 0.5mg 並びに錠剤 5mg／注射剤 1mg）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-11 及び表 2.7.1.2-12 に示す。

パート 1 の ANOVA の結果から、注射剤の 0.25～1mg の投与量範囲で、血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。本試験の両パートでフィネレノンを静脈内投与したときの $t_{1/2}$、CL、V_{ss} 及び V_z の幾何平均値は全用量で同程度であった。

血漿中フィネレノンの AUC/D の幾何平均値の比（錠剤 5mg／注射剤 1mg）から、フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%（両側 90%CI：39.2%～48.3%）であった。

フィネレノン未変化体の尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）（算術平均値）は、静脈内投与時で 1.64%、経口投与時で 0.779%であった。CL_R（幾何平均値）に両投与方法間で違いがみられていないこと（0.357L/h）から、経口投与したときの尿中排泄率が静脈内投与したときと比較して低かったのは、絶対的バイオアベイラビリティが影響していると考えられた。尿中に排泄されたフィネレノン未変化体の大部分（静脈内投与で 88%、経口投与で 85%）は、投与後 4 時間までに排泄された（PH-38789/Table 14.4/65）。

表 2.7.1.2-11 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（注射剤 0.5 又は 1mg／注射剤 0.25mg、並びに注射剤 1mg／注射剤 0.5mg）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（パート 1、PKS）：試験 16535

Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	LSMean (%)	90%CI (%)
Finerenone 0.5 mg i.v. / Finerenone 0.25 mg i.v.	AUC/D	h/L	8	44.18	121.02	[70.01; 209.20]
	C_{max}/D	/L	8	23.03	89.26	[66.48; 119.85]
Finerenone 1 mg i.v. / Finerenone 0.25 mg i.v.	AUC/D	h/L	8	44.18	111.31	[64.39; 192.42]
	C_{max}/D	/L	8	23.03	89.64	[66.76; 120.37]
Finerenone 1 mg i.v./ Finerenone 0.5 mg i.v.	AUC/D	h/L	8	44.18	91.98	[53.21; 159.00]
	C_{max}/D	/L	8	23.03	100.43	[74.80; 134.85]

Source: PH-38789/Table 14.4/18, 14.4/20

表 2.7.1.2-12 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（錠剤 5mg／注射剤 1mg）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（パート 2、PKS）：試験 16535

Analyte	Parameter	Unit	N	CV (%)	LSMean (%)	90%CI (%)
Finerenone	AUC/D	h/L	15	16.25	43.52	[39.20; 48.32]
	C_{max}/D	/L	15	20.13	46.82	[41.15; 53.27]

Source: PH-38789/Table 14.4/48, 14.4/49

フィネレノンの代謝物

パート 2 でフィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与したとき及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときのフィネレノンの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-13 に示した。

表 2.7.1.2-13 フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与したとき及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 2、PKS）：試験 16535

Parameter	Unit	M-1	M-2	M-3
Finerenone 1 mg i.v. (N=15)				
AUC	µg·h/L	134/31.1 (73.0-225)	62.2/18.5 (47.2-86.8)[b]	n.c.
C_{max}	µg/L	11.0/23.2 (7.78-18.8)	3.72/17.0 (2.88-4.70)	1.03/35.8 (0.601-1.74)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.00-7.92)	6.00 (3.98-8.00)	6.03 (6.00-12.0)
$t_{1/2}$	h	6.84/36.6 (3.39-11.9)	7.08/15.7 (5.56-8.70)[b]	n.c.
CL_R	L/h	n.c./n.c. (0.00-0.0480)	1.75/32.8 (1.12 - 2.63)[b]	n.c.
%$A_{E,ur}$[d]	%	0.0334/287 (0.00-0.350)	11.0/22.6 (6.65-16.4)	27.0/30.0 (10.7-36.2)
Finerenone 5 mg tablet (N=15)				
AUC	µg·h/L	668/33.9 (439-1480)	392/21.9 (262-618)	127/18.6 (103-180)[c]
C_{max}	µg/L	82.4/26.5 (50.3-122)	29.7/19.0 (21.7-38.2)	7.72/44.3 (3.41-12.4)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-3.00)	4.00 (0.750-8.00)	6.00 (2.00-12.0)
$t_{1/2}$	h	8.41/41.6 (4.11-17.4)	6.31/15.5 (4.99-8.63)	5.85/20.6 (4.45-8.42)[c]
CL_R	L/h	0.0155/87.1 (0.00246-0.0469)	1.75/33.7 (0.809-3.13)	14.2/28.2 (7.34-20.5)[c]
%$A_{E,ur}$[d]	%	0.247/47.5 (0.0304-0.428)	13.6 /23.3 (7.13-19.8)	33.7/25.5 (14.1-43.2)

a: Median (range), b: N=8, c: N=12, d: Arithmetic mean/CV% (range)
n.c.: not calculated
Urine was collected over 72hr.
Source: PH-38789/Table 14.4/45～47

フィネレノン注射剤 1mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの M-1 の t_{max}（中央値）は静脈内投与開始後 4.00 時間、M-2 及び M-3 の t_{max}（中央値）はそれぞれ静脈内投与開始後 6.00 及び 6.03 時間であった。フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの M-1、M-2 及び M-3 の t_{max}（中央値）は、それぞれ 1.00、4.00 及び 6.00 時間であった。代謝物の総曝露量及び最高血漿中濃度は M-1 が最も高く、次いで M-2 が高かった。

経口投与したときの M-1 の$\%A_{E,ur}$は、静脈内投与したときと比較して顕著な増加がみられ、経口投与したとき（0.247%）では静脈内投与したとき（0.0334%）の 7.4 倍であったが、M-2（経口投与：13.6%、静脈内投与：11.0%）及び M-3（経口投与：33.7%、静脈内投与：27.0%）では大きな違いはみられなかった。

パート 1 の ANOVA の結果から、M-1 の AUC 及び C_{max} 並びに M-2 の C_{max} は、フィネレノンを用量 0.25、0.5 及び 1mg で静脈内投与したときに用量比例的に増加することが示唆された。また、M-2 の AUC は、フィネレノンを用量 0.5 及び 1mg で静脈内投与したときに用量比例的に増加することが示唆されたが、この投与量範囲で、M-3 の C_{max} の上昇は用量比を下回った。以上の用量比例性については、探索的に解析した。

代謝物の $t_{1/2}$ はフィネレノン未変化体に比べて大幅に延長した。

初回通過効果

パート 2 で静脈内投与したとき、フィネレノンの血液クリアランスは 24.8L/h と推定された〔血漿クリアランス 22.3L/h 及び全血中濃度／血漿中濃度の比（C_b/C_p）0.9 に基づく〕。観察された未変化体の尿中排泄率（f_e＝投与量の 1.64%）に基づき、腎血液クリアランス（$f_e \times CL$）は 0.406L/h と推定された。CL と腎血液クリアランスの差（24.4L/h）は、肝血液クリアランスに相当する。肝血液クリアランス／肝血流量（0.244）は、肝抽出率（E）と等しく、E から、すべての初回通過効果が肝臓によると仮定した場合のバイオアベイラビリティ（F_H）を「1－E」（0.756 すなわち 75.6%）として算出することができる。この値が、観察されたフィネレノンの絶対的バイオアベイラビリティ（F）（F＝43.5%）よりも大きかったことから、投与された薬物が肝臓に到達する前に、そのうちの相当量が腸管ですでに代謝されていたことが示唆された。$F = F_H \times F_G$（腸管壁でのバイオアベイラビリティ）であり、F 及び F_H が既知であることから、F_G を算出した。F_G＝0.575（すなわち 57.5%）と算出されたことから、経口投与されたフィネレノンのうち約 40%は、腸管に存在するチトクローム P450（CYP）3A4 がおそらく関与して、初回通過の間にすでに代謝されていたことが示された。

薬物動態の結論

注射剤の 0.25～1mg の投与量範囲で静脈内投与したとき、フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、注射剤 1mg を静脈内投与したときの AUC から算出した結果、43.5%であった。フィネレノンの初回通過代謝には腸管及び肝臓の両方が関与していることを裏付ける結果が得られた。

2.7.1.2.8　健康被験者を対象とした含量が異なる製剤（10mg 及び 20mg）間の生物学的同等性試験（試験 21325）

参照項目：2.7.6.31
5.3.1.2.6 PH-41610

試験デザイン

本試験は、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。日本人健康男性被験者 36 例を対象に、フィネレノン錠 10mg 2 錠（投与方法 A）、及びフィネレノン錠 20mg 1 錠（投与方法 B）をそれぞれ絶食下で単回経口投与し、市販用製剤であるフィネレノン錠 10mg とフィネレノン錠 20mg の生物学的同等性を検討した。

試験対象集団

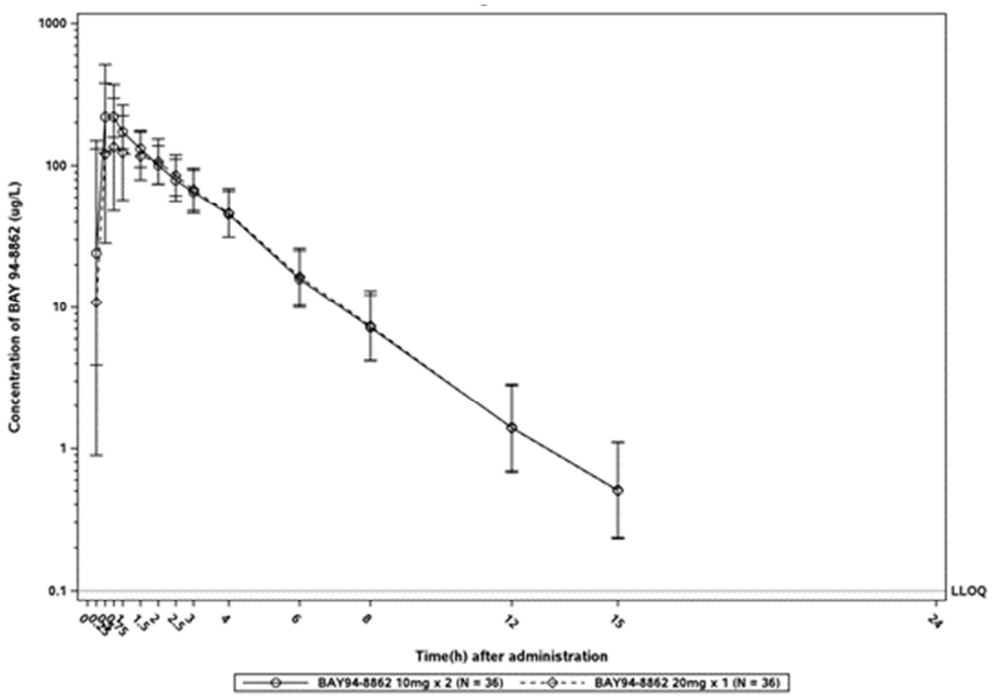
健康男性被験者 36 例を本試験に組入れ、2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。割付けられた全例が試験を完了した。36 例の平均年齢は 24.0 歳（範囲：20～40 歳）、平均 BMI は 21.6kg/m^2（範囲：18.5～26.1kg/m^2）であった。

薬物動態

36 例全例を PKS 及び生物学的同等性解析対象集団（BES）とした。

フィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.1.2-6 に示す。

図 2.7.1.2-6　フィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 21325



LLOQ = 0.1μg/L
Source: PH-41610/Figure 14.4/1

フィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-14、生物学的同等性評価の結果を表 2.7.1.2-15 に示す。

ANOVA の結果、フィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したときの AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（10mgx2 錠／20mgx1 錠）の両側 90%CI は、それぞれ 102.55%～111.31%及び 106.26%～130.27%であった。フィネレノン錠 20mg に対するフィネレノン錠 10mg について、フィネレノンの AUC(0-t_{last})比の両側 90%CI は生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であったが、C_{max} 比の両側 90%CI は生物学的同等性基準の範囲外であった。

表 2.7.1.2-14　フィネレノン錠 10mg 2 錠及び 20mg 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（BES）：試験 21325

Parameter	Unit	Finerenone tablet	
		10 mg x 2 tablets N=36	20 mg x 1 tablet N=36
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	526/27.6 (372-954)	493/28.5 (305-912)
C_{max}	μg/L	279/25.4 (157-440)	237/37.8 (108-539)
t_{max}[a]	h	0.5 (0.25-1.5)	0.5 (0.5-2)
$t_{1/2}$	h	1.90/23.5 (1.37-3.04)	1.85/24.0 (1.41-3.30)

a: median (range)
Source: PH-41610/Table 14.4/4

表 2.7.1.2-15　フィネレノン錠 10mg 2 錠及び 20mg 1 錠の生物学的同等性評価（BES）：試験 21325

Ratio	Parameter	Unit	N	Geom. LSMean (%)	90%CI
10 mg x 2 tablets / 20 mg x 1 tablet	AUC(0-t_{last})	μg·h/L	36	106.84	(102.55 ; 111.31)
	C_{max}	μg/L	36	117.66	(106.26 ; 130.27)

Source: PH-41610/Table 14.4/5, 14.4/.6

薬物動態の結論

フィネレノン錠 20mg に対するフィネレノン錠 10mg について、フィネレノンの AUC(0-t_{last})比の両側 90%CI は生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内であったが、C_{max} 比の両側 90%CI の上限は生物学的同等性基準の上限を超えた。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

フィネレノンの臨床薬理試験では、2 種類の臨床試験用製剤（錠剤）を用いた。これらの錠剤（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤及び後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤）について、[redacted]の基本組成及び製剤の製造過程は同じであった（2.7.1.1.3）。それぞれの錠剤を用いた臨床薬理試験を表 2.7.1.3-1 に示す。なお、試験 16538、18290 及び試験 19092 については、[redacted]（試験 16538 及び 18290）又は[redacted]

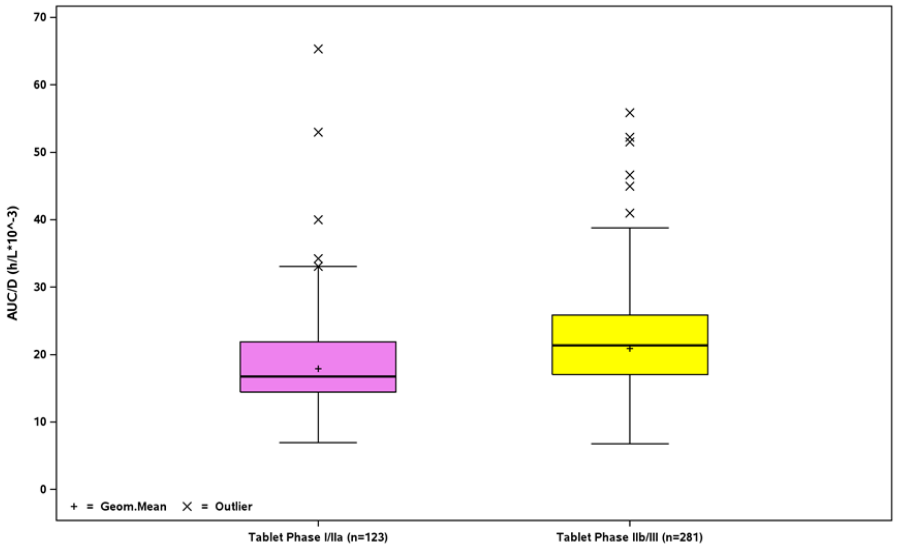
[redacted]（試験 19092）であるため、本申請の臨床データパッケージには含めていない。

表 2.7.1.3-1　臨床薬理試験で使用したフィネレノン錠の種類

Finerenone tablet type	Strength [mg]	Studies using this formulation / strength
第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤	1.25	14504, 15526, 15528
	10	13784, 13785, 13786, 14502, 14506, 14508, 14509, 15526, 15528, 15171
後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤	1.25	15481
	2.5	15481
	5	14510, 15481, 16535, 16910
	7.5	15481
	10	15112, 15481, 16536, 16537, 18290
	20	14503, 14505, 15111, 15113, 16536, 16537, 16538, 16541, 19092
市販用製剤	10	21325
	20	21325

後ろ向きに併合解析を実施し、投与量で除したフィネレノンの AUC 及び C_{max}（AUC/D 及び C_{max}/D）を、第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤の投与を受けた集団（123 例、11 試験）と後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤の投与を受けた集団（281 例、15 試験）で比較した。AUC/D 及び C_{max}/D の比較を図 2.7.1.3-1 及び図 2.7.1.3-2 に示す。フィネレノンの曝露量の比（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤／後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤）の探索的な点推定値及びその 90%CI は、AUC/D について 90.93%（84.88%～97.40%）、C_{max}/D について 103.36%（96.67%～110.52%）であった。この結果から、用いた錠剤の種類によらず、フィネレノンの曝露量は同等であることが示唆された（5.3.5.3.4 PH-41449/Table 14.4/20）。

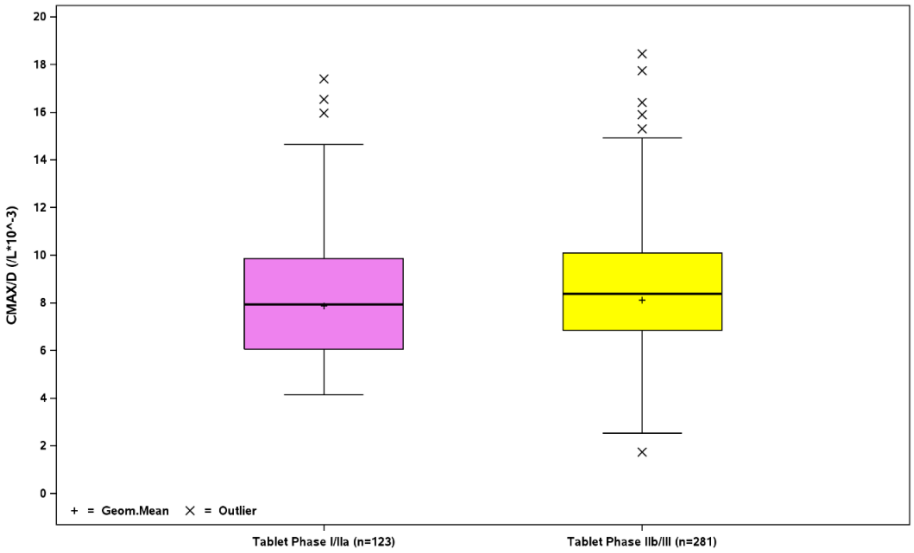
図 2.7.1.3-1　フィネレノン錠の種類別の血漿中フィネレノンの AUC/D〔薬物動態解析対象集団、臨床薬理試験において第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤及び後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤の投与を受けた健康非高齢男性被験者（それぞれ 123 例及び 281 例）〕



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately.
Only treatments administered as intact IR tablet (batch manufacturing), treatments with finerenone without interaction drugs, treatments administered to healthy young male subjects (age 18 - 65 years), treatments administered in fasted state, treatments with doses <= 40 mg, treatments administered to Caucasian subjects were included
in this evaluation.

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/91

図 2.7.1.3-2　フィネレノン錠の種類別の血漿中フィネレノンの C_{max}/D〔薬物動態解析対象集団、臨床薬理試験において第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤及び後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤の投与を受けた健康非高齢男性被験者（それぞれ 123 例及び 281 例）〕



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately.
Only treatments administered as intact IR tablet (batch manufacturing), treatments with finerenone without interaction drugs, treatments administered to healthy young male subjects (age 18 - 65 years), treatments administered in fasted state, treatments with doses <= 40 mg, treatments administered to Caucasian subjects were included
in this evaluation.
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/948862/20921/stat/prod/pgms/f_14_4_adpp_for_typ_pkf4.sas　18OCT2019 12:25

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/92

フィネレノンの用量比例性を検証する目的で試験 15481（2.7.1.2.5）及び試験 16536（2.7.1.2.6）を実施した。また探索的な評価目的で試験 13784（2.7.1.2.1）、試験 15526（2.7.1.2.4）及び試験 15113（2.7.1.2.2）も実施した。探索的な評価目的で実施した試験では、同一含量の錠剤を複数錠投与することにより、高用量までの薬物動態の線形性を検討した。複数の試験を通して一貫して、フィネレノンの用量比例性が確認された。用量比例性は、予定している臨床用量の範囲のみならず、これより低い用量から高用量の範囲（臨床薬理試験で検討した最低用量 1.25mg 及び最高用量 80mg を含む）でも確認された。

市販用製剤を用いてフィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したとき（試験 21325）、フィネレノン錠 20mg 1 錠に対するフィネレノン錠 10mg 2 錠の AUC($0\text{-}t_{last}$)の比の点推定値及びその 90%CI はともに生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max} については点推定値が範囲内にあったものの、90%CI の上限が基準値を超えた。フィネレノンの用量比例性は 1.25mg から 80mg の用量範囲で確認されており、市販用製剤（10mg 及び 20mg）と生物学的同等性が確認されている臨床試験用製剤（10mg 及び 20mg）を用いた用量比例性の検討結果（試験 16536）では、フィネレノン錠 10mg 1 錠及び 20mg 1 錠を絶食下で単回経口投与したとき、フィネレノン錠 10mg 1 錠に対するフィネレノン錠 20mg 1 錠の AUC/D 及び C_{max}/D の比の点推定値及びその 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準範囲に含まれていた。両試験から得られた C_{max} に着目すると、フィネレノン錠 10mg を用いて投与した時の C_{max} は、フィネレノン錠 20mg 投与時と比較し増加する傾向がみられた（試験 21325：17.7%増加、試験 16536：7.5%増加）。20mg 1 錠と 10mg 2 錠との間で認められた C_{max} の差について以下に考察した。

市販用製剤のフィネレノン錠 10mg 及び 20mg 錠は、フィネレノン錠 10mg 投与時で C_{max} が増加する傾向は、溶出試験の結果において、10mg の溶出速度が 20mg に比べて速いことからも示唆されており、pH5.0 の試験条件では含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの基準を満たさなかったが、後発医薬品ガイドラインの基準では溶出挙動は類似していると判定された（2.3.P.2.2.2.2）。フィネレノンの C_{max} の個体間変動（38%～40%）を考慮すると（2.7.2.3.1.6）、この差は個体間変動の範囲内にあると考えられる。

フィネレノンの曝露-反応関係の解析結果から、曝露量と安全性及び有効性マーカーとの間の時間的関係から、有効性マーカー及び安全性マーカーのいずれについても、フィネレノン濃度と反応の関係は急峻ではないことが示されている（2.7.2.2.5.4）。第Ⅲ相臨床試験の曝露量と主要評価項目である腎複合エンドポイント及び副次的評価項目である心血管複合エンドポイントのイベント発現までの時間に関する関係の解析結果からも、フィネレノンの曝露量が高い患者の方がより大きなベネフィットがあることが示されたものの、主要評価項目に対する影響は、20mg の用量でほぼ飽和状態に達していることが示された（2.7.2.2.5.6）。曝露量と安全性マーカーである血清カリウム濃度の解析においても、フィネレノンはプラセボ群と比較すると、血清カリウム濃度を上昇させたが、試験 16244 では、曝露量に応じた血清カリウム濃度の上昇が示唆されるような明らかな関係性は認められなかった（2.7.2.2.5.6.2）。更に、曝露量（$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$、C_{avg}）と収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、血清カリウム、eGFR、血清ナトリウム値及び UACR についても、曝露-反応関係を図示して探索的な検討を行ったが、検討した反応パラメータに曝露量の増加に伴う臨床的に意味のある変動はみられなかった（2.7.2.2.5.6.4）。

以上より、含量違い製剤を同じ用量（10mg 2 錠、20mg 1 錠）で服用したときにみられた 10mg 2 錠投与時の C_{max} の増加は、生物学的同等性の範囲を逸脱したが、曝露-反応関係に基づいて考察すると、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。このことからフィネレノン 20mg を服用する際に 10mg 2 錠を互換的に使用することは可能と考える。

高脂肪・高カロリー食がフィネレノン錠 10 及び 20mg 投与時の薬物動態に及ぼす影響を、2 試験で検討した（試験 13784 及び試験 16536）。両試験で、摂食下投与時に胃排出時間の遅延を示

唆する結果が認められ、フィネレノンの吸収に軽微な変化を及ぼした。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者に対する投与では、食事の制限は不要とした。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4-1　分析法の変更及びクロスバリデーション試験-分析法 MW1398

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		Source location
Changes in method	Method description remained unaltered during clinical development. In version 2, partial validation data for urine as well as stability data for stock solution and plasma were added. In Version 3 additional stability data for plasma were added.		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators at LLOQ and ULOQ during cross validation batches		Not reported. See archived raw data
	Bayer (Method MW1398)	-0.3%, -3.7%	
	SBQ (Method SBQ-13062)	1.0%, -4.0%	
	Cumulative precision (%CV) at LLOQ and ULOQ during cross validation batches		Not reported. See archived raw data
	Bayer (Method MW1398)	1.2%, 3.3%	
	SBQ (Method SBQ-13062)	4.8%, 1.8%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 2 QCs during cross validation batches		Not reported. See archived raw data
	Bayer (Method MW1398)	n.a.	
	SBQ (Method SBQ-13062)	1.3 to 7.2%	
	Inter- / Intra-batch %CV during cross validation batches		Not reported. See archived raw data
	Bayer (Method MW1398)	n.a.	
	SBQ (Method SBQ-13062)	0.0 to 0.9%	
Cross-validation	This Bayer method was cross-validated with SBQ method SBQ-13062: Results are partially reported in validation report R-9602 (4.2.2.1.8 R-9602)		R-9602, Table 1
	36 validation QC samples (VCs: 5 level and blanks, n=6 each) were prepared at Bayer, analyzed with method MW1398 and shipped blinded to SBQ for reanalysis with method SBQ-13062. At both sites, accuracy and precision across VCs were determined and results are given below.		R-9602, Tables 19-20
	Additionally, 128 incurred clinical study samples of study 15481 previously analyzed at		R-9602,

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		Source location
	Bayer with method MW1398 were reanalyzed at SBQ with method SBQ-13062. 100% of repeats were within predefined acceptance criteria (≤20% deviation and variability between SBQ and Bayer results).		Table 21
	Bayer (Method MW1398)		
	36 finerenone (BAY 94-8862) VCs (blank, 0.303, 17.9, 25.4, 79.4, 159 µg/L):		
	Cumulative accuracy (%bias)	-5.7 to 10.2%	Not reported. See archived raw data
	Cumulative precision (%CV)	≤7.5%	Not reported. See archived raw data
	SBQ (Method SBQ-13602)		
	36 finerenone (BAY 94-8862) VCs (blank, 0.303, 17.9, 25.4, 79.4, 159 µg/L):		R-9602
	Cumulative accuracy (%bias)	9.4 to 13.4%	Table 20
	Cumulative precision (%CV)	≤3.7%	Table 20
List other parameters	Not applicable		

VC = validation quality control sample

表 2.7.1.4-2　分析法の変更及びクロスバリデーション試験-分析法 MW1452

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		**Source location**
Changes in method	Method description remained unaltered during clinical development. In Version 2, partial validation data for a dilutional QC in urine and partial validation data for the new matrix plasma ultrafiltrate were added.		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		
Standard calibration curve performance during cross-validation runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators at LLOQ and ULOQ		
	Bayer (Method MW1452)		Not reported.
	Finerenone (BAY 94-8862):	-4.3%, -12.9%	See archived raw data
	Metabolite M-1 (BAY 1040818):	-0.7%, -3.2%	
	Metabolite M-2 (BAY 1088089):	0.3%, -6.2%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090):	-8.1%, -9.7%	R-9546, Table 6 (batch 5-1)
	SBQ (Method SBQ-14068)		
	Finerenone (BAY 94-8862):	-3.3%, -4.4%	Table 7 (batch 5-1)
	Metabolite M-1 (BAY 1040818):	0.40%, -0.90%	Table 8 (batch 5-1)
	Metabolite M-2 (BAY 1088089):	0.80%, -2.2%	Table 9 (batch 5-1)
	Metabolite M-3 (BAY 1088090):	0.50%, 1.4%	
	Cumulative precision (%CV) at LLOQ and ULOQ		
	Bayer (Method MW1452)		
	Finerenone (BAY 94-8862):	8.2%, 6.7%	Not reported.
	Metabolite M-1 (BAY 1040818):	5.6%, 3.5%	See archived raw data
	Metabolite M-2 (BAY 1088089):	8.3%, 3.8%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090):	7.6%, 4.7%	R-9546, Table 6 (batch 5-1)
	SBQ (Method SBQ-14068)		
	Finerenone (BAY 94-8862):	7.8%, 3.3%	Table 7 (batch 5-1)
	Metabolite M-1 (BAY 1040818):	4.8%, 1.3%	Table 8 (batch 5-1)
	Metabolite M-2 (BAY 1088089):	0.28%, 0.58%	Table 9 (batch 5-1)
	Metabolite M-3 (BAY 1088090):	1.6%, 1.4%	

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		Source location
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 2 (SBQ) and 3 (Bayer) QCs at each level**		
	Bayer (Method MW1452)		Not reported.
	Finerenone (BAY 94-8862) (QCs: 0.3, 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	-12.1 to 5.4%	See archived raw data
	Metabolite M-1 (BAY 1040818) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	-4.9 to 3.0%	
	Metabolite M-2 (BAY 1088089) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	-7.6 to 2.1%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	-9.7 to 6.5%	
	SBQ (Method SBQ-14068)		R-9546,
	Finerenone (BAY 94-8862) (QCs: 0.3, 20 and 375 µg/L):	-1.1 to 11%	Table 14 (batch 5-1)
	Metabolite M-1 (BAY 1040818) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	7.5 to 9.3%	Table 15 (batch 5-1)
	Metabolite M-2 (BAY 1088089) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	5.6 to 9.3%	Table 16 (batch 5-1)
	Metabolite M-3 (BAY 1088090) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	1.8 to 5.3%	Table 17 (batch 5-1)
	Inter-batch %CV		
	Bayer (Method MW1452)		Not reported.
	Finerenone (BAY 94-8862) (QCs: 0.3, 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	2.4 to 10.0%	See archived raw data
	Metabolite M-1 (BAY 1040818) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	2.2 to 6.4%	
	Metabolite M-2 (BAY 1088089) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	3.9 to 6.6%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090) (QCs: 1.5, 12.5 and 400 µg/L):	2.4 to 7.0%	R-9546,
	SBQ (Method SBQ-14068)		Table 14 (batch 5-1)
	Finerenone (BAY 94-8862) (QCs: 0.3, 20 and 375 µg/L):	2.3 to 12%	Table 15 (batch 5-1)
	Metabolite M-1 (BAY 1040818) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	1.7 to 2.4%	Table 16 (batch 5-1)
	Metabolite M-2 (BAY 1088089) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	1.7 to 4.2%	Table 17 (batch 5-1)
	Metabolite M-3 (BAY 1088090) (QCs: 1.5, 40, 375 µg/L):	1.3 to 1.7%	
Cross-validation	This Bayer method was cross-validated with SBQ method SBQ-14068: Results are partially reported in validation report R-9546 (4.2.2.1.9 R-9546) 36 validation QC samples (VCs: 5 level and blanks, n=6 each) were prepared at Bayer, analyzed with method MW1452 and shipped blinded to SBQ for reanalysis with method SBQ-14068. At both sites, accuracy and precision across VCs were determined and results are as follows:		R-9546, Table 28

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		Source location
	Bayer (Method MW1452)		
	Cumulative accuracy (%bias) in 36 VCs		
	Finerenone (BAY 94-8862)		Not reported.
	(VCs: blank, 0.320, 1.61, 12.4, 323, 377 µg/L):	-10.4 to 5.2%	See archived raw data
	Metabolite M-1 (BAY 1040818)		
	(VCs: blank, 1.52, 2.72, 12.9, 334, 390 µg/L):	-7.7 to -1.7%	
	Metabolite M-2 (BAY 1088089)		
	(VCs: blank, 1.62, 2.57, 13.7, 355, 414 µg/L):	-7.4 to 2.3%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090)		
	(VCs: blank, 1.79, 2.87, 13.1, 341, 398 µg/L):	-6.2 to 9.5%	
	Cumulative precision (%CV) in 36 VCs		
	Finerenone (BAY 94-8862)		Not reported.
	(VCs: blank, 0.320, 1.61, 12.4, 323, 377 µg/L):	≤7.4%	See archived raw data
	Metabolite M-1 (BAY 1040818)		
	(VCs: blank, 1.52, 2.72, 12.9, 334, 390 µg/L):	≤9.8%	
	Metabolite M-2 (BAY 1088089)		
	(VCs: blank, 1.62, 2.57, 13.7, 355, 414 µg/L):	≤11.9%	
	Metabolite M-3 (BAY 1088090)		
	(VCs: blank, 1.79, 2.87, 13.1, 341, 398 µg/L):	≤7.3%	
	SBQ (Method SBQ-14068)		
	Cumulative accuracy (%bias) in 36 VCs		
	Finerenone (BAY 94-8862)		R-9546,
	(VCs: blank, 0.320, 1.61, 12.4, 323, 377 µg/L):	-6.2 to -2.2%	Table 99
	Metabolite M-1 (BAY 1040818)		R-9546,
	(VCs: blank, 1.52, 2.72, 12.9, 334, 390 µg/L):	1.5 to 4.9%	Table 101
	Metabolite M-2 (BAY 1088089)		R-9546,
	(VCs: blank, 1.62, 2.57, 13.7, 355, 414 µg/L):	3.0 to 8.2%	Table 103
	Metabolite M-3 (BAY 1088090)		R-9546,
	(VCs: blank, 1.79, 2.87, 13.1, 341, 398 µg/L):	-4.6 to -2.0%	Table 105
	Cumulative precision (%CV) in 36 VCs		

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Bioanalytical Method and Validation Data for Clinical Studies Bayer Report ID: PH-41142 (4.2.2.1.12 PH-41142)		**Source location**
	Finerenone (BAY 94-8862) (VCs: blank, 0.320, 1.61, 12.4, 323, 377 µg/L): Metabolite M-1 (BAY 1040818) (VCs: blank, 1.52, 2.72, 12.9, 334, 390 µg/L): Metabolite M-2 (BAY 1088089) (VCs: blank, 1.62, 2.57, 13.7, 355, 414 µg/L): Metabolite M-3 (BAY 1088090) (VCs: blank, 1.79, 2.87, 13.1, 341, 398 µg/L):	≤4.2% ≤5.8% ≤5.0% ≤4.4%	R-9546, Table 99 R-9546, Table 101 R-9546, Table 103 R-9546, Table 105
List other parameters	Not applicable		

参考文献一覧

1) EMA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010

2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classifications System, 2000

3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997

4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001

5) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2018

6) EMA, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1/Corr. 2, 2011

7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, 2002

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 5

2.7.2.1 背景及び概観 13
2.7.2.1.1 緒言 13
2.7.2.1.2 要約 13
2.7.2.1.2.1 背景 13
2.7.2.1.2.2 薬物動態及び代謝 31
2.7.2.1.2.3 第Ⅰ相試験における薬力学 34
2.7.2.1.2.4 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係の解析 34
2.7.2.1.2.4.1 後期第Ⅱ相における有効性（UACR）及び安全性マーカー（血清カリウム及び eGFR）に関する薬物動態と薬力学の関係 34
2.7.2.1.2.4.2 第Ⅲ相試験における曝露量と血清カリウム濃度の関係 35
2.7.2.1.2.4.3 第Ⅲ相試験における曝露量とイベント発現までの時間の関係 35
2.7.2.1.2.5 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 35
2.7.2.1.2.6 外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 39
2.7.2.1.2.7 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響 43
2.7.2.1.2.7.1 CYP 分子種に対する影響 43
2.7.2.1.2.7.2 トランスポーターに対する影響 44
2.7.2.1.2.8 薬力学的薬物相互作用 47

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 48
2.7.2.2.1 基本的な第Ⅰ相試験 48
2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした PEG 液剤の単回投与、用量漸増試験（試験 13782） 48
2.7.2.2.1.2 健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 13784） 51
2.7.2.2.1.3 健康被験者を対象とした反復投与、用量漸増試験（試験 13785） 52
2.7.2.2.1.4 健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験（試験 14502） 64
2.7.2.2.2 内因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験 68
2.7.2.2.2.1 非高齢及び高齢の健康被験者を対象とした薬物動態試験（試験 14508） 68
2.7.2.2.2.2 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験 14509） 73

2.7.2.2.2.3 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験 14510） 82
2.7.2.2.2.4 日本人及び中国人を対象とした試験 87
2.7.2.2.2.4.1 日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験 15171） 87
2.7.2.2.2.4.2 中国人健康成人被験者を対象とした単回投与、用量漸増試験（試験 15528） 91
2.7.2.2.2.4.3 中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（試験 16537） 94
2.7.2.2.3 外因性要因の影響を検討した第 I 相試験 98
2.7.2.2.3.1 他剤がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 98
2.7.2.2.3.1.1 吸収に関する薬物動態学的相互作用 98
2.7.2.2.3.1.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用 101
2.7.2.2.3.2 フィネレノンが他剤の薬物動態に及ぼす影響 111
2.7.2.2.3.2.1 健康被験者を対象としたミダゾラム（CYP3A4 指標薬）との薬物相互作用試験（用量漸増試験、パート B）（試験 13785） 111
2.7.2.2.3.2.2 健康被験者を対象としたミダゾラム（CYP3A4 指標薬）との薬物相互作用試験（試験 15111） 113
2.7.2.2.3.2.3 健康被験者を対象としたレパグリニド（CYP2C8 指標薬）との薬物相互作用試験（試験 16541） 117
2.7.2.2.3.2.4 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 14503） 122
2.7.2.2.3.2.5 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 14505） 127
2.7.2.2.4 フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験及び QT/QTc 評価試験 131
2.7.2.2.4.1 健康被験者を対象にフルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験（試験 13786） 131
2.7.2.2.4.2 健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（試験 15113） 138
2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象とした薬物動態-薬力学評価に基づくモデリング＆シミュレーション 145
2.7.2.2.5.1 第 I 相試験及び前期第 II 相試験のデータを用いた初期の母集団薬物動態-薬力学解析（解析 13878 及び解析 13879） 146
2.7.2.2.5.2 第 I 相試験及び前期第 II 相試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析 13880 及び解析 18647） 146
2.7.2.2.5.2.1 フィネレノンの母集団薬物動態-薬力学（解析 13880） 148

2.7.2.2.5.2.2　第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験からのデータを用いた代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団薬物動態-薬力学解析（解析 18647）..... 150
2.7.2.2.5.3　心不全患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析 17023）..... 151
2.7.2.2.5.4　2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析 17024）..... 152
2.7.2.2.5.5　第Ⅱ相試験における曝露量と注目すべき安全性イベントとの関係の探索的評価..... 158
2.7.2.2.5.6　第Ⅲ相試験（試験 16244）における母集団薬物動態-薬力学／イベント発現までの時間に関する解析（解析 18523、解析 20955、解析 18524 及び解析 21043）..... 158
2.7.2.2.5.6.1　母集団薬物動態解析（解析 18523）..... 159
2.7.2.2.5.6.2　曝露-血清カリウムに関する母集団薬物動態-薬力学解析（解析 20955）..... 163
2.7.2.2.5.6.3　主要評価項目及び主な副次評価項目における曝露量とイベント発現までの時間の関係に関する解析（解析 18524）..... 171
2.7.2.2.5.6.4　その他のパラメータについての曝露-反応関係の視覚的評価（解析 21043）..... 175
2.7.2.2.5.7　フィネレノンの PBPK モデリング..... 184
2.7.2.2.5.7.1　健康被験者及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの成人 PBPK モデル（解析 20189）..... 185
2.7.2.2.5.7.2　フィネレノンに対する CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響における PBPK モデルによる評価（解析 20923）..... 188
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 190
2.7.2.3.1　全試験を通しての薬物動態及び代謝..... 191
2.7.2.3.1.1　吸収及びバイオアベイラビリティ..... 191
2.7.2.3.1.2　血漿タンパク結合及び分布..... 192
2.7.2.3.1.3　代謝..... 193
2.7.2.3.1.4　消失及び排泄..... 194
2.7.2.3.1.5　用量依存性及び時間依存性..... 197
2.7.2.3.1.6　薬物動態の変動性..... 200
2.7.2.3.1.7　健康被験者と患者の薬物動態データの比較..... 200
2.7.2.3.2　複数の試験を通しての薬力学..... 203
2.7.2.3.2.1　フィネレノンの薬力学的作用の測定方法..... 203
2.7.2.3.2.2　レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系マーカーに対するフィネレノンの影響..... 203

2.7.2.3.2.3 心拍数に対するフィネレノンの影響 203
2.7.2.3.2.4 血圧に対するフィネレノンの影響 203
2.7.2.3.2.5 心臓伝導に対するフィネレノンの影響（QT/QTc 評価試験） 203
2.7.2.3.2.6 ナトリウム利尿作用に対するフィネレノンの影響 204
2.7.2.3.2.7 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係 204
2.7.2.3.3 内因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 205
2.7.2.3.3.1 年齢 205
2.7.2.3.3.2 体重及び性別 206
2.7.2.3.3.3 腎機能 207
2.7.2.3.3.4 肝機能 209
2.7.2.3.3.5 民族 210
2.7.2.3.4 外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 212
2.7.2.3.4.1 フィネレノンの吸収に関する薬物動態学的相互作用 212
2.7.2.3.4.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用 213
2.7.2.3.4.2.1 *In vitro* における薬物動態学的相互作用データ 214
2.7.2.3.4.2.2 *In vivo* における薬物動態学的相互作用データ 216
2.7.2.3.4.2.3 PBPK モデルに基づく薬物相互作用データ 222
2.7.2.3.4.3 薬力学的相互作用 225
2.7.2.3.4.3.1 ワルファリンとの薬物相互作用 225
2.7.2.4 特別な試験 225
参考文献一覧 226

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
A-B	apical to basolateral	頂端側から基底側
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
$\%A_{E,fec}$	percent amount excreted into feces	糞中排泄率
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
$A_{E,fec}$	amount excreted into feces	糞中排泄量
$A_{E,ur}$	amount excreted into urine	尿中排泄量
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	area under the concentration vs. time curve from time zero to t hours	投与0時間からｔ時間後までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与0時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除したAUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したAUC
AUCR	AUC ratio	AUC比
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態におけるAUC
AUC_{ss}/D	AUC_{ss} divided by dose	投与量で除したAUC_{ss}
$AUC_{\tau,md}$	AUC during any dose interval after multiple dose	反復投与後における投与間隔τあたりのAUC
$AUC_{\tau,md,norm}$	$AUC_{\tau,md}$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した$AUC_{\tau,md}$
$AUC_{\tau,md}/D$	$AUC_{\tau,md}$ divided by dose	投与量で除した$AUC_{\tau,md}$
AUC_u	AUC of unbound drug	非結合型薬物のAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム

略語	英語名称	日本語名称
BID	*bis in die* (twice daily)	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BW	body weight	体重
Caco-2	human colon adenocarcinoma	ヒト結腸腺癌
C_{avg}	running drug concentration average	初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値
C_b/C_p	blood/plasma concentration ratio	全血中濃度／血漿中濃度比
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLM	clearance of metabolites	代謝物のクリアランス
CL_{md}/F	CL/F after multiple dosing	反復投与後の CL/F
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
CL_u/F	CL/F for unbound drug	非結合型薬物の CL/F
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除した C_{max}
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後の C_{max}
$C_{max,md,norm}$	$C_{max,md}$ divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した $C_{max,md}$
$C_{max,md}/D$	$C_{max,md}$ divided by dose	投与量で除した $C_{max,md}$
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per body weight	投与量及び体重で標準化した C_{max}
$C_{max}R$	C_{max} ratio(s)	C_{max} 比
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state conditions	定常状態における C_{max}
$C_{max,ss}/D$	$C_{max,ss}$ divided by dose	投与量で除した $C_{max,ss}$
$C_{max,u}$	C_{max} unbound	非結合型薬物の C_{max}
CMT	absorption buffer compartments	吸収緩衝コンパートメント

略語	英語名称	日本語名称
CP-A	Child Pugh class A	Child-Pugh 分類 A
CP-B	Child Pugh class B	Child-Pugh 分類 B
C_{trough}	Observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DN	diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
DS	dose step	投与段階
EC_{50}	concentration causing half-maximal effect	50%有効濃度
EC_{90}	concentration causing 90% of maximal effect	90%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
E_G	gut-wall extraction ratio	腸管抽出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
eGFR-EPI	estimated glomerular filtration rate calculated using the 'CKD epidemiology collaboration' formula	「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量
eGFR-MDRD	estimated glomerular filtration rate calculated using the 'Modification of Diet in Renal Disease' formula	「Modification of Diet in Renal Disease」式を用いた推算糸球体ろ過量
E_H	hepatic extraction ratio	肝抽出率
E_{max}	maximum effect	最大薬理効果/ベースライン値に対する最大変動
EoT	end of treatment	投与終了
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
F1	relative bioavailability in popPK models	母集団薬物動態モデルにおける相対的バイオアベイラビリティ
f_m	fraction metabolized	当該酵素で代謝される割合
f_u	fraction of unbound drug	非結合型分率

略語	英語名称	日本語名称
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HF	heart failure	心不全
HPLC-LSC	high performance liquid chromatography and liquid scintillation counting	高速液体クロマトグラフィー／液体シンチレーション計数法
HR	heart rate	心拍数
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I_{gut}	theoretical maximum gastrointestinal concentration of an inhibitor, calculated as the highest clinical dose on a molar basis in a volume of 250 mL	腸管内腔の最高薬物濃度
$I_{in,max,u}$	maximum unbound plasma concentration of the inlet of the liver	非結合型薬物の門脈血漿中最高薬物濃度の推定値
IQR	interquartile range	四分位範囲
IR	immediate release	即放
IV	intravenous	静脈内
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	inhibitory constant	阻害定数
K_I	inhibitory constant causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_{in}	production rate constant	生成速度定数
K_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
K_{out}	output rate constant	消失速度定数
K_t	transition rate constant (assumed equal to K_a)	移行速度定数（K_aに等しいと想定される）
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSMean	least-square mean	最小二乗平均
M-1	finerenone metabolite 1	フィネレノンの代謝物 1

略語	英語名称	日本語名称
M-2	finerenone metabolite 2	フィネレノンの代謝物 2
M-3	finerenone metabolite 3	フィネレノンの代謝物 3
M-4	finerenone metabolite 4	フィネレノンの代謝物 4
M-5	finerenone metabolite 5	フィネレノンの代謝物 5
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MR_{AUC}	metabolic ratio calculated from AUC	AUC から算出した代謝比
$MR_{AUC(0-tlast)}$	metabolic ratio calculated from $AUC(0-t_{last})$	$AUC(0-t_{last})$から算出した代謝比
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA（リボ核酸）
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MRT_{md}	MRT after multiple dose	反復投与後の MRT
n.d.	not determined	測定せず
NT-proBNP	N-terminal pro hormone B-type natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
OAT1	organic anion transporter 1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter 3	有機アニオントランスポーター3
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide isoform 1B1	OATP アイソフォーム 1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide isoform 1B3	OATP アイソフォーム 1B3
OCT1	organic cation transporter 1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
OD	once daily	1 日 1 回
1'OH-MDZ	1'hydroxy-midazolam	1-水酸化ミダゾラム
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノーゲン活性化阻害因子-1
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数

略語	英語名称	日本語名称
PBPK	physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
p.d.	post dosing	投与後
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDS	pharmacodynamic analysis set	薬力学解析対象集団
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
periph.	peripheral	末梢の
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKPD	pharmacokinetic(s) / pharmacodynamic(s)	薬物動態-薬力学
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PSF	pre-systemic formation	全身循環前の形成
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	international normalized ratio (reagent-independent prothrombin ratio)	プロトロンビン時間の国際標準比（試薬に依存しないプロトロンビン比）
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
QTcI	individual QT interval correction	被験者ごとに補正した QT 間隔
RAAS	renin angiotensin aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ after multiple dosing and AUC_τ after single dosing	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
RIS	relative induction score	-

略語	英語名称	日本語名称
R_{LIN}	linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration of identical doses	反復投与後の AUC_{τ} と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium dependent glucose transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TID	*ter in die* (3 times a day)	1 日 3 回
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,md}$	time to reach C_{max} after multiple administration	反復投与後における C_{max} 到達時間
TTE	time to event	イベント発現までの時間
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_cM	central volume of distribution for metabolites	代謝物の中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_p/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_pM	peripheral volume of distribution for metabolites	代謝物の末梢コンパートメントの分布容積
VR	ventricular rate	心拍数

略語	英語名称	日本語名称
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular administration	非静脈内投与後の終末相における見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

2.7.2 では、フィネレノンの薬物動態及び代謝、薬力学並びに薬物相互作用について述べる。更に、ファーマコメトリクス解析〔母集団薬物動態-薬力学（PKPD）及び生理学的薬物速度論（PBPK）〕に基づく考察を、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に焦点を当て行う。

臨床薬理学的検討の主な目的は、健康被験者におけるフィネレノンの安全性、忍容性、薬物動態及び生物薬剤学プロファイル、並びに 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における母集団薬物動態及び PKPD について、その特性を明らかにすることである。

2.7.2.1.2 には、これまでに得られている臨床薬理試験成績を要約する。2.7.2.2 には、個々の臨床薬理試験の成績を試験ごとに示し、2.7.2.3 には、複数の試験を通した評価を示す。

2.7.2.1.2 要約

2.7.2.1.2.1 背景

臨床薬理学的検討を目的とした試験を表 2.7.2.1-1 に示す。これらの試験は、基本的な第Ⅰ相試験（単回投与、反復投与、及びマスバランス試験）、生物薬剤学試験（詳細は 2.7.1 を参照のこと）、特別な患者集団を対象とした試験（内因性要因が薬物動態特性に及ぼす影響を検討した試験）、薬物相互作用試験〔フィネレノンを被相互作用薬として（外因性要因）又は相互作用薬として検討した試験〕に分類される。

これらの試験では、一部の試験を除き、フィネレノンを錠剤として投与した。経口液剤又は静脈内注射剤のいずれかが投与された試験は、単回投与、用量漸増試験〔試験 13782（5.3.3.1.1 PH-36501）〕、相対的バイオアベイラビリティ試験〔試験 13784（5.3.1.2.1 PH-36582）〕、[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験〔試験 14502（5.3.1.2.3 PH-37548）〕、フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験〔試験 13786（5.3.4.1.1 PH-36781）〕及び絶対的バイオアベイラビリティ試験〔試験 16535（5.3.1.1.1 PH-38789）〕であった。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験一覧

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
基本的な第Ⅰ相試験							
国外 第Ⅰ相	13782／ PH-36501／ 5.3.3.1.1 2.7.6.7	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	健康男性被験者	フィネレノン群：34 例 1、2.5mg：各 5 例 5、10、20、40mg：各 6 例 プラセボ群：11 例	フィネレノン 1、2.5、5、10、20、40mg を含有する PEG 液剤又はプラセボ PEG 液剤を絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	13784／ PH-36582／ 5.3.1.2.1 2.7.6.2	参考	相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー	健康男性被験者	各投与方法：15 例	投与方法 A：フィネレノン PEG 液剤 10mg を絶食下で単回経口投与 投与方法 B：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を絶食下で単回経口投与 投与方法 C：フィネレノン IR 錠 10mg 8 錠（80mg）を絶食下で単回経口投与 投与方法 D：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回経口投与

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	13785／ PH-36896／ 5.3.3.1.2 2.7.6.8	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	パートA： 無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増 パートB： 非盲検、非対照	健康男性被験者	パートA：39例 フィネレノン群：29例 10mg 1日2回：11例 20mg 1日2回：9例 40mg 1日1回：9例 プラセボ群：10例 パートB：8例	パートA： ステップ1：フィネレノンIR錠10mg 1錠又はプラセボを1日2回（第10日は1回）10日間経口投与 ステップ2：フィネレノンIR錠10mg 2錠（20mg）又はプラセボを1日2回（第10日は1回）10日間経口投与 ステップ3：フィネレノンIR錠10mg 4錠（40mg）又はプラセボを1日1回10日間経口投与 パートB： フィネレノンIR錠10mg 2錠（20mg）を1日2回（第10日は1回）10日間経口投与（第－1日に単独、第2日及び第10日に併用してミダゾラム錠7.5mgを単回経口投与）
国外 第Ⅰ相	14502／ PH-37548／ 5.3.1.2.3 2.7.6.4	参考	パートA： 相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性 パートB： 代謝、排泄、マスバランス、安全性、忍容性	パートA： 無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー パートB： 無作為化、非盲検、	健康男性被験者	パートA：8例 パートB：4例	パートA： フィネレノン経口液剤10mg又はフィネレノンIR錠10mg 1錠を絶食下で単回経口投与 パートB： [^{14}C]フィネレノン10mg（3.1MBq）を含む経口液剤5mLを絶食下で単回経口投与

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
内因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験							
国外 第Ⅰ相	14508／ PH-36801／ 5.3.3.3.2 2.7.6.13	参考	薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響、安全性、忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	健康被験者	48 例 フィネレノン群：36 例 非高齢男性、高齢男性、非高齢女性、高齢女性：各 9 例 プラセボ：12 例 非高齢男性、高齢男性、非高齢女性、高齢女性：各 3 例	フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠又はプラセボを絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	14509／ PH-36810／ 5.3.3.3.1 2.7.6.12	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察	腎機能障害患者及び健康被験者	33 例 [a] 健康被験者（CL_{CR} 90mL/min 以上）：7 例 軽度腎機能障害患者（CL_{CR} 60mL/min 以上 90mL/min 未満）：6 例 中等度腎機能障害患者（CL_{CR} 30mL/min 以上 60mL/min 未満）：11 例 重度腎機能障害患者（CL_{CR} 15mL/min 以上 30mL/min 未満）：9 例	フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	14510／ PH-38432／ 5.3.3.3.3 2.7.6.14	参考	薬物動態、安全性、忍容性	非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察	肝機能障害患者及び健康被験者	27 例 健康被験者：9 例 軽度肝機能障害患者（CP-A）：9 例 中等度肝機能障害患者（CP-B）：9 例	フィネレノン IR 錠 5mg 1 錠を絶食下で単回経口投与

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
日本人及び中国人を対象とした試験							
国内 第Ⅰ相	15171／ PH-36979／ 5.3.3.1.4 2.7.6.10	評価	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	日本人健康男性被験者	フィネレノン群：27例 10mg 1日2回：9例 20mg 1日2回：9例 40mg 1日1回：9例 プラセボ群：9例	ステップ1：フィネレノンIR錠10mg 1錠又はプラセボを1日2回（第1日及び第10日は1回）10日間経口投与 ステップ2：フィネレノンIR錠10mg 2錠（20mg）又はプラセボを1日2回（第1日及び第10日は1回）10日間経口投与 ステップ3：フィネレノンIR錠10mg 4錠（40mg）又はプラセボを1日1回10日間経口投与
国外 第Ⅰ相	15528／ A62502／ 5.3.3.1.3 2.7.6.9	参考	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	中国人健康男性被験者	フィネレノン群：27例 1.25、10、40mg：各9例 プラセボ群：9例	ステップ1：フィネレノンIR錠1.25mg 1錠又はプラセボを絶食下で単回経口投与 ステップ2：フィネレノンIR錠10mg 1錠又はプラセボを絶食下で単回経口投与 ステップ3：フィネレノンIR錠10mg 4錠（40mg）又はプラセボを絶食下で単回経口投与
国外 第Ⅰ相	16537／ PH-40466／ 5.3.3.1.5 2.7.6.11	参考	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	中国人健康男性被験者	フィネレノン群：18例 10、20mg：各9例 プラセボ群：6例	フィネレノンIR錠10mg 1錠、フィネレノンIR錠20mg 1錠又はプラセボを、第1日に絶食下で単回経口投与した後、1日1回9日間（第2日～第10日）投与

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
外因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験							
国外 第Ⅰ相	14506／ PH-36593／ 5.3.3.4.1 2.7.6.15	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	投与方法A：12例 投与方法B：11例 投与方法C：10例	フィネレノンIR錠10mg 1錠を単独で絶食下単回経口投与（投与方法A）、オメプラゾール錠40mgを1日1回4日間経口投与した後、翌日にオメプラゾール錠40mgを絶食下で経口投与し、その2時間後にフィネレノンIR錠10mg 1錠を単回経口投与（投与方法B）、又は、酸化Al・水酸化Mg配合懸濁液10mLを絶食下単回経口投与し、直後にフィネレノンIR錠10mg 1錠を単回経口投与（投与方法C）

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	14504／ PH-37055／ 5.3.3.4.2 2.7.6.16	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	投与方法A：15例 投与方法B：16例	フィネレノンIR錠1.25mg 1錠を単独で絶食下単回経口投与（投与方法A）、又は、エリスロマイシン錠500mgを1日3回4日間経口投与した後、翌日にエリスロマイシン錠500mgと併用してフィネレノンIR錠1.25mg 1錠を絶食下で単回経口投与（投与方法B）
国外 第Ⅰ相	16910／ PH-38891／ 5.3.3.4.7 2.7.6.21	参考	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、投与順序固定	健康男性被験者	各投与方法：13例	第1期：フィネレノンIR錠5mg 1錠を絶食下で単回経口投与 第2期：第－3日にベラパミルIR錠120mgを単回経口投与した後、第－2日～第1日にベラパミルCR錠240mgを1日1回3日間経口投与し、第1日のベラパミル投与の6時間後にフィネレノンIR錠5mg 1錠を絶食下で単回経口投与

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	15112／ PH-38930／ 5.3.3.4.5 2.7.6.19	参考	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	各投与方法：16例	フィネレノンIR錠10mg 1錠を単独で絶食下単回経口投与（投与方法A）、又は、ゲムフィブロジル錠600mgを1日2回4日間経口投与した後、翌日に1回目のゲムフィブロジル錠600mg投与の1時間後に、フィネレノンIR錠10mg 1錠を絶食下で単回経口投与し、更にその9時間30分後に2回目のゲムフィブロジル錠600mgを絶食下で経口投与（投与方法B）
国外 第Ⅰ相	13785／ PH-36896／ 5.3.3.1.2 2.7.6.8	参考	パートB： 薬物動態、安全性、忍容性 ＊ パートAは「基本的な第Ⅰ相試験」に記載	パートB： 非盲検、非対照	健康男性被験者	パートB：8例	パートB： フィネレノンIR錠10mg 2錠（20mg）を1日2回（第10日は1回）10日間経口投与（第－1日に単独、第2日及び第10日に併用して、ミダゾラム錠7.5mgを単回経口投与）
国外 第Ⅰ相	15111／ PH-39782／ 5.3.3.4.8 2.7.6.22	参考	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	投与方法A：30例 投与方法B：31例	ミダゾラム錠7.5mgを単独で絶食下単回経口投与（投与方法A）、又は、フィネレノンIR錠20mg 1錠を絶食下で1日1回9日間経口投与した後、翌日にフィネレノンIR錠20mg 1錠と併用してミダゾラム錠7.5mgを絶食下で単回経口投与（投与方法B）

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	16541／ PH-38625／ 5.3.3.4.3 2.7.6.17	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	投与方法A：28例 投与方法B：28例 投与方法C：29例	レパグリニド錠0.5mgを単独で絶食下単回経口投与（投与方法A）、フィネレノンIR錠20mg 1錠とレパグリニド錠0.5mgを同時に絶食下で単回経口投与（投与方法B）、又は、フィネレノンIR錠20mg 1錠を絶食下で単回経口投与し、その3時間後にレパグリニド錠0.5mgを単回経口投与（投与方法C）
国外 第Ⅰ相	14503／ PH-38718／ 5.3.3.4.4 2.7.6.18	参考	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	ワルファリンのみ：32例 フィネレノン＋ワルファリン併用：26例 プラセボ＋ワルファリン併用：25例	クロスオーバー法による投与期開始前（第－21日）： ワルファリン錠25mgを単回経口投与 クロスオーバー法による投与期： フィネレノンIR錠20mg 1錠又はプラセボを1日1回6日間経口投与 （第3日に併用してワルファリン錠25mgを単回経口投与）

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	14505／ PH-39189／ 5.3.3.4.6 2.7.6.20	参考	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、無作為化、第1期固定投与を伴う2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	各投与方法：24例	第1期（固定投与）： フィネレノンIR錠20mg 1錠を単回経口投与 第2期及び第3期（クロスオーバー法による投与期）： ジゴキシン錠0.375mgを単独で1日1回14日間経口投与、又は、ジゴキシン錠0.375mgを1日1回14日間経口投与し、その投与5～14日目に併用してフィネレノンIR錠20mg 1錠を1日1回10日間経口投与
その他の試験							
国外 第Ⅰ相	13786／ PH-36781 5.3.4.1.1 2.7.6.23	参考	フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、3群3期クロスオーバー、並行群間比較	健康男性被験者	投与ステップ1：13例 投与ステップ2：14例 投与ステップ3：14例 投与ステップ4：14例 投与ステップ5：13例	フルドロコルチゾン0.5mg経口投与2時間後にフィネレノン（5投与ステップのいずれか1ステップ）、プラセボ及びエプレレノン錠50mgを単回経口投与 投与ステップ1：フィネレノンPEG液剤20mg 投与ステップ2：フィネレノンPEG液剤10mg 投与ステップ3：フィネレノンPEG液剤5mg 投与ステップ4：フィネレノンIR錠10mg 2錠（20mg） 投与ステップ5：フィネレノンPEG液剤2.5mg

相	試験番号／ 報告書番号／ 参照項目	資料 区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量、投与期間
国外 第Ⅰ相	15113／ PH-38555／ 5.3.4.1.2 2.7.6.24	評価	QTc に及ぼす影響、心拍数に及ぼす影響、薬物動態、安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期クロスオーバー	健康被験者	フィネレノン 20mg：59 例 フィネレノン 80mg：59 例 プラセボ：60 例 モキシフロキサシン：57 例	フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠、フィネレノン IR 錠 20mg 4 錠（80mg）、モキシフロキサシン錠 400mg、又はプラセボを絶食下で単回経口投与

Al：アルミニウム、CP-A：Child-Pugh 分類 A、CP-B：Child-Pugh 分類 B、CR：徐放、IR：即放、Mg：マグネシウム、PEG：ポリエチレングリコール、QTc：補正 QT 間隔

a　被験者登録時用いた腎機能分類による内訳は、健康被験者（CL_{CR} 80mL/min 超）、軽度腎機能障害患者（CL_{CR} 50mL/min 以上 80mL/min 以下）、中等度腎機能障害患者（CL_{CR} 30mL/min 以上 50mL/min 未満）及び重度腎機能障害患者（CL_{CR} 30mL/min 未満）がそれぞれ 8、8、8 及び 9 例であった。

表 2.7.2.1-2　モデルを用いた解析

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
13878 5.3.3.5.1 PH-36517	13782	・ 血漿中及び尿中フィネレノン濃度並びにフィネレノンの薬理活性に基づく薬力学的パラメータを用いて、試験 13782 の健康被験者における構造的な PK 及び PKPD モデルを構築する。 ・ 検討した被験者集団において導出されたフィネレノンの PK 及び PD パラメータについて、個体内及び個体間変動の特徴を明らかにする。 ・ 適切な場合、フィネレノンの PKPD に影響を及ぼす可能性のある共変量を検討する。	フィンレノン PK モデル 試験 13782（健康男性被験者）／N＝34 PKPD 試験 13782（健康男性被験者）／N＝45 （フィネレノン：N＝34、プラセボ：N＝11）
13879 5.3.3.5.2 PH-36697	13786	・ フィネレノン及びエプレレノンの血漿中濃度並びにフィネレノン及びエプレレノンの薬理学的な基本特性に関連する薬力学的作用（フルドロコルチゾン 0.5mg 投与後のナトリウム利尿作用にフィネレノン及びエプレレノンが及ぼす影響のプラセボとの比較）を用いて、試験 13786 におけるフィネレノンの構造的な PK 及び PKPD モデル並びにエプレレノンの構造的な PK 及び PKPD モデルを構築する。 ・ 検討した被験者集団において導出されたフィネレノンの PK 及び PD パラメータ並びにエプレレノンの PK 及び PD パラメータについて、個体内及び個体間変動の特徴を明らかにする。 ・ 適切な場合、フィネレノンの PKPD 及びエプレレノンの PKPD に影響を及ぼす可能性のある共変量を検討する。	フィネレノン PK モデル 試験 13786（健康男性被験者）／N＝66 エプレレノン PK モデル 試験 13786（健康男性被験者）／N＝66 PKPD 試験 13786（健康男性被験者）／N＝66

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
13880 5.3.3.5.3 R-9543	13782、13784、 13785、14508、 14509、13786、 14563	・ 第Ⅰ相試験（試験 13782、試験 13784、試験 13785、試験 14508 及び試験 14509、試験 13786）で錠剤及び／又は PEG 液剤として経口投与したときのフィネレノンの PK の特徴を明らかにする。 ・ 第Ⅰ相試験で得られたデータに基づき、事前に規定した共変量がフィネレノンの PK に及ぼす影響を検討する。 ・ 前期第Ⅱ相試験〔試験 14563（ARTS）〕で錠剤として経口投与したときのフィネレノンの PK の特徴を明らかにする。 ・ 前期第Ⅱ相試験で得られたデータに基づき、事前に規定した共変量がフィネレノンの PK に及ぼす影響を検討する。 ・ 曝露-反応解析に用いるため、単回投与後及び定常状態における個々の被験者のフィネレノンの曝露量パラメータを求める。 ・ 前期第Ⅱ相試験で得られたデータに基づき、個々の被験者のフィネレノン濃度推移と PD マーカー（eGFR、UACR、血清カリウム及び NT-proBNP）との関係を探索的に検討する。	第Ⅰ相 PK モデル 試験 13782（健康男性被験者）／N＝34 試験 13784（健康男性被験者）／N＝15 試験 13785（健康男性被験者）／N＝29 試験 14508（非高齢及び高齢被験者）／N＝36 試験 14509（腎機能障害患者及び健康被験者）／N＝33 試験 13786（健康男性被験者）／N＝66 前期第Ⅱ相 PK モデル 試験 14563（慢性心不全患者）／N＝310 前期第Ⅱ相 PD モデル 試験 14563（慢性心不全患者） eGFR：N＝356 UACR：N＝341 血清カリウム：N＝419 NT-proBNP：N＝297
18647 5.3.3.5.5 R-12783	13785、14508、 14509、14563	・ 第Ⅰ相試験（試験 13785、試験 14508 及び試験 14509）で得られたデータに基づき、フィネレノン並びに 3 種の主要な代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の統合薬物動態モデルを用いて、健康被験者及び腎機能障害患者を対象に錠剤としてフィネレノンを経口投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団 PK の特徴を明らかにする。 ・ 前期第Ⅱ相試験（試験 14563）で得られた単回投与後及び定常状態におけるデータに基づき、フィネレノン並びに 3 種の主要な代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の統合薬物動態モデルを用いて、安定慢性心不全患者を対象に錠剤としてフィネレノンを経口投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団 PK の特徴を明らかにする。	第Ⅰ相 PK モデル 試験 13785（健康男性被験者）／N＝29 試験 14508（非高齢及び高齢健康被験者）／N＝36 試験 14509（腎機能障害患者及び健康被験者）／N＝33 前期第Ⅱ相 PK モデル 試験 14563（慢性心不全患者）／N＝275

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
17023 5.3.3.5.7 R-9695	14564、16815	・ 後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 14564（ARTS-HF）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）〕の被験者におけるフィネレノンの PK の特徴を明らかにする。 ・ 後期第Ⅱ相試験 2 試験における NT-proBNP、血清カリウム及び eGFR-MDRD に対するフィネレノンの影響について、PKPD 関係の特徴を明らかにする。 ・ 外国人（試験 14564）と日本人（試験 16815）の被験者集団間でフィネレノンの PK 及び PD を比較する。	フィネレノン PK モデル 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝780 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝55 フィネレノン PKPD モデル NT-proBNP 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝1002 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝68 血清カリウム 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝1002 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝68 eGFR-MDRD 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝1002 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝68 エプレレノン PD モデル NT-proBNP 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝222 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝13 血清カリウム 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝221 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝13 eGFR-MDRD 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝221 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝13

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
17024 5.3.3.5.4 R-9603	16243、16816	・ 後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 16243（ARTS-DN）及び試験 16816（ARTS-DN Japan）〕の被験者におけるフィネレノンの PK の特徴を明らかにする。 ・ 後期第Ⅱ相試験 2 試験の被験者における血清カリウム、eGFR-EPI 及び UACR に対するフィネレノンの影響について、曝露-反応関係の特徴を明らかにする。 ・ 外国人（試験 16243）と日本人（試験 16816）の被験者集団間でフィネレノンの PK 及び PD を比較する。	フィネレノン PK モデル 試験 16243（外国人糖尿病性腎臓病患者）／N＝705 試験 16816（日本人糖尿病性腎臓病患者）／N＝82 フィネレノン PKPD モデル UACR 試験 16243（外国人糖尿病性腎臓病患者）／N＝799 試験 16816（日本人糖尿病性腎臓病患者）／N＝94 血清カリウム 試験 16243（外国人糖尿病性腎臓病患者）／N＝799 試験 16816（日本人糖尿病性腎臓病患者）／N＝94 eGFR-EPI 試験 16243（外国人糖尿病性腎臓病患者）／N＝799 試験 16816（日本人糖尿病性腎臓病患者）／N＝94
第Ⅱ相試験 併合解析 5.3.5.3.2 PH-41295	14563、14564、16243、16815、16816	・ 5 試験の第Ⅱ相試験データを併合し、プラセボ及び陽性対照（エプレレノン及びスピロノラクトン）と比較した際のフィネレノンの安全性を三つの適応別に評価する。	試験 14563（外国人心不全患者）／N＝457 試験 14564（外国人心不全患者）／N＝1055 試験 16243（外国人糖尿病性腎臓病患者）／N＝821 試験 16815（日本人心不全患者）／N＝72 試験 16816（日本人糖尿病性腎臓病患者）／N＝96

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
18523 5.3.3.5.9 R-13179	16244	・ 第Ⅲ相試験〔試験 16244（FIDELIO）〕におけるフィネレノンの薬物動態を記述し、共変量探索を実施する。 ・ フィネレノンの薬物動態を民族及び地域ごとに比較する。 ・ 曝露-反応解析のために post-hoc 推定値を算出する。	糖尿病性腎臓病患者／N＝2284
20955 5.3.3.5.11 R-13543	16244	・ 試験 16244 における血清カリウム濃度の経時的データ及び事前に定義された安全性に関する閾値（＞5.5mmol/L 及び＞6.0mmol/L）を超えた頻度を記述する母集団 PKPD モデルを構築する。 ・ シミュレーションに基づき、試験 16244 で用いた閾値である≦4.8mmol/L と比較することで、フィネレノンの選択基準及び用量漸増の適格性の観点から血清カリウムの安全性に関する閾値を≦5.0mmol/L に切り替えた場合の血清カリウムによる安全性への影響を評価する。	糖尿病性腎臓病患者／N＝5674
18524 5.3.3.5.10 R-13178	16244	・ 試験 16244 における予後因子の検討を含むフィネレノンの曝露量と主要なエンドポイント（主要評価項目である腎複合エンドポイント及び主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイント）に到達するまでの時間との関係を記述する。	糖尿病性腎臓病患者／N＝5674
21043 5.3.3.5.12 PH-41204	16244	・ 試験 16244 におけるフィネレノン群とプラセボ群の両群で発現割合が 10%を超える安全性事象で、かつ、フィネレノン群での発現割合がプラセボ群に比べて 10%以上多いものについて曝露量と有害事象の関係を検討する。 ・ 以下に示す安全性及び有効性パラメータについて、曝露-反応関係を図示し、探索的に検討する。 　・ 曝露量（$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$、C_{avg}）と収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、血清カリウム、eGFR、血清ナトリウム値、UACR との関係。 　・ 収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数については、C_{actual}（血行動態評価時点の血漿中濃度の予測値）との関係。 　・ 血清カリウムについては、CYP3A4 併用時との関係。	糖尿病性腎臓病患者／N＝5674

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
20189 5.3.3.5.6 PH-40288	13784、14502、 14508、15481、 16535、13785、 15112、15113、 16536、15111、 14509、16243	・ 健康被験者におけるフィネレノンの ADME の特徴を把握する。 ・ 健康被験者における PK に年齢が及ぼす影響を把握する。 ・ 糖尿病性腎臓病患者における PK を把握する。 ・ 変動性について解析する。 ・ 小児集団への外挿や、他剤との PK 相互作用の程度の予測に利用可能な PBPK モデルを構築する。	モデル構築 試験 13784（健康男性被験者）／N＝15 試験 14502（健康男性被験者）／N＝8 試験 14508（非高齢及び高齢健康被験者）／N＝36 試験 15481（健康男性被験者）／N＝24 試験 16535（健康男性被験者）／N＝15 試験 13785（健康男性被験者）／N＝37 モデル検証 試験 15112（健康男性被験者）／N＝16 試験 15113（健康被験者）／N＝60 試験 16536（健康男性被験者）／N＝18 試験 15111（健康男性被験者）／N＝32 腎機能障害患者集団へのモデル拡張、及び糖尿病性腎臓病患者へのモデル適用 試験 14509（腎機能障害患者及び健康被験者）／N＝33 試験 16243（糖尿病性腎臓病患者）／N＝702

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
20923 5.3.3.5.8 PH-41349	14504、16910	・ フィネレノンが CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響を受ける可能性があるかを検討する。 ・ フィネレノンと中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン（試験 14504）及びベラパミル（試験 16910）との薬物相互作用試験の結果をレトロスペクティブに予測し、この予測結果と実際の薬物相互作用試験の結果を比較することにより、フィネレノンが CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響を受けるかを探索的に検討することを目的としたフィネレノンの PBPK モデルを検証する。 ・ フィネレノンの PBPK モデルを用いて、薬物相互作用試験で検討していない強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシン、弱い CYP3A4 阻害薬であるフルボキサミン、強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン並びに中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツについて、フィネレノン併用時のフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響の程度をプロスペクティブにシミュレーションする。 ・ シミュレーションされた CYP3A4 に関する薬物相互作用の可能性について、感度分析によりパラメータの頑健性を評価する。	-

ADME：吸収・分布・代謝・排泄、eGFR：推算糸球体ろ過量、eGFR-EPI：「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量、eGFR-MDRD：「Modification of Diet in Renal Disease」式を用いた推算糸球体ろ過量、NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、PBPK：生理学的薬物速度論、PD：薬力学、PK：薬物動態、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

2.7.2.1.2.2 薬物動態及び代謝

生物薬剤学的分類システム（BCS）の基準に従い分類すると、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性（クラス 2）の化合物である（2.7.1.1.2.4）。

フィネレノンは塩基性の性質を持つため、酸性水溶液（57.83mg/mL、pH 1）に可溶である。フィネレノンの溶解性は pH の上昇に従って低下し、pH 6.8（37℃）では溶解平衡での溶解度は 0.024mg/mL であることから、フィネレノンは低溶解性化合物である（2.7.1.1.6.1）。

ヒト結腸腺癌（Caco-2）細胞を用いた頂端側から基底側（A-B）方向でのフィネレノンの見かけの透過係数（P_{app}）（191～322nm/s）は、高膜透過性の対照化合物と同様であった。このことから、フィネレノンが Caco-2 細胞において高膜透過性化合物であることが示された（2.6.4.8.1）。また、*in vitro* 試験において、フィネレノンはトランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）の基質になることが示されている（2.6.4.8.2）。しかしながら、*in vitro* では、高い膜透過性が認められており、フィネレノンが経口投与後にほぼ完全に吸収されたこと〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕から、*in vivo* においては、フィネレノンの吸収に及ぼす P-gp の影響は限定的と考えられる。

ヒトでは、フィネレノン即放（IR）錠（以下、フィネレノン錠）5mg の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は、1mg 静脈内投与との比較により求めると 43.5%であった。フィネレノンはほぼ完全に吸収されることから、このバイオアベイラビリティは初回通過代謝のみを反映したものと考えられる。肝抽出率（E_H＝0.244）は低く、腸管での消失〔腸管抽出率（E_G）は 0.425 と推定〕に比べて全体的なバイオアベイラビリティに対する寄与は小さかった〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。

フィネレノン 10mg を経口液剤（クエン酸、安息香酸ナトリウム、スクラロースを含む水溶液）又はポリエチレングリコール（PEG）液剤として絶食下で経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500 時間であった〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）及び試験 13784（2.7.1.2.1）〕。フィネレノン錠を絶食下投与したときの t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。AUC 及び C_{max} はいずれも経口液剤と錠剤で同程度であった〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕。

用量比例性について、錠剤を用いて 1.25、2.5、5.0、7.5 及び 10mg〔試験 15481（2.7.1.2.5）〕並びに錠剤 10 及び 20mg〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕の用量で検討した。両試験を併せて、1.25mg から予定の最高臨床用量 20mg までの範囲で AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。また、10mg と 80mg（10mg 8 錠）及び 20mg と 80mg（20mg 4 錠）の単回投与を比較した試験〔それぞれ試験 13784（2.7.1.2.1）及び試験 15113（2.7.1.2.2）〕の結果から、最高臨床用量の 4 倍の用量までの AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。

高脂肪・高カロリー食摂食下で錠剤 20mg を投与したとき、絶食下投与と比較して、C_{max} は 19%低下し、t_{max} は延長した（摂食下：2.47 時間、絶食下：0.75 時間）。フィネレノンの AUC は 21%増加した〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。フィネレノン錠 10mg を投与したときの食事の影響は、20mg を投与したときと同様の傾向であり、C_{max} が 32%低下し、t_{max} が延長し（摂食下：2.50 時間、絶食下：0.75 時間）、AUC が 10%増加した〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕。フィネレノンがほぼ完全に吸収されること〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕を考慮すると、摂食下で投与したときの軽微な AUC の増加は、食事が消化管での薬物の溶解性に影響したというよりも、初回通過クリアランスが低下した影響と考えられた。

ヒト血漿におけるフィネレノンの主要な結合タンパク質はアルブミンであり、α1-酸性糖タンパク、低比重リポタンパク（LDL）及びγ-グロブリンに対する結合率は低かった（2.6.4.4.1）。ヒト血漿におけるフィネレノンのタンパク結合率は *in vitro* で 91.7%であり、非結合型分率（f_u）は 8.3%であった。腎機能障害患者を対象とした試験〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕における健康被験者の対照群の f_u は 10.4%、肝機能障害患者を対象とした試験〔試験 14510（2.7.2.2.2.3）〕における対照群の f_uは 11.5%であった。フィネレノンのタンパク結合率は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害（f_u：10.3%～10.6%）及び軽度又は中等度の肝機能障害（f_u：11.1%～12.9%）の程度によって変わらなかった。

フィネレノンのヒト全血中濃度／血漿中濃度比（C_b/C_p）は 0.935 であった（2.6.4.4.1）。

フィネレノンの約 90%が血漿中タンパク質に結合していることから、透析による血漿中フィネレノンの曝露量に対する影響はないと考えられる。

静脈内投与後のフィネレノンの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 52.6～66.9L（約 0.65～0.87L/kg）であった〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。これは組織に対する親和性が低いことを示しており、非臨床成績（2.6.4.3.1 及び 2.6.4.4.2）と合致するものであった。

ラットに[^{14}C]フィネレノンを経口投与後、脳内の放射能濃度は極めて低く、血液胎盤関門を中程度通過した（2.6.4.4.2）。授乳中ラットに静脈内投与後、投与量の約 20%に相当する放射能が乳汁分泌されることが推定された（2.6.4.6.4）。

フィネレノンの代謝物に動物種間で違いはみられなかった。特定された二つの主要な代謝経路は、（a）フィネレノンのジヒドロピリジン部分の酸化によりナフチリジン代謝物 M-1 が産生、更なる水酸化によりヒドロキシメチルナフチリジン代謝物 M-2 が産生、続いて酸化を受けてカルボン酸代謝物 M-3 が産生される経路、及び（b）恐らくエポキシド中間体の産生に続く加水分解によってジヒドロジオール代謝物 M-4 が産生され、更に水酸化されて M-5 が産生される経路であった。ナフチリジン酸化経路（a）は、すべての動物種でジヒドロジオール経路（b）よりも主要であった。ヒト血漿中の主成分である M-1、M-2 及び M-3 は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a 及び M-3b が存在する（図 2.7.2.3-1）。なお、フィネレノンの代謝物は薬理活性を有していない（2.6.2.2.1.5）。

フィネレノンは *S*-エナンチオマーとして投与される。ヒト血漿中に認められるのはこの異性体のみであり、ラセミ化は起きていなかった（2.6.4.5.3）。

ヒトチトクローム P450（CYP）分子種の発現系を用いた *in vitro* 試験の結果から、フィネレノンの代謝には CYP3A4 及び CYP2C8 が主に寄与しており、前述の代謝経路（a）及び（b）の両経路の代謝物が産生された。詳細は 2.6.4.5.1.2 を参照のこと。CYP3A4 及び CYP2C8 の特異的阻害薬を用いたヒト肝細胞による *in vitro* 試験、並びに当該代謝酵素阻害薬との薬物相互作用を検討した臨床試験［エリスロマイシンとの薬物相互作用試験〔試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）〕、ベラパミルとの薬物相互作用試験〔試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕及びゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験〔試験 15112（2.7.2.2.3.1.2.3）〕］の結果に基づき、当該酵素で代謝される割合（f_m）を推定した。CYP3A4 の f_mは 0.87～0.89 と推定されたことから、フィネレノンの消失に CYP3A4 が主要な役割を果たしていることが確認された。CYP2C8 の f_mは約 10%と推定され、フィネレノンの消失に対する CYP2C8 の役割はわずかであると考えられる。腸管に発現している CYP3A4 は、肝臓での代謝に先立ち、フィネレノンから M-1 への初回通過代謝にも関与すると考えられる。

ヒト血漿中で、フィネレノンが[^{14}C]フィネレノン投与後の総放射能の AUC に占める割合は 7.1%であった。ナフチリジン代謝物である M-1、M-2 及び M-3 は血漿中の主成分であり（総放射能の AUC に占める割合はそれぞれ 48.9%、21.5%及び 9.0%）、各代謝物について主に一方のアトロプ異性体（「a」を付した一連の異性体であり、異性体存在比はいずれも 80%超）が認められた（2.6.4.8.6.1）。

フィネレノンの対象患者集団として想定される中等度の腎機能障害患者における代謝物の薬物動態成績〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）及び 2.7.2.3.3.3〕から、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a がヒト血漿中の主代謝物であり、フィネレノン由来の成分の総 AUC に占める割合はそれぞれ 10%超であることが示された。

[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕において、尿及び糞中から回収された放射能の割合は投与量のそれぞれ 79.6%及び 21.2%であり、ほぼ完全（101%）に回収された。フィネレノン未変化体として排泄された割合は投与量の約 1%〔尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）及び糞中排泄率（$\%A_{E,fec}$）はそれぞれ 0.825%及び 0.184%〕であった。排泄された放射能は、尿中では主に M-3 及び M-2 に由来し（$\%A_{E,ur}$ はそれぞれ 46.3%及び 13.1%）、糞中では主に M-5 に由来した（$\%A_{E,fec}$：9.4%）。フィネレノンがヒト糞中で安定であることが示されていることから、尿中及び糞中に排泄されたすべての代謝物は、腸管若しくは肝臓、或いはその両方における代謝により生成したものと考えられる。したがって、少量の未変化体が糞中から回収されたことを考慮すると、フィネレノンは経口投与後にほぼ完全に吸収されると考えられる。

フィネレノンの腎クリアランスは、健康被験者で 0.310～0.389L/h であった〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）、試験 14510（2.7.2.2.2.3）、試験 15528（2.7.2.2.2.4.2）及び試験 16535（2.7.1.2.7）〕。

フィネレノンの血漿クリアランスは、静脈内投与した健康被験者で 22.3～31.4L/h であった。肝クリアランスに関して、フィネレノンは低クリアランス化合物であることが示された〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。

フィネレノンの終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は、20mg までの用量範囲で約 2～3 時間以内であった。

フィネレノンの薬物動態は、健康被験者を対象として検討したすべての用量範囲（錠剤 1.25～80mg）及び患者を対象として検討した用量範囲（1.25～20mg）で用量比例性を示す。1 日 1 回 10 日間反復投与後では、初回投与後の AUC と比較して定常状態の AUC は 10%～33%増加した。これは、CYP3A4 に対する自己阻害による影響と考えられた。この影響が定常状態に到達した後では、フィネレノンの薬物動態は時間線形性を示す。このことは、第Ⅱ相試験において 1 日 1 回、最長 3 カ月間投与した患者において確認された。

推算糸球体ろ過量（eGFR）はフィネレノンの薬物動態に対する共変量である。患者の eGFR はフィネレノン投与下でも緩徐に低下しているため、ベースラインの eGFR よりも評価時点での eGFR を共変量とした方がフィネレノンの薬物動態を適切に記述することができた。見かけの全身クリアランス（CL/F）及び F に対する評価時点での「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量（eGFR-EPI）の影響を除けば、第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO、5.3.5.1.6 PH-39746）におけるフィネレノンの薬物動態に時間依存性は認められなかった（2.7.2.2.5.6.1）。

健康男性被験者を対象に様々な含量のフィネレノン錠を絶食下で投与したときの投与量で除した C_{max} 及び AUC の個体間変動〔幾何変動係数（CV%）〕はそれぞれ約 34%～35%及び 34%～

36%であった〔解析 20921（5.3.5.3.4 PH-41449）〕。摂食下で投与することにより、C_{max} の個体間変動は減少したが、AUC の個体間変動に明らかな影響はみられなかった〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。フィネレノンの薬物動態の個体内変動は低～中程度（C_{max} 及び AUC についてそれぞれ約 27%及び 13%）であった〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。

2.7.2.1.2.3 第Ⅰ相試験における薬力学

初期の第Ⅰ相試験、並びに生物薬剤学及び薬物相互作用を検討する第Ⅰ相試験で、薬力学パラメータを測定し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用に関連する作用を評価した。評価した標準的なパラメータは、血圧及び心拍数であった。すべての試験において、単回投与では 80mg まで、反復投与では 40mg（10 日間反復）までの用量で、臨床的に意味のある影響は認められず、観察された軽微な変化は、プラセボ群と同程度であった〔解析 20921（5.3.5.3.4 PH-41449/Figure 14.2/51～/54）〕。ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用により直接的な影響を受ける血清電解質（ナトリウム及びカリウム）の濃度を、すべての第Ⅰ相試験で測定した結果、フィネレノンの用量依存的な影響は認められず、各パラメータの変化にプラセボ投与時との違いはみられなかった。腎機能が正常で、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が過剰に活性化されていない健康被験者において、血清電解質への影響は観察されなかった。更に、腎機能に関連するパラメータであるクレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素、尿酸及びグルコースについても、第Ⅰ相試験の被験者に対して検討した用量及び投与方法による影響は認められなかった。

フィネレノンを 10 日間反復投与することにより、RAAS ホルモンが上昇した。プラセボ投与と比較して顕著な上昇が認められたのは、フィネレノン 10mg の 1 日 2 回投与及び 20mg の 1 日 2 回投与における血漿レニン活性、並びにフィネレノン 20mg の 1 日 2 回投与及び 40mg の 1 日 1 回投与における血清アルドステロンであった〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕。観察された上昇は、フィネレノンの最終投与後 48 時間以内にベースライン値に戻った。

ミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg 投与によりミネラルコルチコイド受容体を活性化した後のナトリウム利尿作用を評価した結果、フィネレノン 20mg を錠剤又は PEG 液剤として投与したとき、エプレレノン 50mg 投与に比べて、ナトリウム利尿作用をより増強させ、尿中排泄されたナトリウム／カリウム比を投与 10 時間後まで上昇させることが、尿中 log10(10×Na/K)を指標として示された〔試験 13786（2.7.2.2.4.1）〕。

2.7.2.1.2.4 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係の解析

2.7.2.1.2.4.1 後期第Ⅱ相における有効性（UACR）及び安全性マーカー（血清カリウム及び eGFR）に関する薬物動態と薬力学の関係

曝露-反応関係を、後期第Ⅱ相試験〔試験 16243（ARTS-DN、5.3.5.1.4 PH-37857）及び試験 16816（ARTS-DN Japan、5.3.5.1.1 PH-38022）〕のデータに基づき、尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）、血清カリウム濃度及び eGFR について間接反応モデルを用いた母集団 PKPD 解析〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕[1)]により検討した。検討した曝露量の範囲は、試験 16243 及び試験 16816 で検討した用量範囲である 1.25～20mg のデータを用い、30mg の用量まで外挿した。

フィネレノンの曝露量に対する 3 種類の反応マーカー（UACR、血清カリウム濃度及び eGFR）の視覚的事後予測性能評価（VPC）を図 2.7.2.2-34〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕に示す。全体として、フィネレノン濃度と有効性マーカーである UACR の経時的な関係は、最大効果モデルにより適切に記述され、高曝露量ではフィネレノンによる影響が飽和することが示唆された。安全性マーカーのうち、血清カリウム濃度との関係は対数線形モデル、eGFR との関係はパワーモ

デルにより記述され、高曝露量ではフィネレノンによる影響が低下することが示唆された。UACR、血清カリウム濃度及び eGFR に対するフィネレノンの影響が定常状態（99%）に達するまでの時間の推定値はそれぞれ 138、20 及び 85 日であった。フィネレノン濃度の $t_{1/2}$ が約 2～3 時間で、薬物濃度が定常状態に達するまでの時間は約 2 日であり、薬物動態と安全性及び有効性マーカーとの間に時間的なずれがみられた。有効性マーカー及び安全性マーカーのいずれについても、フィネレノン濃度-反応関係は急峻ではないと考えられる（2.7.2.2.5.4）。検討した薬物動態と薬力学の関係において、民族による影響はみられなかった。

曝露-反応関係の検討結果から、フィネレノンの影響は 20mg の用量でほぼ飽和状態に達していたことが示された。

2.7.2.1.2.4.2 第Ⅲ相試験における曝露量と血清カリウム濃度の関係

ARTS-DN 試験の結果に基づいて前項で述べたように、第Ⅲ相試験〔試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）〕の成績に基づく曝露量と血清カリウム濃度の関係を検討した結果から、血清カリウム濃度のベースラインからの変化量は、20mg の用量で飽和することが示された。2.7.2.2.5.6.2（解析 20955）及び 2.7.2.2.5.6.4（解析 21043）に結果を詳述する。

2.7.2.1.2.4.3 第Ⅲ相試験における曝露量とイベント発現までの時間の関係

試験 16244 の成績に基づく曝露量と主要評価項目である腎複合エンドポイント及び副次的評価項目である心血管複合エンドポイントのイベント発現までの時間（TTE）に関する解析の結果、フィネレノンの曝露量が高い患者の方がより大きなベネフィットがあることが示されたものの、主要評価項目に対する影響は、20mg の用量に近づくにつれ飽和状態に達すると考えられた。

フィネレノンの薬剤効果とは独立したベースラインリスク（ハザード）に関するいくつかの予後因子が同定された。これらには、eGFR 低値又は UACR 高値などのリスク因子のほか、間接的に影響すると考えられる因子も含まれた（2.7.3.2.2.7.5）。

ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬の使用がベースラインのハザード及びフィネレノンの薬剤効果に及ぼす影響を、曝露-有害事象の発現（腎複合エンドポイント）までの時間分析で評価した。SGLT2 阻害薬の使用（使用期間の割合が本薬投与期間中の 50%以上）によりベースラインのハザードが 50.7%〔95%信頼区間（CI）：29.8%～71.6%〕低下したが、フィネレノン薬剤効果に及ぼす有意な影響はみられなかった。

2.7.2.2.5.6.3 にこれらの結果について詳述する。

2.7.2.1.2.5 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

内因性要因について、第Ⅰ相試験（年齢、性別、腎機能又は肝機能障害、民族）並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析（特に、年齢、性別、体重及び身長、腎機能又は肝機能障害、民族）にて検討した。フィネレノンの曝露量パラメータについて、検討集団と対照集団の比及びその 90%CI を表 2.7.2.1-3 に示す。

<u>年齢</u>

年齢の影響を検討した第Ⅰ相試験〔試験 14508（2.7.2.2.2.1）〕の男性及び女性を合わせた被験者全体を年齢間で比較したとき、高齢被験者（65 歳以上）では、非高齢被験者（45 歳以下）に比べてフィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 34%及び 51%増加（平均値）した。$t_{1/2}$ の変化はわずかであった（非高齢被験者：2.0 時間、高齢被験者：2.2～2.3 時間）。

体重

フィネレノンの曝露量に対する体重の影響について、その検討を目的とした特別な臨床薬理試験は実施しなかった。しかし、フィネレノンの曝露量パラメータを投与量及び体重で標準化した場合（AUC_{norm}及び$C_{max,norm}$）には、標準化しなかった場合に比べ、年齢に伴う増加の程度が小さくなった（それぞれ 27%及び 43%増加）〔試験 14508（2.7.2.2.2.1）〕。年齢の影響の一因として、高齢者と非高齢者間の体重の違いがあると考えられる。同様に、民族の影響を検討した第Ⅰ相試験の併合解析により、体重は、民族の影響の一因として特定された。第Ⅰ相試験を併合した母集団薬物動態解析において、体重は分布容積の共変量であったが、クリアランスの共変量ではなかった。そのため、C_{max}は体重の増加に伴い低下したが、AUC は体重の影響を受けなかった（表 2.7.2.1-3）。同様の体重の影響は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データを用いた母集団薬物動態解析でも認められた（表 2.7.2.3-3）。

性別

フィネレノンの曝露量に対する性別の影響を試験 14508（2.7.2.2.2.1）で検討した（非高齢被験者と高齢被験者間の比較とは別途検討）。フィネレノンの曝露量パラメータ（AUC 及びC_{max}）の比（女性／男性）は 80%～125%の範囲内にあり、意味のある性別の影響は認められなかった（表 2.7.2.1-3）。第Ⅲ相試験（試験 16244）を用いた母集団薬物動態解析においても、性別は有意な共変量として認められなかった〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕。

民族

民族の影響を検討する目的で第Ⅰ相試験の併合解析〔解析 20460（5.3.5.3.5 PH-41241）〕を実施し、アジア人における曝露量を白人と比較した。フィネレノン単回投与後の投与量で除した AUC 及びC_{max}（AUC/D 及びC_{max}/D）は、白人に比べてアジア人で 30%高かった（表 2.7.2.1-3）。この見かけの民族間の差は、曝露量を体重で標準化することにより小さくなり、約 5%～10%となった。このことから、アジア人においてフィネレノンの曝露量が、白人に比べ相対的に大きかった原因は主に、アジア人の体重が低かったことにあることが示唆された。定常状態における曝露量の民族間差は、単回投与後の曝露量に比べより顕著であったが、単回投与時のデータ数に比べて反復投与時のデータ数が少なかったことに起因している可能性があると考えられる。試験 16244 の母集団薬物動態解析の結果から、韓国人（民族）が統計的に有意な共変量として特定されたものの、部分集団（民族）における曝露量の推定値からその差は、一般的な生物学的同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）であったため、臨床的に意味のある差ではないと考えられる〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕。

腎機能

腎機能障害患者をクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）に基づき軽度（CL_{CR}：60mL/min 以上 90mL/min 未満）、中等度（CL_{CR}：30mL/min 以上 60mL/min 未満）及び重度（CL_{CR}：15mL/min 以上 30mL/min 未満）の 3 区分とし、腎機能が正常な（対照）被験者（CL_{CR}：90mL/min 以上）と比較し、腎機能の影響を検討した〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕。

中等度の腎機能障害患者では、対照被験者に比べて、フィネレノンの AUC が 34%（外れ値を示した被験者を除外した場合）又は 51%（外れ値を示した被験者を含めた場合）増加した。この腎機能障害の影響は、重度の腎機能障害患者でも同程度であった（AUC が 36%増加、表 2.7.2.1-3）。これらのクリアランスの変化に合致して、$t_{1/2}$は、対照被験者（2.3 時間）に比べて中等度及び重度の腎機能障害被験者（2.6～2.8 時間）でやや延長したが、吸収相及びC_{max}に対する明らかな影響は認められなかった。軽度の腎機能障害は AUC に影響を及ぼさなかった。

血漿中フィネレノンの f_u は、腎機能に依存しなかった。

フィネレノンの腎排泄が少ないこと（投与量の約 1%）を考慮すると、中等度及び重度の腎機能障害の被験者にフィネレノンの曝露量の増加が認められた原因として、腸管及び肝臓の CYP 酵素の発現又は活性に変化が生じたことによる可能性がある。腎疾患を有する被験者において、このような代謝酵素の変化が起きる要因として可能性が高いのは、尿毒素の蓄積[2)] が考えられる。尿毒素の蓄積によって、フィネレノンの AUC に対して認められた影響を説明できる可能性がある。

肝機能

肝機能障害が軽度〔Child-Pugh 分類 A（CP-A）、スコア 5～6〕又は中等度〔Child-Pugh 分類 B（CP-B）、スコア 7～9〕の被験者と健康被験者を比較し、肝機能の影響を検討した〔試験 14510（2.7.2.2.2.3）〕。重度の肝機能障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）については検討しなかった。

中等度の肝機能障害患者では、健康被験者に比べて、フィネレノンの AUC 及び非結合型薬物の AUC（AUC_u）はそれぞれ 38%及び 55%増加し、f_u は 12%上昇したが、C_{max} は変化しなかった（表 2.7.2.1-3）。軽度の肝機能障害患者（CP-A）では、AUC、C_{max} 又は f_u のいずれに対しても、明らかな影響は認められなかった。

AUC に対して肝機能障害の影響が小さいのは、フィネレノンの肝除去率の低さを反映しており、腸管壁（フィネレノンの主要な代謝酵素である CYP3A4 が発現している）における初回通過クリアランスの寄与が重要と考えられる。したがって、代謝クリアランスの重要性にかかわらず、フィネレノンの曝露量に対する肝機能障害の影響は小さかった。

肝機能は、試験 16244 の母集団薬物動態解析において有意な共変量ではなかった〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕。

慢性腎臓病

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における薬物動態は、腎機能障害の影響を検討した試験〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕で認められたのと同様に、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においても腎機能障害による影響を受けた。代表的なパラメータの比較を表 2.7.2.3-3 に示す。フィネレノンの対象患者集団における薬物動態は、関連する共変量、特に eGFR の影響については、第Ⅰ相試験で得られた結果と類似した傾向が示された。

上記の内因性要因によるフィネレノンの曝露量の相対変化を図 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-3 フィネレノンの曝露量に対する内因性要因の影響（PKS）

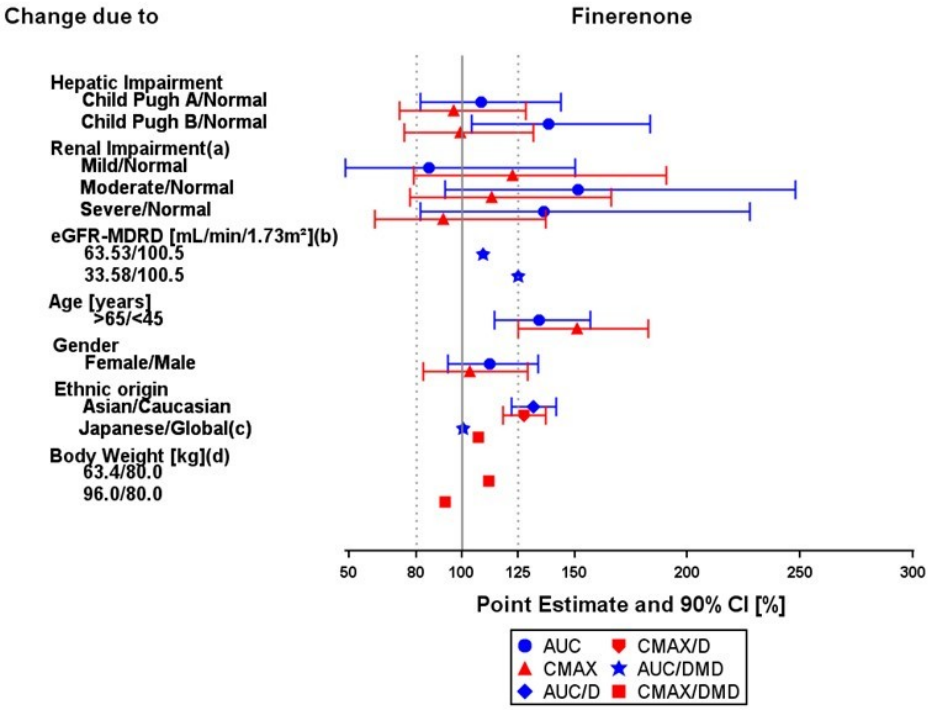
Intrinsic factors	Ratio and PK parameter		Point estimate [%]	90% CI [%] lower	upper	Source
Age	≥65 - ≤80 / ≤45 years	AUC	134.04	114.55	156.85	Study 14508
		C_{max}	151.08	125.51	181.86	5.3.3.3.2
						PH-36801
Body Weight	63.4 / 80.0 kg	$C_{max,md}$/D	111.8	n.d.	n.d.	popPK/PD
	96.0 / 80.0 kg	$C_{max,md}$/D	92.4	n.d.	n.d.	Study 13880
						5.3.3.5.3
						R-9543
Gender	Women / men	AUC	100.72	80.65	125.78	Study 14508
	(≤45 years)	C_{max}	85.10	65.47	110.61	5.3.3.3.2
	Women / men	AUC	125.04	100.12	156.16	PH-36801
	(≥65 - ≤80 years)	C_{max}	125.48	96.54	163.10	
Renal function (according to CL_{CR})	60 to <90 /	AUC	85.29	50.27	144.68	Study 14509
	≥90 mL/min	C_{max}	122.34	80.19	186.65	5.3.3.3.1
	30 to <60 /	AUC	133.68	83.71	213.50	PH-36810
	≥90 mL/min[b]	C_{max}	103.77	71.38	150.87	
	<30 / ≥90 mL/min	AUC	136.20	84.39	219.84	
		C_{max}	91.90	62.69	134.74	
Hepatic function	Child-Pugh A / control	AUC	108.38	81.69	143.79	Study 14510
		C_{max}	96.43	72.56	128.16	5.3.3.3.3
	Child-Pugh B / control	AUC	138.27	104.22	183.44	PH-38432
		C_{max}	99.10	74.57	131.72	
Ethnic origin	Asian / White	AUC/D	133.2	123.4	143.7	Pooled analysis
		C_{max}/D	127.3	118.3	137.0	Study 20460[a]
	Chinese / White	AUC/D	130.6	119.0	143.3	5.3.5.3.5
		C_{max}/D	117.5	107.4	128.6	PH-41241
	Japanese / White	AUC/D	138.5	123.5	155.4	
		C_{max}/D	149.3	133.7	166.8	

a: The report also contains a comparison of exposure data at steady-state (not included in this table), where the sample-size is much smaller (N_{total}=96) compared to the single dose data-set (N_{total}=476).

b: Ratios include one moderately impaired subject with unusually high exposure.

Point estimates and 90% CIs for ratio of AUC and C_{max} excluding this subject equal 133.68% (83.71%; 213.50%) and 103.77% (71.38%; 150.87%) (moderate impairment / control).

図 2.7.2.1-1　フィネレノンの薬物動態に対する内因性要因の影響（PKS）



a: Renal impairment: Classification according FDA guideline [8], including outlier.

b: Based on popPK analysis 17024 (5.3.3.5.4 R-9603) of studies 16243 and 16816, where eGFR-MDRD was a significant covariate on CL/F and F, with 33.58, 63.53, and 100.5 corresponding to the 5th, 50th, and 95th percentile eGFR-MDRD values in the subjects analyzed.

c: Based on popPK analysis 17024 (5.3.3.5.4 R-9603) of studies 16243 and 16816, where ethnicity was not a significant covariate, but differences arise due to differences in the significant covariates body weight and eGFR-MDRD.

d: Based on popPK analysis 13380 final Phase 1 model (5.3.3.5.3 R-9543), where body weight was a covariate on volume of distribution but not on clearance thus not influencing AUC in typical simulations.

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/90

2.7.2.1.2.6　　外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

食事

高脂肪・高カロリー食摂取により、錠剤 10mg〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕及び 20mg〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕として投与したフィネレノンの AUC はそれぞれ 10%及び 21%増加した。フィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での投与時には、食事の種類によらず、摂食下又は絶食下で投与可能とした。

制酸薬

フィネレノンの溶解性は pH の上昇に従って低下することから、胃内 pH を上昇させる 2 種類の薬剤、すなわち、プロトンポンプ・インヒビターであるオメプラゾール（40mg）又は酸中和薬である酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合懸濁液（以下、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液）（10mL）の併用投与による影響を検討することとした〔試験 14506（2.7.2.2.3.1.1.1）〕。オメプラゾールはフィネレノンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液は、フィネレノンの AUC に影響を及ぼさなかったが、C_{max} を約 19%低下させた。胃内 pH

の変化は、フィネレノンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。フィネレノンのC_{max}に対する酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液の軽微な影響は、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液による胃排出遅延作用に起因すると考えられた。

ジゴキシン、ワルファリン

ジゴキシン（0.375mg）との併用投与〔試験 14505（2.7.2.2.3.2.5）〕及びワルファリン（25mg）との併用投与〔試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）〕は、フィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP 阻害薬

フィネレノンは CYP を介した酸化代謝によりほぼ完全に代謝され、薬理活性を有しない代謝物が生成される。*In vitro* 試験により、フィネレノンの代謝に意味のある CYP 酵素として特定されたのは、CYP3A4 及び CYP2C8 のみであり、肝細胞での CYP3A4 の f_m は 80%～90%で、残りは CYP2C8 の f_m と推定された（2.7.2.3.4.2.1）。

臨床薬理試験で、関連のある CYP 分子種の指標阻害薬[3)]について検討し、以下の結果を得た。

- 中程度の CYP3A4 阻害薬に分類されるエリスロマイシン（500mg を 1 日 3 回投与）との併用投与により、フィネレノン単独投与時と比較して、フィネレノンの AUC は 248%増加し、C_{max}は 88%上昇し、$t_{1/2}$は 1.6 時間から 2.5 時間へ延長した。血漿中代謝物の薬物動態にみられた変化から、フィネレノン→M-1→M-2→M-3 の代謝経路は CYP3A4 によって触媒されることが確認された〔試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）〕。

- 中程度の CYP3A4 阻害薬に分類されるベラパミル（240mg を 1 日 1 回投与）との併用投与により、フィネレノンの AUC は 170%増加し、C_{max}は 122%上昇した〔試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕。

- 強い CYP2C8 阻害薬に分類されるゲムフィブロジル（600mg を 1 日 2 回投与）との併用投与により、フィネレノンの AUC は 10.1%増加し、C_{max}は 15.7%上昇した。AUC の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の 90%CI は、80%～125%の範囲内であった〔試験 15112（2.7.2.2.3.1.2.3）〕。

In vivo でみられたエリスロマイシン及びベラパミルの阻害作用に基づき、フィネレノンの CYP3A4 を介した f_mは 0.87～0.89（87%～89%）と算出され、この値は、*in vitro* データのみに基づく推定値と同程度であった（2.7.2.3.4.2.1）。他の CYP 阻害薬について報告されている *in vivo* での作用も考慮すると、CYP 阻害薬の影響を正確に予測することができ、強い阻害薬の場合にフィネレノンの AUC の比は 5 倍を超えると考えられた[4, 5)]（2.6.4.9）。

CYP3A4 阻害剤及び CYP2C8 阻害剤との相互作用を検討した第 I 相試験において、臨床的に意味のある薬力学的相互作用は認められなかった。

前期第 II 相試験の結果を用いた探索的な母集団薬物動態解析〔解析 13880（2.7.2.2.5.2.1）〕では、弱い CYP3A4 阻害薬であるアミオダロンの使用を共変量として変数増加法によりモデルに組入れたとき、フィネレノンの母集団薬物動態モデルにおける見かけの全身クリアランス（CL/F1）は 17%低下し、AUC は 21%増加した。第Ⅲ相試験では、CYP3A4 阻害薬を共変量として検討したが、有意な影響は認められなかった。

フィネレノンの PBPK モデルを構築し、臨床試験成績に基づく CYP3A4 に関連する薬物相互作用の評価を補完するための検討を行った〔解析 20923（2.7.2.2.5.7.2）〕。臨床試験と同じ用法・用量を用いてシミュレーションし、薬物相互作用の検討を目的とした試験と比較することにより、薬物相互作用試験における CYP3A4 に対する影響に関して、モデルを検証した。

- エリスロマイシン（500mg を 1 日 3 回投与）との併用により、シミュレーションで予測された AUC の増加（246%増加）は、試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）で観測された AUC の増加（248%増加）と矛盾せず、また、シミュレーションで予測された C_{max} の上昇（100%上昇）も、観察された C_{max} の上昇（88%上昇）と矛盾しなかった。

- ベラパミル（240mg を 1 日 1 回投与）との併用により、シミュレーションで予測された AUC の増加（191%増加）は、試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）で観測された AUC の増加（170%増加）と矛盾せず、また、シミュレーションで予測された C_{max} の上昇（86%上昇）も、観察された C_{max} の上昇（122%上昇）と同程度であった。

フィネレノンとは独立して構築及び検証した様々な CYP3A4 阻害薬の PBPK モデルと、フィネレノンの PBPK モデルを組み合わせて適用し、薬物相互作用の程度を予測した。

- 強い競合阻害薬（P-gp 阻害薬でもある）イトラコナゾール（200mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC を 531%増加させ、C_{max} を 137%上昇させると予測された。

- 強い不可逆的阻害薬であるクラリスロマイシン（500mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC を 428%増加させ、C_{max} を 125%上昇させると予測された。

- 弱い競合阻害薬であるフルボキサミン（100mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC を 57%増加させ、C_{max} を 38%上昇させると予測された。

- 中程度の誘導薬であるエファビレンツ（600mg を 1 日 1 回投与）は、フィネレノンの AUC を 81%減少させ、C_{max} を 68%低下させると予測された。更に、エファビレンツ 400mg の 1 日 1 回投与は、フィネレノンの AUC を 80%減少させ、C_{max} を 66%低下させると予測され、エファビレンツ 400mg の単回投与は、フィネレノンの AUC を 42%減少させ、C_{max} を 31%低下させると予測された。

- 強い誘導薬であるリファンピシン（600mg を 1 日 1 回投与）は、フィネレノンの AUC を 93%減少させ、C_{max} を 86%低下させると予測された。

PBPK モデルによる解析結果については 2.7.2.2.5.7 に詳述する。

第 I 相試験で検討していない相互作用薬に対して PBPK モデルを用いて外挿した結果は、相互作用の検討に特化した臨床試験成績の代替となる可能性が示され、CYP3A4 に関連する薬物相互作用における被相互作用薬としてフィネレノンの薬物動態を定量的に評価できる可能性がある。

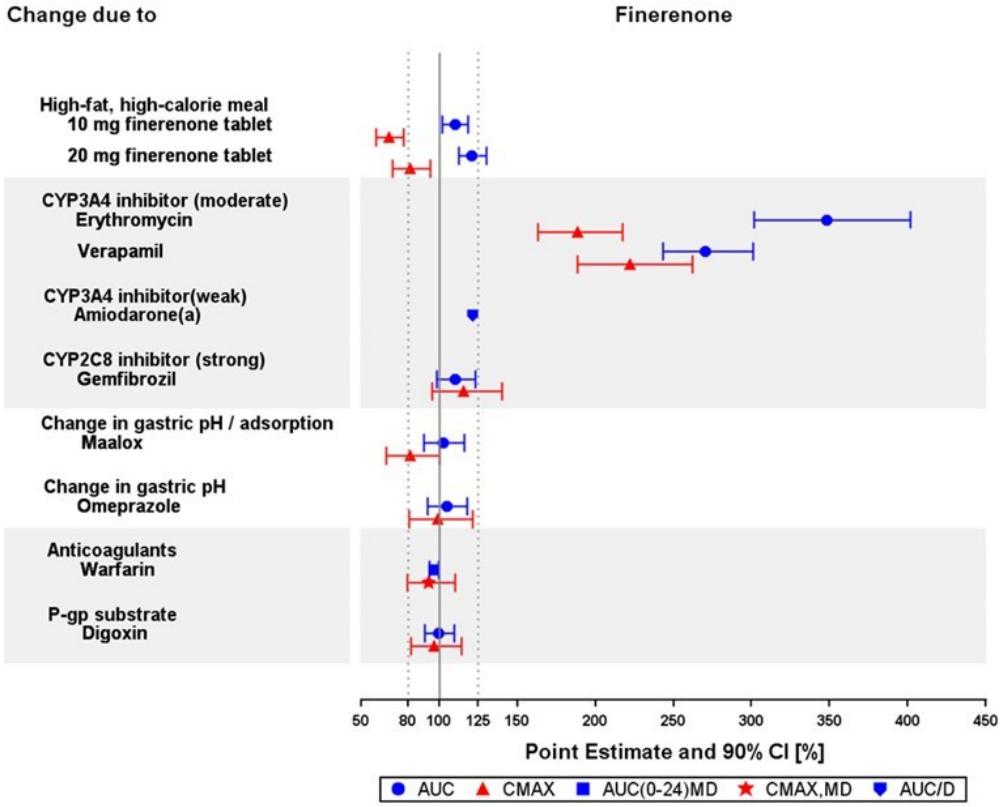
以上を要約すると、CYP 阻害薬による被相互作用薬としてのフィネレノンの曝露量の変化は予測可能であり、CYP3A4 阻害薬による影響はその阻害作用の強さに依存し、CYP2C8 阻害薬は意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.1-4 フィネレノンの曝露量に対する外因性要因の影響〔薬物相互作用の検討を目的とした第Ⅰ相試験におけるフィネレノンの曝露量パラメータの比（フィネレノン＋外因性要因／フィネレノン）（平均値／90%CI）〕（PKS）

Extrinsic factor Perpetrator dose / finerenone tablet strength	Finerenone AUC estimated ratio [90% CI] (%)	Finerenone C_{max} estimated ratio [90% CI] (%)
High-fat, high-calorie meal 10 mg finerenone tablet Study 13784 [5.3.1.2.1 PH-36582]	110.03 [102.07; 118.61]	67.74 [59.41; 77.23]
20 mg finerenone tablet Study 16536 [5.3.1.2.5 PH-39623]	120.90 [112.51; 129.91]	81.27 [70.14; 94.16]
Drug-drug interactions Change in gastric pH Omeprazole 40 mg OD / 10 mg Study 14506 [5.3.3.4.1 PH-36593]	104.52 [92.60; 117.96]	98.81 [80.66; 121.04]
Change in gastric pH / adsorption Antacid 10 mL / 10 mg Study 14506 [5.3.3.4.1 PH-36593]	102.20 [90.11; 115.91]	81.16 [65.71; 100.24]
CYP3A4 inhibitor (moderate)[a] Erythromycin 500 mg TID / 1.25 mg Study 14504 [5.3.3.4.2 PH-37055]	348.20 [301.68; 401.90]	188.24 [163.12; 217.23]
CYP3A4 inhibitor (moderate)[a] Verapamil 240 mg OD / 5 mg Study 16910 [5.3.3.4.7 PH-38891]	270.34 [242.95; 300.82]	222.28 [188.47; 262.16]
CYP2C8 inhibitor (strong)[a] Gemfibrozil 600 mg BID / 10 mg Study 15112 [5.3.3.4.5 PH-38930]	110.05 [98.55; 122.89]	115.67 [95.59; 139.98]

a Classifications according to 3)

図 2.7.2.1-2 フィネレノンの薬物動態に対する外因性要因の影響（PKS）



a: Based on popPK analysis 13880 (5.3.3.5.3 R-9543) of Study 14563, where use of the weak CYP3A4 inhibitor Amiodarone resulted in a 17.4% lower CL/F1 after forward inclusion. However, the inclusion of this covariate effect did not significantly improve model predictions and was, therefore, not included in the final model.

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/88

2.7.2.1.2.7 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.1.2.7.1 CYP 分子種に対する影響

In vitro 試験（2.7.2.3.4.2.1.4）の結果から、フィネレノン又は代謝物が CYP3A4 活性に影響を及ぼす可能性〔（可逆的及び非可逆的な）阻害及び誘導作用による〕が示唆された。更に、*in vitro* で CYP2C8 及び CYP1A1 阻害作用が認められたが、モデル予測から、フィネレノンの用量 20mg で *in vivo* で臨床的に意味のある程度ではないことが示唆された。

最初の第 I 相試験〔試験 13785（2.7.2.2.3.2.1）〕でフィネレノン 20mg を 1 日 2 回 10 日間投与した際、わずかな CYP3A4 阻害作用（ミダゾラムの AUC の 21％増加）が示唆され（2.7.2.3.4.2.2.3）、その後、試験〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）〕においても確認のために、フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与した際のミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、CYP2C8 の指標基質としてレパグリニドを用いた試験を実施した試験〔試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）〕も実施した。

更に、試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）では、フィネレノンがワルファリンに及ぼす影響も検討した。この試験の目的は、フィネレノンが治療域の狭い薬剤であるワルファリンの薬力学的作用に対する影響を評価することであったが、CYP2C9（*S*-ワルファリンは当該酵素の指標基質である）に対する影響を検討することでもあった（2.7.2.3.4.3.1）。

- CYP3A4 の指標基質であるミダゾラム（錠剤 7.5mg）を単独投与又はフィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与 10 日目に併用投与した〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）〕。臨床最高用量で投与した定常状態において、CYP3A4 に対して意味のあるフィネレノンの影響は認められなかった。すなわち、フィネレノンの併用投与により、ミダゾラムの AUC の平均値は 11%増加し、AUC の比（フィネレノン＋ミダゾラム／ミダゾラム）の 90%CI は、一般的な同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。理論的には、この結果は、誘導作用と阻害作用の総和である可能性があり、*in vitro* では両方の作用機序の可能性があった（2.7.2.3.4.2.1.4）。しかし、試験 13785 において、フィネレノン 20mg を 1 日 2 回 10 日間投与したときには、定常状態で CYP3A4 誘導作用の徴候はみられず、CYP3A4 阻害作用を示すミダゾラムの曝露量の増加が、フィネレノン投与開始 2 日目（ミダゾラム単独投与時と比較して 5.7%増加）から 10 日目（ミダゾラム単独投与時と比較して 21%増加）で認められた（詳細は 2.7.2.3.4.2.2.3 に示す）。

- CYP2C8 の指標基質であるレパグリニド（錠剤 0.5mg）を単独投与、フィネレノン 20mg と同時投与、又はフィネレノン 20mg の投与 3 時間後に投与した〔試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）〕。レパグリニドの AUC は、レパグリニド単独投与時と比較して、レパグリニドをフィネレノンと同時投与時及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与時にそれぞれ 12%及び 10%増加した。レパグリニドの AUC の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の 90%CI は、一般的な同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。レパグリニドの C_{max} は、フィネレノン投与により変化しなかった。

- *R*-ワルファリンと CYP2C9 の指標基質である *S*-ワルファリンのラセミ混合物であるワルファリン（錠剤 25mg）を、フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回 6 日間反復投与下で、その投与 3 日目に投与した〔試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）〕。フィネレノンは、*R*-又は *S*-ワルファリンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさず、これらのパラメータの比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値及び 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。ワルファリンの薬力学マーカーに対するフィネレノンの影響についても検討し、その詳細は 2.7.2.1.2.7 に示す。

臨床試験の結果から、*in vitro* においてみられたフィネレノンの CYP3A4 阻害作用及び誘導作用は、*in vivo* では臨床的に意味のある影響ではないことが示された。また、*in vivo* においてフィネレノンは CYP2C8 及び CYP2C9 に対して影響を及ぼさないことが確認された。*In vitro* において、フィネレノン及びその代謝物がその他の主要な CYP 分子種に及ぼす阻害作用の影響は、CYP1A1、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用と比較すると、いずれの分子種に対しても顕著ではなかった。以上から、*in vivo* においてフィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与が CYP 分子種に対して意味のある影響を及ぼさないと結論付けることができる。

2.7.2.1.2.7.2 トランスポーターに対する影響

In vitro 試験の結果から、P-gp 及び乳癌耐性タンパク（BCRP）はフィネレノンにより阻害されることが示された。更に、フィネレノン、M-1a 及び M-1b は、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の分子種 OATP アイソフォーム 1B1（OATP1B1）に対する阻害作用を示し、M-1a、M-1b 及び M-3a は OATP アイソフォーム 1B3（OATP1B3）を阻害した。相互作用の予測アルゴリズムに基づくと、用量 20mg で投与したときにフィネレノンが BCRP 及び OATP を *in vivo* で阻害するリスクを、完全には排除できないと考えられた。

P-gp に対するフィネレノンの影響について、*in vivo* で検討した結果を以下に示す。

- P-gp の指標基質であるジゴキシン（0.375mg）を単独反復投与、又はフィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与と併用投与し、ジゴキシンの投与開始から 2 週間後に両薬剤は定常状態に達した〔試験 14505（2.7.2.2.3.2.5）〕。表 2.7.2.1-5 に示すとおり、ジゴキシンの反復投与後の AUC の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）はほぼ 1 でありその 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与がジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことから、P-gp に対してフィネレノンが影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

BCRP については、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与による阻害作用は問題とはならないと考えられる。BCRP 基質を用いた薬物相互作用の検討に特化した第 I 相試験は実施しなかったが、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与はミダゾラムの AUC に意味のある影響を及ぼさなかった〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）及び 2.7.2.3.4.2.2.3〕。消化管壁で約 50%が CYP3A4 による代謝を受けることが知られているミダゾラムを併用した臨床薬物相互作用試験〔試験番号 15111（2.7.2.2.4.2.2）〕において、腸管内腔の最高薬物濃度／阻害定数（I_{gut}/K_i）が 27.5 を示すミダゾラムの曝露量に意味のある増加がみられなかったことから、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与後に BCRP の基質となる薬物との間でも臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

トランスポーターである OATP に対する *in vivo* での阻害についても、生じる可能性は低いと考えられる。試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）において、CYP2C8 及び OATP の両方の基質であるレパグリニド [3, 6] に対して、フィネレノン 20mg の投与は意味のある影響を及ぼさないことが示され、レパグリニドの AUC が約 10%増加した原因は主に、CYP2C8 に関連した影響である可能性が高かった。したがって、フィネレノン 20mg の投与後に OATP 基質との臨床的に意味のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

CYP 分子種又はトランスポーターの基質の AUC 及び C_{max} の比（基質＋フィネレノン／基質単独）及びその 90%CI を表 2.7.2.1-5 及び図 2.7.2.1-3 に示す

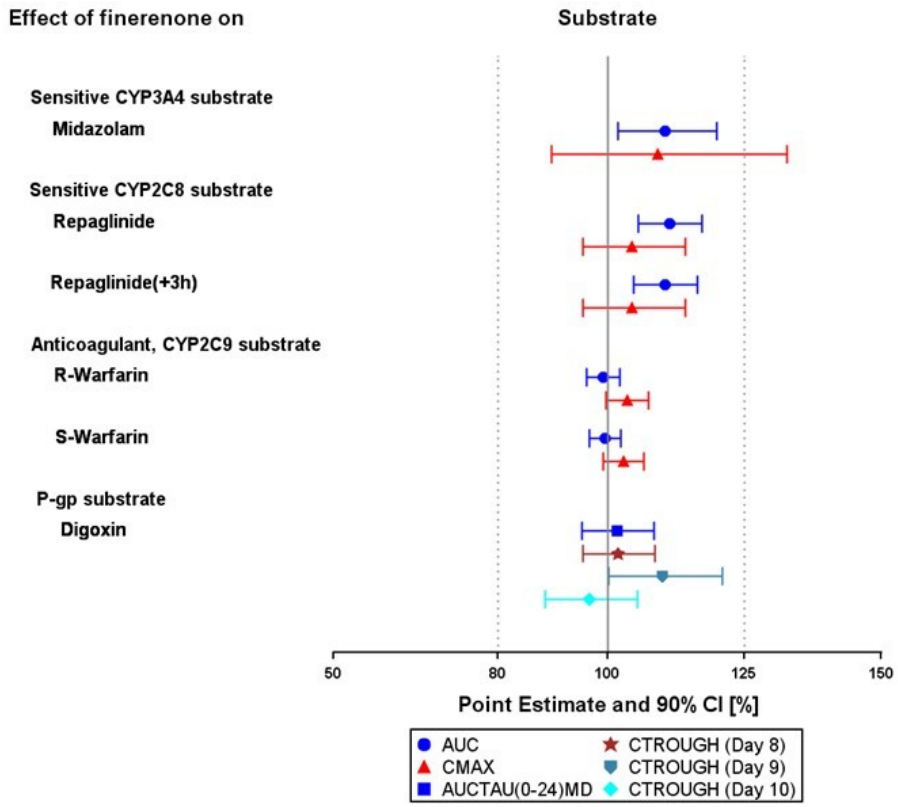
表 2.7.2.1-5 CYP 分子種又はトランスポーターの基質の薬物動態に対するフィネレノンの影響〔薬物相互作用の検討を目的とした第Ⅰ相試験における基質の曝露量パラメータの比（基質＋フィネレノン／基質単独）（平均値／90%CI）〕（PKS）

CYP isoform or transport protein finerenone dose / index substrate[a]	substrate AUC estimated ratio [90% CI] (%)	substrate C_{max} estimated ratio [90% CI] (%)
CYP3A4 Finerenone 20 mg OD / midazolam Study 15111 [5.3.3.4.8 PH-39782]	110.56 [101.90; 119.95]	109.21 [89.79; 132.83]
CYP2C8 Finerenone 20 mg / repaglinide, concomitantly Study 16541 [5.3.3.4.3 PH-38625]	111.59 [105.92; 117.57]	104.49 [95.57; 114.25]
Finerenone 20 mg / repaglinide, 3 h after finerenone Study 16541 [5.3.3.4.3 PH-38625]	110.19 [104.52; 116.17]	104.52 [95.59; 114.28]
CYP2C9 / anticoagulant Finerenone 20 mg OD / warfarin R-warfarin S-warfarin Study 14503 [5.3.3.4.4 PH-38718]	 99.25 [96.27; 102.33] 99.53 [96.78; 102.36]	 103.55 [99.83; 107.42] 102.94 [99.30; 106.72]
Permeability glycoprotein (P-gp) Finerenone 20 mg OD / digoxin Study 14505 [5.3.3.4.6 PH-39189]	101.72 [95.40; 108.46]	n.d.[b]

a: Classifications according to 3)

b: C_{max} was not subject to statistical analysis. Digoxin concentrations prior to administration (C_{trough}) at steady-state were analyzed on three subsequent days. All ratios of C_{trough} with 90% CIs were contained within 80-125%

図 2.7.2.1-3　基質の薬物動態に対するフィネレノン錠 20mg 投与の影響（PKS）



Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/89

2.7.2.1.2.8　　薬力学的薬物相互作用

フィネレノンと併用される可能性のある治療域の狭い抗凝固薬であるワルファリンとの薬力学的相互作用を、フィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時の薬力学パラメータ〔主要パラメータ：プロトロンビン時間（PT）及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)、副次パラメータ：血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)〕を比較することにより検討した。血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の両側 90%CI は、事前に規定した基準をわずかに上回ったが、これは 1 例でこの比が外れ値（188%）であったことに起因した。PT、血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)の比は事前に規定した基準の範囲内であった（2.7.2.2.3.2.4 及び表 2.7.2.2-51）。これにより、フィネレノンの併用投与（錠剤として 20mg を 1 日 1 回 6 日間投与）は、ワルファリン（25mg）の薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 基本的な第 I 相試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした PEG 液剤の単回投与、用量漸増試験（試験 13782）

参照項目：2.7.6.7
5.3.3.1.1 PH-36501

試験デザイン

ヒト初回投与試験である試験 13782 は、健康男性被験者を対象とする、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であった。本試験では、フィネレノン 1、2.5、5、10、20、40mg を含有する PEG 液剤又はプラセボ PEG 液剤を用量漸増して絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討した。副次目的はフィネレノンの薬物動態及び薬力学を評価することであった。

試験対象集団

健康男性被験者 45 例が治験薬の単回投与を受けた（フィネレノン群 34 例、プラセボ群 11 例）。フィネレノン群のうち、1 及び 2.5mg 群は各 5 例、5、10、20 及び 40mg 群は各 6 例であった。被験者の平均年齢は 33.6 歳（範囲：20～45 歳）、平均体格指数（BMI）は 24.2kg/m^2（範囲：20.1～29.6kg/m^2）であった。

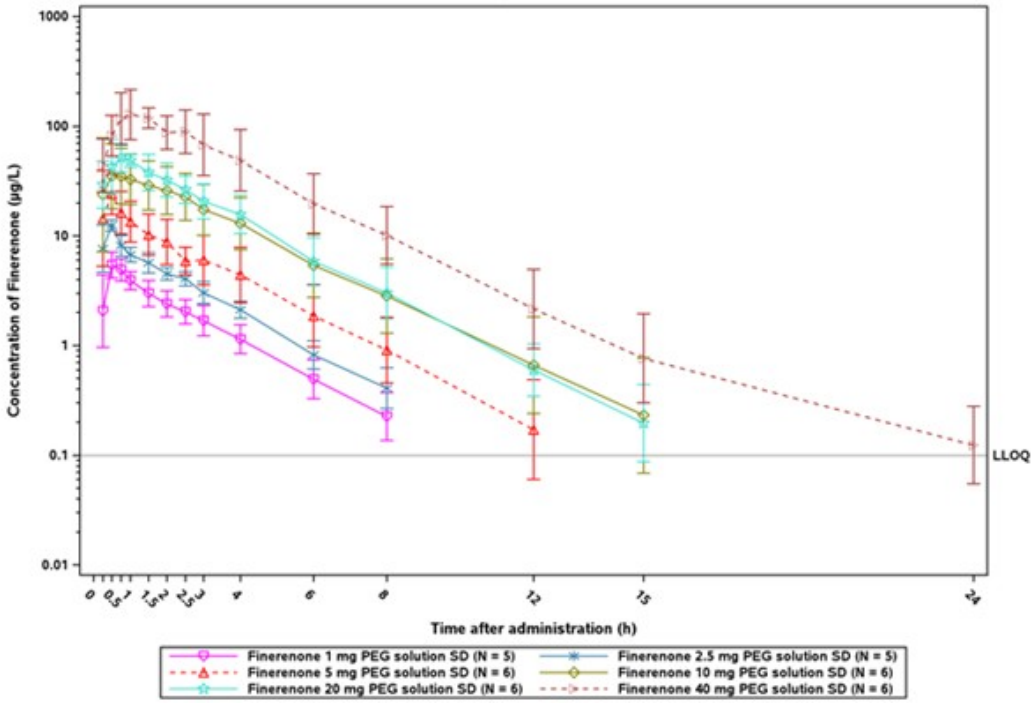
薬物動態

フィネレノンの投与を受けたすべての被験者を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

フィネレノン PEG 液剤を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-1、フィネレノン PEG 液剤を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

フィネレノン PEG 液剤を投与したとき、t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。分散分析（ANOVA）の結果から、すべての投与群を通して AUC/D に用量に依存した変化はみられなかった。C_{max} の上昇は用量比よりも小さくなる傾向が一貫してみられた。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 1～20mg の用量で 1.70～2.07 時間であった。40mg での $t_{1/2}$ は 2.83 時間であり、わずかな延長がみられた。

図 2.7.2.2-1　フィネレノン PEG 液剤を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値）（PKS）：試験 13782



LLOQ: lower limit of quantitation

LLOQ: 0.1μg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/1

尿中排泄されたフィネレノンの割合〔$\%A_{E,ur}$（算術平均値）〕は、フィネレノン PEG 液剤 40mg で 0.570%であった。

表 2.7.2.2-1 フィネレノン PEG 液剤を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（CV%）（範囲）〕（PKS）：試験 13782

Parameter	Unit	1 mg N=5	2.5 mg N=5	5 mg N=6	10 mg N=6	20 mg N=6	40 mg N=6
AUC	μg·h/L	13.0/29.7 (9.82-21.2)	25.2/17.1 (21.0-31.9)	51.1/51.4 (29.1-103)	132/59.1 (82.6-363)	161/30.1 (108-233)	470/45.3 (229-757)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.01/35.3 (0.687-1.75)	0.772/14.6 (0.620-0.913)	0.818/54.8 (0.420-1.57)	1.07/62.8 (0.608-3.07)	0.655/25.1 (0.482-0.923)	0.890/43.6 (0.441-1.39)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	13.0/29.6 (9.81-21.1)	10.1/17.0 (8.37-12.7)	10.0/51.4 (5.70-20.1)	13.2/59.1 (8.24-36.2)	8.05/30.1 (5.40-11.7)	11.8/45.3 (5.73-18.9)
C_{max}	μg/L	5.43/27.3 (4.43-8.46)	12.5/11.6 (11.0-14.0)	25.4/38.0 (14.5-42.9)	42.5/55.7 (21.2-90.7)	63.6/25.6 (47.9-96.4)	154/44.1 (92.3-318)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.424/31.7 (0.310-0.700)	0.384/10.3 (0.354-0.452)	0.407/38.5 (0.250-0.654)	0.344/51.8 (0.190-0.769)	0.258/29.2 (0.186-0.414)	0.292/48.3 (0.178-0.690)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	5.42/27.2 (4.42-8.43)	5.00/11.7 (4.37-5.58)	5.00/38.0 (2.85-8.38)	4.24/55.8 (2.11-9.05)	3.17/25.7 (2.39-4.81)	3.86/44.1 (2.31-7.94)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.500-0.500)	0.500 (0.250-0.500)	0.500 (0.250-0.500)	0.625 (0.250-2.00)	0.750 (0.500-1.50)	1.00 (0.750-3.00)
$t_{1/2}$	h	1.70/11.7 (1.43-1.91)	1.74/19.0 (1.38-2.21)	1.87/14.2 (1.51-2.18)	2.07/23.3 (1.68-3.23)	1.78/11.2 (1.44-1.93)	2.83/41.3 (1.64-4.12)
MRT	h	2.68/7.96 (2.37-2.95)	2.55/11.8 (2.24-2.81)	2.66/12.0 (2.21-3.05)	3.05/18.7 (2.30-3.94)	2.79/12.6 (2.40-3.29)	3.16/16.9 (2.55-4.02)
V_z/F	L	189/24.8 (130-252)	250/8.80 (236-290)	269/42.2 (141-457)	226/35.1 (129-343)	319/27.6 (233-503)	348/25.8 (244-480)
CL/F	L/h	77.1/29.6 (47.4-102)	99.4/17.0 (78.7-119)	99.6/51.4 (49.8-175)	75.9/59.1 (27.7-121)	124/30.1 (85.7-185)	85.1/45.3 (52.8-175)
$A_{E,ur}$[b]	μg	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	228/56.9 (160-327)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.569/0.142 (0.401-0.817)
CL_R	L/h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.473/38.5 (0.251-0.700)

a: Median (range)
b: Arithmetic mean/SD (range)
Source: PH-36501/Table 14.4/2, 14.4/3

薬物動態の結論

用量 1～40mg の PEG 液剤投与後、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であった。また、フィネレノンは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 1.70～2.83 時間であった。AUC は用量比例的に増加した。投与量の一部（1%未満）は、未変化体として糸球体ろ過により尿中に排泄された。

薬力学

ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用の評価指標となる薬力学パラメータは、心拍数、血圧（収縮期及び拡張期）、1 分間心拍数、立位血圧測定法による血圧（臨床的に意味のある起立性反応を記録する）、RAAS マーカーである血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ、血清アルドステロン及び血漿ノルアドレナリン）、並びに血清中及び尿中電解質とし、これらの薬理学的な評価項目について、フィネレノン群 34 例及びプラセボ群 11 例の健康男性被験者を対象に、治験薬の投与前後で評価した。

1～40mg の用量でのフィネレノン PEG 液剤の単回投与は、血圧、心拍数、1 分間心拍数及び血中神経ホルモンに影響を及ぼさなかった。立位血圧測定法により起立性反応が認められた被験者は、フィネレノン 20mg 投与 4 時間後の 1 例及び 40mg 投与 2 時間後の 1 例〔いずれも仰臥位フェーズ中の評価時点（仰臥位を維持する投与 4 時間後までの規定の立位血圧測定時）〕、並びにプラセボ投与第－1 日の仰臥位フェーズ開始 2 時間後（投与 2 時間後の評価時点に相当）の 1 例であった。これらの反応は第－1 日から第 1 日までの長時間の絶食状態及び仰臥位姿勢に起因する可能性が考えられた。

尿中電解質の排泄に対するフィネレノンの影響については、全体として認められなかった。フィネレノン 40mg 群で尿中カルシウム排泄量の増加、5mg 群で尿中カリウム排泄量の減少がみられたが、これらの変化はその他の投与群では認められなかったことから、臨床的に意味のある変化ではなく、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の薬理学的作用に関連するものではなかったと考えられる。フィネレノンの単回投与は、ベースライン時及びプラセボ投与時と比較して、健康被験者の尿中電解質の排泄及び尿中ナトリウム／カリウム比に影響を及ぼさなかった。

薬力学の結論

健康男性被験者において、フィネレノン PEG 液剤 1～40mg の単回経口投与は、血圧、心拍数及び血中神経ホルモンに影響を与えなかった。血清電解質は影響を受けず、尿中電解質の排泄に、一貫性のある、又は臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.2.2.1.2 健康被験者を対象とした食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 13784）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 PH-36582

試験デザイン

試験 13784 は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバーデザインにより、健康男性被験者 16 例を対象として実施した。本試験では、フィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態、薬力学並びに安全性及び忍容性について、フィネレノン錠 10mg 1 錠の絶食下投与時と、フィネレノン PEG 液剤 10mg 又はフィネレノン錠 10mg 8 錠（80mg）の絶食下投与時と比較検討し、また、フィネレノン錠 10mg 1 錠の高脂肪・高カロリー朝食摂食下投与時

とも比較検討した。心拍数及び血圧を測定し、臨床用量を超える用量である 80mg まで単回投与したときのフィネレノンの薬力学を評価した。

本試験のデザイン並びに薬物動態の結果及び結論の詳細については、2.7.1.2.1 を参照のこと。

試験対象集団

健康男性被験者 16 例を本試験に組入れ、4 通りの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。このうち 15 例〔平均年齢：33.5 歳（範囲：21～46 歳）、平均 BMI：24.8kg/m2（範囲：20.2～28.7kg/m2）〕が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

薬物動態

フィネレノン錠 10mg を絶食下で投与したときのバイオアベイラビリティは、PEG 液剤 10mg の絶食下投与時と比較して約 2 倍高値を示し、AUC 及び C_{max} の錠剤／PEG 液剤〔最小二乗平均（LSMean）〕はいずれも約 187%であった。

フィネレノン錠 10mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したとき、絶食下投与時と比較して AUC が 10%増加し、C_{max} が 32%低下し、t_{max} が 1.75 時間遅延した。

フィネレノン錠 10mg 8 錠（80mg）を絶食下で投与したときの曝露量は、フィネレノン錠 10mg の絶食下投与時と比較して用量比例的に増加し、C_{max}/D 及び AUC/D の比の点推定値（LSMean）は 80%～125%の範囲内であった。

薬力学

薬力学パラメータは、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧）とし、健康成人男性 15 例を対象に、フィネレノン 10mg（PEG 液剤の絶食下、錠剤の絶食下、錠剤の高脂肪・高カロリー食摂食下）及び 80mg（錠剤の絶食下）の単回投与前後で評価した。

フィネレノンは、80mg までの単回投与で、血圧又は心拍数に影響を及ぼさなかった。フィネレノン錠 10mg の高脂肪・高カロリー食摂食下投与時にみられた心拍数並びに収縮期及び拡張期血圧の変化は臨床的に意味のある変化ではなく、その原因はこれらのパラメータで食後にみられる生理的変動と考えられた。

薬力学の結論

健康成人男性被験者において、フィネレノン PEG 液剤 10mg、フィネレノン錠 10mg 1 及び 8 錠（80mg）の単回投与は、薬力学パラメータである血圧及び心拍数に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.1.3 健康被験者を対象とした反復投与、用量漸増試験（試験 13785）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.1.2 PH-36896

試験デザイン

試験 13785 は、健康男性被験者を対象とする、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験であった。

本試験はパートAとパートBから成り、パートAでは、フィネレノン錠10mg 1錠を1日2回、10mg 2錠（20mg）を1日2回、又は10mg 4錠（40mg）を1日1回、10日間反復経口投与したときのフィネレノンの安全性及び忍容性を検討した〔ただし、終末相における薬物動態を検討するため、最終投与日には、10mg群（1日2回）及び20mg群（1日2回）の被験者に対するフィネレノンの投与を1回のみとした〕。副次目的は、フィネレノンの薬力学、並びにフィネレノン及び3種の代謝物（M-1、M-2及びM-3）の薬物動態を検討することであった。薬力学パラメータとして、1分間心拍数、心拍数、血圧、血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ、血清アルドステロン、血漿ノルアドレナリン）、尿中電解質（ナトリウム、カリウム、マグネシウム）、尿中クレアチニン及び尿量を評価した。フィネレノン40mgを1日1回反復投与した第10日目に採取した血漿試料のサブセットを用いて、M-1、M-2及びM-3のアトロプ異性体比を分析した（2.7.2.3.1.3）。この結果については、2.6.4.8.6.1を参照のこと。

パートBでは、フィネレノン錠10mg 2錠（20mg）を1日2回10日間反復投与（第10日のフィネレノン投与は1回のみ）し、ミダゾラム（CYP3A4基質）を併用投与したときのミダゾラム及びその代謝物1-水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態にフィネレノン20mgの1日2回投与が及ぼす影響、並びにフィネレノンの薬物動態を、健康男性被験者8例を対象として検討した。パートBの試験デザイン及び結果については、2.7.2.2.3.2.1を参照のこと。

試験対象集団

健康男性被験者49例を本試験に組入れた。このうち47例が治験薬の投与を1回以上受けた〔フィネレノンの投与を受けた被験者29例（パートA）、フィネレノンに加えてミダゾラムの投与を受けた被験者8例（パートB）、プラセボの投与を受けた被験者10例（パートA）〕。治験薬の投与を受けた被験者47例の平均年齢は34.3歳（範囲：19～45歳）、平均BMIは23.9kg/m^2（範囲：18.2～28.7kg/m^2）であった。全体で43例の被験者が試験を完了した。

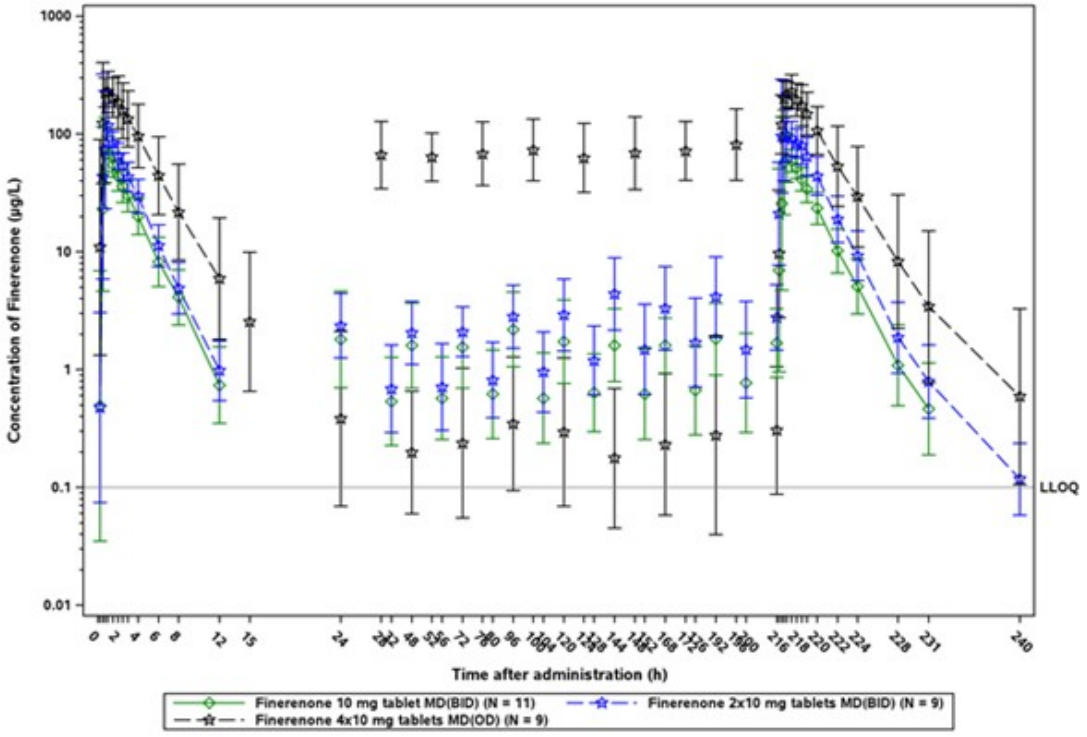
薬物動態

治験薬の投与を受けた47例をPKSとした。

治験薬投与後の少なくともいずれかの評価日で妥当な薬物動態プロファイルを示した被験者は37例であった。その内訳は、パートAのフィネレノン及びその代謝物について29例、パートBのフィネレノン及びその代謝物並びにミダゾラム及びその代謝物について8例であった。

フィネレノン錠10mgを用いて、フィネレノン10、20及び40mgを単回経口投与したとき、並びにフィネレノン10mg（1日2回）、20mg（1日2回）及び40mg（1日1回）を10日間反復投与したときの第10日までの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-2に示す。

図 2.7.2.2-2 フィネレノン錠 10mg を用いて、10、20 及び 40mg を単回経口投与したとき、並びに 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの第 10 日（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）までの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 13785



LLOQ: 0.1μg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/3

フィネレノンの単回投与時（第 1 日初回投与後）及び 10 日間反復投与後の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。代謝物のそれぞれのパラメータを表 2.7.2.2-4～表 2.7.2.2-9 に示す。

フィネレノン錠として単回及び反復経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は第 1 日初回投与後で 1.69～3.04 時間、パート A の第 10 日で 2.56～3.11 時間であった。ANOVA の結果から、全身曝露量〔第 1 日初回投与後の AUC 及び C_{max}、並びに第 10 日の反復投与後における投与間隔 τ あたりの AUC（$AUC_{\tau,md}$）及び反復投与後の C_{max}（$C_{max,md}$）〕は用量比例的に増加する傾向がみられた。

フィネレノンを反復投与したとき、R_AC_{max} は 1 日 2 回投与で 96.2%～119%、40mg 1 日 1 回投与で 90.0%であり、C_{max} に反復投与による一貫した変化はみられなかった。しかし、R_AAUC は 1 日 2 回投与で 121%～133%、40mg 1 日 1 回投与で 111%であり、反復投与により $AUC_{\tau,md}$ は増加する傾向がみられた。R_{LIN} は、1 日 2 回投与で 120%～132%、40mg 1 日 1 回投与で 110%であった。投与されたフィネレノンの一部は未変化体として尿中に排泄され、未変化体の $\%A_{E,ur}$ はフィネレノン投与量の 0.952%～1.40%であった。

反復投与後の第 10 日において、すべての分析対象物のうち M-1 は血漿中に最も高濃度で存在し、その $AUC_{\tau,md}$ は未変化体の 4.9～5.6 倍であった。また、M-2 も未変化体より高濃度で存在し、

その $AUC_{\tau,md}$ は未変化体の 2.7～2.9 倍であった。一方、M-3 の $AUC_{\tau,md}$ は未変化体と同程度（0.9～1.2 倍）であった。フィネレノンを単回及び反復経口投与したときの M-1 の t_{max}（中央値）は 0.750～2.50 時間であり、未変化体の 0.500～1.00 時間に比べわずかな遅延のみであることから、M-1 の生成は速やかであることが示された。M-2 及び M-3 の t_{max} はそれぞれ 2.50～4.00 時間及び 2.75～6.00 時間であり、未変化体や M-1 と比べて遅延する傾向がみられた。フィネレノンを反復経口投与したときの M-1、M-2 及び M-3 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 8.87～10.1 時間、7.68～8.97 時間及び 7.25～8.49 時間であり、いずれも未変化体（2.56～3.11 時間）に比べて長かった。ANOVA の結果から、三つの代謝物の $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ は、いずれも用量に比例して増加した。$\%A_{E,ur}$（算術平均値）は M-3 が最も高く、投与量の 35.0%～45.1%（モル濃度を体重で補正）であった。一方、M-1 及び M-2 の $\%A_{E,ur}$ は、それぞれ投与量の 0.5%以下、及び 12.8%～15.0%であった。

本試験のパート B におけるフィネレノン及び代謝物の曝露量については、2.7.2.2.3.2.1 を参照のこと。

表 2.7.2.2-2 フィネレノン錠 10mg を用いて、10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet		
		10 mg	20 mg	40 mg
Parameter	Unit	N=11	N=9	N=9
AUC	μg·h/L	208/34.7 (145-400)	319/21.3 (253-491)	929/62.2 (506-2610)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.57/32.8 (1.02-3.08)	1.30/25.4 (0.860-1.99)	1.82/53.3 (1.05-4.40)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	20.8/34.7 (14.5-40.0)	15.9/21.3 (12.6-24.6)	23.2/62.2 (12.6-65.3)
C_{max}	μg/L	90.5/37.3 (54.1-165)	177/40.0 (82.9-271)	287/44.8 (169-570)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.683/30.7 (0.476-1.15)	0.723/44.3 (0.315-1.10)	0.563/36.7 (0.351-0.884)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.05/37.3 (5.41-16.5)	8.86/40.0 (4.15-13.6)	7.18/44.8 (4.23-14.3)
$t_{1/2}$	h	1.78/13.7 (1.44-2.13)	1.69/10.9 (1.47-1.95)	3.04/27.5 (1.71-4.41)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-1.50)	0.500 (0.500-1.50)	0.750 (0.500-2.00)

a: Median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-3 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet		
		10 mg BID	20 mg BID	40 mg OD
Parameter	Unit	N=9	N=9	N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	233/32.7 (152-444)	421/27.4 (252-587)	1020/55.4 (491-2590)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	1.81/33.9 (1.11-3.42)	1.72/28.2 (1.03-2.50)	2.00/52.0 (1.02-5.36)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	23.3/32.7 (15.2-44.4)	21.0/27.4 (12.6-29.4)	25.5/55.4 (12.3-64.6)
$C_{max,md}$	μg/L	94.5/30.9 (56.3-138)	171/39.2 (93.7-269)	259/27.3 (151-352)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.737/32.4 (0.383-1.07)	0.696/41.7 (0.384-1.20)	0.507/25.5 (0.314-0.731)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.45/30.9 (5.63-13.8)	8.53/39.2 (4.69-13.5)	6.46/27.3 (3.79-8.81)
$t_{1/2,,md}$	h	2.56/46.7 (1.56-5.70)	2.83/39.7 (1.52-4.48)	3.11/36.7 (1.87-6.63)
R_AC_{max}	%	119/25.6 (69.0-152)	96.2/46.7 (41.1-180)	90.0/36.6 (53.3-149)
R_AAUC	%	121/11.3 (106-148)	133/25.2 (95.2-190)	111/35.0 (53.5-193)
R_{LIN}	%	120/11.6 (105-147)	132/25.3 (94.8-189)	110/35.1 (52.9-192)
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.500-2.00)	0.750 (0.500-2.50)	1.00 (0.500-1.50)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	1.18/0.324 (0.604-1.63)[c]	0.952/0.397 (0.269-1.60)	1.40/0.895 (0.653-3.46)
CL_R	L/h	0.485/23.2 (0.367-0.681)[c]	0.410/63.3 (0.099-0.668)	0.474/43.5 (0.218-0.812)

a: Median (range)
b: Arithmetic Mean/SD (range)
c: N =8
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-4 フィネレノン錠 10mg を用いて、10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (single dose on Day 1)		
		10 mg	20 mg	40 mg
Parameter	Unit	N=11	N=9	N=9
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	863/27.8 (590-1560)	1210/39.3 (685-2140)	4640/65.9 (1810-13200)
C_{max}	μg/L	145/19.8 (113-184)	246/28.6 (169-342)	489/42.5 (300-850)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-3.00)	0.750 (0.500-2.50)	1.50 (0.500-6.00)

a: Median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-5 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの血漿中及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータ（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (multiple dose over 10 days)		
		10 mg BID	20 mg BID	40 mg OD
Parameter	Unit	N=9	N=9	N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	1280/47.8 (711-3420)	2080/41.2 (939-2980)	5730/59.9 (2090-12900)
$C_{max,md}$	μg/L	189/33.2 (111-377)	320/26.2 (219-461)	541/30.4 (350-803)
$t_{1/2,md}$	h	9.27/32.6 (5.44-14.3)	8.87/32.8 (4.26-13.7)	10.1/29.1 (6.36-16.4)
R_AC_{max}	%	137/25.8 (95.4-226)	130/13.2 (108-158)	111/25.8 (64.6-167)
R_AAUC	%	155/19.5 (121-219)	172/27.2 (137-271)	136/22.2 (109-187)[c]
$t_{max,md}$[a]	h	1.00 (0.500-2.50)	1.50 (0.500-2.50)	2.50 (1.00-8.00)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	0.502/0.165 (0.180-0.696)[c]	0.363/0.173 (0.0626-0.604)	0.491/0.271 (0.144-0.947)
CL_R	L/h	0.0352/37.3 (0.0175-0.0535)[c]	0.0298/94.4 (0.00418-0.0579)	0.0292/90.9 (0.00778-0.0796)

a: Median (range)
b: Arithmetic Mean/SD (range)
c: N =8
Source: PH-36896 /Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-6 フィネレノン錠 10mg を用いて、10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中 M-2 の薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (single dose on Day 1)		
		10 mg	20 mg	40 mg
Parameter	Unit	N=11	N=9	N=9
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	406/23.7 (293-644)	742/12.4 (652-983)	2150/15.7 (1690-2890)
C_{max}	μg/L	51.3/29.5 (33.7-80.3)	97.5/19.6 (75.8-133)	168/30.5 (94.0-236)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.50-12.0)	2.50 (0.750-4.00)	4.00 (1.00-15.0)

a: Median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-7 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの血漿中及び尿中 M-2 の薬物動態パラメータ（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (multiple dose over 10 days)		
		10 mg BID	20 mg BID	40 mg OD
Parameter	Unit	N=9	N=9	N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	668/29.4 (461-1130)	1190/14.9 (980-1510)	2800/24.3 (2130-4210)
$C_{max,md}$	μg/L	76.4/23.8 (59.0-126)	140/15.0 (117-179)	195/17.2 (149-253)
$t_{1/2,md}$	h	8.58/27.9 (5.02-12.5)	7.68/20.1 (4.76-9.93)	8.97/26.5 (6.91-16.3)
R_AC_{max}	%	158/27.4 (116-265)	144/14.1 (123-184)	116/20.9 (96.1-192)
R_AAUC	%	171/25.8 (125-289)	160/14.4 (124-192)	131/26.2 (106-209)[c]
$t_{max,md}$[a]	h	2.50 (0.750-4.00)	2.50 (1.00-4.00)	4.00 (2.50-4.00)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	14.6/4.79 (9.30-20.6)[c]	15.0/6.57 (8.79-29.3)	12.8/4.08 (8.03-19.9)
CL_R	L/h	2.15/37.1 (1.06-3.40)[c]	2.44/31.1 (1.63-4.02)	1.81/27.9 (1.21-2.79)

a: Median (range)
b: Arithmetic Mean/SD (range)
c: N =8
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-8 フィネレノン錠 10mg を用いて、10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中 M-3 の薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (single dose on Day 1)		
		10 mg	20 mg	40 mg
Parameter	Unit	N=11	N=9	N=9
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	142/37.2 (68.1-252)	354/25.8 (252-539)	743/63.1 (185-1250)
C_{max}	μg/L	16.6/39.2 (7.92-32.3)	41.9/33.8 (26.5-73.5)	52.3/77.9 (9.96-97.2)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.50-12.0)	4.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-15.0)

a: Median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.2.2-9 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの血漿中及び尿中 M-3 の薬物動態パラメータ（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13785

		Finerenone tablet (multiple dose over 10 days)		
		10 mg BID	20 mg BID	40 mg OD
Parameter	Unit	N=9	N=9	N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	245/19.1 (193-355)	495/25.0 (336-669)	940/46.6 (365-1380)
$C_{max,md}$	μg/L	24.6/20.7 (18.7-35.4)	51.4/31.0 (32.1-71.7)	60.5/62.0 (17.5-119)
$t_{1/2,md}$	h	7.45/26.8 (5.16-11.0)	7.25/20.2 (4.68-9.12)	8.49/30.8 (6.73-17.9)
R_AC_{max}	%	150/29.9 (110-275)	123/23.3 (79.4-163)	116/38.8 (58.3-196)
R_AAUC	%	172/30.9 (133-357)	140/17.4 (102-178)	118/27.2 (79.9-197)[c]
$t_{max,md}$[a]	h	2.75 (1.00-6.00)	4.00 (3.00-6.00)	6.00 (3.00-8.00)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	36.2/9.14 (21.2-50.4)[c]	45.1/14.2 (25.3-73.7)	35.0/12.9 (11.3-54.1)
CL_R	L/h	16.1/27.4 (9.38-21.7)[c]	18.7/23.8 (12.6-24.5)	14.8/25.4 (9.67-21.2)

a: Median (range)
b: Arithmetic Mean/SD (range)
c: N =8
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

薬物動態の結論

フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、及び 40mg（1 日 1 回）を反復投与したとき、フィネレノンの C_{max} に一貫した変化はみられなかった。一方、R_AAUC は 1 日 2 回投与で 121%～133%、40mg 1 日 1 回投与で 111%であり、反復投与により $AUC_{\tau,md}$ は増加する傾向がみられた。R_{LIN} は 1 日 2 回投与で 120%～132%、40mg 1 日 1 回投与で 110%であった。

反復投与後、M-1 は血漿中に最も高濃度で存在した代謝物であった。フィネレノン及びその代謝物の全身曝露量は、用量比例的に増加する傾向がみられた。尿中へは M-3 が最も多く排泄され、その$\%A_{E,ur}$ はフィネレノンを錠剤として投与したときの投与量の 35.0%～45.1%を占めたのに対し、M-2 は 12.8%～15.0%、M-1 は 0.5%以下であった。未変化体の$\%A_{E,ur}$ は 0.952%～1.40%であった。

薬力学

パート A において、フィネレノンを 10 日間反復経口投与したときの薬力学パラメータ〔血圧、心拍数、1 分間心拍数、RAAS マーカーである血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ、血清アルドステロン、血漿ノルアドレナリン）、尿中電解質、尿中クレアチニン及び尿量〕について、プラセボ対照群間比較により評価した。37 例を薬力学解析対象集団（PDS）とした。

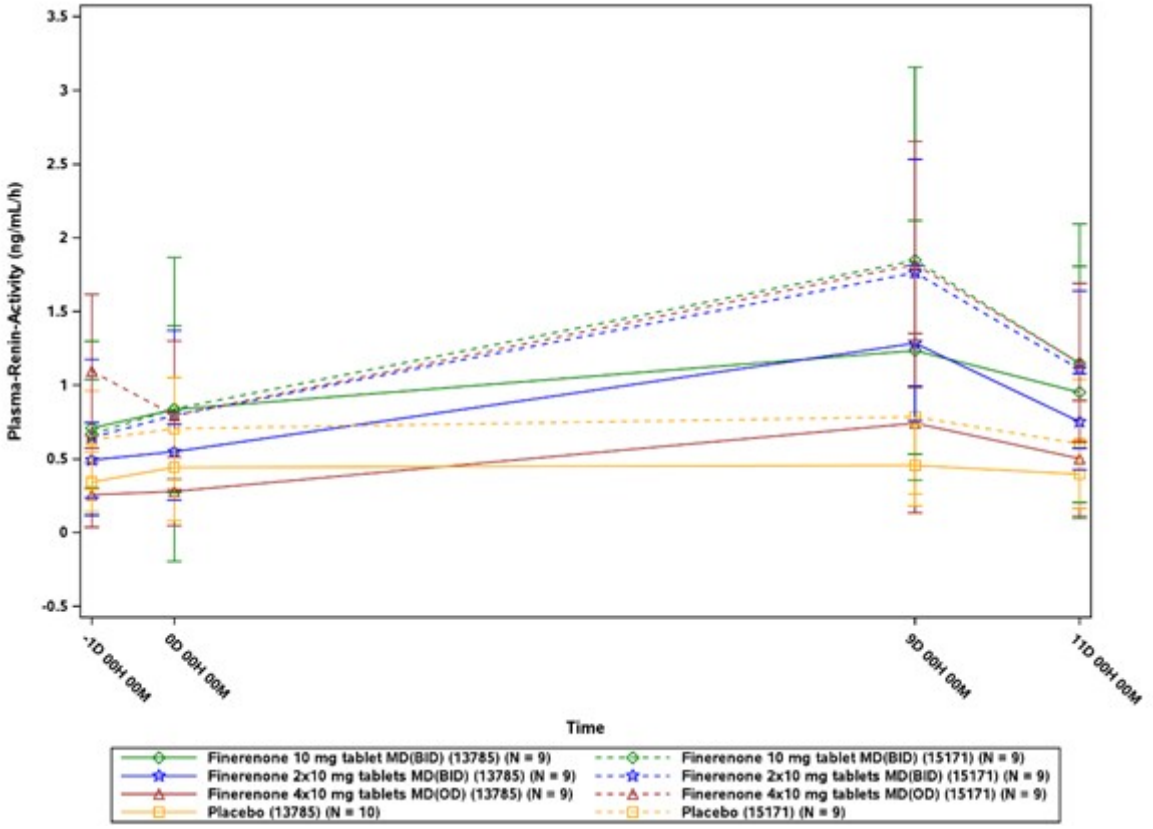
安全性及び薬力学の第Ⅰ相試験の全体的なデータ及び試験 20532（5.3.5.3.1 PH-41460）の薬力学パラメータの解析結果は、フィネレノンを反復投与した第Ⅰ相試験の薬力学の結果を示した。

健康被験者を対象として、フィネレノン錠を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を反復投与したとき、血圧、心拍数、1 分間心拍数及び電解質の尿中排泄量に臨床的に意味のある影響を与えなかった。

フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）又はプラセボを 10 日間反復経口投与したときの、投与前後の RAAS マーカーの要約統計量を図 2.7.2.2-3 に示す。

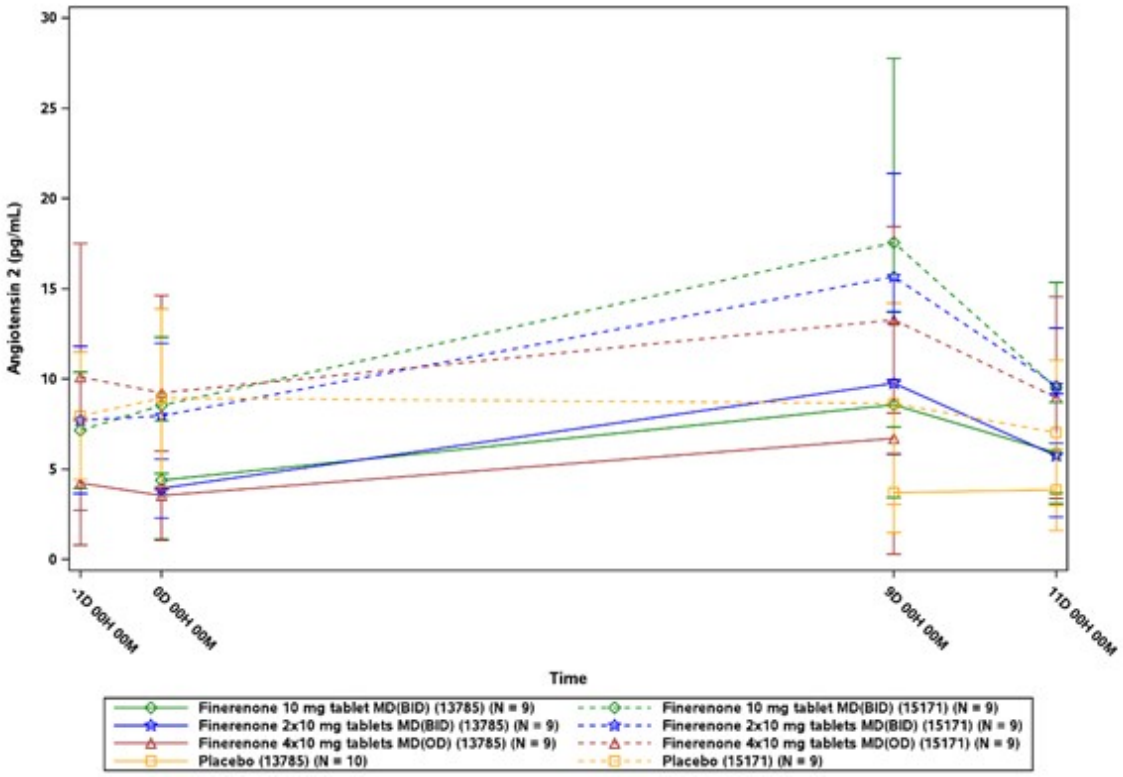
フィネレノンを 10 日間反復投与したとき、プラセボ群と比較して、RAAS ホルモンに明らかな用量依存的な影響は認められなかったものの上昇が認められ、フィネレノン 10mg 群（1 日 2 回）及び 20mg 群（1 日 2 回）の血漿レニン活性（図 2.7.2.2-3）、並びに 20mg 群（1 日 2 回）及び 40mg 群（1 日 1 回）の血清アルドステロン（図 2.7.2.2-5）に著しい上昇が認められた。血漿アンジオテンシンⅡに及ぼす影響は明確ではなかったが、これはいくつかの試料で血漿アンジオテンシンレベルが定量下限（LLOQ）以下であったことが影響していると考えられた（図 2.7.2.2-4）。血漿ノルアドレナリンについては、プラセボ群と比較して、フィネレノンの 10 日間反復投与の明確な影響は認められなかった（図 2.7.2.2-6）。フィネレノン投与の影響を受けたこれらのホルモン値は、最終投与後 48 時間以内にベースライン値に戻った。白人での血漿レニン活性、血清アルドステロン及び血漿アンジオテンシンⅡの上昇は、フィネレノンがミネラルコルチコイド受容体拮抗作用に関連して RAAS を活性化したことを示した。日本人を対象とした反復投与、群間比較試験では、用量との関連性はないものの同様の影響が認められた〔試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）〕。

図 2.7.2.2-3　フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）又はプラセボを 10 日間反復経口投与したときの、投与前後の血漿レニン活性（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）（平均値／SD）〔（PDS、N＝37（試験 13785）及び N＝36（試験 15171）〕：試験 13785 及び試験 15171



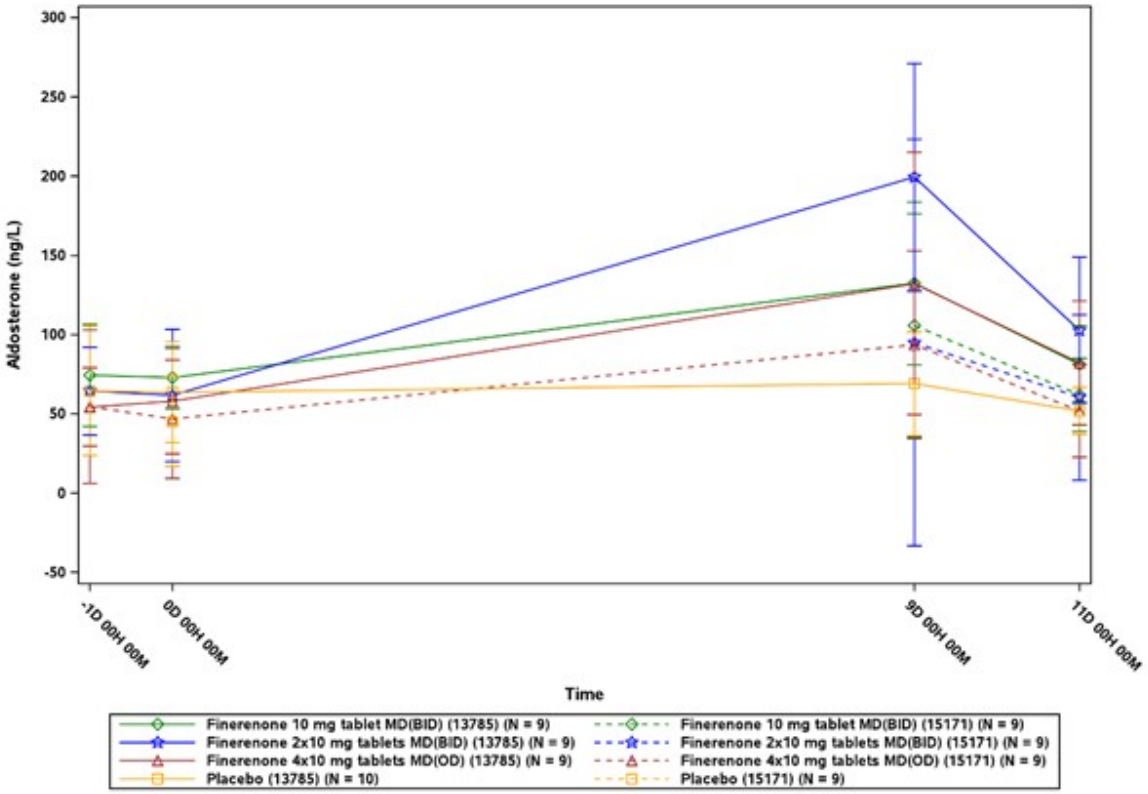
Means were only calculated if at least 2/3 of the individual data were measured and were above LLOQ. Values below LLOQ were set to 0.5*LLOQ for the calculation of summary statistics.
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.2/8

図 2.7.2.2-4　フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）又はプラセボを 10 日間反復経口投与したときの、投与前後の血漿アンジオテンシンⅡの濃度推移（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）（平均値／SD）〔（PDS、N＝37（試験 13785）及び N＝36（試験 15171））〕：試験 13785 及び試験 15171



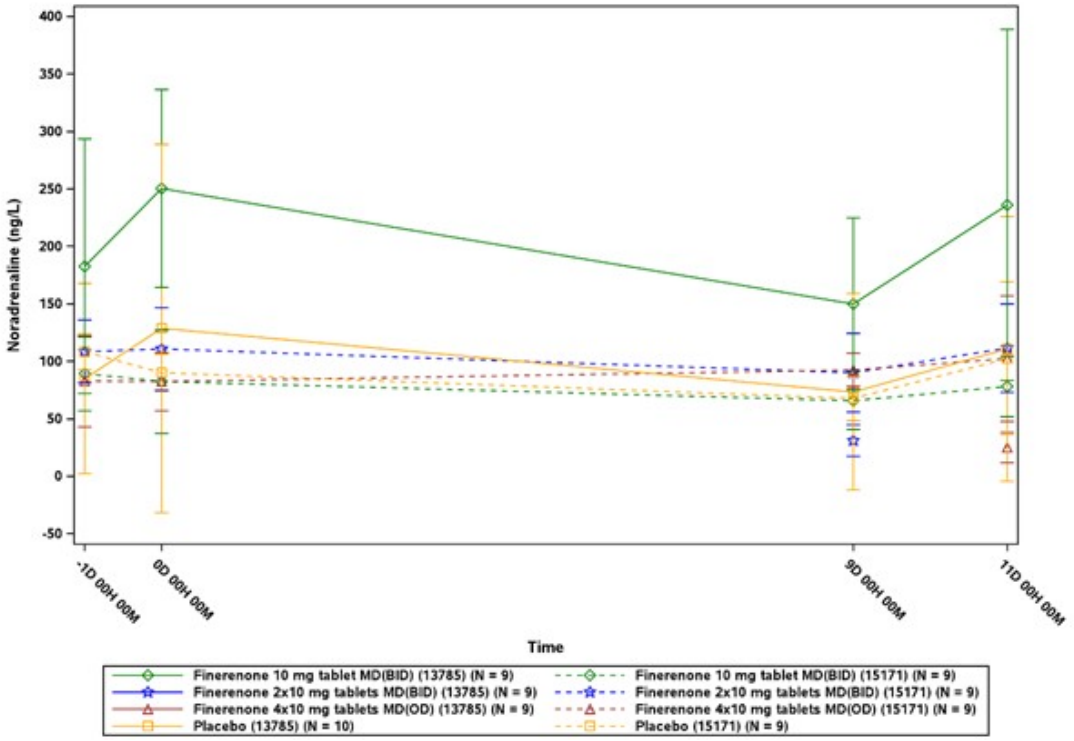
Means were only calculated if at least 2/3 of the individual data were measured and were above LLOQ. Values below LLOQ were set to 0.5*LLOQ for the calculation of summary statistics.
LLOQ: 2.5 pg/mL
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.2/9

図 2.7.2.2-5　フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）又はプラセボを 10 日間反復経口投与したときの、投与前後の血清アルドステロンの濃度推移（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）（平均値／SD）〔（PDS、N＝37（試験 13785）及び N＝36（試験 15171））〕：試験 13785 及び試験 15171



Means were only calculated if at least 2/3 of the individual data were measured and were above LLOQ. Values below LLOQ were set to 0.5*LLOQ for the calculation of summary statistics.
LLOQ: 30 ng/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.2/7

図 2.7.2.2-6　フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）又はプラセボを 10 日間反復経口投与したときの、投与前後の血漿ノルアドレナリンの濃度推移（第 10 日は 10mg 群及び 20mg 群の投与は 1 回のみ）（平均値／SD）〔（PDS、N＝37（試験 13785）及び N＝36（試験 15171））〕：試験 13785 及び試験 15171



Means were only calculated if at least 2/3 of the individual data were measured and were above LLOQ. Values below LLOQ were set to 0.5*LLOQ for the calculation of summary statistics.
LLOQ: 20 ng/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.2/10

尿中電解質に関しては、フィネレノンの反復経口投与によりナトリウム利尿作用の増強及び尿中カリウム排泄量の減少について、臨床的に意味のある一貫した結果は得られなかった。

薬力学の結論

白人を対象とした試験 13785（2.7.2.2.1.3）及び日本人を対象とした試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）において、フィネレノン投与後に、RAAS が活性化され、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ及び血清アルドステロン濃度に可逆的な上昇がみられた。健康被験者にフィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復投与したとき、フィネレノンが RAAS を活性化する濃度域に達することが示唆された。フィネレノンの反復投与は、心拍数、血圧、1 分間心拍数及びその他のバイタルサインに影響を与えなかった。また、血清中電解質及び尿中電解質に、臨床的に意味のある影響はみられなかった。全体として、健康被験者において、心血管系パラメータである血圧及び心拍数、並びに血清電解質に関連するパラメータは、フィネレノンの反復投与の影響を受けなかった。

2.7.2.2.1.4 健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験（試験 14502）

参照項目：2.7.6.4
5.3.1.2.3 PH-37548

試験デザイン

試験 14502 は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、単回投与、2 群 2 期クロスオーバーデザインによるパート A と、非無作為化、非盲検デザインによるパート B の二つのパートから構成され、健康男性被験者を対象として実施された。本試験では、パート A において、新規剤形として開発したフィネレノン経口液剤 10mg のバイオアベイラビリティを錠剤（10mg 1 錠）と比較して評価することにより、パート B（放射性標識体を用いたマスバランス試験）におけるフィネレノン経口液剤の使用の可否を決定した。

パート A でバイオアベイラビリティを評価した後、パート B において、[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg の代謝、排泄及びマスバランスを検討した。更に、パート B で採取した血漿及び糞尿試料のサブセットを、フィネレノンの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 のアトロプ異性体比の分析の対象とした（2.7.2.3.1.3）。この分析結果については 2.6.4.8.6.1 を参照のこと。純粋な *S*-エナンチオマーであるフィネレノンが、*in vivo* でキラル反転を経て *R*-エナンチオマーを形成する可能性についても、パート B で採取した試料のサブセットを用いて検討した。フィネレノンの立体特異的なキラルクロマトグラフィーによる分析結果については 2.6.4.5.3 を参照のこと。

副次目的は、健康被験者にフィネレノン経口液剤 10mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

<u>パート A</u>

健康男性被験者 20 例をスクリーニングし、このうち 8 例の被験者〔平均年齢：51.9 歳（範囲：45～65 歳）、平均 BMI：25.4kg/m^2（範囲：21.8～27.7kg/m^2）〕がフィネレノン経口液剤 10mg 及びフィネレノン錠 10mg の投与を受けた。

<u>パート B</u>

健康男性被験者 13 例をスクリーニングし、このうち 4 例の被験者〔平均年齢：51.0 歳（範囲：50～52 歳）、平均 BMI：24.0kg/m^2（範囲：20.0～27.4kg/m^2）〕が[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg の投与を受けた。

薬物動態

<u>パート A</u>

パート A では、8 例の被験者を PKS とした。フィネレノンは経口液剤及び錠剤のいずれの剤形においても速やかに吸収され、t_{max} は、錠剤（0.750 時間）に比べ経口液剤（0.500 時間）でわずかに短かった。$t_{1/2}$ は両剤形で約 2 時間（錠剤：2.03 時間、経口液剤：2.02 時間）であった。フィネレノンの全身曝露量は両剤形で同程度であり、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（経口液剤／錠剤）の点推定値（LSMean）は 103%（両側 90%CI：88.7%～119.8%）及び 99.0%（両側 90%CI：79.0%～124.2%）であった。

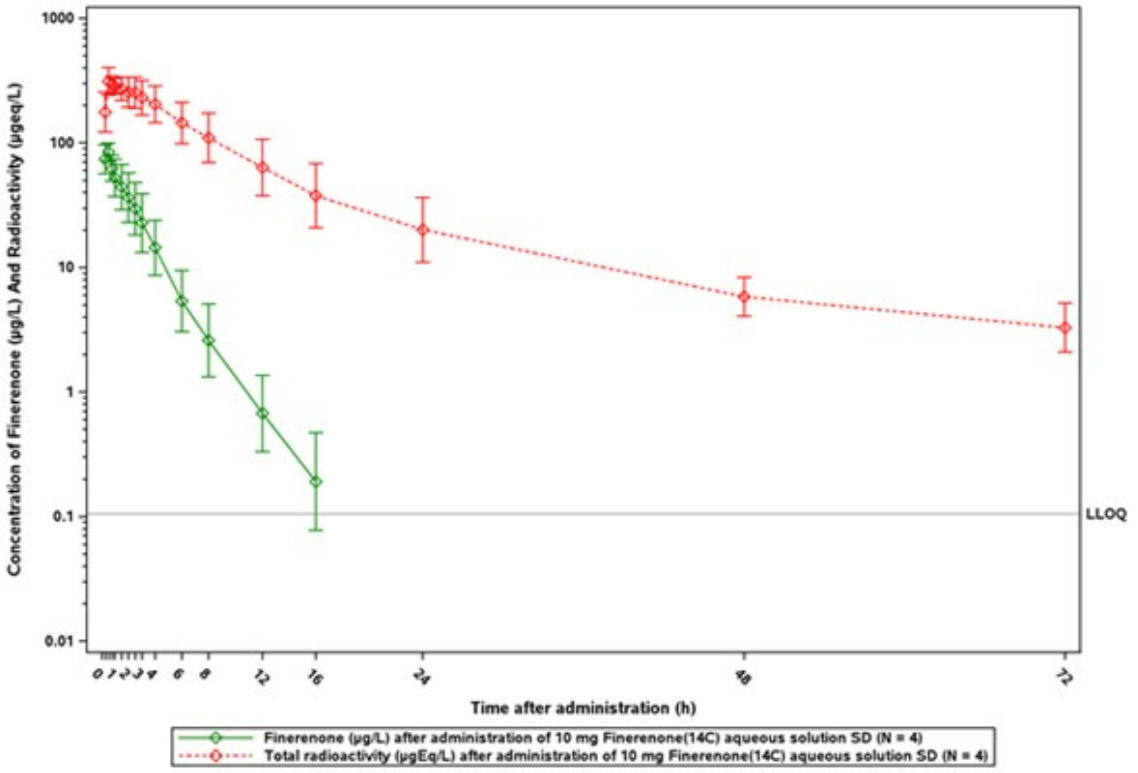
パート A では、パート B（放射性標識体を用いたマスバランス試験）で使用する剤形を決定する目的で経口液剤と錠剤を比較し、上記の結果がパート B の開始に先立って得られた。パート A で得られた AUC の幾何平均値の比（経口液剤／錠剤）は 103%であり、錠剤に対する相対的バイオアベイラビリティが著しく低かった PEG 液剤〔過去の試験（試験 13784）で得られた AUC の幾何平均値の比（錠剤／PEG 液剤）は 187%（2.7.2.2.1.2）〕に比べて大幅に改善していた。経口液剤が錠剤と同程度の全身曝露量を示したことから、経口液剤をパート B で使用することとした。

パート B

パート B では 4 例の被験者を PKS とした。

[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を投与したときの血漿中フィネレノン及び血漿中放射能の濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示す。パート B における血漿中のフィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

図 2.7.2.2-7　[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を投与したときの血漿中フィネレノン及び血漿中放射能の濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14502



LLOQ: 0.1054 µg/L (finerenone), 3.4 µgEq/L (radioactivity)
µg Eq = µg equivalent
Note: 10 mg was the nominal dose. The actual total amount of [^{14}C]finerenone administered ranged from 9.27 mg to 9.36 mg.
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/7

表 2.7.2.2-10 [^{14}C]フィネレノン経口液剤を単回投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕〔PKS（パート B）、N＝4〕：試験 14502 パート B

Parameter	Unit	Geometric mean/CV% (range)	
AUC	μg·h/L	192/36.4	(118-271)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	191/36.5	(117-271)
C_{max}	μg/L	87.7/17.0	(72.0-103)
t_{max}[a]	h	0.375	(0.250-0.500)
$t_{1/2}$	h	2.09/14.3	(1.84-2.44)
CL/F	L/h	48.7/36.2	(34.5-79.1)
MRT	h	2.46/15.5	(1.96-2.74)
V_Z/F	L	147/35.3	(93.2-209)

Note: 10 mg was the nominal dose. The actual total amount of [^{14}C]finerenone administered ranged from 9.27 mg to 9.36 mg. CL/F and V_Z/F were calculated based on the individual dose administered.
a: Median (range)
Source: PH-37548/Table 14.4/11, 14.4/14

放射能の AUC(0-t_{last})及び AUC の全血／血漿比（幾何平均値）はそれぞれ 0.64 及び 0.65 であったことから、[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg 投与後の放射能の大部分が血球中よりも血漿中に分布することが示された。

血漿中の未変化体フィネレノンの AUC〔液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）により測定〕は放射能 AUC の 6.8%であった。血漿中放射能（未変化体及び各種代謝物）の $t_{1/2}$ は 17.4 時間であった。血漿中放射能には未変化体より半減期が長い代謝物〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕が含まれていることから、血漿中放射能の $t_{1/2}$（17.4 時間）は、未変化体（2 時間）に比べ延長した。血漿中及び全血中の放射能はそれぞれ 3 及び 2 日後には検出されなかったことから、大部分の未変化体及び代謝物がこの時点までに血漿中及び全血中から消失したことが示された。

[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率（$A_{E,ur}$ 及び $A_{E,fec}$）及び糞尿中総排泄率を図 2.7.2.2-8 に示す。

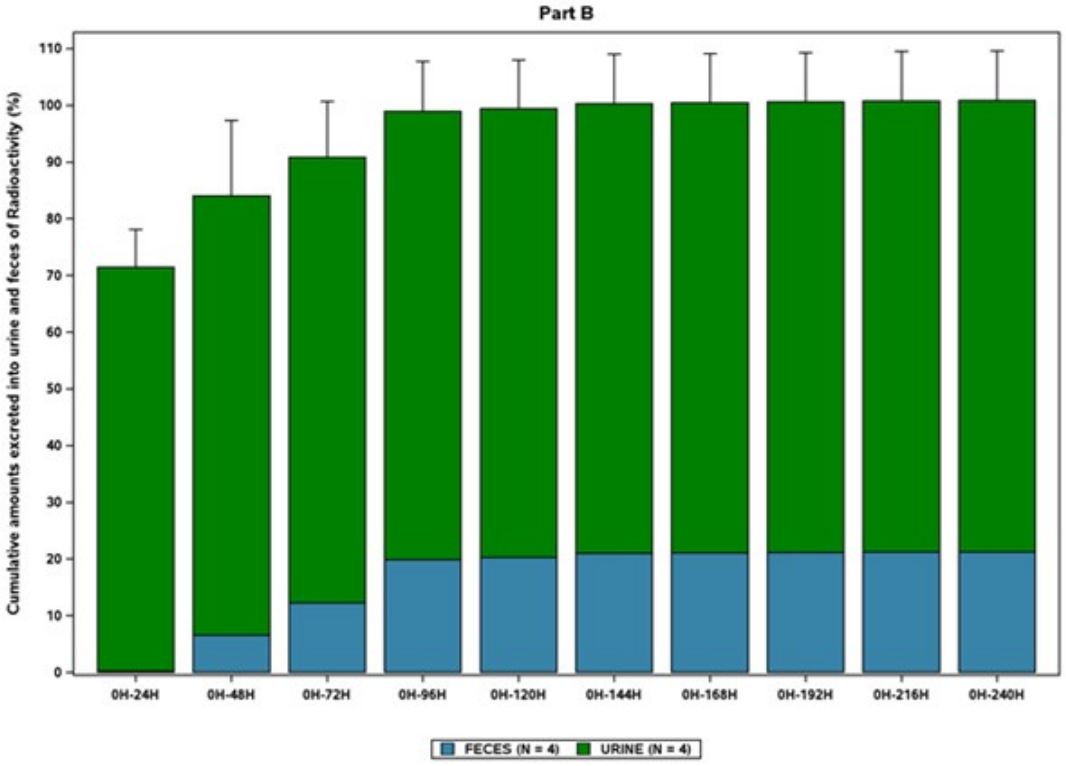
[^{14}C]フィネレノン投与後 2 日間に尿中に排泄された放射能の投与量に対する累積尿中排泄率は 77.5%で、10 日間の観察期間中の累積排泄率は 79.6%（範囲：76.2%～83.3%）であった。一方、糞中へは投与後 4 日間で 19.9%が排泄され、10 日間で 21.2%（範囲：9.63%～26.9%）が排泄された。

マスバランス

放射能の糞尿中総排泄率は 101%（範囲：88.0%～106%）であった。4 例中 3 例の被験者で糞尿中総排泄率が 100%を超え、放射能は完全に回収されたが、他の 1 例では、糞中排泄率が低かったため総回収率が 88.0%であった。

図 2.7.2.2-8 [^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率並びに糞尿中総排泄率（%）（算術平均値／算術 SD）〔PKS（パート B）〕：試験 14502 パート B

Urine ($A_{E,ur}$) + Feces ($A_{E,fec}$)



Note: 10 mg was the nominal dose.
The actual dose of [^{14}C]finerenone administered ranged from 9.27 mg to 9.36 mg.
$A_{E,ur}$ and $A_{E,fec}$ were calculated based on the individual dose administered.
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/86

薬物動態の結論

パート A

フィネレノン経口液剤は、フィネレノン錠 10mg と同程度のバイオアベイラビリティ〔AUC 及び C_{max} のいずれも同程度〕を示したことから、経口液剤をパート B のマスバランス試験で使用することとした。

パート B

[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg 投与後の放射能の大部分は、血球中よりも血漿中に分布することが示された。この結果から、曝露量の大部分は血漿中に存在するフィネレノンの代謝物によるものであり、代謝物は未変化体より消失が遅いことが示された。

放射能の排泄率（算術平均値）は、尿中排泄率が 79.6%（範囲：76.2%～83.3%）、糞中排泄率が 21.1%（範囲：9.63%～26.9%）であり、糞尿中総排泄率は 101%（範囲：88.0%～106%）であった。

2.7.2.2.2　内因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験

2.7.2.2.2.1　非高齢及び高齢の健康被験者を対象とした薬物動態試験（試験 14508）

参照項目：2.7.6.13
5.3.3.3.2 PH-36801

試験デザイン

試験 14508 は、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較デザインにより、非高齢及び高齢の健康男女被験者を対象として実施した（ただし、非高齢女性被験者については妊娠の可能性がない女性を対象とした）。絶食下でフィネレノン錠 10mg 1 錠を単回経口投与したときのフィネレノンの薬物動態に、年齢及び性別が及ぼす影響を検討した。副次目的は、フィネレノンの薬力学、安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

男性 24 例及び女性 24 例の計 48 例の被験者を本試験に組入れた。被験者を年齢及び性別に基づいて以下の 4 群に分けた。各群 12 例中 9 例がフィネレノン 10mg の投与を受け、3 例がプラセボの投与を受けた。

- 1 群：年齢が 18～45 歳の非高齢健康男性被験者
- 2 群：年齢が 65～80 歳の高齢健康男性被験者（そのうち 3 例が 73 歳以上であった）
- 3 群：年齢が 18～45 歳の妊娠の可能性のない非高齢健康女性被験者〔外科的処置により不妊であることを診療記録により証明できる者、又は診療記録が得られない場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査（血清中ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度）及び投与前日の尿による妊娠検査が陰性である者〕
- 4 群：年齢が 65～80 歳の高齢健康女性被験者（そのうち 3 例が 73 歳以上であった）

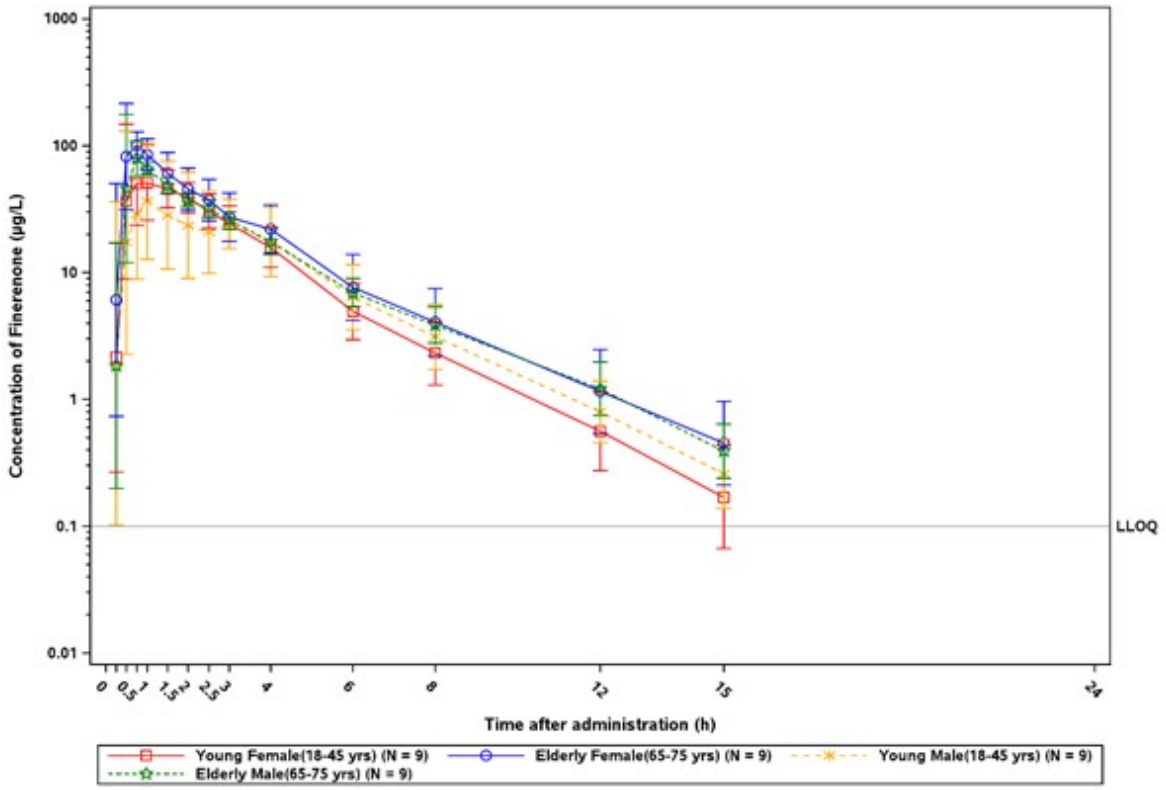
薬物動態

PKS（48 例）のうちフィネレノンの投与を受けた被験者構成は以下のとおりであった。

- 非高齢男性：9 例〔平均年齢：34.4 歳（範囲：20～44 歳）、平均 BMI：26.6kg/m^2（範囲：23.5～31.5kg/m^2）〕
- 高齢男性：9 例〔平均年齢：70.1 歳（範囲：66～77 歳）、平均 BMI：27.6kg/m^2(範囲：24.9～29.7kg/m^2）〕
- 非高齢女性：9 例〔平均年齢：43.1 歳（範囲：42～44 歳）、平均 BMI：25.5kg/m^2（範囲：20.8～29.3kg/m^2）〕
- 高齢女性：9 例〔平均年齢：68.7 歳（範囲：65～73 歳）、平均 BMI：26.1kg/m^2（範囲：22.2～29.7kg/m^2）〕

フィネレノン錠 10mg を単回投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す。

図 2.7.2.2-9 フィネレノン錠 10mg を単回投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14508



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/19

フィネレノン及び三つの代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12 に示す。

表 2.7.2.2-11 フィネレノン錠 10mg を単回投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14508

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
AUC	μg·h/L	165/21.4 (123-213)	199/13.5 (159-247)	167/39.3 (109-397)	249/33.0 (173-410)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.41/19.2 (1.09-1.89)	1.65/17.7 (1.29-2.25)	1.23/40.2 (0.917-3.21)	1.68/27.7 (1.20-2.65)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.5/21.4 (12.3-21.3)	19.9/13.5 (15.9-24.7)	16.7/39.3 (10.9-39.7)	24.9/33.0 (17.3-41.0)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	165/21.3 (122-212)	198/13.5 (158-247)	166/39.3 (109-396)	248/33.0 (172-408)
C_{max}	μg/L	80.0/25.1 (58.3-118)	99.5/19.9 (62.9-122)	68.0/55.2 (31.6-139)	125/26.1 (74.3-166)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.682/27.2 (0.432-0.926)	0.827/22.3 (0.585-1.17)	0.501/46.6 (0.309-1.13)	0.842/22.6 (0.579-1.28)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	8.00/25.1 (5.83-11.8)	9.95/19.9 (6.29-12.2)	6.80/55.2 (3.16-13.9)	12.5/26.1 (7.43-16.6)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.500-4.00)	0.500 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-2.50)	0.500 (0.500-1.00)
$t_{1/2}$	h	1.96/9.42 (1.73-2.37)	2.23/10.6 (1.84-2.74)	2.00/17.9 (1.59-2.92)	2.29/17.2 (1.74-2.96)
MRT	h	2.99/27.5 (2.15-5.43)	2.96/14.4 (2.21-3.58)	2.73/15.3 (2.09-3.41)	2.75/18.4 (2.06-3.47)
V_z/F	L	171/26.6 (135-270)	162/8.88 (149-195)	173/27.8 (106-232)	133/30.2 (71.4-184)
CL/F	L/h	60.5/21.4 (47.0-81.6)	50.3/13.5 (40.4-62.9)	60.0/39.3 (25.2-91.4)	40.2/33.0 (24.4-57.8)

a: Median (range)
Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.2.2-12 フィネレノン錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14508

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
M-1					
AUC	μg·h/L	1020/38.9 (475-1640)	1030/21.6 (777-1460)	862/67.5 (481-3820)	1330/35.9 (833-2440)
C_{max}	μg/L	139/28.3 (80.1-216)	122/26.1 (81.9-162)	132/32.3 (91.2-197)	187/17.3 (142-236)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-4.00)	0.750 (0.500-1.50)	1.00 (0.500-2.50)	0.750 (0.500-1.50)
$t_{1/2}$	h	10.9/34.9 (5.87-18.3)	12.5/22.2 (9.03-17.0)	7.81/49.8 (4.36-23.1)	12.3/44.5 (5.83-19.6)
M-2					
AUC	μg·h/L	521/17.0 (397-664)	588/20.0 (379-724)	516/25.4 (357-730)	664/31.8 (382-912)
C_{max}	μg/L	41.9/15.3 (34.2-59.7)	46.3/10.7 (42.0-59.5)	55.8/30.9 (29.1-81.8)	58.9/24.4 (36.9-78.6)
t_{max}[a]	H	3.00 (0.750-8.00)	4.00 (1.50-4.00)	3.00 (0.750-8.00)	2.50 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	H	5.82/22.7 (4.40-8.44)	6.59/20.4 (4.45-8.39)	5.52/38.5 (3.96-13.4)	7.29/22.2 (5.84-12.3)
M-3					
AUC	μg·h/L	208/19.0 (159-276)	303/30.6 (180-491)	253/24.6 (163-350)	385/15.9 (303-482)
C_{max}	μg/L	14.7/26.6 (8.38-21.9)	19.8/45.4 (9.67-32.1)	22.7/49.4 (7.14-33.9)	27.8/33.2 (14.3-44.8)
t_{max}[a]	h	4.00 (2.50-8.00)	6.00 (4.00-8.00)	4.00 (3.00-4.00)	6.00 (3.00-6.00)
$t_{1/2}$	h	5.41/14.9 (4.50-7.08)	5.80/17.4 (4.37-7.91)	4.41/35.7 (3.52-10.4)	5.54/19.5 (4.07-7.74)

a: Median (range)
Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

フィネレノン及び三つの代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の主要パラメータ（AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$）について、対数変換値を用い、年齢、性別及び男女別の年齢を要因とする ANOVA により解析した。解析の結果、名目上有意な年齢の影響が、フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max}、$C_{max,norm}$ に認められた。この結果を踏まえ、探索的な追加解析として、ANOVA により、被験者全体を年齢間で比較したときの幾何平均値の比（高齢／非高齢）を求めた（表 2.7.2.2-13）。被験者全体で年齢の影響を検討したとき、血漿中フィネレノンの曝露量は非高齢被験者（45 歳以下）に比べて高齢被験者（65 歳以上）で増加し、AUC は 34%増加、C_{max} は 51%上昇した。しかし、これらのパラメータを投与量及び体重で標準化した場合、年齢の影響による曝露量の増加は小さくなった（AUC_{norm}：27%増加、$C_{max,norm}$：43%上昇）。このことから、本試験で観察された血漿中フィネレノンの曝露量に対する年齢の影響には、高齢被験者と非高齢被験者の体重差が寄与していたことが示された。また、M-1、M-2 及び M-3 の AUC（又は AUC_{norm}）及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（高齢／非高齢）の点推定値（LSMean）は、フィネレノンと同様に 100%を上回っていた。M-1 では検討した四つの主要パラメータのいずれにも年齢の影響は認められなかったが、M-2 の AUC（$p=0.0250$）並びに M-3 の AUC（$p<0.0001$）、AUC_{norm}（$p<0.0001$）及び C_{max}（$p=0.0578$）に年齢の影響が認められた。

ANOVA による解析の結果、性別はフィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ に影響を及ぼさなかった。性別の影響は、M-1 の C_{max}（p＝0.0398）、M-2 の C_{max}（p＝0.0008）並びに、M-3 の AUC（p＝0.0072）、C_{max}（p＝0.0046）及び $C_{max,norm}$（p＝0.0772）に認められた。

表 2.7.2.2-13 フィネレノンの薬物動態パラメータを年齢及び性別間で比較したときの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS）：試験 14508

Ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)
Elderly men / young men	AUC	18	28.38	120.30	[96.33; 150.24]
	AUC_{norm}	18	27.45	117.36	[94.63; 145.54]
	C_{max}	18	33.74	124.42	[95.72; 161.72]
	$C_{max,norm}$	18	30.98	121.37	[95.31; 154.56]
Elderly women / young women	AUC	18	28.38	149.35	[119.59; 186.52]
	AUC_{norm}	18	27.45	136.78	[110.29; 169.63]
	C_{max}	18	33.74	183.46	[141.15; 238.46]
	$C_{max,norm}$	18	30.98	168.02	[131.94; 213.96]
Young women / young men	AUC	18	28.38	100.72	[80.65; 125.78]
	AUC_{norm}	18	27.45	86.99	[70.15; 107.88]
	C_{max}	18	33.74	85.10	[65.47; 110.61]
	$C_{max,norm}$	18	30.98	73.50	[57.72; 93.60]
Elderly women / elderly men	AUC	18	28.38	125.04	[100.12; 156.16]
	AUC_{norm}	18	27.45	101.39	[81.76; 125.74]
	C_{max}	18	33.74	125.48	[96.54; 163.10]
	$C_{max,norm}$	18	30.98	101.75	[79.90; 129.57]
Elderly / young	AUC	36	28.38	134.04	[114.55; 156.85]
	AUC_{norm}	36	27.45	126.70	[108.81; 147.52]
	C_{max}	36	33.74	151.08	[125.51; 181.86]
	$C_{max,norm}$	36	30.98	142.80	[120.37; 169.42]

The ratio 'elderly (men and women) / young (men and women)' was only calculated if the factor gender had no statistically significant effect at a significance level of 5%.
The ratio of 'women (young and elderly)/men (young and elderly)' was calculated only when the factor of age had no statistically significant effect at a significance level of 5%.
Source: PH-36801/Table 14.4/4

薬物動態の結論

フィネレノン錠 10mg を単回投与したときの血漿中フィネレノン曝露量は、非高齢被験者（45 歳以下）に比べて高齢被験者（65 歳以上）で増加し、AUC が 34%増加、C_{max} が 51%上昇した。血漿中フィネレノンの主要な薬物動態パラメータに及ぼす性別の影響を示唆する兆候は認められなかった。

薬力学の結論

フィネレノン錠 10mg の単回経口投与は、非高齢及び高齢の健康男女被験者において、1 分間心拍数、血清電解質、血圧及び RAAS マーカーである血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ、血清アルドステロン）に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.2.2 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験 14509）

参照項目： 2.7.6.12
5.3.3.3.1 PH-36810

試験デザイン

試験 14509 は、単施設、非無作為化、非盲検、非対照、群間層別、観察試験であった。本試験では、腎機能障害を有する男女被験者におけるフィネレノン及びその代謝物の薬物動態を、年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者と比較検討した（ただし、健康女性の場合は妊娠の可能性がない被験者を対象とした）。副次目的は、フィネレノンの安全性、忍容性及び薬力学を検討することであった。フィネレノン錠 10mg 1 錠を用い、絶食下で単回投与した。薬力学の評価のため、心拍数及び血圧、並びにバイオマーカーである血中神経ホルモン〔血漿プラスミノーゲン活性化阻害因子-1（PAI-1）、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ及び血清アルドステロン〕を、規定した時点で測定した。更に、尿中電解質及び尿中クレアチニンを評価した。

薬物動態の評価では、独立した 2 通りの分析方法で血漿中フィネレノン及び代謝物を分析した。まず、血漿中タンパク結合型及び非結合型フィネレノンの合計である血漿中総フィネレノン濃度を定量し、更に非結合型フィネレノン濃度を定量した。

試験対象集団

35 例の被験者を本試験に組入れ、このうち 33 例（男性 22 例、女性 11 例）が治験薬の投与を受けた。

本試験では、試験開始当時に有効であった、腎機能障害患者における医薬品の薬物動態の評価に関する欧州医薬品庁（EMA）ガイダンス（CHMP/EWP/225/02）[7] に基づき被験者を募集した。ただし、腎機能分類に用いられる CL_{CR} の境界が、この EMA ガイダンス（CHMP/EWP/225/02）と米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス[8] でやや異なっていたため、EMA ガイダンス（CHMP/EWP/225/02）に加え、FDA のドラフトガイダンスに従って被験者を分類した場合の解析も実施した。その後、EMA ガイダンスが改訂され、EMA ガイダンス（CHMP/EWP/225/02）が失効したことから、本項には、現在も有効な FDA のドラフトガイダンスに準じた腎機能分類〔現在有効な EMA ガイダンス（EMA/CHMP/725881/2015）[9] にも準拠〕で解析した結果を示した。健康被験者群及び程度別の腎機能障害患者群の各群に 8 例を組入れる計画であったのに対し、以下に示す被験者数が群間で均衡していないのは、上記の理由により被験者募集時と異なる腎機能分類を用いたことによる。

- 健康被験者群（CL_{CR}：90mL/min 以上）：7 例〔女性 1 例、男性 6 例、平均年齢：62.4 歳（範囲：37～79 歳）、平均 BMI：25.7kg/m^2（範囲：23.8～29.5kg/m^2）〕
- 軽度腎機能障害患者群（CL_{CR}：60mL/min 以上 90mL/min 未満）：6 例〔女性 2 例、男性 4 例、平均年齢：64.5 歳（範囲：47～75 歳）、平均 BMI：26.6kg/m^2（範囲：23.8～30.8kg/m^2）〕
- 中等度腎機能障害患者群（CL_{CR}：30mL/min 以上 60mL/min 未満）：11 例〔女性 6 例、男性 5 例、平均年齢：62.1 歳（範囲：35～79 歳）、平均 BMI：26.1kg/m^2（範囲：20.5～32.7kg/m^2）〕
- 重度腎機能障害患者群（CL_{CR}：15mL/min 以上 30mL/min 未満）：9 例〔女性 2 例、男性 7 例、平均年齢：63.1 歳（範囲：54～73 歳）、平均 BMI：26.7kg/m^2（範囲：20.4～33.7kg/m^2）〕

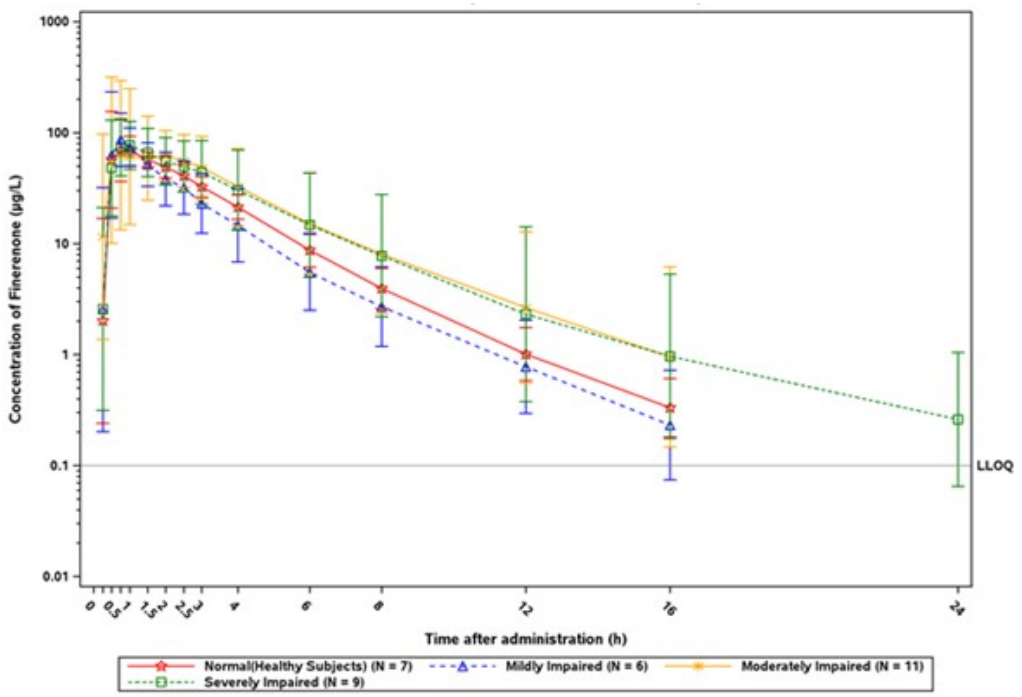
薬物動態

中等度腎機能障害患者 1 例のフィネレノンの曝露量が、他の中等度（AUC 範囲：114～567 μg·h/L）及び重度腎機能障害患者（AUC 範囲：60.0～773 μg·h/L）に比べて顕著に高かった（AUC：1230 μg·h/L）が、既往歴、身体所見、併用薬あるいは臨床検査値にこの原因を説明できる要因はみられなかった。したがって、薬物動態の解析は、PKS のすべての被験者を対象とした場合（33 例）と、外れ値〔75 パーセンタイル＋1.5×四分位範囲（IQR）を超えた〕を示した当該被験者を除いた場合（32 例）の両方を実施した。

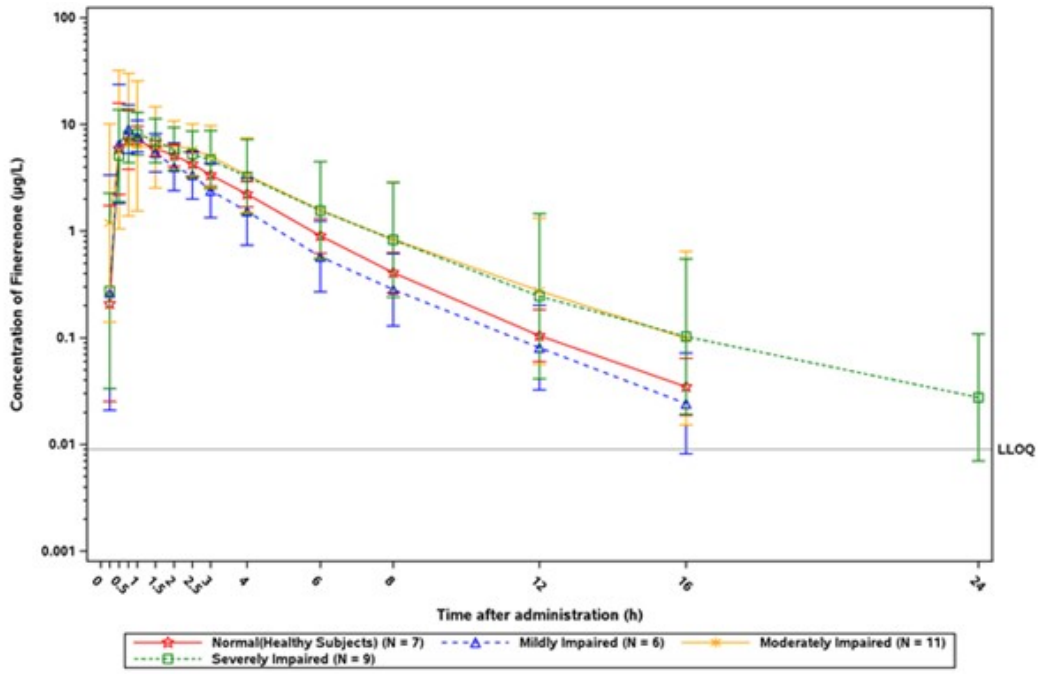
腎機能障害患者及び健康被験者にフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン（血漿中タンパク結合型及び非結合型フィネレノンの合算）及び血漿中非結合型フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-10 に示す。

図 2.7.2.2-10 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン（a）及び血漿中非結合型フィネレノン（b）濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14509

a. Total finerenone



b. Unbound finerenone



LLOQ for total finerenone = 0.1 µg/L
LLOQ (minimum) for unbound finerenone = 0.009 µg/L, calculated from assay LLOQ (0.1 µg/L) and lowest f_u measured (9.03%)
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/20, 14.4/24

腎機能障害患者及び健康被験者にフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に、血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に示す。これらの表では、PKS のすべての被験者を対象とした場合（33 例）に加え、外れ値を示した被験者を除いた場合（32 例）の薬物動態パラメータの要約統計量も示した。

また、PKS のすべての被験者（33 例）を対象とした血漿中総 M-1、総 M-2 及び総 M-3（血漿中タンパク結合型及び非結合型 M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に示す。

表 2.7.2.2-14 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕〔PKS、N＝33（外れ値を示した被験者を除いた場合、N＝32）〕：試験 14509

Parameter	Unit	Normal renal function CL_{CR}: ≥90 mL/min N=7	Mild renal impairment CL_{CR}: 60 to <90 mL/min N=6	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=11	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=10[a]	Severe renal impairment CL_{CR}: 15 to <30 mL/min N=9
AUC	µg·h/L	233/19.2 (191-296)	198/60.6 (88.1-437)	352/74.8 (114-1230)	311/59.6 (114-567)	317/83.3 (60.0-773)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.86/25.3 (1.44-2.66)	1.55/55.5 (0.670-2.89)	2.72/79.9 (0.889-9.81)	2.39/64.4 (0.889-4.71)	2.54/97.5 (0.408-5.87)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	23.3/19.2 (19.1-29.6)	19.8/60.6 (8.81-43.7)	35.2/74.8 (11.4-123)	31.1/59.6 (11.4-56.7)	31.7/83.3 (6.00-77.3)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	232/19.3 (190-295)	197/60.4 (87.5-433)	351/75.0 (113-1230)	309/59.6 (113-565)	315/83.9 (59.0-771)
C_{max}	µg/L	96.2/35.0 (67.4-146)	118/48.8 (59.6-235)	109/50.9 (51.8-256)	99.9/42.5 (51.8-170)	88.4/58.1 (24.7-166)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.770/35.1 (0.512-1.20)	0.921/49.2 (0.453-1.55)	0.840/52.4 (0.355-2.05)	0.769/43.3 (0.355-1.41)	0.710/66.8 (0.168-1.40)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.62/35.0 (6.74-14.6)	11.8/48.8 (5.96-23.5)	10.9/50.9 (5.18-25.6)	9.99/42.5 (5.18-17.0)	8.84/58.1 (2.47-16.6)
t_{max}[b]	h	0.750 (0.500-2.00)	0.500 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	2.25/14.7 (1.89-2.76)	2.23/15.9 (1.93-2.79)	2.75/37.6 (1.32-4.83)	2.60/33.8 (1.32-3.53)	2.78/45.8 (1.28-4.56)
MRT	h	2.92/19.0 (2.29-4.15)	2.58/14.0 (2.24-3.03)	3.74/39.7 (2.29-6.81)	3.52/35.5 (2.29-6.65)	3.87/37.5 (2.48-6.63)
CL/F	L/h	43.0/19.2 (33.8-52.5)	50.4/60.6 (22.9-114)	28.4/74.8 (8.15-87.4)	32.2/59.6 (17.6-87.4)	31.6/83.3 (12.9-167)
V_z/F	L	140/23.1 (94.3-182)	162/46.5 (92.0-322)	113/42.6 (56.8-265)	121/36.9 (80.0-265)	127/44.8 (79.0-308)
$A_{E,ur}$[c]	µg	87.0/27.8 (55.7-128)	50.7/24.0 (23.4-85.1)	66.7/54.8 (6.06-212)	52.1/27.3 (6.06-95.2)	37.5/22.0 (7.94-65.9)
$\%A_{E,ur}$[c]	%	0.870/0.278 (0.557-1.28)	0.507/0.240 (0.234-0.851)	0.667/0.548 (0.0606-2.12)	0.521/0.273 (0.0606-0.952)	0.375/0.220 (0.0794-0.659)
CL_R	L/h	0.357/21.4 (0.289-0.484)	0.231/32.8 (0.133-0.326)	0.140/56.8 (0.0530-0.308)	0.137/59.8 (0.0530-0.308)	0.0931/121 (0.0156-0.190)

a: PK parameters summarized for subjects valid for PK without the outlying subject except for t_{max}
b: Median (range)
c: Arithmetic mean / SD (range)
Source: PH-36810/Table 14.4/25, 14.4/33, 14.4/49, 14.4/53

表 2.7.2.2-15 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕〔PKS、N＝33（外れ値を示した被験者を除いた場合、N＝32）〕：試験 14509

Parameter	Unit	Normal renal function CL_{CR}: ≥90 mL/min N=7	Mild renal impairment CL_{CR}: 60 to <90 mL/min N=6	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=11	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=10[a]	Severe renal impairment CL_{CR}: 15 to <30 mL/min N=9
AUC_u	µg·h/L	24.1/20.4 (17.9-30.3)	20.7/55.5 (9.21-41.2)	36.5/75.2 (11.5-127)	32.2/60.1 (11.5-61.7)	33.7/78.7 (6.81-78.0)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.193/26.0 (0.145-0.280)	0.162/50.4 (0.0700-0.272)	0.282/80.7 (0.0996-1.02)	0.248/65.4 (0.0996-0.512)	0.270/92.4 (0.0463-0.593)
$C_{max,u}$	µg/L	9.99/34.2 (7.35-15.5)	12.3/43.2 (6.23-22.1)	11.3/49.5 (5.19-26.5)	10.3/40.7 (5.19-18.5)	9.40/53.9 (2.81-17.4)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0799/34.1 (0.0559-0.127)	0.0963/44.0 (0.0474-0.148)	0.0869/51.6 (0.0398-0.212)	0.0795/42.3 (0.0398-0.153)	0.0755/62.2 (0.0191-0.147)
CL_u/F	L/h	414/20.4 (330-557)	482/55.5 (242-1090)	274/75.2 (78.7-873)	311/60.1 (162-873)	297/78.7 (128-1470)
f_u	%	10.4/4.75 (9.41-10.9)	10.5/8.29 (9.43-11.9)	10.3/6.19 (9.03-11.2)	10.3/6.53 (9.03-11.2)	10.6/6.25 (9.62-11.4)

a: PK parameters summarized for subjects valid for PK without the outlying subject
Source: PH-36810/Table 14.4/25, 14.4/26, 14.4/33, 14.4/34

表 2.7.2.2-16 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-1、総 M-2 及び総 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝33）：試験 14509

Parameter	Unit	Normal renal function CL_{CR}: ≥90 mL/min N=7	Mild renal impairment CL_{CR}: 60 to <90 mL/min N=6	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=11	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=10[a]	Severe renal impairment CL_{CR}: 15 to <30 mL/min N=9
M-1						
AUC	μg·h/L	1260/35.8 (694-2070)	1110/56.1 (502-2430)	2570/81.3 (952-12700)	2190/53.5 (952-4160)	2050/131 (213-7180)
C_{max}	μg/L	155/23.0 (110-197)	173/16.5 (138-206)	174/17.1 (135-247)	174/18.1 (135-247)	136/47.6 (53.3-219)
t_{max}[b]	h	0.750 (0.500-3.00)	0.875 (0.750-1.50)	2.00 (0.500-16.0)	2.00 (0.500-16.0)	2.50 (0.750-6.00)
$t_{1/2}$	h	10.8/49.9 (5.64-18.0)	10.5/52.9 (5.30-22.9)	18.7/49.4 (6.12-38.0)	17.4/44.6 (6.12-29.7)	20.7/67.1 (5.89-39.9)
$\%A_{E,ur}$[c]	%	0.292/0.137 (0.161-0.544)	0.157/0.0690 (0.0658-0.255)	0.272/0.301 (0.00999-1.11)	0.188/0.119 (0.00999-0.385)	0.167/0.0947 (0.0328-0.317)
CL_R	L/h	0.0212/32.4 (0.0155-0.0376)	0.0128/55.6 (0.00497-0.0207)	0.00647/122 (0.000914-0.0174)	0.00615/129 (0.000914-0.0174)	0.00686/168 (0.000482-0.0300)
M-2						
AUC	μg·h/L	625/15.1 (475-721)	640/51.4 (346-1230)	1060/54.6 (536-3470)	938/35.3 (536-1370)	1130/75.0 (313-2910)
C_{max}	μg/L	47.5/15.6 (36.0-58.8)	57.0/15.2 (44.4-67.4)	48.6/25.3 (30.9-65.8)	49.8/25.4 (30.9-65.8)	47.7/22.0 (27.3-55.9)
t_{max}[b]	h	4.00 (3.00-8.00)	2.76 (1.50-4.00)	8.00 (2.00-24.0)	8.00 (2.00-24.0)	8.00 (2.00-24.0)
$t_{1/2}$	h	6.32/17.9 (4.91-7.73)	6.96/55.1 (3.91-14.8)	12.4/54.5 (5.76-35.2)	11.2/41.1 (5.76-17.7)	14.2/74.2 (4.34-32.3)
$\%A_{E,ur}$[c]	%	11.3/2.42 (7.67-15.5)	6.98/1.74 (5.11-9.51)	6.21/2.41 (2.48-10.1)	6.04/2.47 (2.48-10.1)	3.71/1.86 (0.933-6.32)
CL_R	L/h	1.84/18.7 (1.36-2.33)	1.10/50.5 (0.551-1.82)	0.579/62.1 (0.252-1.33)	0.617/60.4 (0.252-1.33)	0.303/25.0 (0.193-0.386)
M-3						
AUC	μg·h/L	294/26.0 (181-391)	473/15.4 (350-531)	804/69.0 (284-2280)	792/73.3 (284-2280)	1730/27.3 (1170-2410)
C_{max}	μg/L	18.9/41.2 (8.62-27.0)	35.0/31.1 (22.1-55.2)	29.8/73.1 (10.4-77.5)	33.2/63.6 (11.6-77.5)	47.8/52.9 (23.2-99.3)
t_{max}[b]	h	6.00 (6.00-8.00)	6.00 (4.00-12.0)	12.0 (4.00-36.1)	12.0 (4.00-36.1)	16.0 (6.00-36.0)
$t_{1/2}$	h	5.86/16.0 (4.56-7.69)	5.75/29.4 (3.98-8.93)	11.1/67.2 (4.81-37.8)	9.80/50.8 (4.81-22.3)	16.3/57.2 (7.96-37.7)
$\%A_{E,ur}$[c]	%	43.6/4.34 (36.2-47.9)	42.8/6.05 (33.3-49.8)	39.1/8.84 (21.2-50.3)	40.9/6.90 (27.5-50.3)	37.7/9.74 (23.3-48.9)
CL_R	L/h	15.9/18.4 (12.4-21.5)	9.64/26.9 (6.76-14.8)	5.26/72.6 (1.96-18.0)	5.50/74.8 (1.96-18.0)	2.40/36.3 (1.35-4.48)

a: PK parameters summarized for subjects valid for PK without the outlying subject except for t_{max}
b: Median (range)
c: Arithmetic Mean/SD (range)
Source: PH-36810/Table 14.4/27, 14.4/29, 14.4/31, 14.4/35, 14.4/37, 14.4/39, 14.4/50～52, 14.4/54～56

腎機能障害の程度が薬物動態に及ぼす影響を、血漿中総フィネレノン及び非結合型フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max}、$C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて、腎機能を要因とする探索的 ANOVA により検討した。

腎機能障害患者及び健康被験者にフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン並びに血漿中非結合型フィネレノンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を、ANOVA により算出した。PKS のすべての被験者を対象（33 例）とした解析結果を表 2.7.2.2-17 に、外れ値を示した被験者を除いた場合（32 例）の解析結果を表 2.7.2.2-18 に示す。

表 2.7.2.2-17 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン並びに血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS、N＝33）：試験 14509

Ratio	Parameter	N/N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)
Total finerenone					
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	6/7	65.84	85.29	[48.36; 150.40]
	AUC_{norm}	6/7	71.58	83.43	[45.42; 153.23]
	C_{max}	6/7	49.63	122.34	[78.51; 190.64]
	$C_{max,norm}$	6/7	52.90	119.67	[74.83; 191.40]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	11/7	65.84	151.44	[92.50; 247.94]
	AUC_{norm}	11/7	71.58	146.20	[86.20; 247.98]
	C_{max}	11/7	49.63	113.06	[76.89; 166.23]
	$C_{max,norm}$	11/7	52.90	109.15	[72.57; 164.15]
Severe renal impairment / normal renal function	AUC	9/7	65.84	136.20	[81.47; 227.69]
	AUC_{norm}	9/7	71.58	136.64	[78.78; 237.00]
	C_{max}	9/7	49.63	91.90	[61.50; 137.35]
	$C_{max,norm}$	9/7	52.90	92.20	[60.26; 141.07]
Unbound finerenone					
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	6/7	63.88	85.89	[49.40; 149.31]
	$AUC_{u,norm}$	6/7	69.68	84.01	[46.35; 152.27]
	$C_{max,u}$	6/7	46.83	123.20	[80.88; 187.68]
	$C_{max,u,norm}$	6/7	50.22	120.51	[76.98; 188.68]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	11/7	63.88	151.00	[93.38; 244.17]
	$AUC_{u,norm}$	11/7	69.68	145.78	[86.94; 244.43]
	$C_{max,u}$	11/7	46.83	112.73	[78.20; 162.52]
	$C_{max,u,norm}$	11/7	50.22	108.83	[73.72; 160.67]
Severe renal impairment / normal renal function	AUC_u	9/7	63.88	139.56	[84.57; 230.31]
	$AUC_{u,norm}$	9/7	69.68	140.01	[81.70; 239.94]
	$C_{max,u}$	9/7	46.83	94.17	[64.32; 137.88]
	$C_{max,u,norm}$	9/7	50.22	94.47	[62.94; 141.79]

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/106, 14.4/108, 14.4/109, 14.4/111, 14.4/186～189

表 2.7.2.2-18 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン並びに血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI(ANOVA)［PKS、N＝32〔外れ値を示した被験者（中等度腎機能障害患者 1 例）を除いた場合〕］：試験 14509

Ratio	Parameter	N/N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)
Total finerenone					
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	6/7	60.50	85.29	[50.27; 144.68]
	AUC_{norm}	6/7	66.24	83.43	[47.14; 147.65]
	C_{max}	6/7	46.95	122.34	[80.19; 186.65]
	$C_{max,norm}$	6/7	50.14	119.67	[76.44; 187.36]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	10/7	60.50	133.68	[83.71; 213.50]
	AUC_{norm}	10/7	66.24	128.60	[77.56; 213.23]
	C_{max}	10/7	46.95	103.77	[71.38; 150.87]
	$C_{max,norm}$	10/7	50.14	99.83	[67.12; 148.49]
Severe renal impairement / normal renal function	AUC	9/7	60.50	136.20	[84.39; 219.84]
	AUC_{norm}	9/7	66.24	136.64	[81.47; 229.16]
	C_{max}	9/7	46.95	91.90	[62.69; 134.74]
	$C_{max,norm}$	9/7	50.14	92.20	[61.43; 138.37]
Unbound finerenone					
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	6/7	58.38	85.89	[51.44; 143.38]
	$AUC_{u,norm}$	6/7	64.21	84.01	[48.18; 146.50]
	$C_{max,u}$	6/7	43.93	123.20	[82.79; 183.34]
	$C_{max,u,norm}$	6/7	47.26	120.51	[78.79; 184.32]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	10/7	58.38	133.29	[84.65; 209.87]
	$AUC_{u,norm}$	10/7	64.21	128.22	[78.35; 209.84]
	$C_{max,u}$	10/7	43.93	103.47	[72.76; 147.14]
	$C_{max,u,norm}$	10/7	47.26	99.54	[68.31; 145.03]
Severe renal impairement / normal renal function	AUC_u	9/7	58.38	139.56	[87.73; 222.02]
	$AUC_{u,norm}$	9/7	64.21	140.01	[84.61; 231.69]
	$C_{max,u}$	9/7	43.93	94.17	[65.69; 134.99]
	$C_{max,u,norm}$	9/7	47.26	94.47	[64.29; 138.83]

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/130, 14.4/132, 14.4/133, 14.4/135, 14.4/202～205

腎機能障害は、血漿中フィネレノン及びその代謝物の f_u に影響を及ぼさなかった。

PKS のすべての被験者を対象（33 例）とした解析結果から、軽度腎機能障害は、血漿中総フィネレノン及び非結合型フィネレノンの曝露量に一貫した影響を及ぼさないことが示された。フィネレノンの AUC_u 及び非結合型薬物の C_{max}（$C_{max,u}$）の幾何平均値の比（中等度腎機能障害／健康被験者）の点推定値（LSMean）はそれぞれ 151%及び 113%であり、中等度腎機能障害患者群では、健康被験者群に比べて血漿中非結合型フィネレノンの曝露量が増加したことが示唆された。ただし、AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何平均値の比（中等度腎機能障害／健康被験者）の両側 90%CI は 100%を含んでいた。フィネレノンの AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何平均値の比（重度腎機能障害／健康被験者）の点推定値（LSMean）はそれぞれ 140%及び 94.2%であり、いずれの両側 90%CI も 100%を含んでいた。この結果は、腎機能障害の程度がより高い被験者（中等度腎機能障害患者群よりも重度腎機能障害患者群）で血漿中非結合型フィネレノンの曝露量の増加の程度が小さくなったことを示していた。血漿中総フィネレノンでも同様の結果であった。

外れ値を示した被験者を除外した 32 例を対象として同様の ANOVA を実施した結果、フィネレノンの曝露量は、中等度腎機能障害患者群と重度腎機能障害患者群で同程度であった。外れ値を示した被験者を除外した場合の非結合型フィネレノンの AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何平均値の比の点推

定値（LSMean）は、健康被験者群に比べて中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 133%及び 103%であり、健康被験者群に比べて重度腎機能障害患者群でそれぞれ 136%及び 92%であった。このことから、フィネレノンの平均曝露量が重度腎機能障害患者群よりも中等度腎機能障害患者群で見かけ上高くなった原因は主に外れ値にあり、フィネレノンの曝露量に対して中等度腎機能障害が重度腎機能障害よりも大きな影響を及ぼす兆候は認められなかった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値（LSMean）は、それぞれ 134%及び 104%（中等度腎機能障害／健康被験者）、それぞれ 136%及び 92%（重度腎機能障害／健康被験者）と同程度であった。

以上の結論として、全身曝露量の異常値を示した 1 例を腎機能とは無関係の外れ値として除外すると、本試験において、フィネレノンの AUC_u は中等度又は重度腎機能障害群で 33%～40%増加したが、$C_{max,u}$ に対する明らかな影響はみられないことが示された。中等度又は重度の腎機能障害患者でフィネレノンの曝露量が増加したことについては、腎障害が腎排泄以外の消失経路に影響を及ぼした可能性は排除できない。

以下に、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の曝露量に腎機能障害が及ぼす影響について示した。なお、腎機能障害はすべての代謝物の f_u に影響を及ぼさなかったことから、非結合型の各代謝物の曝露量における結論は、以下の結論と同様であった。

血漿中総 M-1 の曝露量は、健康被験者群と軽度腎機能障害患者群で同程度であった。総 M-1 の AUC は、中等度腎機能障害患者群で 74%増加し（外れ値を示した被験者を除いた場合）、重度の腎機能障害患者群で 63%増加した。

血漿中総 M-2 の曝露量は、健康被験者群と軽度腎機能障害患者群で同程度であった。総 M-2 の AUC は、中等度腎機能障害患者群で 50%増加し（外れ値を示した被験者を除いた場合）、重度腎機能障害患者群で 81%増加した。

血漿中総 M-3 の曝露量は、腎機能の低下に伴って増加した。総 M-3 の AUC は、健康被験者群に比べて、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者群でそれぞれ 61%、173%及び 487%増加し、外れ値の影響はなかった。

未変化体及びすべての代謝物の f_u について、血清アルブミン濃度との間に明確な相関は認められなかった。

薬物動態の結論

軽度の腎機能障害は、フィネレノンの曝露量に一貫性のある影響を及ぼさなかった。中等度腎機能障害患者群（CL_{CR}：30mL/min 以上 60mL／min 未満、外れ値を示した被験者を除いた場合）、及び重度腎機能障害患者群（CL_{CR}：15mL/min 以上 30mL／min 未満）でフィネレノンの AUC_u（幾何平均値）はそれぞれ 33%及び 40%増加し、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 34%及び 36%増加したが、中程度～高度の被験者間変動が認められた。腎機能障害は、フィネレノンの C_{max} に一貫性のある影響を及ぼさなかった。

血漿中総 M-1 及び総 M-2 の曝露量は、健康被験者群と軽度腎機能障害患者群で同程度であった。総 M-1 及び総 M-2 の AUC は、健康被験者群に比べて、中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 74%及び 50%増加し（外れ値を示した被験者を除いた場合）、重度腎機能障害患者群でそれぞれ 63%及び 81%増加した。総 M-3 の AUC は、腎機能の低下に伴い、健康被験者群に比べて、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者群でそれぞれ約 61%、173%及び 487%増加し、外れ値の影響はみられなかった。腎機能障害はすべての代謝物の f_u に影響を及ぼさなかったことから、上記の結論は非結合型の各代謝物の AUC_u における結論と同様であった。

薬力学

軽度から重度の腎機能障害患者にフィネレノン錠 10mg を単回投与したとき、年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者と比較して、心拍数及び血圧に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

RAAS ホルモン及び PAI-1 の単回投与関連効果をベースラインと比較して評価した。

フィネレノンの単回投与が RASS ホルモン及び血漿 PAI-1 のベースライン値からの変化量に及ぼす影響を評価した。血漿レニン活性及び血漿 PAI-1 の第 1 日（投与日）におけるベースライン値からの変化量には、腎機能障害患者群と健康被験者群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。他の RAAS パラメータである血清アルドステロン及び血漿アンジオテンシンⅡは、ほとんどが検出下限未満であった。

フィネレノンを投与したとき、尿中電解質パラメータであるナトリウム、カリウム及びマグネシウムの排泄量及び濃度は、健康被験者と比較して、いずれの腎機能障害患者群においても臨床的に意味のある差はみられなかった。

薬力学の結論

フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したとき、腎機能で層別化したいずれにおいても、RAAS ホルモン及び血漿 PAI-1 に明らかな影響はみられなかった。腎機能で層別化した 4 群間で、尿中電解質パラメータ及びバイタルサインに臨床的に意味のある差異はみられなかった。

2.7.2.2.2.3　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験 14510）

参照項目：2.7.6.14
5.3.3.3.3 PH-38432

試験デザイン

試験 14510 は、単施設、非無作為化、非対照、群間層別、観察試験であった。軽度（CP-A）又は中等度（CP-B）の肝機能障害を有する男女被験者にフィネレノンを単回経口投与したときのフィネレノン及びその代謝物の薬物動態を、年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者と比較検討した。副次目的は、フィネレノンの安全性と忍容性を検討することであった。フィネレノンは、フィネレノン錠 5mg 1 錠を用い、絶食下で単回投与した。

薬物動態の評価では、独立した 2 通りの分析方法で血漿中フィネレノン及び代謝物を分析した。まず、血漿中タンパク結合型及び非結合型フィネレノンの合計である血漿中総フィネレノン濃度を定量し、更に非結合型フィネレノン濃度を定量した。

試験対象集団

スクリーニングされた 32 例の被験者のうち、男性 20 例及び女性 7 例の計 27 例（各群 9 例）が治験薬を投与された。

被験者を肝機能障害の程度により以下の 3 群に分けた。

- CP-A 患者群：9 例〔男性 6 例、女性 3 例、平均年齢：63.4 歳（範囲：50～75 歳）、平均 BMI：27.4kg/m^2（範囲：22.0～32.1kg/m^2）〕。

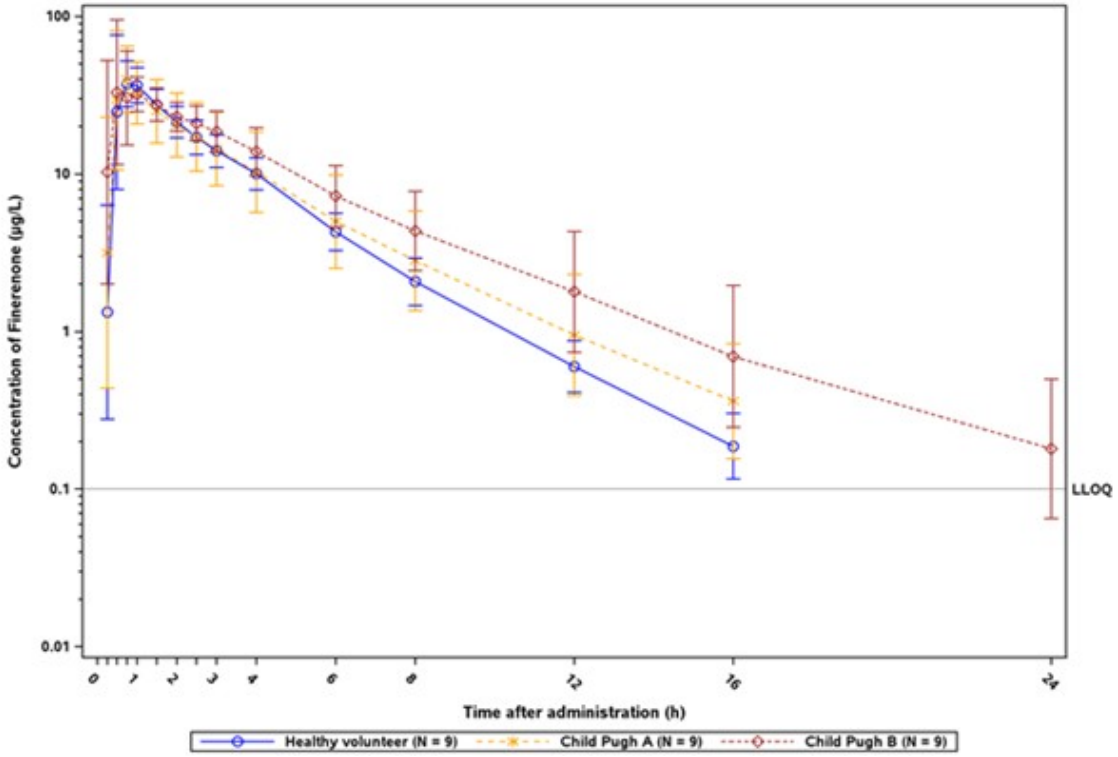
- CP-B 患者群：9 例〔男性 7 例、女性 2 例、平均年齢：59.1 歳（範囲：49～73 歳）、平均 BMI：26.9kg/m^2（範囲：19.2～33.6kg/m^2）〕。
- 健康被験者群：9 例〔男性 7 例、女性 2 例、平均年齢：61.9 歳（範囲：49～74 歳）、平均 BMI：27.3kg/m^2（範囲：24.1～29.4kg/m^2）〕。

薬物動態

フィネレノンの投与を受けたすべての被験者を PKS とした。

肝機能障害患者及び健康被験者にフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示す。

図 2.7.2.2-11　フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（片対数目盛り）（PKS）：試験 14510



LLOQ = 0.1µg/L
Source: PH-41449/Figure 14.4/28

評価した主な薬物動態パラメータ〔血漿中フィネレノンの f_u、総フィネレノンの曝露量パラメータ（AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$）及び非結合型フィネレノンの曝露量パラメータ（AUC_u 及び $C_{max,u}$）〕を表 2.7.2.2-19 に、尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（$\%A_{E,ur}$ 及び CL_R）を表 2.7.2.2-22 に示す。また、ANOVA モデルにより求めた、肝機能障害患者及び健康被験者にフィネレノンを単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン並びに血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-20 に示す。

表 2.7.2.2-19 フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14510

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	μg·h/L	118/52.5 (52.8-253)	150/31.1 (88.4-214)	108/18.3 (90.5-146)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.98/44.7 (0.927-3.14)	2.45/43.4 (1.39-4.50)	1.84/18.7 (1.36-2.43)
AUC_u	μg·h/L	13.0/53.4 (5.33-29.1)	19.3/25.0 (12.6-25.9)	12.4/24.1 (8.56-18.4)
C_{max}	μg/L	45.9/47.0 (19.5-102)	47.2/33.6 (27.9-72.4)	47.6/26.3 (34.5-73.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.773/39.2 (0.343-1.27)	0.772/27.0 (0.497-1.13)	0.807/25.3 (0.588-1.28)
$C_{max,u}$	μg/L	5.09/50.7 (1.97-11.8)	6.07/38.7 (3.74-10.6)	5.46/28.5 (3.64-8.14)
$t_{1/2}$	h	2.71/15.5 (2.21-3.52)	3.18/34.1 (1.95-5.56)	2.29/8.69 (1.97-2.69)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.50-1.00)	0.500 (0.25-2.50)	0.750 (0.50-1.00)
V_z/F	L	166/53.0 (77.8-349)	153/30.1 (103-290)	152/20.9 (112-191)
f_u	%	11.1/6.60 (9.90-12.2)	12.9/15.9 (9.93-17.7)	11.5/9.86 (9.12-12.6)

a: Median (range)
Source: PH-38432/Table 14.4/10, 14.4/16, 14.4/20, 14.4/29

表 2.7.2.2-20 血漿中総フィネレノン及び血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者、CP-B 患者／健康被験者）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI(ANOVA)（PKS、N＝27）：試験 14510

Ratio	Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)
CP-A/healthy	AUC	36.16	108.38	[81.69; 143.79]
	AUC_{norm}	37.21	107.65	[80.52; 143.94]
	C_{max}	36.40	96.43	[72.56; 128.16]
	$C_{max,norm}$	31.00	95.79	[75.02; 122.29]
	AUC_u	36.14	104.72	[78.94; 138.92]
	$C_{max,u}$	40.08	93.18	[68.25; 127.20]
	f_u	11.43	96.62	[88.14; 105.92]
CP-B/healthy	AUC	36.16	138.27	[104.22; 183.44]
	AUC_{norm}	37.21	133.54	[99.88; 178.55]
	C_{max}	36.40	99.10	[74.57; 131.72]
	$C_{max,norm}$	31.00	95.72	[74.97; 122.21]
	AUC_u	36.14	155.17	[116.97; 205.84]
	$C_{max,u}$	40.08	111.22	[81.47; 151.83]
	f_u	11.43	112.22	[102.37; 123.02]

CP = Child-Pugh
Source: PH-38432/Table 14.4/30～33, 14.4/46～48

フィネレノン錠 5mg を絶食下で単回投与したとき、フィネレノンの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.500～0.750 時間であった。肝機能障害は t_{max} に影響を及ぼさなかった。

血漿中総フィネレノンの曝露量について、AUC（幾何平均値）は、健康被験者群に比べて CP-A 患者群で 8%増加し、CP-B 患者群で 38%増加した。血漿中非結合型フィネレノンの曝露量について、CP-A 患者群と健康被験者群との AUC_u の差は 5%と数値的に小さかった。CP-B 患者群では、健康被験者群に比べて、f_u が 12%増加し、これに伴い AUC_u にはやや顕著な増加（55%増加）がみられた。この変化は、CP-B 患者群（3.07g/dL）及び健康被験者群（3.96g/dL）のフィネレノ

ンの主な結合タンパクであるアルブミンの血清濃度の低下による可能性がある。フィネレノンの C_{max} 及び $C_{max,u}$（幾何平均値）は、肝機能で層別化した3群間で同程度であった。

肝機能障害患者群、特に CP-B 患者群では $t_{1/2}$ が延長する傾向がみられた。非静脈内投与後の終末相における見かけの分布容積（V_z/F）には、肝機能障害の影響はみられなかった。

フィネレノン未変化体の CL_R（幾何平均値）は、健康被験者群（0.310L/h）と CP-A 患者群（0.351L/h）で同程度であったが、CP-B 患者群（0.193L/h）でやや小さかった（表 2.7.2.2-22）。これは1例の CP-B 患者〔他の被験者に比べ0～24時間及び24～48時間の尿量が少なく、$\%A_{E,ur}$ が低かった（0.008%）〕における異常値が影響した可能性が考えられる。

血漿中（総濃度のみ）M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に、尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示す。

表 2.7.2.2-21 フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの総血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14510

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
M-1				
AUC	μg·h/L	697/45.1 (443-1400)	724/46.0 (379-1620)	653/32.5 (433-1080)
C_{max}	μg/L	67.4/42.2 (34.9-125)	55.6/46.0 (31.2-103)	82.1/20.7 (63.6-118)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.50-2.50)	1.00 (0.25-4.00)	0.80 (0.50-2.50)
$t_{1/2}$	h	11.2/45.7 (5.42-26.7)	11.4/43.7 (7.37-30.8)	9.35/40.6 (5.78-20.9)
M-2				
AUC	μg·h/L	458/30.5 (281-775)	549/27.7 (355-858)	310/18.7 (221-418)
C_{max}	μg/L	26.6/28.7 (17.9-40.7)	25.1/32.9 (14.2-43.1)	22.0/18.0 (17.3-27.7)
t_{max}[a]	h	4.00 (0.75-12.0)	4.00 (3.00-12.0)	3.00 (0.75-4.00)
$t_{1/2}$	h	8.26/35.0 (4.76-13.4)	10.2/26.4 (6.89-15.4)	6.32/19.5 (4.63-8.06)
M-3				
AUC	μg·h/L	146/43.2 (87.3-248)	172/74.7 (49.2-474)	137/23.3[b] (94.2-186)
C_{max}	μg/L	7.10/71.2 (3.02-17.2)	7.06/88.9 (2.19-25.3)	7.85/37.1 (4.15-11.9)
t_{max}[a]	h	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-16.0)	6.00 (4.00-12.0)
$t_{1/2}$	h	8.70/34.1 (4.86-14.4)	10.7/35.1 (7.40-23.2)	6.57/27.6[b] (4.40-10.0)

a: Median (range)
b: N=8
Source: PH-38432/Table 14.4/17～19, 14.4/21～23

ANOVA の結果、M-1 の C_{max} は肝機能障害患者群で低く、健康被験者群に比べて CP-A 患者群で18%低下し、CP-B 患者群で 32%低下した。血漿中 M-1 の曝露量は、CP-A 患者群及び CP-B 患者群と健康被験者群で同程度であった。M-1 とは対照的に、M-2 の曝露量は肝機能障害の程度に応じて増加した。M-2 の AUC（幾何平均値）は、健康被験者群に比べて CP-A 患者群で 48%増加し、CP-B 患者群で 77%増加した。一方、M-2 の C_{max} には、肝機能障害の影響はみられなかった。M-3 については、健康被験者群に比べて肝機能障害患者群で AUC が増加し、C_{max} が低下する傾向がみられた。

3 種類の代謝物の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、健康被験者群に比べて肝機能障害者群で延長する傾向を示した。この $t_{1/2}$ の延長傾向は、M-2 及び M-3 では CL_R の低下傾向を伴っており、健康被験者群に比べて CP-A 患者群及び CP-B 患者群で、M-2 の CL_R（幾何平均値）はそれぞれ約 26%及び

40%低下し、M-3 の CLR（幾何平均値）はそれぞれ約 13%及び 29%低下したが、M-1 では CL_R が低下する傾向はみられなかった（表 2.7.2.2-22）。

表 2.7.2.2-22 フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの尿中フィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕〔PKS、N＝26（外れ値を示した被験者を除いた場合）〕：試験 14510

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=8	Healthy subjects N=9
Finerenone				
$\%A_{E,ur}$	%	0.989/54.6 (0.262 - 1.73)	1.18/54.9 (0.304 - 2.09)	0.718/36.0 (0.321 - 1.10)
CL_R	L/h	0.351/46.0 (0.179 - 0.601)	0.314/72.1 (0.111 - 0.538)	0.310/33.5 (0.177 - 0.445)
M-1				
$\%A_{E,ur}$	%	0.392/26.3[a] (0.256 – 0.528)	0.333/45.2[b] (0.163 – 0.482)	0.294/28.2[a] (0.152 – 0.380)
CL_R	L/h	0.0265/51.3[a] (0.0129 – 0.0573)	0.0210/88.8[b] (0.00812 – 0.0592)	0.0214/51.3[a] (0.0118 – 0.0402)
M-2				
$\%A_{E,ur}$	%	13.5/30.5 (7.08 - 19.5)	13.1/43.9 (5.53 - 20.4)	12.3/25.3 (7.29 - 16.3)
CL_R	L/h	1.47/23.3 (1.09 - 2.13)	1.21/55.7 (0.532 - 2.34)	2.00/16.2 (1.54 - 2.48)
M-3				
$\%A_{E,ur}$	%	32.9/27.2 (19.7 - 46.9)	28.0/21.8 (19.7 - 39.2)	33.9/17.8 (25.9 - 44.0)
CL_R	L/h	11.8/21.3 (8.59 - 17.0)	9.63/66.7 (3.49 - 28.7)	13.5/17.4 (9.63 - 16.3)

a: N=7
b: N=6
One subject was excluded due to possibly incomplete urine collection within the first 48h.
Source: PH-38432/Table 14.4/78～81, 14.4/103～106

薬物動態の結論

中等度肝機能障害（CP-B）患者にフィネレノン錠 5mg を単回投与したとき、フィネレノンの CL/F が低下し、健康被験者群と比べ総フィネレノンの AUC が 38%増加、非結合型フィネレノンの AUC_u が 55%増加した。一方、フィネレノンの C_{max} 及び $C_{max,u}$ は、中等度肝機能障害の影響を受けなかった。軽度肝機能障害（CP-A）は、フィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときのフィネレノンの AUC 及び AUC_u 並びに C_{max} 及び $C_{max,u}$ に影響を及ぼさなかった。

薬力学の結論

肝機能障害患者にフィネレノン錠 5mg を単回投与したとき、フィネレノンの AUC の増加がみられたものの、薬力学効果に関連する心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び臨床検査のパラメータの変化を伴わなかった。

2.7.2.2.2.4 日本人及び中国人を対象とした試験

2.7.2.2.2.4.1 日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験（試験15171）

参照項目：2.7.6.10
5.3.3.1.4 PH-36979

試験デザイン

試験 15171 は、単施設、無作為化、プラセボ対照、単盲検、群間比較、単回及び反復投与による用量漸増デザインにより実施した。本試験では、日本人健康成人男性を対象としてフィネレノンを単回及び反復投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討した。薬力学の評価項目は、血中神経ホルモン（血清アルドステロン、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ、血漿ノルアドレナリン）とした。フィネレノン投与には、フィネレノン錠 10mg を用い、投与ステップは、10mg 1 錠を 1 日 2 回（ステップ 1）、20mg（10mg 2 錠）を 1 日 2 回（ステップ 2）、及び 40mg（10mg 4 錠）を 1 日 1 回（ステップ 3）の 3 ステップで構成した。ただし、第 1 日及び第 10 日の治験薬投与は、ステップ 1 及びステップ 2 でも 1 日 1 回（朝投与のみ）とした。10 日間の反復投与期間をとおして、朝投与では前夜から 10 時間以上の絶食後に投与し、1 日 2 回投与の夜投与では夕食 2 時間後に投与した。

試験対象集団

36 例が無作為割付けにより治験薬の投与を受けた（各投与ステップにつきフィネレノン群 9 例及びプラセボ群 3 例）。被験者の平均年齢は 26.3 歳（範囲：20～39 歳）、平均 BMI は 22.5kg/m^2（範囲：17.9～26.2kg/m^2）であった。

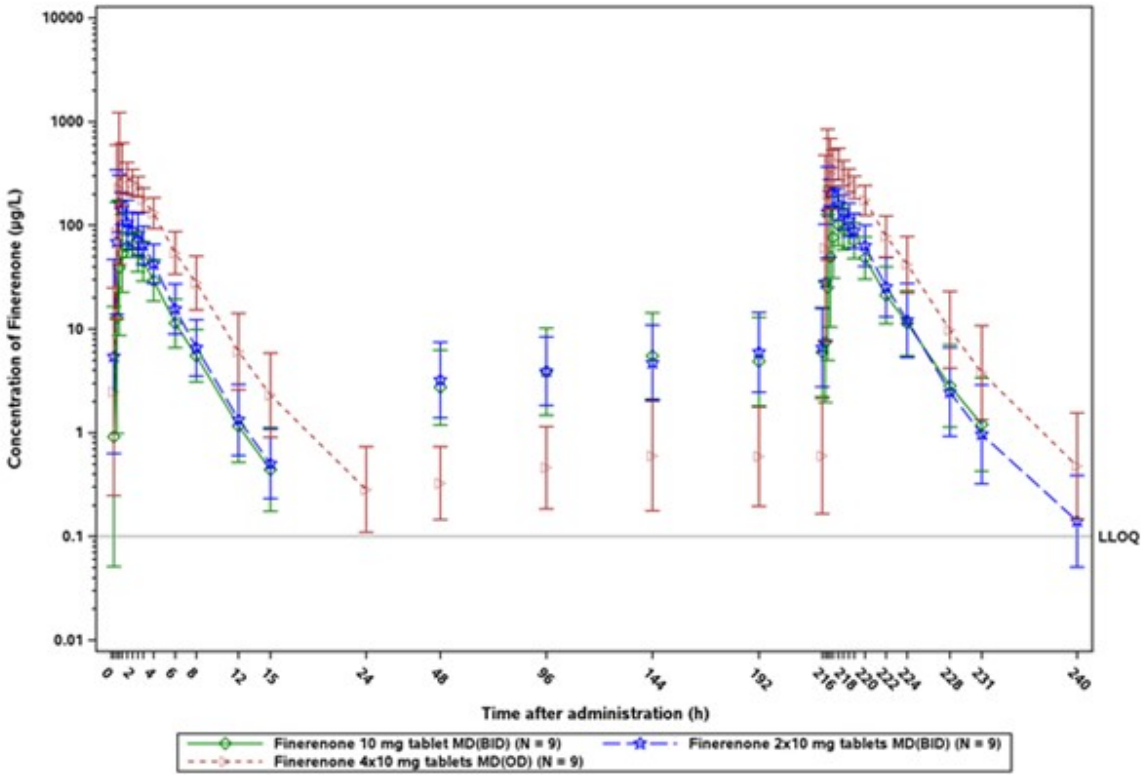
プラセボ群の 1 例が有害事象（筋肉痛）により試験を中止した。

薬物動態

フィネレノンの投与を受けたすべての被験者を PKS とした。

血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-12 に示す。

図 2.7.2.2-12 フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノンを単回（第 1 日）及び反復経口投与（第 10 日）したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15171



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/40

フィネレノンの単回投与後（第 1 日）及び反復投与後（第 10 日）の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-23 及び表 2.7.2.2-24 に示す。

フィネレノンの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.75～1.00 時間であり、$t_{1/2}$は約 2～3 時間であった。単回投与後（第 1 日）の血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は用量比例的に増加した。血漿中フィネレノン濃度のトラフ値の変化から、投与期間中に定常状態に達していることが示された。反復投与後（第 10 日）の血漿中フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$は用量比例的に増加した。R_{LIN}（反復投与後 $AUC_{\tau,md}$／単回投与後 AUC）（幾何平均値）から、フィネレノン錠 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）反復投与後の $AUC_{\tau,md}$は、単回投与後の AUC に比べてそれぞれ 51%、47%及び 33%増加したことが示された。R_AC_{max}（幾何平均値）は、40mg（1 日 1 回）投与では 107%、10mg（1 日 2 回）及び 20mg（1 日 2 回）投与ではそれぞれ 118%及び 128%であった。

表 2.7.2.2-23 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg、20mg（10mg 2 錠）及び 40mg（10mg 4 錠）を単回経口投与したとき（初回投与後）の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 1 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15171

Parameter	Unit	Finerenone tablet		
		10 mg N=9	20 mg N=9	40 mg N=9
AUC	μg·h/L	279/35.0 (141-421)	445/36.8 (255-672)	1220/34.5 (851-1970)
AUC/D	h/L·10^{-3}	27.9/35.0 (14.1-42.1)	22.3/36.8 (12.7-33.6)	30.6/34.5 (21.3-49.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.91/34.3 (1.11-3.24)	1.50/32.5 (0.936-2.51)	1.83/44.6 (1.06-3.18)
AUC_{τ}[a]	μg·h/L	275/34.0 (140-404)	440/36.5 (253-660)	1220/34.4 (851-1960)
C_{max}	μg/L	123/39.3 (69.3-220)	213/30.8 (148-382)	483/49.8 (298-1150)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	12.3/39.3 (6.93-22.0)	10.7/30.8 (7.41-19.1)	12.1/49.8 (7.45-28.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.843/43.2 (0.477-1.61)	0.718/28.0 (0.541-1.15)	0.723/57.4 (0.410-1.86)
t_{max}[b]	h	1.00 (0.5-2.5)	0.75 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$	h	2.06/23.6 (1.67-2.97)	1.97/21.8 (1.47- 2.94)	2.64/20.3 (1.58-3.12)
CL/F	L/h	35.8/35.0 (23.8-71.0)	44.9/36.8 (29.8-78.4)	32.7/34.5 (20.3-47.0)

a: 12h for 10 mg BID and 20 mg BID, 24h for 40 mg OD
b: Median (range)
Source: PH-36979/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.2.2-24 フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg（1 日 2 回）、20mg（10mg 2 錠、1 日 2 回）及び 40mg（10mg 4 錠、1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15171

Parameter	Unit	Finerenone tablet		
		10 mg BID N=9	20 mg BID N=9	40 mg OD N=9
$AUC_{\tau,md}$[a]	μg·h/L	421/50.2 (189-631)	653/35.3 (371-1040)	1630/32.1 (1230-2970)
$AUC_{\tau,md}/D$[a]	h/L·10^{-3}	42.1/50.2 (18.9-63.1)	32.6/35.3 (18.6-51.8)	40.7/32.1 (30.8-74.3)
$AUC_{\tau,md,norm}$[a]	kg·h/L	2.89/48.7 (1.49-4.54)	2.20/34.8 (1.36-4.18)	2.44/41.7 (1.53-4.81)
$C_{max,md}$	μg/L	145/47.4 (69.7-258)	274/19.5 (191-332)	519/36.9 (342-1020)
$C_{max,md}/D$	1/L·10^{-3}	14.5/47.4 (6.97-25.8)	13.7 19.5 (9.53-16.6)	13.0/36.9 (8.56-25.6)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.992/49.4 (0.549-1.83)	0.920/17.5 (0.638-1.15)	0.776/43.3 (0.486-1.66)
$t_{max,md}$[b]	h	1.00 (0.5-2.5)	0.75 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-2.0)
$t_{1/2,md}$	h	2.47/26.3 (1.85-3.40)	2.52/31.6 (1.66-3.26)	2.82/12.0 (2.35-3.49)
CL_{md}/F	L/h	23.7/50.2 (15.9-52.9)	30.6/35.3 (19.3-53.9)	24.6/32.1 (13.5-32.4)
R_AAUC	%	153/22.5 (104-202)	148/24.8 (105-249)	133/13.7 (105-156)
R_{LIN}	%	151/22.3 (104-200)	147/24.7 (104-247)	133/13.7 (105-156)
R_ACmax	%	118/37.3 (74.4-198)	128/32.8 (74.4-177)	107/43.2 (47.5-208)
$CL_{R,md}$	L/h	n.d.	n.d.	0.363/50.6 (0.127-0.586)
$A_{E,ur,md}$[c]	%	n.d.	n.d.	1.59±0.548

a: 12h for 10 mg BID and 20 mg BID, 24h for 40 mg OD
b: Median (range)
c: $A_{E,ur}$ (%): arithmetic mean ± arithmetic SD
Source: PH-36979/Table 14.4/2, 14.4/3

フィネレノン 40mg を単回投与（第 1 日）したときの M-1、M-2 及び M-3 の血漿中濃度の t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.00、3.00 及び 6.00 時間であった。M-1、M-2 及び M-3 の血漿中濃度のトラフ値から、投与期間中に定常状態に達していたことが示された。以下同順に、フィネレノン 40mg（1 日 1 回）を単回及び反復投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 について、単回投与

後の AUC（幾何平均値）はそれぞれ 4840、3660 及び 1050μg·h/L、反復投与後の $AUC_{\tau,md}$ はそれぞれ 5960、3990 及び 1030μg·h/L であり、R_{LIN}（幾何平均値）はそれぞれ 123%、109%及び 97.3%であった。R_AC_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 115%、117%及び 102%であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、単回投与後／反復投与後でそれぞれ 5.91／9.29 時間、7.10／7.10 時間及び 6.61／6.41 時間であった。

フィネレノン 40mg（1 日 1 回）を反復投与したときの最終投与（第 10 日）後 24 時間までのフィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の $\%A_{E,ur}$ はそれぞれフィネレノン投与量の 1.59%、0.559%、16.2%及び 36.9%であった。

薬物動態の結論

日本人健康成人男性被験者を対象に、フィネレノン錠 10mg を用いて、10mg、20mg 及び 40mg を単回投与したとき（第 1 日初回投与後）、フィネレノンの吸収は速やかで（t_{max}：0.750～1.00 時間）、全身曝露量は用量比例的に増加した。$t_{1/2}$ は約 2～3 時間であった。40mg の 1 日 1 回反復投与は、C_{max} にほとんど影響を及ぼさなかった（7%上昇）が、単回投与（第 1 日）後の AUC に対する反復投与（第 10 日）後の $AUC_{\tau,md}$ の比（R_{LIN}）は 133%であったことから、時間依存的に蓄積することが示された。10 及び 20mg の 1 日 2 回反復投与の場合、蓄積はより顕著で、C_{max} に比べて $C_{max,md}$ は 18%～28%上昇し（R_AC_{max}）、R_{LIN} は 147%～151%であった。

薬力学

治験薬の投与を受けたすべての被験者を PDS とした。薬力学パラメータである血圧、心拍数及び血漿電解質の変化はみられなかった。投与期間の第－1 日、第 1 日、第 10 日及び第 12 日に測定した RAAS ホルモンは、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用により、白人の反復投与試験〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕ですでに確認された程度の影響を受けた。結果は 5.3.5.3.4 PH-41449 に報告されている。

第 10 日には、プラセボ投与後に比べフィネレノン投与後で、血漿レニン活性が増加し、血漿アンジオテンシンⅡ濃度が上昇したが、第 12 日（投与終了後）にはベースライン値に戻った。第 10 日における血漿レニン活性の増加は、フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）投与後で同程度であったが、血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇は、40mg（1 日 1 回）投与後に比べて 10mg（1 日 2 回）及び 20mg（1 日 2 回）投与後でより顕著であった。また、すべてのフィネレノン投与群で血清アルドステロン濃度が上昇する傾向が認められたが、測定した血清アルドステロン濃度は、フィネレノン投与前の時点において、多くが LLOQ 未満の値であった。血漿ノルアドレナリン濃度には、プラセボ投与と比較して、フィネレノン投与による一貫した影響はみられなかった。

薬力学の結論

フィネレノン 10 及び 20mg を 1 日 2 回並びに 40mg を 1 日 1 回、10 日間反復投与した後、フィネレノンは、RAAS ホルモン値（血清アルドステロン、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ）を上昇させた。この上昇は、フィネレノンの投与終了後にベースライン値に戻る傾向が認められた。

ホルモン値へのこれら影響は、白人被験者ですでに確認されている〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕、健康被験者にフィネレノンを反復投与した際の RAAS への薬力学作用と一致した。薬力学パラメータである血圧、心拍数、1 分間心拍数及び血漿電解質に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.2.2.2.4.2　中国人健康成人被験者を対象とした単回投与、用量漸増試験（試験15528）

参照項目：2.7.6.9
5.3.3.1.3 A62502

試験デザイン

試験 15528 は、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、単回投与、用量漸増デザインにより実施した。本試験では、アジア人（シンガポール在住中国人）の健康成人男性を対象として、安全性及び忍容性並びにフィネレノン及びその代謝物の薬物動態を検討した。フィネレノンは、錠剤（1.25 及び 10mg）を用いて用量を 1.25mg 1 錠、10mg 1 錠、10mg 4 錠（40mg）と漸増し、単回投与した。

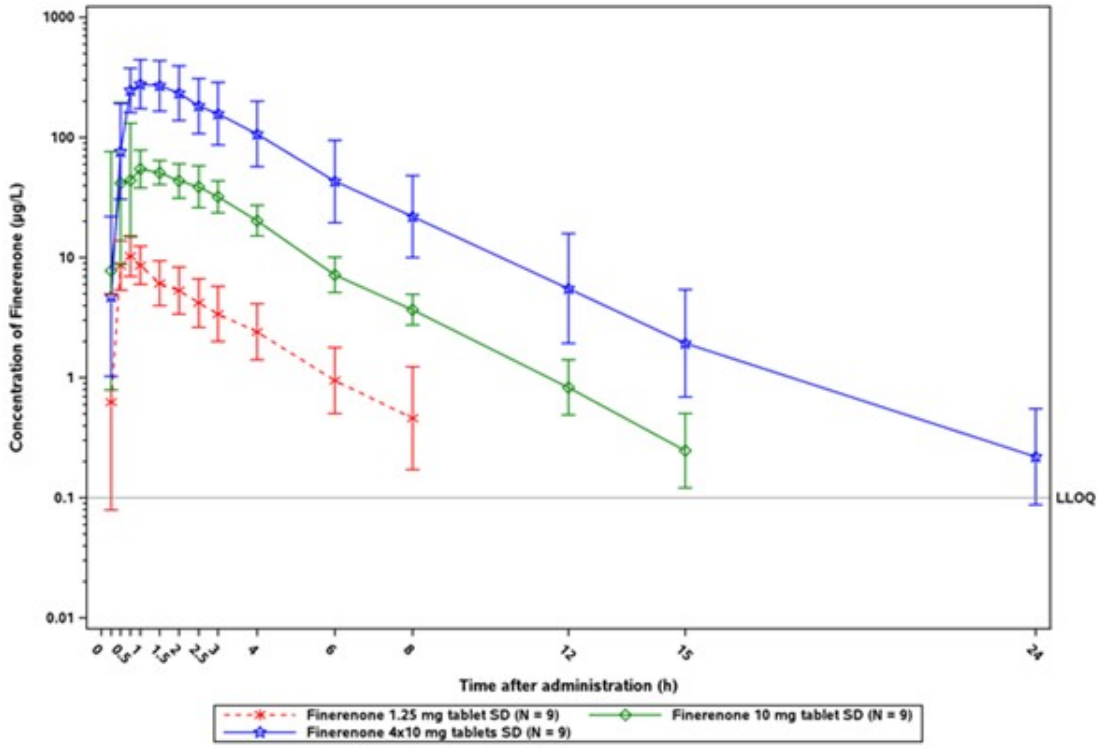
試験対象集団

36 例が無作為割付けにより治験薬の投与を受け（各投与ステップにつき、フィネレノン群 9 例及びプラセボ群 3 例）、すべての被験者が計画どおりに試験を完了した。被験者の平均年齢は 32.6 歳（範囲：22～45 歳）、平均 BMI は 23.1kg/m^2（範囲：19.2～28.8kg/m^2）であった。

薬物動態

治験薬の投与を受けたすべての被験者を PKS とした。血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-13 に示す。

図 2.7.2.2-13　フィネレノン錠 1.25mg 1 錠、10mg 1 錠及び 10mg 4 錠（40mg）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15528



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/43

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-25 に示す。

表 2.7.2.2-25 フィネレノン錠 1.25mg 1 錠、10mg 1 錠及び 10mg 4 錠（40mg）を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15528

		Finerenone tablet		
Parameter	Unit	1.25 mg N=9	10 mg N=9	40 mg (4 x 10 mg) N=9
AUC	μg·h/L	26.5/48.4 (12.0-54.6)	208/21.6 (144-261)	1010/53.0 (321-1720)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.43/49.9 (0.600-2.86)	1.49/21.9 (1.04-1.98)	1.62/48.2 (0.530-2.62)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	21.2/48.4 (9.61-43.7)	20.8/21.6 (14.4-26.1)	25.2/53.0 (8.03-42.9)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	25.7/50.0 (11.5-53.6)	208/21.5 (143-260)	1010/53.0 (321-1710)
C_{max}	μg/L	11.4/39.1 (6.01-21.1)	84.3/32.0 (44.1-132)	324/37.0 (156-526)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.618/41.4 (0.300-1.13)	0.604/32.6 (0.323-0.920)	0.519/35.2 (0.258-0.814)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	9.14/39.1 (4.81-16.9)	8.43/32.0 (4.41-13.2)	8.10/37.0 (3.91-13.1)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-0.767)	0.750 (0.500-2.50)	1.50 (0.750-2.00)
$t_{1/2}$	h	1.99/22.4 (1.26-2.64)	1.88/13.2 (1.41-2.15)	2.34/19.0 (1.64-2.84)
MRT	h	2.90/16.7 (2.16-3.77)	2.87/14.7 (2.34-3.58)	3.31/17.4 (2.26-4.03)
V_z/F	L	135/29.0 (87.2-189)	130/23.5 (99.2-188)	134/35.3 (89.5-295)
CL/F	L/h	47.1/48.4 (22.9-104)	48.0/21.6 (38.3-69.6)	39.7/53.0 (23.3-125)
$A_{E,ur}$[b]	μg	11.2/5.30 (5.62-23.5)	77.0/25.1 (38.1-106)[c]	385/141 (153-516)
CL_R	L/h	0.389/25.5 (0.243-0.553)	0.350/31.8 (0.265-0.668)[c]	0.351/39.7 (0.160-0.535)

a: Median (range)
b: arithmetic mean/SD (range)
c: N=8
Source: A62502/Table 14.4/5, 14.4/9

フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.750～1.50 時間であった。AUC/D 及び C_{max}/D 並びに AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値は 3 用量で類似していた。これらの曝露量パラメータの被験者間変動は、低～中程度であった（CV%：21.6%～53.0%）。

フィネレノンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 3 用量で類似していた（$t_{1/2}$：1.88～2.34 時間）。終末相における見かけの分布容積（V_z/F：130～135L）及び見かけの全身クリアランス（CL/F：39.7～48.0L/h）も 3 用量で類似していた。

フィネレノンの $\%A_{E,ur}$ はいずれの用量においても低く、投与量の 1%未満であった。

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中並びに尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26 に示す。

表 2.7.2.2-26 フィネレノン錠 1.25mg 1 錠、10mg 1 錠及び 10mg 4 錠（40mg）を単回経口投与したときの血漿中並びに尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15528

		Finerenone tablet		
Parameter	Unit	1.25 mg N=9	10 mg N=9	40 mg (4 x 10 mg) N=9
M-1				
AUC	μg·h/L	146/52.8 (67.4-278)	988/19.1 (819-1470)	4230/67.5 (1030-8330)
C_{max}	μg/L	19.2/18.0 (15.0-26.1)	142/14.4 (113-168)	572/34.8 (333-856)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-1.50)	1.00 (0.500-2.50)	2.00 (0.750-2.50)
$t_{1/2}$	h	5.36/50.1 (2.51-10.1)	8.61/23.8 (6.67-14.9)	8.64/60.7 (2.13-13.7)
$A_{E,ur}$[b]	μg	n.d.	26.6/11.0 (16.5-42.9)[c]	154/46.3 (71.6-213)
CL_R	L/h	n.d.	0.0254/48.8 (0.0145-0.0525)[c]	0.0351/62.5 (0.0138-0.111)
M-2				
AUC	μg·h/L	118/30.1 (66.6-159)	769/17.3 (606-986)	3510/53.7 (1070-6300)
C_{max}	μg/L	9.26/24.7 (5.92-13.2)	74.9/13.3 (61.0-95.8)	311/23.8 (196-378)
t_{max}[a]	h	3.00 (0.750-12.0)	2.50 (0.750-3.00)	3.00 (2.00-6.00)
$t_{1/2}$	h	6.09/37.3 (2.97-9.56)	5.66/15.7 (4.65-7.39)	7.70/48.8 (3.15-14.7)
$A_{E,ur}$[b]	μg	154/33.7 (99.2-208)	1230/235 (979-1590)[c]	4680/742 (3370-5840)
CL_R	L/h	1.29/23.4 (1.01-1.84)	1.55/20.5 (1.07-2.22)[c]	1.33/44.6 (0.753-3.15)
M-3				
AUC	μg·h/L	37.0/15.8 (30.9-46.0)[c]	271/17.2 (221-355)	1100/15.8 (837-1370)
C_{max}	μg/L	2.24/46.3 (1.05-5.17)	21.6/15.0 (16.4-27.0)	84.3/22.8 (62.4-131)
t_{max}[a]	h	4.00 (1.50-12.0)	4.00 (2.00-6.07)	6.00 (3.00-8.00)
$t_{1/2}$	h	7.05/42.5 (3.35-12.5)[c]	4.68/10.8 (4.02-5.51)	5.43/25.9 (2.97-6.85)
$A_{E,ur}$[b]	μg	413/86.1 (261-497)	4160/408 (3500-4720)[c]	14900/1430 (12300-16700)
CL_R	L/h	11.8/20.9 (8.47-15.3)[c]	15.0/16.1 (12.7-19.6)[c]	13.6/18.6 (11.0-19.9)

a: Median (range)
b: Arithmetic mean / SD (range)
c: N=8
Source: A62502/Table 14.4/6～8, 14.4/10～12

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン錠 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$）の幾何平均値の各用量間の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-27 に示す。

ANOVA により探索的に検討した結果、血漿中フィネレノン並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の AUC 及び C_{max} に用量比例性があることが示唆された。

表 2.7.2.2-27 フィネレノン錠 1.25mg（1.25mg 1 錠）、10mg（10mg 1 錠）及び 10mg 4 錠（40mg）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（ANOVA）（PKS、N＝27）：試験 15528

Ratio (Finerenone doses)	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)
10 mg / 1.25 mg	AUC/D	18	42.73	98.23	[70.60; 136.68]
	AUC_{norm}	18	41.55	104.13	[75.47; 143.67]
	C_{max}/D	18	36.13	92.17	[69.49; 122.26]
	$C_{max,norm}$	18	36.54	97.71	[73.44; 130.00]
40 mg / 1.25 mg	AUC/D	18	42.73	118.82	[85.40; 165.33]
	AUC_{norm}	18	41.55	112.79	[81.75; 155.62]
	C_{max}/D	18	36.13	88.54	[66.75; 117.44]
	$C_{max,norm}$	18	36.54	84.04	[63.17; 111.82]
40 mg / 10 mg	AUC/D	18	42.73	120.96	[86.93; 168.30]
	AUC_{norm}	18	41.55	108.31	[78.50; 149.44]
	C_{max}/D	18	36.13	96.06	[72.42; 127.41]
	$C_{max,norm}$	18	36.54	86.02	[64.65; 114.44]

Source: A62502/Table 14.4/19, 14.4/20, 14.4/22, 14.4/23, 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/227, 14.4/228, 14.4/230, 14.4/231

薬物動態の結論

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.750～1.50 時間であった。フィネレノンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 3 用量で類似していた（1.88～2.34 時間）。フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加した。フィネレノンの $\%A_{E,ur}$ は投与量の 1%未満であった。

2.7.2.2.2.4.3 中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（試験 16537）

参照項目：2.7.6.11
5.3.3.1.5 PH-40466

試験デザイン

試験 16537 は、単施設、無作為化、プラセボ対照、単盲検、単回及び反復投与による用量漸増、並行群間デザインにより実施した。本試験では、中国本土在住の中国人健康成人男性を対象として、フィネレノンを単回及び反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。フィネレノンは、錠剤（10 及び 20mg）を用いて、1 日 1 回 1 錠を 10 日間投与した。薬物動態評価日（第 1 日及び第 10 日）には絶食下で治験薬を経口投与し、投与後も 4 時間以内には食事を提供しなかった。第 2 日～第 9 日には、10 時間絶食後に治験薬を投与し、投与 1 時間後に朝食を提供した。

試験対象集団

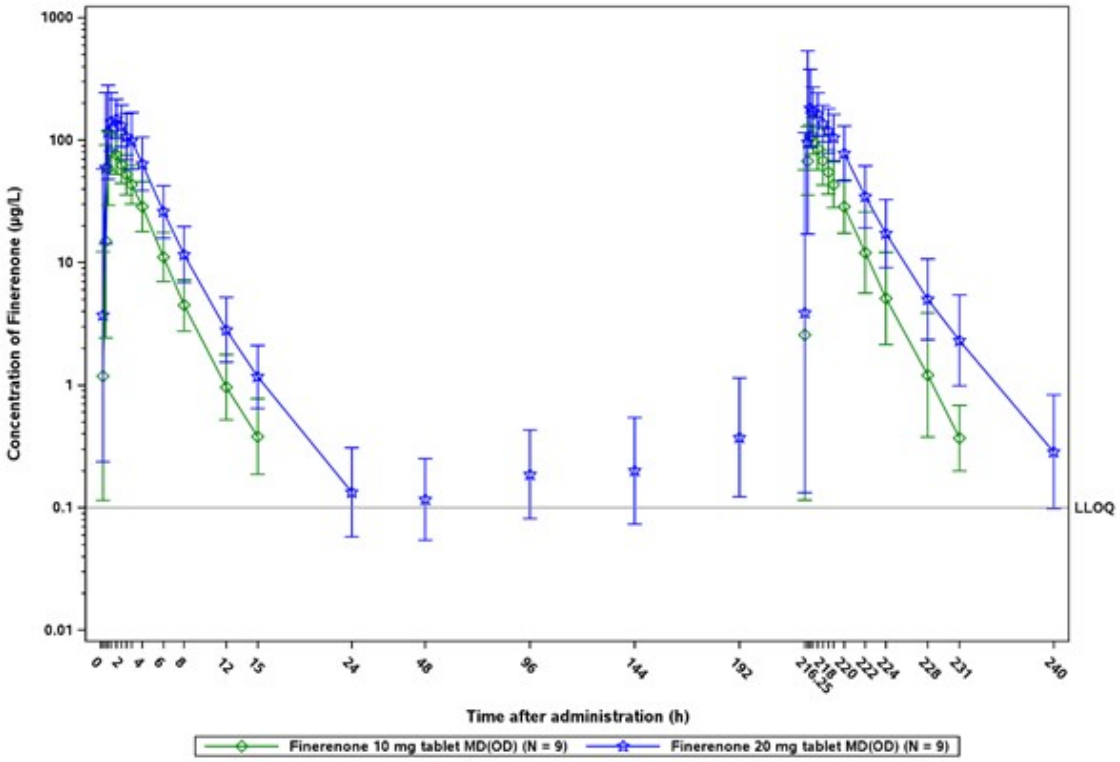
24 例が無作為割付けにより治験薬の投与を受けた（フィネレノン錠 10 及び 20mg 投与、各 9 例、プラセボ投与 6 例）。フィネレノンの投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した 18 例を PKS とした。PKS の 18 例の平均年齢は 28.5 歳（範囲：19～43 歳）、平均 BMI は 22.3kg/m^2（範囲：19.2～23.9kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノンの投与を受けた 18 例全例を PKS とした。

血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示した。

図 2.7.2.2-14　フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回（第 1 日）、並びに 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 16537



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/46

中国人健康男性被験者にフィネレノン錠 10 及び 20mg を単回（第 1 日）経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に、10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-29 に示す。

フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回並びに反復経口投与したとき、t_{max}（中央値）は両用量共に 1.00 時間、$t_{max,md}$（中央値）は両用量共に 0.750 時間であった。消失半減期（幾何平均値）は、高用量投与時の方がやや長く、$t_{1/2}$ は 2.09 時間（10mg）及び 2.60 時間（20mg）、$t_{1/2,md}$ は 1.99 時間（10mg）及び 3.37 時間（20mg）であった。

CL_{md}/F 及び CL/F（幾何平均値）は、両用量共に、単回及び反復投与後で同様（27.6～37.4L/h）であった。

血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} 並びに $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の被験者間変動は、低～中程度であった。

反復投与後（第 10 日）の曝露量は単回投与後（第 1 日）に比べてわずかに大きく、R_{LIN}（幾何平均値）は 122%（10mg）及び 121%（20mg）であった。フィネレノン錠 10 及び 20mg を 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したとき、血漿中フィネレノンの薬物動態に時間依存的な変化はないことが示唆された。

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン錠 10 及び 20mg を単回（第 1 日）経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の各用量間の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-30 に示す。

血漿中フィネレノンの AUC/D、C_{max}/D、$AUC_{\tau,md}$/D 及び $C_{max,md}$/D は、10mg 投与及び 20mg 投与で同様であった。ANOVA の結果から、フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回並びに反復投与したときの薬物動態に用量比例性があることが示唆された。投与量で除した AUC/D、$AUC_{\tau,md}$/D、C_{max}/D 及び $C_{max,md}$/D の幾何平均値の比（20mg／10mg）の点推定値は 87.1%～116%で、両側 90%CI はすべて 1 を含んでいた。投与量及び体重で標準化した AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、$AUC_{\tau,md,norm}$ 及び $C_{max,md,norm}$ の幾何平均値の比（20／10mg）の点推定値は 93.4%～124.1%で、両側 90%CI はすべて 1 を含み、同様の傾向がみられた。

表 2.7.2.2-28 フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 1 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 16537

Parameter	Unit	Finerenone tablet	
		10 mg N=9	20 mg N=9
AUC	μg·h/L	268/34.5 (169-521)	599/35.6 (273-983)
AUC/D	h/L·10^{-3}	26.8/34.5 (16.9-52.1)	29.9/35.6 (13.7-49.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.67/31.9 (1.12-2.94)	2.00/33.0 (0.923-2.92)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	267/34.5 (169-520)	597/35.7 (272-981)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	26.7/34.5 (16.9-52.0)	29.9/35.7 (13.6-49.1)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	1.67/31.9 (1.11-2.93)	2.00/33.1 (0.918-2.91)
C_{max}	μg/L	91.7/30.6 (63.2-170)	212/27.8 (131-349)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	9.17/30.6 (6.32-17.0)	10.6/27.8 (6.54-17.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.572/29.1 (0.365-0.958)	0.710/29.1 (0.442-1.09)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.750-1.50)	1.00 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$	h	2.09/29.2 (1.70-3.89)	2.60/21.7 (1.79-3.19)
CL/F	L/h	37.4/34.5 (19.2-59.0)	33.4/35.6 (20.3-73.1)
MRT	h	3.07/15.5 (2.42-3.94)	3.22/16.3 (2.65-3.89)

a: Median (range)
Source: PH-40466/Table 14.4/5

表 2.7.2.2-29 フィネレノン錠 10 及び 20mg を 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 16537

Parameter	Unit	Finerenone tablet	
		10 mg OD N=9	20 mg OD N=9
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	328/45.8 (222-790)	724/49.1 (247-1050)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	32.8/45.8 (22.2-79.0)	36.2/49.1 (12.4-52.4)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	2.05/46.6 (1.28-5.31)	2.42/48.0 (0.835-3.55)
$C_{max,md}$	μg/L	135/31.0 (94.8-221)	236/41.2 (135-386)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	13.5/31.0 (9.48-22.1)	11.8/41.2 (6.76-19.3)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.845/32.3 (0.547-1.40)	0.789/41.1 (0.452-1.34)
$C(24)/C_{max,md}$		0.0671/6.57 (0.0641-0.0703)[b]	0.223/71.1 (0.0786-0.647)[c]
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.250-1.00)	0.750 (0.500-1.50)
$t_{1/2,md}$	h	1.99/16.1 (1.70-2.90)	3.37/24.2 (2.09-4.80)
CL_{md}/F	L/h	30.5/45.8 (12.7-45.0)	27.6/49.1 (19.1-80.8)
MRT_{md}	h	2.76/23.1 (2.02-4.59)	3.60/14.9 (2.78-4.42)
R_AAUC	%	122/28.5 (89.4-221)	121/24.0 (90.5-177)
R_AC_{max}	%	148/26.0 (107-230)	111/37.7 (72.1-197)
R_{LIN}	%	122/28.5 (89.4-221)	121/24.0 (90.5-177)

a: Median (range), b: N=2, c: N=8
Source: PH-40466/Table 14.4/5

表 2.7.2.2-30 フィネレノン錠 10 及び 20mg を 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（ANOVA）（PKS、N＝18）：試験 16537

Ratio	Day	Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)
Finerenone 20 mg / Finerenone 10 mg	1	AUC/D	35.07	111.82	[84.49; 148.00]
		AUC_{norm}	32.48	119.89	[92.38; 155.58]
		C_{max}/D	29.22	115.75	[91.46; 146.51]
		$C_{max,norm}$	29.09	124.10	[98.15; 156.91]
	10	$AUC_{\tau,md}/D$	47.50	110.55	[76.27; 160.24]
		$AUC_{\tau,md,norm}$	47.33	118.52	[81.86; 171.59]
		$C_{max,md}/D$	36.41	87.10	[65.15; 116.46]
		$C_{max,md,norm}$	36.87	93.39	[69.61; 125.28]

Source: PH-40466/Table 14.4/8, 14.4/9, 14.4/11, 14.4/12, 14.4/14, 14.4/15, 14.4/17, 14.4/18

薬物動態の結論

中国人健康男性被験者にフィネレノン錠 10 及び 20mg を単回、並びに 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したとき、血漿中フィネレノンの薬物動態に時間依存的な変化はないことが示唆された。フィネレノン錠 10 及び 20mg 投与時の R_{LIN}（幾何平均値）は、それぞれ 122%及び 121%であった。フィネレノン錠 10 及び 20mg を単回、並びに 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与したときの薬物動態に用量比例性があることが示唆された。

2.7.2.2.3 外因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験

2.7.2.2.3.1 他剤がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.3.1.1 吸収に関する薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.3.1.1.1 健康被験者を対象とした酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合懸濁液及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験（試験 14506）

参照項目：2.7.6.15
5.3.3.4.1 PH-36593

試験デザイン

試験 14506 では、単施設、無作為化、非盲検、非対照、3 群 3 期クロスオーバーデザインにより、健康男性被験者を対象として、フィネレノン単独及びフィネレノンと胃内 pH に影響を及ぼす薬剤（酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液又はオメプラゾール）を併用して単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。また、薬力学パラメータとして、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧を評価した。フィネレノンは、フィネレノン錠 10mg 1 錠を 1 回 1 錠投与した。酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液は、70mVal 懸濁液 10mL〔水酸化アルミニウムゲル（酸化アルミニウムとして 900mg と同等）及び水酸化マグネシウム 600mg を含有〕をフィネレノンと併用投与した。オメプラゾールは、オメプラゾール錠 20mg 2 錠（40mg）を 1 日 1 回 4 日間投与した後に、フィネレノンと併用投与した。

試験対象集団

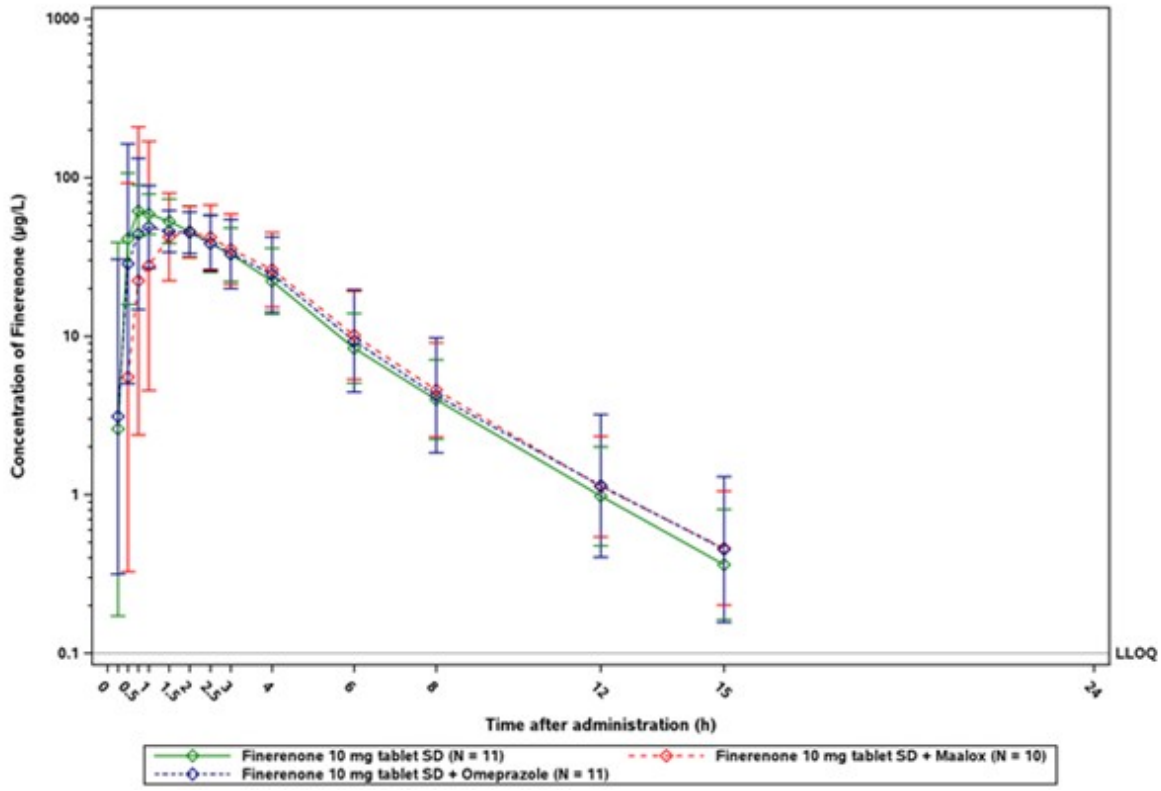
13 例を本試験に組入れ、6 通りの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。このうち 12 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 12 例を SAF とし、11 例を PKS とした。PKS の 11 例の平均年齢は 34.1 歳（範囲：20～45 歳）、平均 BMI は 25.2kg/m^2（範囲：20.3～29.3kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノンの投与を受けた 12 例のうち 1 例は第 1 期投与終了後に同意撤回したため、この 1 例を除く 11 例を PKS とした。

血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示した。

図 2.7.2.2-15 フィネレノン錠 10mg 単独投与時、オメプラゾール 40mg との併用投与時、又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL との併用投与時の血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14506



LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/18

フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-31 に示した。

オメプラゾールとフィネレノンの t_{max}（オメプラゾールで 1～3 時間、フィネレノンで約 0.5 時間と報告されている）を合わせるため、薬物動態評価日に時間を空けて投与（フィネレノン投与 2 時間前にオメプラゾールを投与）した。C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（フィネレノン＋オメプラゾール／フィネレノン）を生物学的同等性の基準に照らすと、比の両側 90%CI がその範囲内（80%～125%）にあったことから、オメプラゾールはフィネレノンの吸収速度及び吸収量に影響を及ぼさないと考えられた。

酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL（推奨用量）との併用投与は、フィネレノンの吸収量に影響を与えず、AUC の幾何平均値の比（フィネレノン＋酸化 Al・水酸化 Mg／フィネレノン）の両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。一方、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用によりフィネレノンの吸収速度に低下がみられ、フィネレノンの C_{max}（幾何平均値）は 18.8%低下し、t_{max}（中央値）は 0.750 時間から 1.13 時間に遅延した。

以上の結果から、フィネレノンのバイオアベイラビリティは、オメプラゾール又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液による胃内 pH の変化の影響を受けなかった。フィネレノンの吸収速度に対する軽微な影響（オメプラゾールはフィネレノンの C_{max} に影響を及ぼさなかったが、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用投与時にはフィネレノンの C_{max} のわずかな低下及び t_{max} の延長がみられたこと）は、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液による胃排出遅延作用に起因すると考えられた。

表 2.7.2.2-31 フィネレノン錠 10mg 単独投与時、オメプラゾール 40mg との併用投与時、又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL との併用投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14506

Parameter	Unit	Finerenone tablet (10 mg)		
		alone N=11	+ omeprazole 40 mg N=11	+ Antacid 10 mL N=10
AUC	μg·h/L	216/37.7 (102-342.0)	225/38.4 (129-397)	214/38.8 (120-376)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.75/42.5 (0.886-3.01)	1.83/40.9 (1.12-3.18)	1.71/40.8 (1.05-3.31)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	21.6/37.7 (10.2-34.2)	22.5/38.4 (12.9-39.7)	21.4/38.8 (12.0-37.6)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	216/37.7 (101-342)	224/38.4 (129-396)	213/38.8 (120-375)
C_{max}	μg/L	80.8/37.2 (45.8-144)	80.4/31.6 (42.3-129)	64.7/27.5 (48.3-104)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.655/44.3 (0.347-1.27)	0.652/33.3 (0.368-1.14)	0.516/33.4 (0.290-0.915)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	8.08/37.2 (4.58-14.4)	8.04/31.6 (4.23-12.9)	6.47/27.5 (4.83-10.4)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.250-2.00)	0.500 (0.500-3.00)	1.13 (0.500-2.50)
$t_{1/2}$	h	2.15/21.6 (1.58-2.87)	2.24/18.8 (1.86-3.17)	2.78/44.1 (1.74-6.47)
MRT	h	3.03/14.9 (2.36-3.67)	3.18/29.4 (2.08-5.38)	3.48/21.7 (2.59-4.94)
CL/F	L/h	46.2/37.7 (29.2-98.2)	44.4/38.4 (25.2-77.4)	46.8/38.8 (26.6-83.1)

a: Median (range)
Source: PH-36593/Table 14.4/2, 14.4/3

ANOVA モデルにより求めた、フィネレノン単独投与時、及びオメプラゾールとの併用投与時、又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用投与時のフィネレノン薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値の比〔（フィネレノン＋オメプラゾール／フィネレノン）及び（フィネレノン＋酸化 Al・水酸化 Mg／フィネレノン）〕の点推定値（LSMean）及び両側 90％CI を表 2.7.2.2-32 に示した。

表 2.7.2.2-32 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比〔（フィネレノン＋オメプラゾール／フィネレノン）及び（フィネレノン＋酸化 Al・水酸化 Mg／フィネレノン）〕の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）：試験 14506

Ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-mean of ratio (%)	90%CI (%)	95% PI (%)
Finerenone 10 mg + omeprazole 40 mg / finerenone 10 mg alone	AUC	11	16.35	104.52	[92.60; 117.96]	[63.01; 173.37]
	C_{max}	11	27.75	98.81	[80.66; 121.04]	[42.28; 230.89]
Finerenone 10 mg + Antacid 10 mL / finerenone 10 mg alone	AUC	10	16.35	102.20	[90.11; 115.91]	[61.61; 169.52]
	C_{max}	10	27.75	81.16	[65.71; 100.24]	[34.73; 189.65]

Source: PH-36593/Table 14.4/4, 5.3.5.3.4, PH-41449/14.4/17, 14.4/18

薬物動態の結論

オメプラゾール 40mg の前投与及び同時投与は、フィネレノン錠 10mg の吸収速度及び吸収量に影響を及ぼさなかった。酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL の併用投与は、フィネレノンの吸収量に影響を及ぼさなかった一方で、吸収速度をやや低下させた。

薬力学

検討したいずれの投与方法でも、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の平均変化量に、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

薬力学の結論

フィネレノン錠 10mg は、単独投与時及びオメプラゾール 40mg 又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL との併用投与時のいずれでも、健康被験者の血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.3.1.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.3.1.2.1 健康被験者を対象としたエリスロマイシン（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用試験（試験 14504）

参照項目：2.7.6.16
5.3.3.4.2 PH-37055

試験デザイン

試験 14504 では、健康男性被験者を対象として、単施設、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー、非プラセボ対照デザインにより、中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン錠 500mg の反復経口投与が、フィネレノン錠 1.25mg 単回経口投与時の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を、フィネレノン錠 1.25mg 単独投与時と比較検討した。薬力学パラメータは心拍数及び血圧とした。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A：フィネレノン錠 1.25mg 1 錠を単回経口投与
- 投与方法 B：エリスロマイシン錠 500mg 1 錠を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与した後、その翌日にエリスロマイシン錠 500mg の単回経口投与と共に、フィネレノン錠 1.25mg を単回経口投与

試験対象集団

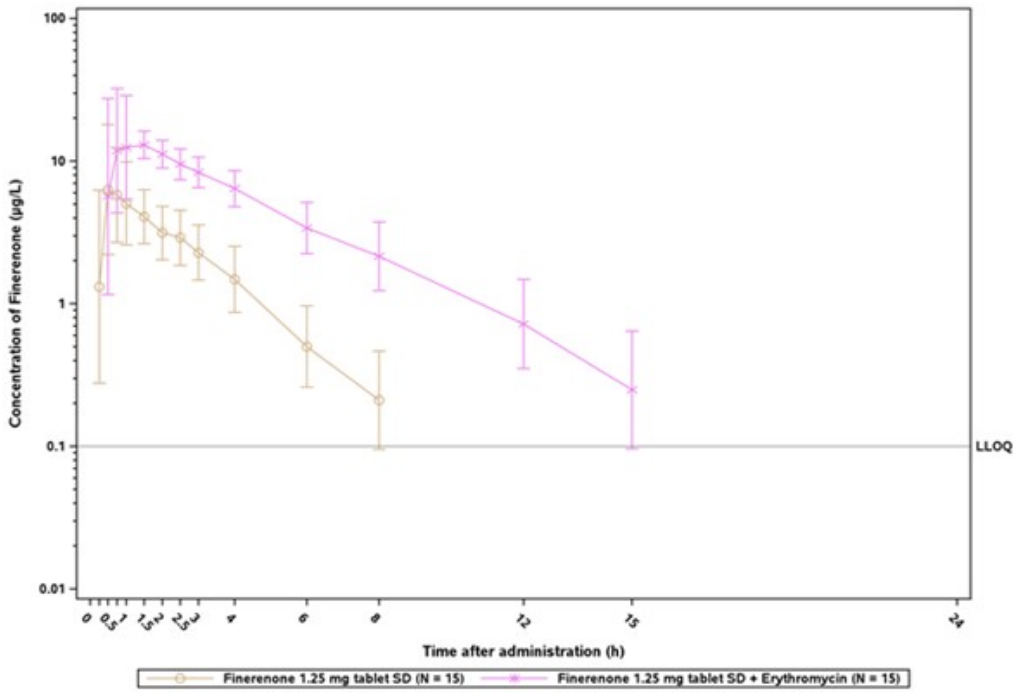
16 例を本試験に組入れ、2 通りの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割付けた。16 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 16 例を SAF とし、15 例を PKS とした。PKS の 15 例の平均年齢は 36.4 歳（範囲：23～46 歳）、平均 BMI は 23.6kg/m^2（範囲：19.8～28.7kg/m^2）であった。

薬物動態

治験薬の投与を受けた 16 例のうち 1 例は、エリスロマイシンを 3 回投与後に有害事象により試験を中止したため、この 1 例を除く 15 例を PKS とした。

血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-16 に示した。

図 2.7.2.2-16　フィネレノン錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14504

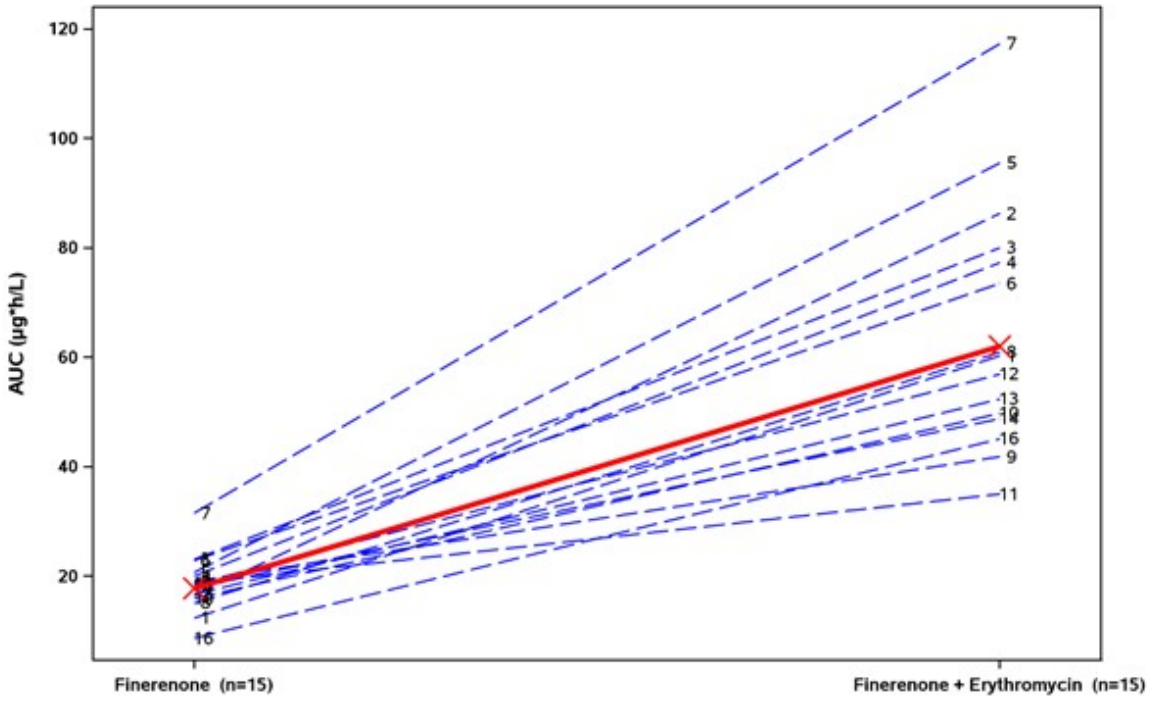


LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/12

フィネレノンとエリスロマイシンの併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、血漿中フィネレノンの AUC（幾何平均値）は 348%に増加し、C_{max}（幾何平均値）は 188%に上昇した。この傾向は、幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）の両側 90%CI が、AUC で 302%～402%、C_{max} で 163%～217%と比較的狭いことから、被験者間で一貫していることが示された（表 2.7.2.2-34）。

フィネレノン錠 1.25mg を単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの AUC の個別値及び幾何平均値を図 2.7.2.2-17 に示した。

図 2.7.2.2-17 フィネレノン錠 1.25mg を単独投与したとき及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中フィネレノン AUC の個別値及び幾何平均値（PKS）：試験 14504



Cross: geometric mean
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/60

フィネレノン錠 1.25mg を単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときのフィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-33 に示した。

表 2.7.2.2-33 フィネレノン錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝15）：試験 14504

		Finerenone tablet 1.25 mg	
Parameter	Unit	alone	+ erythromycin 500 mg
AUC	µg·h/L	17.8/30.0 (8.64-31.5)	62.0/34.5 (35.0-117)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	17.4/30.2 (8.44-31.1)	61.0/34.3 (34.6-116)
C_{max}	µg/L	9.30/29.8 (5.61-15.5)	17.4/30.6 (9.65-32.0)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-2.50)	0.750 (0.250-1.50)
$t_{1/2}$	h	1.57/27.4 (0.991-2.46)	2.49/18.0 (2.04-3.74)
MRT	h	2.44/25.4 (1.80-4.47)	4.11/19.2 (2.64-5.74)
CL/F	L/h	70.2/30.0 (39.7-145)	20.2/34.5 (10.7-35.8)
V_z/F	L	159/22.3 (108-239)	72.4/19.9 (54.8-107)

a: Median (range)
Note: From Day -4 to Day -1 (08h), 500 mg erythromycin was given thrice daily at 00h, -16h, and -08h. On Day 1, a single dose of 500 mg erythromycin was given, followed by 1.25 mg finerenone in the fasted state.
Source: PH-37055/Table 14.4/6, 14.4/10

ANOVA モデルにより求めた、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}）の幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-34 に示した。

表 2.7.2.2-34 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS）：試験 14504

Analyte/ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Finerenone 1.25 mg + erythromycin 500 mg / finerenone 1.25 mg alone	AUC	15	22.40	348.20	[301.68; 401.90]	[171.35; 707.59]
	AUC(0-t_{last})	15	22.19	350.72	[304.26; 404.27]	[173.70; 708.12]
	C_{max}	15	22.37	188.24	[163.12; 217.23]	[92.72; 382.17]

Source: PH-37055/Table 14.4/18～20, 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/6～8

フィネレノンは主に CYP3A4 により M-1 に生体内変換され、続いて M-1 から M-2、M-2 から M-3 へと順次変換される。M-1 及び M-2 の生成、並びにこれらの代謝物への変換は CYP3A4 に依存する。エリスロマイシンとの併用投与により、M-1 及び M-2 の t_{max}（中央値）がフィネレノン単独投与と比べて、それぞれ 3.25 及び 9.00 時間遅延し、また、C_{max} がそれぞれ 13.8%及び 48.1%低下することから、投与後初期にこれら代謝物の生成が減少することが示された。同時に、エリスロマイシンとの併用投与により $t_{1/2}$ が延長し（フィネレノン単独投与：4～5 時間、エリスロマイシンとの併用投与：8～9 時間）、消失が遅延したことにより、投与後後期の曝露量が増加した。最終的に、エリスロマイシンが M-1 及び M-2 の AUC(0-t_{last})に及ぼす影響として、それぞれ 152%及び 25%の増加が認められた。一方、CYP3A4 により M-2 から生成される M-3 については、フィネレノン単独投与に比べて、エリスロマイシンとの併用投与で曝露量は顕著に減少し、C_{max} は 72.7%低下、AUC(0-t_{last})は 81.9%減少した。エリスロマイシンと併用投与したときの終末相における血漿中 M-3 濃度は測定不能であった。

ANOVA モデルにより求めた、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ（AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}）の幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-35 に示した。

表 2.7.2.2-35 血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（ANOVA）（PKS）：試験 14504

Analyte/ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)
M-1					
Finerenone 1.25 mg + erythromycin 500 mg vs finerenone 1.25 mg alone	AUC	15	18.41	246.30	[218.82; 277.23]
	AUC(0-t_{last})	15	18.03	251.50	[223.97; 282.42]
	C_{max}	15	6.78	86.22	[82.51; 90.08]
M-2					
Finerenone 1.25 mg + erythromycin 500 mg vs finerenone 1.25 mg alone	AUC	7	11.00	130.75	[116.03; 147.32]
	AUC(0-t_{last})	15	13.42	124.74	[114.39; 136.02]
	C_{max}	15	17.14	51.95	[46.63; 58.01]
M-3[a]					
Finerenone 1.25 mg + erythromycin 500 mg vs finerenone 1.25 mg alone	AUC(0-t_{last})	10	64.36	18.07	[11.07; 29.49]
	C_{max}	10	15.35	27.28	[24.03; 30.97]

a: AUC could not be calculated in any subjects receiving the combination treatment
Source: PH-37055/Table 14.4/21～28

血漿中エリスロマイシンのトラフ濃度〔エリスロマイシンの前投与（第－4 日～第－1 日の 4 日間）の終了日（第－1 日）及びその翌日（第 1 日：フィネレノンとの併用投与日）の投与前の血漿中濃度〕から、フィネレノンとの併用投与前に定常状態に達していたことが確認された。

薬物動態の結論

CYP3A4 の中程度の阻害薬であるエリスロマイシンを前投与した後、5 日目にフィネレノン錠 1.25mg とエリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノン単独投与時と比較して血漿中フィネレノンの AUC は 248%増加し、C_{max} は 88.2%上昇した。エリスロマイシン投与により、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の生成が遅延し、M-1 及び M-2 の消失も遅延した。エリスロマイシン投与後に認められたフィネレノン並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の曝露量の変化は、エリスロマイシンによる CYP3A4 阻害作用と一致するものと考えられた。

薬力学

フィネレノンの投与を受けた 15 例を PDS とした。

心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧を薬力学パラメータとして評価した。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の平均変化量に、フィネレノン単独投与時とフィネレノンとエリスロマイシンとの併用投与時で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

薬力学の結論

健康男性被験者におけるフィネレノン錠 1.25mg の単回経口投与は、単独投与、及びフィネレノンの曝露量を増加させるエリスロマイシンとの併用投与のいずれにおいても、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.3.1.2.2　健康被験者を対象としたベラパミル（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用試験（試験 16910）

参照項目：2.7.6.21
5.3.3.4.7 PH-38891

試験デザイン

試験 16910 では、単施設、非盲検、非プラセボ対照、2 投与方法の投与順序固定デザインにより、CYP3A4 の中程度の阻害薬であるベラパミル〔ベラパミル徐放（CR）錠 240mg〕がフィネレノン（フィネレノン錠 5mg）単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を、健康男性を対象として検討した。第 1 期では、被験者にフィネレノン錠 5mg 1 錠を投与した。第 2 期では、第－3 日にベラパミル IR 錠 120mg 1 錠を単回投与し、第－3 日の投与で忍容性が認められた場合、第－2、－1 及び 1 日の朝にベラパミル CR 錠 240mg 1 錠を反復投与した。第 1 日のベラパミル投与（最終投与）の 6 時間後にフィネレノン錠 5mg 1 錠を単回投与した。いずれの投与方法でも、フィネレノンは絶食下で投与した。

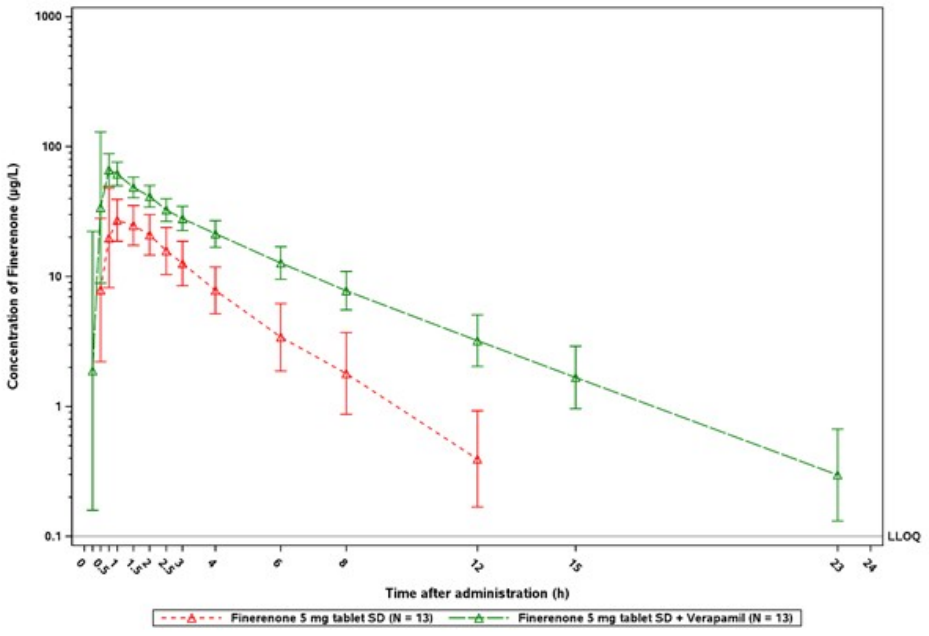
試験対象集団

13 例を固定した投与順序に割付けた。13 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 13 例を SAF とした。被験者の平均年齢は 38.2 歳（範囲：19～45 歳）、平均 BMI は 24.5kg/m^2（範囲：21.0～27.9kg/m^2）であった。

薬物動態

治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した 13 例を PKS とした。血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-18 に示した。

図 2.7.2.2-18　フィネレノン錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン錠 5mg を併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 16910



LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/50

フィネレノンを単独投与したとき、及びベラパミル反復投与後にベラパミルとフィネレノンを併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-36 に、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-37 に示した。AUC の個別値及び幾何平均値を図 2.7.2.2-19 に示した。

表 2.7.2.2-36 フィネレノン錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン錠 5mg を併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝13）：試験 16910

		Finerenone (5 mg tablet)	
Parameter	Unit	alone	+ verapamil (240 mg)
AUC	μg·h/L	88.9/30.4 (56.8-140)	240/21.1 (174-300)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	88.1/30.0 (56.4-137)	238/20.6 (173-297)
C_{max}	μg/L	36.9/32.4 (21.2-52.9)	82.0/18.1 (60.8-104)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.483-2.48)	0.733 (0.467-1.02)
$t_{1/2}$	h	1.92/19.0 (1.40-2.51)	3.17/18.0 (2.47-4.80)
CL/F	L/h	56.3/30.4 (35.8-88.0)	20.8/21.1 (16.7-28.7)
V_Z/F	L	156/23.8 (109-270)	95.2/16.2 (70.2-122)

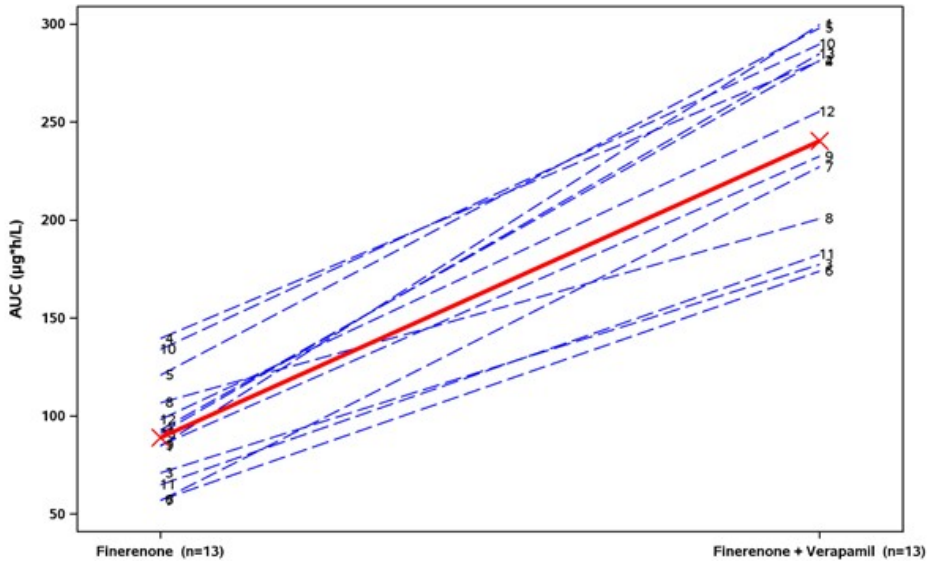
a: Median (range)
Source: PH-38891/Table 14.4/6, 14.4/10, 14.4/14

表 2.7.2.2-37 フィネレノン錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン錠 5mg を併用投与したときの血漿中代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝13）：試験 16910

		Finerenone (5 mg tablet)	
Parameter	Unit	alone	+ verapamil (240 mg)
M-1			
AUC	μg·h/L	494/51.5 (240-1190)	n.d.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	462/45.8 (236-966)	788/32.6 (516-1260)
C_{max}	μg/L	62.5/30.5 (37.6-91.3)	52.3/23.1 (35.3-72.9)
t_{max}[a]	h	1.50 (0.750-2.50)	4.00 (1.02-8.02)
$t_{1/2}$	h	5.58/25.3 (3.89-9.09)	n.d.
M-2			
AUC	μg·h/L	236/23.9 (172-348)[b]	n.d.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	215/18.0 (164-295)	224/17.9 (143-262)
C_{max}	μg/L	18.3/26.1 (12.1-29.4)	13.1/15.6 (8.79-15.2)
t_{max}[a]	h	2.50 (0.950-7.98)	12.0 (5.95-22.7)
$t_{1/2}$	h	5.80/28.3 (4.38-9.90)[b]	n.d.
M-3			
AUC	μg·h/L	99.2/19.9 (70.1-143)	n.d.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	84.7/27.2 (51.9-136)	40.9/46.4 (15.5-83.5)
C_{max}	μg/L	6.43/41.8 (2.84-12.1)	2.48/42.1 (0.932-4.72)
t_{max}[a]	h	4.02 (2.48-12.1)	14.9 (7.98-22.6)
$t_{1/2}$	h	6.41/38.0 (4.04-14.5)	n.d.

a: Median (range), b: N=11
n.d.: Not calculated because a terminal half-life could not be estimated from the available data.
Source: PH-38891/Table 14.4/7～9, 14.4/11～13, 14.4/15～17

図 2.7.2.2-19 フィネレノン錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン錠 5mg を併用投与したときのフィネレノン AUC の個別値及び幾何平均値：試験 16910



Cross: geometric mean
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/70

ANOVA モデルにより求めた、血漿中フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%予測区間（PI）を表 2.7.2.2-38 に示した。

表 2.7.2.2-38 血漿中フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS、N＝13）：試験 16910

Analyte	Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)	95%PI (%)
Finerenone	AUC	15.37	270.34	[242.95; 300.82]	[165.85; 440.68]
	AUC(0-t_{last})	15.38	270.50	[243.08; 301.01]	[165.91; 441.01]
	C_{max}	23.94	222.28	[188.47; 262.16]	[104.50; 472.82]
M-1	AUC(0-t_{last})	12.86	170.54	[155.93; 186.52]	[113.22; 256.88]
	C_{max}	16.29	83.64	[74.69; 93.66]	[49.85; 140.35]
M-2	AUC(0-t_{last})	14.49	104.34	[94.33; 115.40]	[65.79; 165.46]
	C_{max}	12.44	71.61	[65.67; 78.09]	[48.18; 106.42]
M-3	AUC(0-t_{last})	15.93	48.23	[43.18; 53.88]	[29.08; 80.01]
	C_{max}	14.55	38.48	[34.78; 42.58]	[24.23; 61.12]

Source: PH-38891/Table 9-5, 14.4/18～26

フィネレノンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）は、それぞれ 270%及び 222%であった。

ベラパミルとの併用投与により、フィネレノン単独投与と比べて、M-1 及び M-2 の t_{max} が遅延し、C_{max} がそれぞれ 16.4%及び 28.4%低下することにより、投与後初期にこれら代謝物の生成が

減少し、曝露量が減少することが示された。一方、M-3 は、フィネレノン単独投与に比べて、ベラパミルとの併用投与で曝露量が顕著に減少し、C_{max} は 61.5%低下、AUC(0-t_{last})は 51.8%減少した。

薬物動態の結論

ベラパミルの定常状態下（CR 錠 240mg 反復投与後）でベラパミルとフィネレノン錠 5mg を併用投与したとき、フィネレノン単独投与時に比べて、フィネレノンの AUC は 170%増加し、C_{max} は 122%上昇した。また、ベラパミルは代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の産生、並びに M-1 及び M-2 の消失を遅らせた。フィネレノン及びその代謝物の全身曝露におけるこれら変化は、ベラパミルによる CYP3A4 阻害作用と一致した。

薬力学の結論

健康男性被験者におけるフィネレノン錠 5mg の単回経口投与は、単独投与、及びフィネレノンの曝露量を増加させるベラパミルとの併用投与のいずれにおいても、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.3.1.2.3 健康被験者を対象としたゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害薬）との薬物相互作用試験（試験 15112）

参照項目：2.7.6.19
5.3.3.4.5 PH-38930

試験デザイン

試験 15112 では、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、強い CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジル錠 600mg 1 日 2 回反復投与がフィネレノン（フィネレノン錠 10mg）単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を、健康男性被験者を対象として検討した。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A：フィネレノン錠 10mg 1 錠を絶食下で単回経口投与
- 投与方法 B：ゲムフィブロジル錠 600mg 1 錠 1 日 2 回を 4 日間反復投与した後、その翌日にゲムフィブロジル錠 600mg を絶食下で経口投与し、その 1 時間後にフィネレノン錠 10mg を絶食下で投与。フィネレノン投与の 9 時間 30 分後に 2 回目のゲムフィブロジル錠 600mg を絶食下で投与。

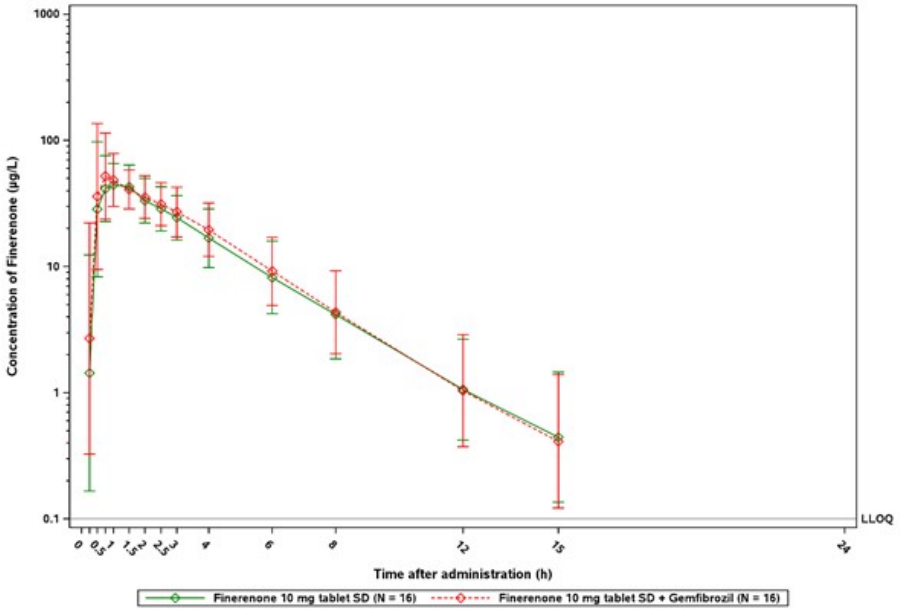
試験対象集団

16 例を 2 通りの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割付けた。このうち 2 例は治験薬投与前に発現した有害事象により治験薬の投与を受けなかったため、別の 2 例と交代した。最終的に 16 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 16 例を SAF とした。治験薬の投与を受けた 16 例の平均年齢は 34.6 歳（範囲：23～45 歳）、平均 BMI は 25.2kg/m^2（範囲：20.8～29.8kg/m^2）であった。

薬物動態

治験薬の投与を受けた 16 例全例を PKS とした。血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-20 に示した。

図 2.7.2.2-20 フィネレノン錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15112



LLOQ = 0.1 µg/L

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/35

フィネレノン 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-39 に示した。

表 2.7.2.2-39 フィネレノン錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝16）：試験 15112

		Finerenone (10 mg tablet)	
Parameter	Unit	alone	+ gemfibrozil (600 mg BID)
AUC	µg·h/L	177/46.5 (108-523)	195/43.8 (88.6-437)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	176/46.6 (106-521)	194/43.6 (88.3-431)
C_{max}	µg/L	63.3/30.6 (34.3-104)	73.2/38.0 (38.4-117)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-1.50)	0.750 (0.500-2.50)
$t_{1/2}$	h	2.54/46.2 (1.59-8.33)	2.39/33.9 (1.55-4.37)
CL/F	L/h	56.5/46.5 (19.1-92.8)	51.3/43.8 (22.9-113)
MRT	h	3.49/28.9 (2.46-6.90)	3.35/24.4 (2.56-5.28)
V_z/F	L	207/45.5 (117-713)	177/23.9 (108-295)

a: Median (range)

Source: PH-38930/Table 14.4/14

フィネレノンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値から、ゲムフィブロジルとの併用投与は AUC を 10.1%増加させ、C_{max} を 15.7%上昇させることが示唆された。AUC の幾何平均値の比の両側 90%CI は、80%～125%の範囲内にあったが、C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI の上限値は 125%を上回っていた。その要因として、C_{max} 特有の大きなばらつきが考えられる。

代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値はほぼ 1 を示し、それらの両側 90%CI はすべて 80%～125%の範囲内にあった。

ANOVA モデルにより求めた、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90％CI 及び両側 95％PI を表 2.7.2.2-40 に示す。

表 2.7.2.2-40 血漿中フィネレノン及びその代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS、N＝16）：試験 15112

Analyte	Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)	95%PI (%)
Finerenone	AUC	17.86	110.05	[98.55; 122.89]	[63.23; 191.53]
	C_{max}	31.36	115.67	[95.59; 139.98]	[44.39; 301.40]
M-1	AUC	18.90	105.56	[93.93; 118.61]	[58.77; 189.59]
	C_{max}	21.26	108.47	[95.16; 123.65]	[56.21; 209.32]
M-2	AUC	12.30	106.42	[98.60; 114.86]	[72.54; 156.11]
	C_{max}	12.12	108.63	[100.76; 117.11]	[74.46; 158.48]
M-3	**AUC**	10.82	95.54	[89.33; 102.17]	[68.19; 133.85]
	C_{max}	16.83	97.74	[88.08; 108.46]	[57.96; 164.82]

Source: PH-38930/Table 14.4/18～25

薬物動態の結論

フィネレノン錠 10mg をゲムフィブロジル錠 600mg 1 日 2 回投与下で投与したときの血漿中フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC 及び C_{max} に、フィネレノン単独投与時と比較して臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.2.2.3.2 フィネレノンが他剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.3.2.1 健康被験者を対象としたミダゾラム（CYP3A4 指標薬）との薬物相互作用試験（用量漸増試験、パート B）（試験 13785）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.1.2 PH-36896

試験デザイン

試験 13785 は、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較デザインによるパート A と、単施設、非盲検、非対照デザインによるパート B から成る。パート A の試験デザイン及び結果は 2.7.2.2.1.3 に記載した。

パート B では、フィネレノン錠 10mg 2 錠（20mg）の 1 日 2 回投与が、CYP3A4 の典型基質であるミダゾラム及びその代謝物 1'OH-MDZ の薬物動態に及ぼす影響を、健康男性被験者 8 例を対象として検討した。また、第 10 日にフィネレノン及びその代謝物の薬物動態も検討した。被験者にフィネレノン 20mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した〔ただし、最終投与日（第 10 日）にはフィネレノンの投与は 1 回のみとした〕。更に、ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠を第－1 日（フィネレノンの初回投与前日）、第 2 日（フィネレノンの投与 2 日目）及び第 10 日（フィネレノンの最終投与日）に単回経口投与した。

薬物動態

ミダゾラムと併用投与したときの血漿中フィネレノン及びその代謝物の第 10 日の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-41 に示す。

本試験のパート B では、フィネレノンの曝露量を第 10 日で評価した。パート A（ミダゾラム非併用）でフィネレノンを同一用法・用量（フィネレノン 20mg を 1 日 2 回）で投与したときのフィネレノン未変化体の $AUC_{\tau,md}$（421μg·h/L）及び $C_{max,md}$（171μg/L）（表 2.7.2.2-3）と比べて、パート B（ミダゾラム併用投与）での $AUC_{\tau,md}$（661μg·h/L）は高く、$C_{max,md}$（167μg/L）は同程度であった（表 2.7.2.2-41）。未変化体と同様に M-1 及び M-2 の $AUC_{\tau,md}$ も、パート A での非併用時に比べてパート B でのミダゾラム併用投与時に高かった（表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-41）。

表 2.7.2.2-41 フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 9 日間反復経口投与後、第 10 日にフィネレノン 20mg に加えてミダゾラム錠 7.5mg を 3 回（第－1 日、第 2 日及び第 10 日）投与したときの血漿中フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝8）：試験 13785

Parameter	Unit	Finerenone	M-1	M-2	M-3
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	661/22.4 (439-879)	3210/27.7 (1990-4350)	1700/20.1 (1160-2090)	469/23.5 (299-589)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	2.43/14.8 (1.86-3.03)	11.9/20.5 (8.49-16.7)	6.03/20.8 (4.66-8.88)	1.61/20.1 (1.28-2.16)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	33.1/22.4 (21.9-44.0)	161/27.7 (99.8-219)	81.9/20.1 (56.1-101)	21.9/23.5 (13.9-27.4)
$C_{max,md}$	μg/L	167/35.4 (116-306)	365/24.2 (265-511)	179/16.7 (137-220)	44.3/25.6 (28.2-59.1)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.615/16.1 (0.500-0.856)	1.35/13.8 (1.15-1.70)	0.636/17.8 (0.495-0.896)	0.152/21.0 (0.122-0.217)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	8.36/35.4 (5.81-15.3)	18.4/24.2 (13.3-25.7)	8.65/16.7 (6.62-10.6)	2.06/25.6 (1.31-2.75)
$t_{1/2}$	h	4.29/67.3 (2.56-16.0)	10.0/10.7 (8.50-11.7)	8.76/16.2 (6.93-10.8)	8.09/18.1 (6.43-10.9)
$t_{max,md}$[a]	h	0.500 (0.500-1.00)	2.75 (0.750-4.00)	4.00 (3.00-4.00)	4.00 (3.00-8.00)

a: Median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

フィネレノンと併用投与したときの血漿中ミダゾラム及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-42 に示す。

フィネレノンは、ミダゾラム及びその代謝物 1'OH-MDZ の AUC にわずかに影響を及ぼした。ミダゾラム単独投与時（第－1 日）と比べて、第 2 日には、ミダゾラムの AUC は 5.71%増加し、1'OH-MDZ の AUC は 12.6%低下した。第 10 日には、ミダゾラムの AUC は 20.6%増加し、並行して 1'OH-MDZ の AUC は 18.3%低下した。

表 2.7.2.2-42 フィネレノン錠 10mg を用いて、フィネレノン 20mg（第 1～9 日：1 日 2 回、第 10 日：1 日 1 回）の経口投与前又は後にミダゾラム錠 7.5mg を 3 回（第－1 日、第 2 日及び第 10 日）投与したときの血漿中ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（第 2 日／第－1 日、第 10 日／第－1 日）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（ANOVA）（PKS、N＝8）：試験 13785

Parameter	Geom. CV (%)	Ratio and exploratory 90%CIs (%) vs. Day -1 (midazolam 7.5 mg alone)	
		Midazolam 7.5 mg + finerenone 20 mg BID (Day 2)	Midazolam 7.5 mg + finerenone 20 mg BID (Day 10)
Midazolam AUC	16.12	105.71 [91.80; 121.72]	120.62 [104.75;138.89]
1'OH-MDZ AUC	16.85	87.39 [75.42; 101.27]	81.72 [70.52; 94.69]
Metabolic ratio	19.39	82.68 [69.80; 97.92]	67.75 [57.20; 80.24]

Source: PH-36896/Table 14.4/5.3

薬物動態の結論

ミダゾラムから 1'OH-MDZ の産生は特異的に CYP3A4 によって触媒されるため、探索的な本試験の結果から、フィネレノン 20mg を 1 日 2 回投与したとき、フィネレノンは CYP3A4 に対し弱い阻害作用を示すことが示唆された。フィネレノン反復投与がミダゾラムの AUC に及ぼす影響に、経時的な変化（ミダゾラムの併用投与がフィネレノン投与 2 日目では 5.7%増加し、10 日目では 21%増加）がみられたことから、阻害作用が示唆された。フィネレノンの CYP3A4 に対する誘導作用は認められなかった。

2.7.2.2.3.2.2 健康被験者を対象としたミダゾラム（CYP3A4 指標薬）との薬物相互作用試験（試験 15111）

参照項目：2.7.6.22
5.3.3.4.8 PH-39782

試験デザイン

試験 15111 では、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回反復投与がミダゾラム錠 7.5mg 単回経口投与後の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を、健康男性被験者を対象として検討した。本試験では薬力学の解析は実施しなかった。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A：ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠を単回経口投与
- 投与方法 B：フィネレノン錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与した後、その翌日のフィネレノン錠 20mg 投与（反復投与 10 日目）と同時（投与 5 分以内）にミダゾラム錠 7.5mg を単回経口投与

試験対象集団

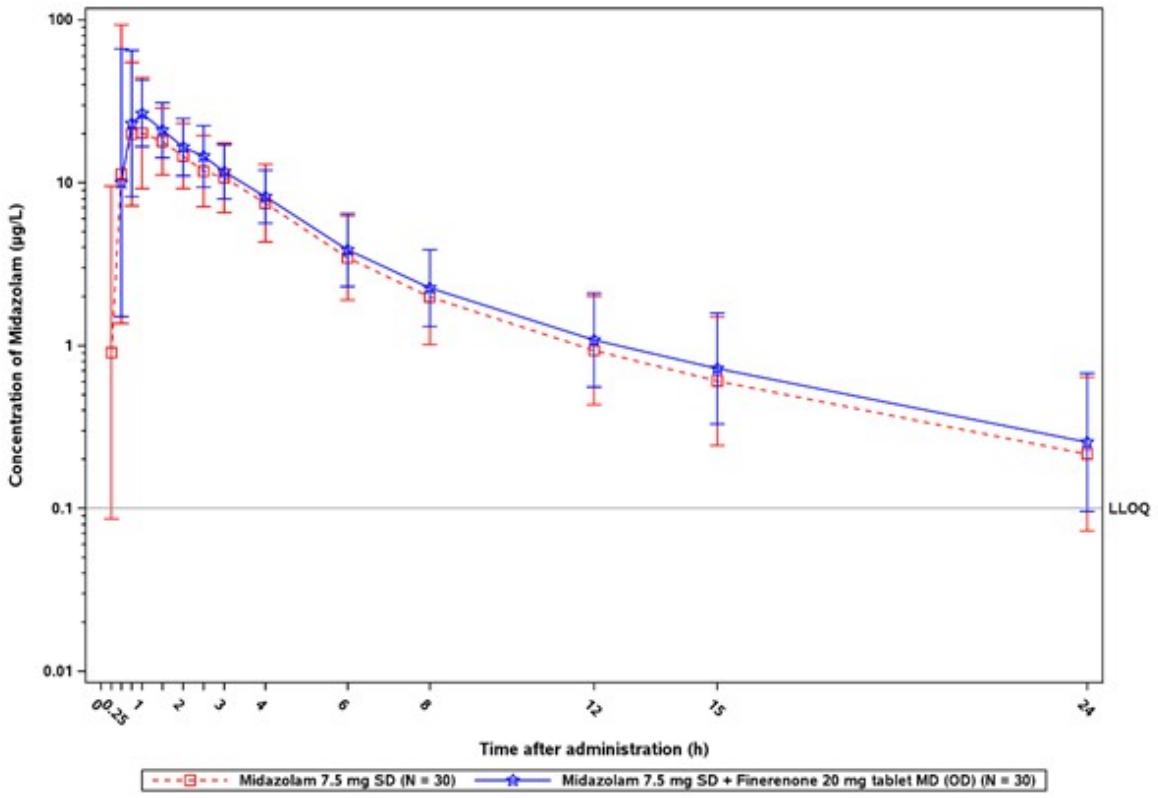
32 例を、2 通りの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割付けた。全体として、31 例が治験薬の投与を受けた。30 例が計画どおりに投与順序に従って両投与方法の投与を受け、試験を完了した。治験薬の投与を受けた 31 例を SAF とし、30 例を PKS とした。PKS の 30 例の平均年齢は 33.9 歳（範囲：24～45 歳）、平均 BMI は 24.6kg/m^2（範囲：19.2～28.3kg/m^2）であった。

薬物動態

両投与方法の投与を完了した 30 例を PKS とした。

ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示す。

図 2.7.2.2-21　ミダゾラム 7.5mg を単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノン錠 20mg とミダゾラム 7.5mg を併用投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15111



LLOQ = 0.1µg/L

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/33

ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-43 に示す。

二つの投与方法（ミダゾラム単独投与及びフィネレノンとミダゾラムを併用投与）のいずれでも、ミダゾラム投与後 24 時間にわたって血漿中ミダゾラム濃度を測定した。血漿中ミダゾラムの濃度推移は、二つの投与方法で同様であり、t_{max}及び終末相も同様であった。

表 2.7.2.2-43 ミダゾラム 7.5mg を単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノン 20mg（1 日 1 回）とミダゾラム 7.5mg を併用投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝30）：試験 15111

Parameter	Unit	Midazolam 7.5 mg	Midazolam 7.5 mg + finerenone 20 mg
AUC	μg·h/L	89.0/52.6 (22.9-191)	98.4/46.8 (31.4-236)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	86.1/51.5 (22.1-184)	95.2/45.1 (30.4-209)
C_{max}	μg/L	35.5/55.6 (8.14-76.9)	38.7/55.3 (8.11-84.6)
$t_{1/2}$	h	5.36/38.3 (2.56-10.1)	5.43/42.0 (2.27-13.1)
t_{max}[a]	h	0.533 (0.250-3.00)	0.750 (0.483-2.52)

a: Median (range)
Source: PH-39782/Table 14.4/8, 14.4/15

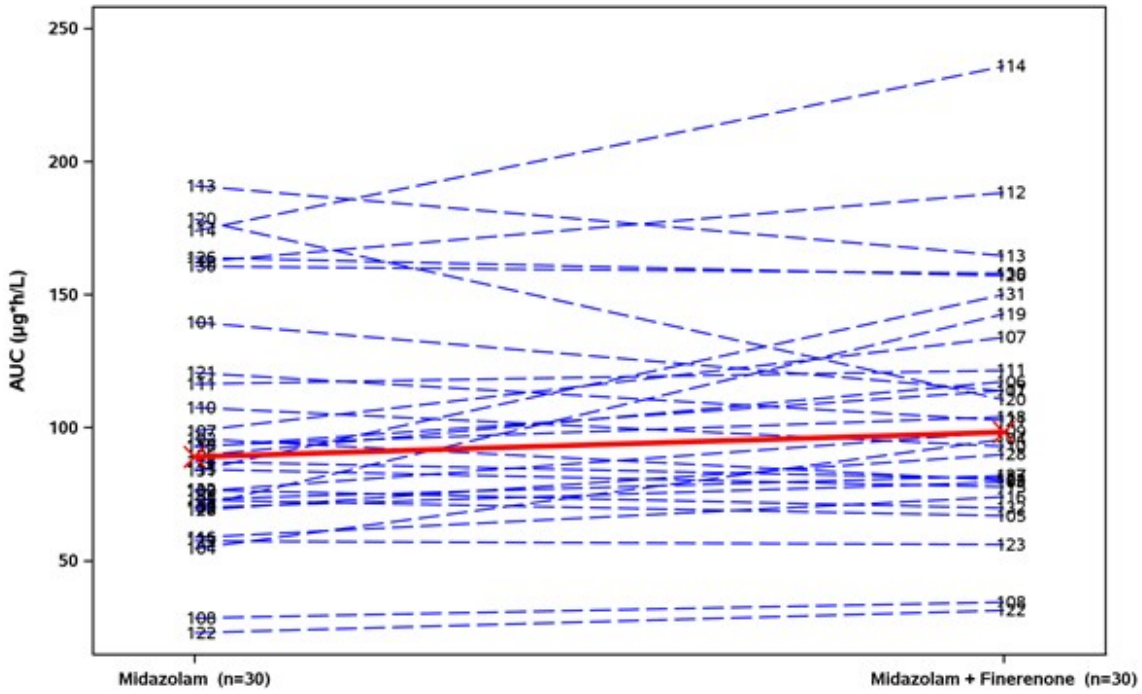
ミダゾラム及び 1'OH-MDZ の曝露量に対するフィネレノンの影響について、ミダゾラムの薬物動態パラメータ AUC 及び C_{max}の対数変換値を用いて、投与方法、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者を要因とする ANOVA により解析した。ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム及び 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.2.2-44 に示す。ミダゾラムの AUC の個別値及び幾何平均値を図 2.7.2.2-22 に示す。

表 2.7.2.2-44 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（ANOVA）（PKS）：試験 15111

Analyte	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Midazolam	AUC	30	18.72	110.56	[101.90; 119.95]	[64.01; 190.97]
	C_{max}	30	46.90	109.21	[89.79; 132.83]	[29.38; 405.94]
1'OH-MDZ	AUC	28	19.62	99.62	[91.18; 108.85]	[56.10; 176.91]
	C_{max}	30	56.20	99.38	[78.95; 125.09]	[21.24; 464.90]
Metabolic ratio	MR_{AUC}	28	17.47	90.45	[83.57; 97.88]	[54.19; 150.96]
	$MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$	30	16.67	91.22	[84.82; 98.10]	[56.03; 148.52]

Source: PH-39782/Table 14.4/28～14.4/33

図 2.7.2.2-22 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの AUC の個別値及び幾何平均値（PKS）：試験 15111



Cross: geometric mean
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/80

ANOVA の結果から、ミダゾラムの AUC は、ミダゾラム単独投与と、フィネレノンとミダゾラムの併用投与で同様であり、幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値及び両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。C_{max} については、幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の両側 90%CI の上限値が 125%よりわずかに高かった。

また、ANOVA の結果から、1'OH-MDZ の AUC も、ミダゾラム単独投与と、フィネレノンとミダゾラムの併用投与で同様であり、幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値及び両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。C_{max} については、幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の両側 90%CI の下限値が 80%をわずかに下回った。代謝比〔MR_{AUC} 及び $MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$〕の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の両側 90%CI は、80%～125%の範囲内にあった。

フィネレノンをミダゾラムと併用投与したときの、フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は 447 µg·h/L（33.7%）、$C_{max,md}$ は 159 µg/L（39.1%）、t_{max} は 1.03 時間（0.48-3.00 時間）であった。

薬物動態の結論

観察されたフィネレノンの曝露量は、フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与した被験者で観察された値と同様であった（2.7.2.3.1.7 参照）。フィネレノン錠 20mg を単独で 1 日 1 回 9 日間反復投与した後、CYP3A4 の指標基質であるミダゾラムと同時投与（10 日目）したとき、ミダゾラ

ム及びその代謝物 1'OH-MDZ の曝露量に影響を及ぼさなかった。ミダゾラム及び 1'OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値及び両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与は、CYP3A4 に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.3.2.3 健康被験者を対象としたレパグリニド（CYP2C8 指標薬）との薬物相互作用試験（試験 16541）

参照項目：2.7.6.17
5.3.3.4.3 PH-38625

試験デザイン

試験 16541 は、単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー、非対照試験デザインにより実施した。本試験では、フィネレノン錠 20mg の単回経口投与が、CYP2C8 の典型基質であるレパグリニド錠 0.5mg の薬物動態、薬力学（血中グルコース濃度）、安全性及び忍容性に及ぼす影響を、健康男性被験者を対象として検討した。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A：レパグリニド錠 0.5mg 1 錠を単回投与
- 投与方法 B：レパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン錠 20mg 1 錠と同時に単回投与
- 投与方法 C：フィネレノン錠 20mg を単回投与し、その 3 時間後にレパグリニド錠 0.5mg を単回投与

試験対象集団

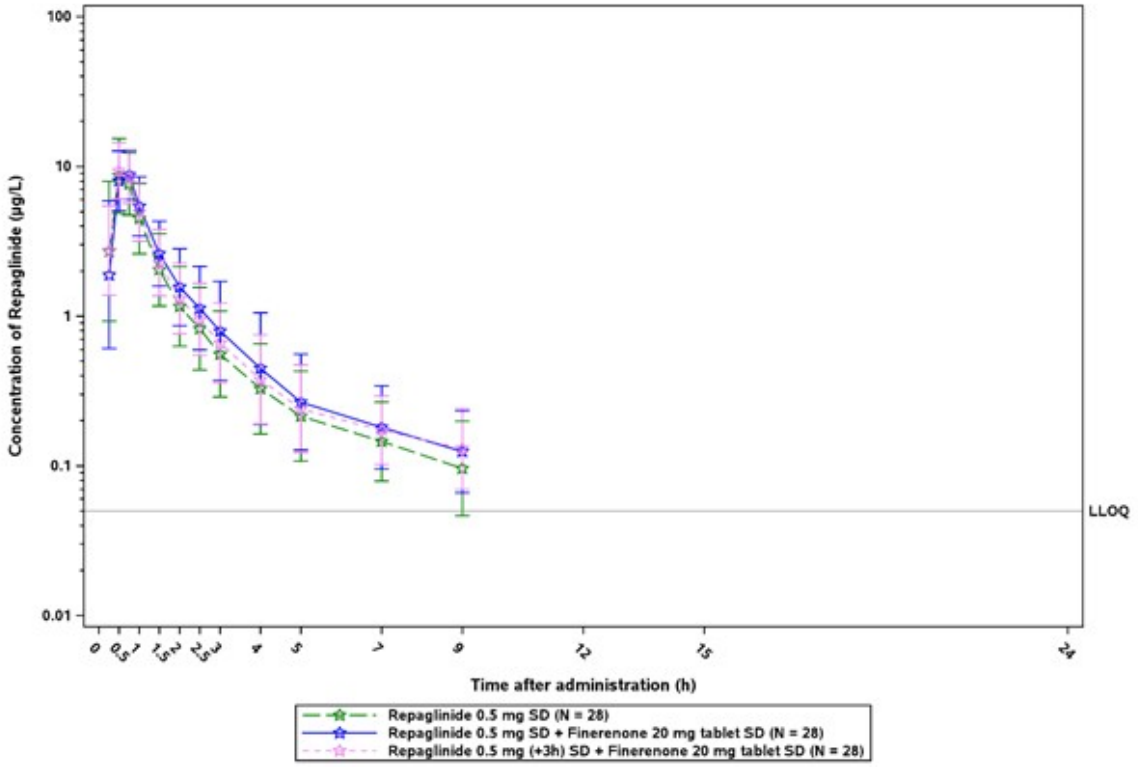
29 例を 6 通りの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。29 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 29 例を SAF とし、28 例を PKS 及び PDS とした。PKS の 28 例の平均年齢は 31.6 歳（範囲：20～45 歳）、平均 BMI は 24.3kg/m^2（範囲：20.6～29.3kg/m^2）であった。

薬物動態

治験薬の投与を受けた 29 例のうち、1 例は重大な欠測値を認めたため（第 1 期の後に試験を中止し）、28 例を PKS とした。

血漿中レパグリニド濃度を図 2.7.2.2-23 に示した。

図 2.7.2.2-23　レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン錠 20mg と同時投与、及びフィネレノン錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 16541



LLOQ = 0.05 µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/49

レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン錠 20mg と同時投与、及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-45 に示す。更に、AUC の個別値及び幾何平均値を図 2.7.2.2-24 及び図 2.7.2.2-25 に示す。

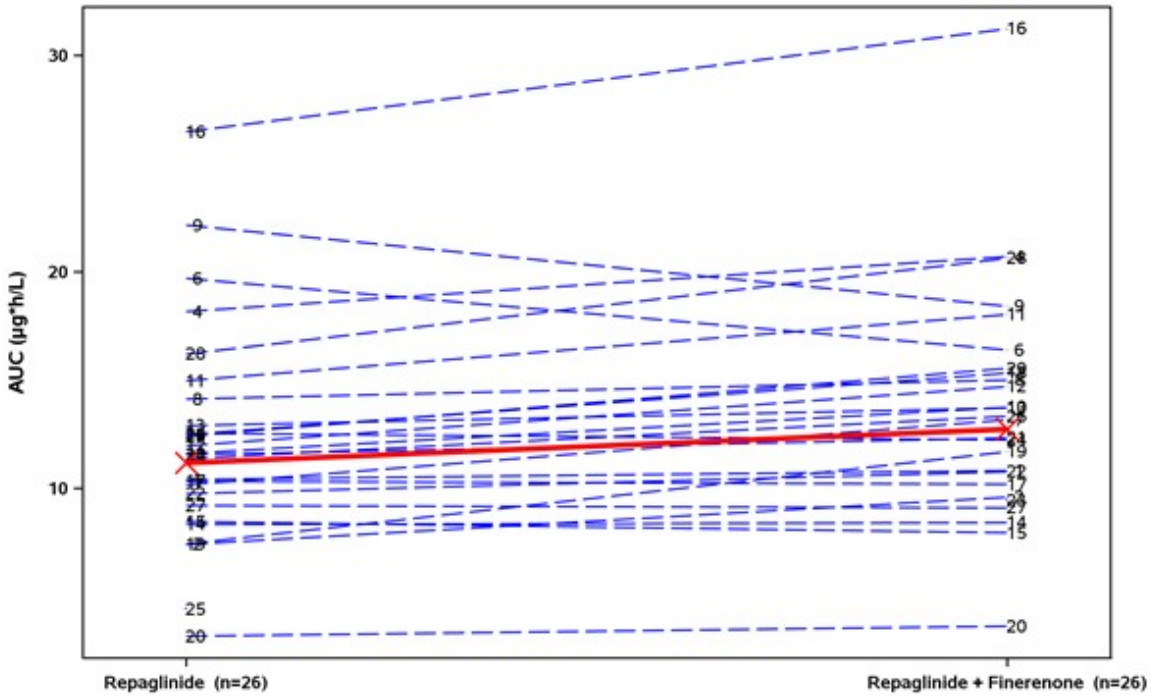
レパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン錠 20mg と同時投与したとき、血漿中レパグリニドの t_{max} は 0.617 時間であり、レパグリニドを単独投与したときの 0.483 時間に比べ遅延したが、$t_{1/2}$ への影響は認められなかった。レパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したとき、t_{max} への影響は認められなかった。

表 2.7.2.2-45 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン錠 20mg と同時投与、及びフィネレノン錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときのレパグリニドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 16541

Parameter	Unit	Repaglinide 0.5 mg					
		N	alone	N	+ finerenone 20 mg given concomitantly	N	+ finerenone 20 mg given 3 h before
AUC	μg·h/L	26	11.2/47.7 (3.18-26.5)	26	12.7/42.2 (3.64-31.2)	26	12.0/42.2 (3.93-29.3)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	28	10.3/50.0 (2.99-26.1)	28	11.9/44.9 (3.53-30.7)	28	11.4/43.8 (3.77-29.0)
C_{max}	μg/L	28	9.30/53.3 (2.21-23.8)	28	9.79/40.8 (3.99-23.9)	28	9.86/43.5 (3.50-23.2)
t_{max}[a]	h	28	0.483 (0.467-0.967)	28	0.617 (0.467-0.967)	28	0.492 (0.467-0.783)
$t_{1/2}$	h	26	3.05/66.7 (0.824-9.45)	26	3.01/35.6 (1.37-6.87)	26	3.41/47.9 (1.61-13.9)

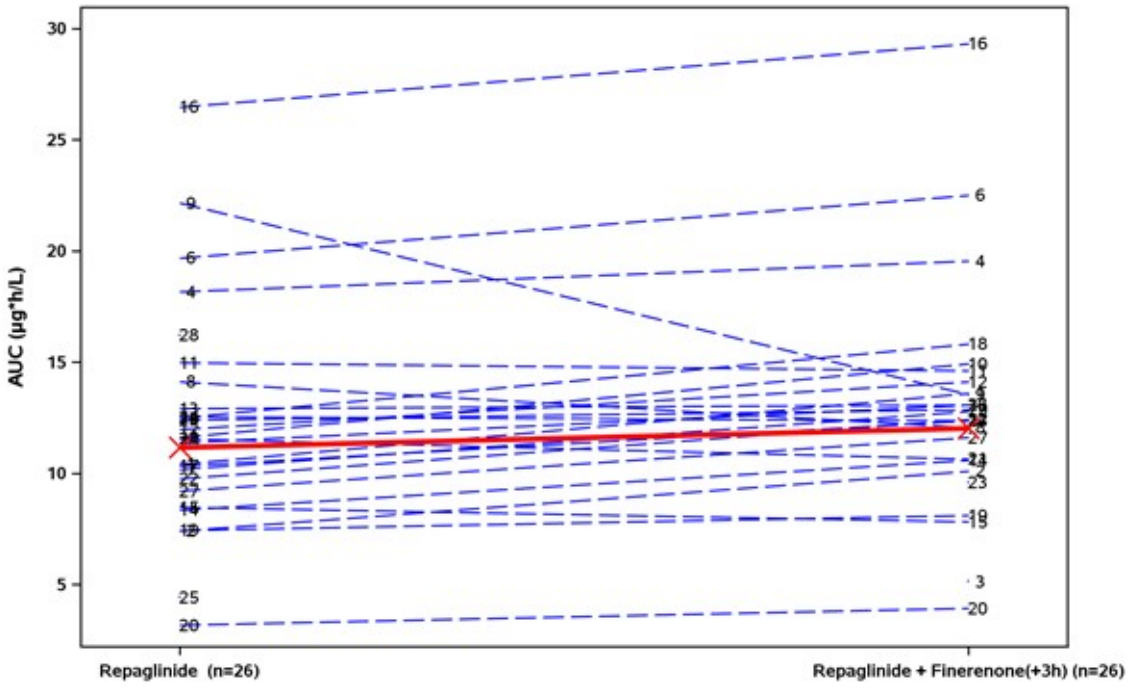
a: Median (range)
Source: PH-38625/Table 14.4/8

図 2.7.2.2-24 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、及びフィネレノン錠 20mg と同時投与したときのレパグリニドの AUC の個別値及び幾何平均値（PKS）：試験 16541



Cross: geometric mean
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/82

図 2.7.2.2-25　レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、及びフィネレノン錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときのレパグリニドの AUC の個別値及び幾何平均値（PKS）：試験 16541



Cross: geometric mean
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure14.4/84

ANOVA モデルにより求めた、血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータの幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の点推定値（LSMean）、90%CI 及び 95%PI（PKS）を表 2.7.2.2-46 に示す。

ANOVA の結果に従うと、フィネレノン錠 20mg の併用投与により血漿中レパグリニドの曝露量がわずかに上昇した（AUC は約 10%～12%増加、C_{max} は約 4%～5%上昇）。レパグリニドをフィネレノンと同時投与したとき（投与方法 B）とフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したとき（投与方法 C）の結果は同様であった。血漿中レパグリニドの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI はすべて、80%～125%の範囲内であったことから、フィネレノンの併用投与は、血漿中レパグリニドの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2-46 血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS）：試験 16541

Ratio	Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)	95%PI (%)
B/A	AUC	25	10.98	111.59	[105.92; 117.57]	[81.19; 153.39]
	C_{max}	28	20.10	104.49	[95.57; 114.25]	[58.81; 185.64]
C/A	AUC	24	10.98	110.19	[104.52; 116.17]	[80.16; 151.46]
	C_{max}	28	20.10	104.52	[95.59; 114.28]	[58.83; 185.70]

Treatment A: Single dose of repaglinide 0.5 mg (tablet)

Treatment B: Single dose of repaglinide 0.5 mg together with a finerenone 20 mg tablet

Treatment C: Single dose of a finerenone 20 mg tablet followed by single dose of repaglinide 0.5 mg at 3 h thereafter

Source: PH-38625/Table 14.4/10, 14.4/11

フィネレノンを、レパグリニドと同時投与及びレパグリニド投与の 3 時間前に投与（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与）したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-47 に示す。

フィネレノンとレパグリニドを同時投与したときの血漿中フィネレノンの曝露量は、レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときと比べて、AUC が 10%増加、C_{max} が 34%高かった。t_{max}（中央値）は、同時投与で 0.733 時間、レパグリニドの 3 時間前投与で 0.967 時間であり、レパグリニドの 3 時間前投与で遅延が示された。血漿中フィネレノンの $t_{1/2}$ はレパグリニド併用投与のタイミングに関係なく、2 時間をわずかに超える時間であった。

表 2.7.2.2-47 フィネレノン錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と同時投与、及びレパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 16541

Parameter	Unit	Finerenone 20 mg tablet	
		+ repaglinide 0.5 mg concomitantly given N=28	+ repaglinide 0.5 mg administered 3 h later N=28
AUC	μg·h/L	431/30.8 (248-828)	392/33.8 (164-693)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	430/30.9 (247-826)	391/33.8 (164-692)
C_{max}	μg/L	187/39.1 (70.5-333)	140/33.7 (88.0-247)
t_{max}[a]	h	0.733 (0.467-5.00)	0.967 (0.467-3.98)
$t_{1/2}$	h	2.32/22.4 (1.50-3.16)	2.22/28.0 (1.20-3.81)

a: Median (range)

Source: PH-38625/Table 14.4/9

薬物動態の結論

フィネレノン錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と併用投与したとき、レパグリニドの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の 90%CI は、生物学的同等性の判定基準に照らし合わせると、80%～125%の範囲内にあったこと

から、フィネレノンの併用投与は、CYP2C8 の指標基質であるレパグリニドの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。この結果から、フィネレノンは、*in vivo* で CYP2C8 に対し意味のある阻害作用を起こさないと結論できる。

薬力学

治験薬の投与を受けた 29 例のうち、フィネレノン及びレパグリニドの投与を受けた 28 例を PDS とした。

レパグリニドをフィネレノンと併用投与したときの血中グルコース濃度の低下作用は、レパグリニドを単独投与したときと比べ顕著であった。特に、レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血中グルコース濃度の AUC〔AUC(0-1h)、AUC(0-2h)及び AUC(0-4h)〕は、レパグリニド単独投与時及びフィネレノンとの同時投与時に比べて低下し、最大の低下作用がみられた。血中グルコース濃度の低下は時間の経過と共に大きくなり、レパグリニド投与後 4 時間で最も顕著となった。投与後 12～24 時間も血中グルコース濃度の低下作用はみられたが、食事が標準化されていないことから、結果の解釈に注意が必要である。

レパグリニド単独投与と比較して、レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときに認められた血中グルコース濃度の低下作用については、データのばらつきが大きいことから、解釈に注意が必要である。ベースライン値からの血中グルコースの C_{max} 上昇の幾何 CV%は 34%～43%の範囲であり、C_{max} 低下の幾何 CV%は 55%～132%の範囲であった。本試験でみられたフィネレノン併用投与による血中グルコース低下作用は、偶然のばらつきによる可能性を否定できない。

薬力学の結論

フィネレノン錠 20mg 投与後にレパグリニド錠 0.5mg を併用投与したとき、レパグリニド単独投与と比較して相加的な血中グルコース低下作用が認められた。しかしながら、レパグリニドの曝露量には影響しなかったこと及び血中グルコース濃度のベースライン値に対するばらつきが大きかったことから、フィネレノン併用投与による相加的血中グルコース低下作用は、偶然のばらつきによる可能性を否定できない。

2.7.2.2.3.2.4 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 14503）

参照項目：2.7.6.18
5.3.3.4.4 PH-38718

試験デザイン

試験 14503 では、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回 6 日間反復投与が、ワルファリン単回経口投与後の安全性、忍容性及び薬力学（血液凝固パラメータ）及び薬物動態に及ぼす影響を、健康男性被験者を対象として検討した。薬力学の評価項目とした血液凝固パラメータは、PT、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）、血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅶ因子及び第Ⅹ因子であった。ワルファリンが治療域の狭い薬剤であることに加え、ワルファリンの *S*-エナンチオマー（以下、*S*-ワルファリン）は CYP2C9 の指標基質であり、併用投与が CYP2C9 に及ぼす影響を評価するのに適している。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法 A（Test）：フィネレノン錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、その反復投与 3 日目（第 3 日）にフィネレノンと併用してワルファリン錠 25mg（5mg 5 錠）を単回経口投与

- 投与方法 B（Reference）：プラセボ（フィネレノン 20mg に対応するプラセボ錠 1 錠）を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、第 3 日にプラセボと併用してワルファリン 25mg を単回経口投与

ワルファリンがフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響は、第 2 日（フィネレノン単独投与）と第 3 日（フィネレノンとワルファリン併用投与）のフィネレノンの薬物動態プロファイルを比較することにより検討した。フィネレノンの初回投与の 3 週間前に、すべての被験者を対象としてワルファリン錠 25mg を単回経口投与し、最初のワルファリン単独投与で過剰な反応を示した被験者を本試験のクロスオーバーパートには組入れないこととした。ワルファリンの投与前日から投与 96 時間後まで、食事（特にビタミン K の摂取）は標準化し、すべての投与期で同等なものとした。

試験対象集団

32 例を、2 通りの投与順序（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割付けた。すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 32 例を SAF とし、24 例を PKS 及び PDS とした。PKS の 24 例の平均年齢は 38.9 歳（範囲：25～45 歳）、平均 BMI は 24.6kg/m^2（範囲：20.1～29.5kg/m^2）であった。

薬物動態

治験実施計画書からの重大な逸脱なく治験薬の投与を受けた 24 例を PKS とした。

フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 *R*-及び *S*-ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-48 に示す。

表 2.7.2.2-48 フィネレノン錠 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン錠 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 *R*-及び *S*-ワルファリンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14503

Parameter	Unit	Warfarin + finerenone N=24	Warfarin + placebo N=24
R-warfarin:			
AUC	μg·h/L	62200/25.9 (30600-102000)	62500/26.3 (28700-101000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	50900/20.1 (28500-69300)	50400/20.4 (26900-67500)
C_{max}	μg/L	1310/14.8 (1030-1760)	1260/12.9 (906-1560)
$t_{1/2}$	h	38.1/16.3 (28.0-59.7)	39.8/18.9 (24.0-59.3)
t_{max}[a]	h	1.50 (0.500-5.00)	1.28 (0.500-5.00)
S-warfarin:			
AUC	μg·h/L	41600/32.8 (26800-113000)	41800/35.6 (24900-115000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	37200/24.9 (24900-68600)	37100/26.9 (23600-69600)
C_{max}	μg/L	1350/14.9 (1070-1750)	1320/14.3 (916-1630)
$t_{1/2}$	h	29.2/24.1 (22.9-70.9)	29.8/26.4 (22.8-71.1)
t_{max}[a]	h	1.50 (0.500-5.00)	1.03 (0.500-5.00)

a: Median (range)
Source: PH-38718/Table 14.4/11, 14.4/12

フィネレノンを単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（第 2 日）及びワルファリンと併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-49 に示す。

表 2.7.2.2-49 フィネレノン錠 20mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（第 2 日）、及びワルファリン錠 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14503

Parameter	Unit	Finerenone + warfarin N=24	Finerenone alone N=24
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	433/30.8 (266-788)	448/28.1 (289-815)
$C_{max,md}$	μg/L	141/46.4 (65.6-334)	151/28.1 (93.0-241)
$t_{1/2,md}$	h	2.46/31.1 (1.39-4.20)	2.45/16.7 (1.68-3.41)
$t_{max,md}$[a]	h	1.01 (0.483-4.00)	0.917 (0.500-3.02)

a: Median (range)
Source: PH-38718/Table 14.4/13

ANOVA モデルにより求めた、フィネレノン又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの血漿中 *R*-及び *S*-ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比、並びにフィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.2.2-50 に示す。

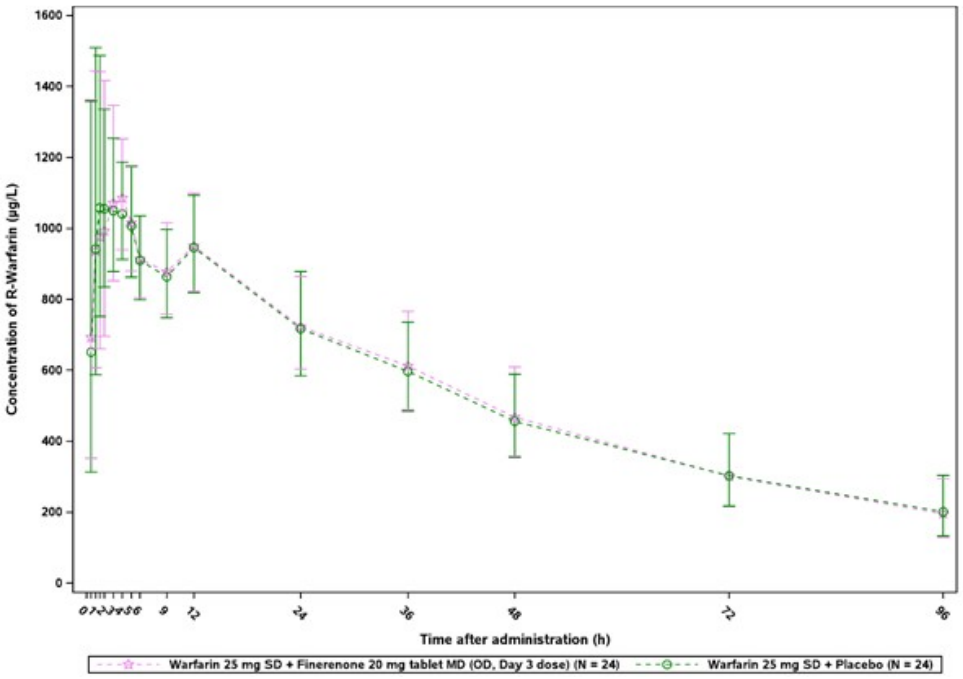
表 2.7.2.2-50 血漿中 *R*-及び *S*-ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）、並びにフィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ワルファリン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS、各群 N＝24）：試験 14503

Analyte	Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI[a] (%)	95%PI (%)
R-warfarin	AUC	6.08	99.25	[96.27; 102.33]	[82.75; 119.04]
	C_{max}	7.30	103.55	[99.83; 107.42]	[83.24; 128.82]
S-warfarin	AUC	5.58	99.53	[96.78; 102.36]	[84.23; 117.61]
	C_{max}	7.17	102.94	[99.30; 106.72]	[83.08; 127.55]
Finerenone	$AUC_{\tau,md}$	6.06	96.74	[93.88; 99.68]	[80.73; 115.92]
	$C_{max,md}$	33.98	93.27	[79.20; 109.84]	[34.76; 250.24]

a: Please note that 90% CIs are confirmatory for PK parameters of R- and S-warfarin and exploratory for PK parameters of finerenone
Source: PH-38718/Table 14.4/14～19

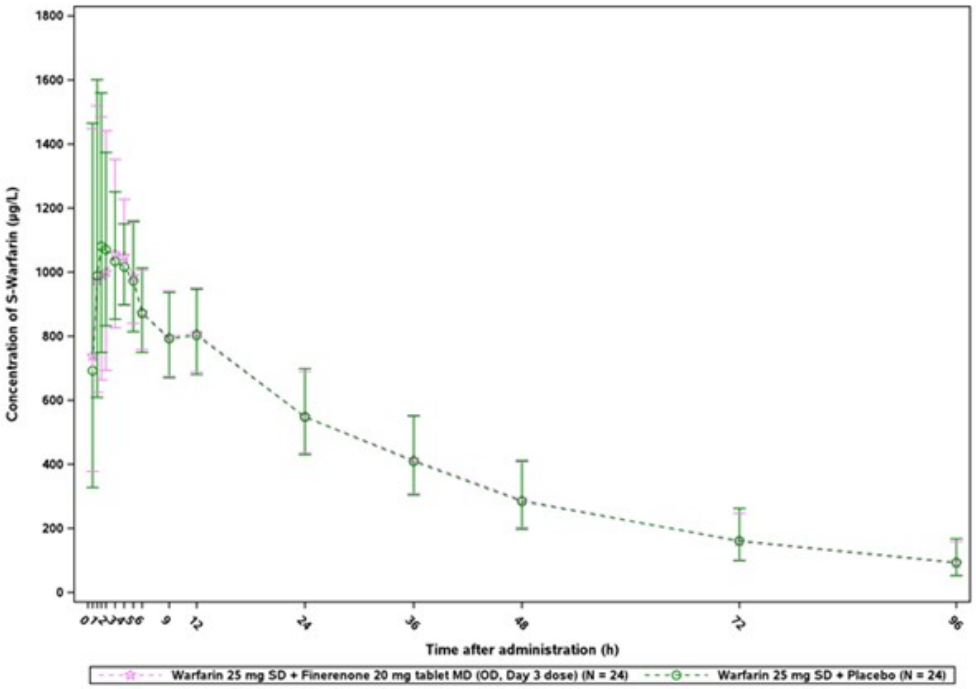
フィネレノン錠 20mg をワルファリン錠 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の *R*-及び *S*-ワルファリンの濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-26 及び図 2.7.2.2-27 に示す。

図 2.7.2.2-26　フィネレノン錠 20mg をワルファリン錠 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中 *R*-ワルファリン濃度（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14503



Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/10

図 2.7.2.2-27　フィネレノン錠 20mg をワルファリン錠 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中 *S*-ワルファリン濃度（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14503



Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/11

血漿中 *R*-及び *S*-ワルファリンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値はほぼ 1 で、すべての両側 90%CI が事前に規定した 80%～125%に含まれていた。

本試験の副次目的は、ワルファリンと併用投与したときのフィネレノンの薬物動態に対するワルファリンの影響を検討することであった。血漿中フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値の比（フィネレノン＋ワルファリン／フィネレノン）の点推定値はそれぞれ 97%及び 93%であった。$C_{max,md}$ では、$AUC_{\tau,md}$ よりもばらつきが大きく、幾何平均値の比の両側 90%CI の下限値（79%）が 80%を下回ったが、$AUC_{\tau,md}$ では、幾何平均値の比の両側 90%CI は生物学的同等性基準の 80%～125%の範囲内にあった。これらの結果から、ワルファリンはフィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

薬物動態の結論

フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回 6 日間反復投与下で第 3 日にワルファリン錠 25mg を併用投与したとき、*R*-及び *S*-ワルファリンの AUC 及び C_{max} は影響を受けなかった。

フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回 6 日間反復投与下で第 3 日にワルファリン錠 25mg を併用投与したとき、ワルファリンはフィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

薬力学

治験実施計画書からの重大な逸脱なく治験薬の投与を受けた 24 例を PDS とした。

フィネレノンとワルファリンの薬力学的相互作用の評価では、血液凝固パラメータである PT、並びに血液凝固第Ⅶ、第Ⅱ及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)を比較検討した。

フィネレノン又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの共分散分析（ANCOVA）モデルより求めた、薬力学パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.2.2-51 に示す。

表 2.7.2.2-51 薬力学パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANCOVA）（PDS、N＝24）：試験 14503

Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90%CI (%)	95%PI (%)
AUC(0-96h) PT	4.40	101.36	[99.05; 103.72]	[88.83; 115.67]
AUC(0-96h) Factor VII activity	14.19	104.16	[96.83; 112.04]	[68.18; 159.12]
AUC(0-96h) Factor II activity	3.21	101.06	[99.44; 102.71]	[91.78; 111.29]
AUC(0-96h) Factor X activity	5.08	100.97	[98.29; 103.71]	[86.70; 117.58]

Source: PH-38718/Table 14.2/8～11

主要パラメータ〔PT 及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)〕のうち、PT の AUC(0-96)に、フィネレノン併用投与の影響はなく、幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の両側 90%CI は事前に規定した基準（95%～105%）の範囲内であった。

血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の両側 90%CI は、上限値が基準（90%～111%）をわずかに上回った。こ

のときの CV（幾何平均値）は 14.2%で、被験者数の設定根拠で事前に想定した 6%よりはるかに大きかった。個々の被験者の血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の比は、最も大きかった被験者で 188%であり、他の被験者（2 番目に大きかった被験者で 139%）に比べて大きかった。このことが、ばらつきが大きくなり、幾何平均値の比の両側 90%CI の上限値が基準をわずかに上回ったことの主因と考えられる。

副次パラメータ〔血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)〕の幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（LSMean）はそれぞれ 101.06%及び 100.97%であり、両側 90%CI 及び両側 95%PI は 1 を含むことから、いずれの薬力学パラメータにもフィネレノン併用投与の影響はないことが示唆された。

概して、フィネレノン併用投与によりワルファリンの薬力学に臨床的に意味のある影響は示されなかった。

薬力学の結論

PT 及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)（主要パラメータ）を評価した結果、フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回反復投与下でワルファリン錠 25mg を併用投与したとき、フィネレノン併用投与はワルファリンの薬力学に影響を及ぼさなかった。血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)（副次パラメータ）でも同様の結果であり、薬物動態学的相互作用がないことを示す薬物動態の結果にも合致した。

結論

フィネレノンの投与は、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさなかった。*S*-ワルファリンは CYP2C9 の指標基質でもあることから、*in vivo* において CYP2C9 に影響を及ぼさないと結論できる。

2.7.2.2.3.2.5 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 14505）

参照項目：2.7.6.20
5.3.3.4.6 PH-39189

試験デザイン

試験 14505 では、単施設、非盲検、無作為化、反復投与、第 1 期固定投与（投与方法 A）を伴う 2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、フィネレノン錠 20mg 1 日 1 回反復投与がジゴキシン錠（0.375mg 1 日 1 回反復投与）の定常状態における薬物動態に及ぼす影響、並びにフィネレノンをジゴキシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を、健康被験者を対象として検討した。ジゴキシンは治療域の狭い薬剤であり、P-gp の指標基質である。

投与方法は以下のとおりとした

- 投与方法 A：投与方法 B 又は C でのジゴキシン投与開始前日に、フィネレノン錠 20mg 1 錠を単回経口投与
- 投与方法 B：ジゴキシン錠 0.375mg（0.125mg 3 錠）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与
- 投与方法 C：ジゴキシン錠 0.375mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、その反復投与 5～14 日目（第 5 日～第 14 日）に併用してフィネレノン錠 20mg を 1 日 1 回反復経口投与

ジゴキシンの薬物動態評価用試料（血漿及び 24 時間尿）を、投与方法 B（ジゴキシン単独反復投与）及び投与方法 C（フィネレノンとジゴキシン併用反復投与）の両投与期の第 14 日（定常状態）に採取した。また、フィネレノンの薬物動態評価用試料（血漿）を、投与方法 A（フィネレノン単独単回投与）の投与日（第 1 日）、及び投与方法 C（フィネレノンとジゴキシン併用反復投与）のフィネレノン初回投与日（第 5 日）に採取した。

試験対象集団

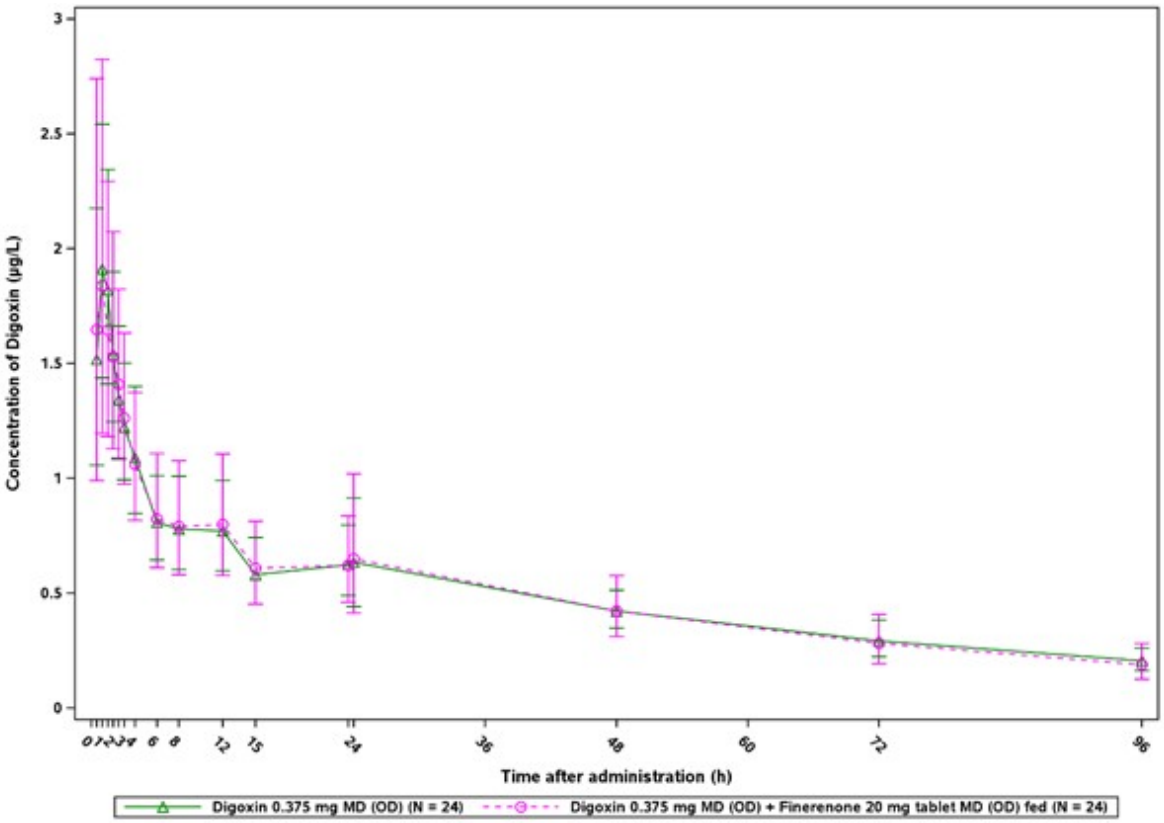
26 例を、2 通りの投与順序（A-B-C 又は A-C-B）のいずれかに無作為に割付けた。このうち 24 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 24 例を SAF 及び PKS とした。これら 24 例の被験者の平均年齢は 30.9 歳（範囲：20～43 歳）、平均 BMI は 25.0kg/m^2（範囲：18.7～29.6kg/m^2）であった。

薬物動態

治験実施計画書に従ってフィネレノン及びジゴキシンの投与を受けた 24 例を PKS とした。

ジゴキシン反復投与時（単独投与及びフィネレノンとの併用投与）の投与後 23.5 時間までの血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2-28 に示す。

図 2.7.2.2-28　ジゴキシン錠 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン錠 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 14505



Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/17

ジゴキシン単独反復投与時及びフィネレノンとの併用反復投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-52 に、フィネレノン単独単回投与時及びジゴキシンとの併用反復投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-53 に示す。

ジゴキシンとフィネレノンの併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさず、血漿中ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$ 及びトラフ濃度（C_{trough}）並びに血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、ジゴキシン及びフィネレノンのそれぞれの単独投与時と併用投与時で同様であった。

表 2.7.2.2-52 ジゴキシン錠 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン錠 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14505

Parameter	Unit	Digoxin 0.375 mg OD			
		alone		+ finerenone 20 mg OD	
		N		N	
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	24	19.8/22.5 (13.7-31.5)	24	20.2/28.3 (11.6-34.5)
C_{trough} Day 8	μg/L	24	0.743/25.0 (0.517-1.14)	24	0.756/29.4 (0.409-1.45)
C_{trough} Day 9	μg/L	24	0.704/22.4 (0.454-1.08)	24	0.775/33.6 (0.428-1.62)
C_{trough} Day 10	μg/L	24	0.744/24.4 (0.432-1.31)	24	0.719/31.5 (0.331-1.23)
$C_{max,md}$	μg/L	24	2.04/29.2 (1.12-3.58)	24	2.15/34.6 (1.06-3.91)
t_{max}[a]	h	24	1.00 (0.500-2.00)	24	1.00 (0.500-3.00)
%PTF	%	24	176/29.2 (86.3-293)	24	184/32.6 (112-306)
$t_{1/2}$[b]	h	12	45.6/19.6 (34.0-63.8)	12	41.6/20.1 (28.0-59.2)

a: Median (range)
b: Terminal half-life was assessed in 50% of subjects only following the last digoxin dose in Period 3
Source: PH-39189/Table 14.4/3, 14.4/8, 14.4/10

表 2.7.2.2-53 フィネレノン錠 20mg 単独単回投与時、及びジゴキシン錠 0.375mg（1 日 1 回）との併用投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 14505

Parameter	Unit	Finerenone 20 mg tablets OD	
		alone N=24	+ digoxin 0.375 mg OD N=24
AUC	μg·h/L	475/30.7 (266-802)	473/37.6 (158-836)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	474/30.7 (266-801)	472/37.7 (157-835)
C_{max}	μg/L	166/39.7 (95.6-322)	160/45.2 (60.5-342)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	2.03/18.4 (1.53-2.88)	1.98 / 18.0 (1.50-2.56)

a: Median (range)
Source: PH-39189/Table 14.4/9

ANOVA モデルにより求めた、ジゴキシン単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノンとの併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.2.2-54 に示す。

ジゴキシン反復投与時の $AUC_{\tau,md}$（第 10 日）及び C_{trough}（第 8 日、第 9 日及び第 10 日）の幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値（LSMean）はいずれもほぼ 1 であり、両側 90%CI はすべて、事前に規定した 80%～125%の範囲内にあった。このことから、フィネレノンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2-54 血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS）：試験 14505

Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
$AUC_{\tau,md}$	24	12.99	101.72	[95.40; 108.46]	[69.05; 149.84]
C_{trough} (Day 8)	24	13.05	101.87	[95.52; 108.65]	[69.05; 150.29]
C_{trough} (Day 9)	24	19.15	110.10	[100.21; 120.96]	[62.38; 194.31]
C_{trough} (Day 10)	24	17.72	96.70	[88.63; 105.50]	[57.13; 163.66]

Source: PH-39189/Table 14.4/14～17

本試験の副次目的は、ジゴキシンとの併用投与がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討することであった。フィネレノン錠 20mg 単独単回投与時、及び定常状態下にあるジゴキシン錠 0.375mg（1 日 1 回）との併用投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.2.2-55 に示す。

血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）はほぼ 1 であり、両側 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。この結果は本試験の主要目的の結果ではないが、ジゴキシンの併用投与はフィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2-55 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）：試験 14505

Parameter	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
AUC	18.99	99.59	[90.73; 109.30]	[56.78; 174.68]
C_{max}	35.19	96.58	[81.56; 114.37]	[34.82; 267.89]

Source: PH-39189/Table 14.4/12, 14.4/13

薬物動態の結論

フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与は、ジゴキシンの定常状態における薬物動態に影響を及ぼさなかった。ジゴキシンが P-gp の指標基質であることから、定常状態のフィネレノン 20mg は P-gp に影響を及ぼさないと結論できる。また、ジゴキシン錠 0.375mg の併用投与は、フィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

薬力学の結論

ジゴキシン錠 0.375mg と併用反復投与時のフィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与は、薬力学関連の重要なパラメータである心電図パラメータ、収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.4 フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験及び QT/QTc 評価試験

2.7.2.2.4.1 健康被験者を対象にフルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験（試験 13786）

参照項目：2.7.6.23
5.3.4.1.1 PH-36781

本試験では、ミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg 単回経口投与後にフィネレノンを投与した際のナトリウム利尿作用を、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエプレレノン 50mg を陽性対照とし検討した。

試験デザイン

試験 13786 では、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、3 群 3 期クロスオーバー、並行群間比較デザインにより、異なる用量のフィネレノンが、フルドロコルチゾン 0.5mg 投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす上乗せ効果を、健康男性被験者を対象として検討した。副次目的として、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。エプレレノン（50mg）を陽性対照とした。

ミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾンを、治験薬〔ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン及びエプレレノン（陽性対照）並びにプラセボ〕投与の 2 時間前に投与した。

治験薬を、以下の 3 投与の 3 期クロスオーバー法（投与順序は A-B-C、A-C-B、B-A-C、B-C-A、C-A-B、C-B-A の 6 とおり）により投与した。

- 投与 A：フィネレノン（5 投与ステップのいずれか 1 ステップ）
- 投与 B：フィネレノンの投与量に対応するプラセボ
- 投与 C：エプレレノン 50mg

投与ステップは以下のとおりとした。

- 投与ステップ 1：フィネレノン PEG 液剤 20mg
- 投与ステップ 2：フィネレノン PEG 液剤 10mg
- 投与ステップ 3：フィネレノン PEG 液剤 5mg
- 投与ステップ 4：フィネレノン錠 10mg 2 錠（20mg）
- 投与ステップ 5：フィネレノン PEG 液剤 2.5mg

薬力学パラメータとして、血圧、心拍数、血清電解質及びクレアチニン、並びに尿中ナトリウム／クレアチニン比、カリウム／クレアチニン比、ナトリウム／カリウム比〔log10(Na/K)を含む〕、及び尿量を評価した。更に、RAAS バイオマーカーである血漿レニン活性、血清アルドステロン、ミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子のメッセンジャーRNA（mRNA）を評価した。

本試験では、フィネレノン及びエプレレノンの薬物動態を検討した。AUC 及び C_{max} を主要パラメータとした。

試験対象集団

健康男性被験者 68 例をフィネレノンの各投与ステップ 1～5 のいずれかに無作為に割付けた。このうち 67 例が治験薬の投与を受け、66 例が試験を完了した。治験薬の投与を 1 回以上受けた 67 例を SAF とし、58 例を PDS、66 例を PKS とした。PDS の 58 例の平均年齢は 35.8 歳（範囲：20～47 歳）、平均 BMI は 24.6kg/m^2（範囲：19.2～28.7kg/m^2）であり、PKS の 66 例の平均年齢は 36.0 歳（範囲：20～47 歳）、平均 BMI は 24.7kg/m^2（範囲：19.2～28.7kg/m^2）であった。

薬力学

無作為割付けされた 68 例のうち、尿の採取が不完全又は不確実であった 9 例及びベースライン時に心電図異常がみられた 1 例（治験薬未投与例）の計 10 例を除く 58 例を PDS とした。

薬力学パラメータである心拍数、血圧（収縮期及び拡張期）、血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血清アルドステロン）及び尿中電解質を、治験薬〔プラセボ、エプレレノン 50mg、及びフィネレノン PEG 液剤 2.5、5、10、20mg 又はフィネレノン錠剤 10mg 2 錠（20mg）〕の単回投与前後で測定した。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノンは、エプレレノン 50mg 及びプラセボと比較した結果、血圧、心拍数及び血中神経ホルモンに影響を及ぼさなかった。

ミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg 単回経口投与後のフィネレノンのナトリウム利尿作用を、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエプレレノンを陽性対照とし検討した。尿中ナトリウム排泄量は、フィネレノン投与及びエプレレノン投与のいずれでも、プラセボ投与に比べて有意な増加を示した。

尿中電解質について、フィネレノンは用量に依存したナトリウム利尿作用を示し、この作用は検討した最低用量である PEG 液剤 2.5mg 投与においても認められた。フィネレノン PEG 液剤 20mg 投与後 2～10 時間の蓄尿期間での尿中ナトリウム排泄量は、エプレレノン 50mg 投与時に比べて増加した。エプレレノン 50mg 投与後の尿中ナトリウム排泄量は、ほとんどの蓄尿期間でフィネレノン PEG 液剤 2.5 及び 5mg 投与に比べて多かったが、フィネレノン PEG 液剤 10mg 及びフィネレノン錠 20mg 投与と比べて臨床的に意味のある差異なかった。

尿中カリウム排泄量は、フィネレノン投与及びエプレレノン 50mg 投与のいずれでも、プラセボ投与に比べて少なかった。エプレレノン 50mg 投与後の尿中カリウム排泄は、フィネレノンのいずれの用量・剤形と比べても、ほとんどの場合明らかな違いはみられなかった。

概して、尿量、並びに尿中クレアチニン、マグネシウム及びカルシウム濃度に、フィネレノン投与及びエプレレノン 50mg 投与のいずれでも、プラセボ投与と比べて臨床的に意味のある差異はみられなかった。

フィネレノンの各投与ステップにおけるフィネレノン投与時及びエプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ、エプレレノン／プラセボ）の点推定値（LSMean）を蓄尿期間別に表 2.7.2.2-56 に示す。

プラセボ投与時には、予測されたとおり、フルドロコルチゾン 0.5mg 投与により尿中ナトリウム／カリウム比が低下した。投与後 2～10 時間の蓄尿期間における尿中 log10(10×Na/K)は、フルドロコルチゾンの作用を阻害するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン投与

及びエプレレノン 50mg 投与のいずれでも、プラセボ投与に比べて高かった。また、この投与後2～10 時間の蓄尿期間における尿中 log10(10×Na/K)は、フィネレノン 20mg 投与（PEG 液剤及び錠剤）では、エプレレノン 50mg 投与に比べて高かった。エプレレノン 50mg とフィネレノン 10mg 投与（PEG 液剤）では同様であった。これに対して、エプレレノン 50mg 投与後の尿中 log10(10×Na/K)は、ほとんどの蓄尿期間で、フィネレノン PEG 液剤 2.5、及び 5mg 投与に比べて高かった。

表 2.7.2.2-56 3期クロスオーバー法によるフィネレノン投与時及びエプレレノン50mg投与時とプラセボ投与時の尿中log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ、エプレレノン／プラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（LSMean）両側90%CI（PDS、N＝58）：試験13786

Treatment (Dose step)	02h-10h	02h-06h	06h-10h	10h-14h	14h-18h	18h-22h	22h-26h
Finerenone/placebo							
2.5 mg PEG solution (DS 5)	1.71* (1.48 - ∞)	1.78* (1.50 - ∞)	1.38* (1.12 - ∞)	1.00 (0.82 - ∞)	1.03 (0.84 - ∞)	0.96 (0.81 - ∞)	0.83 (0.68 - ∞)
5 mg PEG solution (DS 3)	1.57* (1.26 - ∞)	1.60* (1.28 - ∞)	1.34 (1.03 - ∞)	0.90 (0.76 - ∞)	0.87 (0.76 - ∞)	0.92 (0.76 - ∞)	1.17 (0.98 - ∞)
10 mg PEG solution (DS 2)	2.88* (2.38 - ∞)	3.15* (2.68 - ∞)	3.23* (2.62 - ∞)	1.53* (1.26 - ∞)	1.32* (1.11 - ∞)	1.10 (0.96 - ∞)	0.93 (0.81 - ∞)
20 mg PEG solution (DS 1)	3.09* (2.71 - ∞)	2.99* (2.61 - ∞)	3.61* (2.99 - ∞)	1.38* (1.18 - ∞)	1.01 (0.92 - ∞)	1.06 (0.91 - ∞)	0.97 (0.82 - ∞)
2x10 mg tablet (DS 4)	4.57* (3.87 - ∞)	3.82* (3.34 - ∞)	7.79* (5.78 - ∞)	2.33* (1.99 - ∞)	1.35* (1.19 - ∞)	0.88 (0.76 - ∞)	1.09 (0.97 - ∞)
Eplerenone/placebo							
50 mg Eplerenone (DS 5)	2.94* (2.53 - ∞)	2.49* (2.09 - ∞)	3.53* (2.84 - ∞)	1.49* (1.22 - ∞)	1.06 (0.87 - ∞)	0.81 (0.69 - ∞)	0.81 (0.66 - ∞)
50 mg Eplerenone (DS 3)	2.86* (2.31 - ∞)	2.29* (1.83 - ∞)	3.55* (2.75 - ∞)	1.59* (1.35 - ∞)	1.25* (1.09 - ∞)	1.25 (1.04 - ∞)	1.32* (1.10 - ∞)
50 mg Eplerenone (DS 2)	3.13* (2.58 - ∞)	2.74* (2.34 - ∞)	5.01* (4.07 - ∞)	2.76* (2.29 - ∞)	1.68* (1.41 - ∞)	1.39* (1.22 - ∞)	0.90 (0.79 - ∞)
50 mg Eplerenone (DS 1)	2.29* (2.00 - ∞)	1.83* (1.59 - ∞)	4.17* (3.43 - ∞)	1.91* (1.63 - ∞)	1.55* (1.42 - ∞)	1.38* (1.20 - ∞)	0.95 (0.80 - ∞)
50 mg Eplerenone (DS 4)	2.99* (2.53 - ∞)	2.21* (1.93 - ∞)	4.63* (3.44 - ∞)	2.25* (1.93 - ∞)	1.59* (1.40 - ∞)	1.03 (0.90 - ∞)	1.22* (1.09 - ∞)

*: significant treatment differences at a significance level of 0.05

Source: PH-36781/Table 14.2/14

フルドロコルチゾンの投与により、検討したすべてのミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA パラメータの発現レベルが有意に上昇した。しかし、プラセボ投与と比べて、これら変化にフィネレノン投与又はエプレレノン 50mg 投与の影響はみられなかった。

薬力学の結論

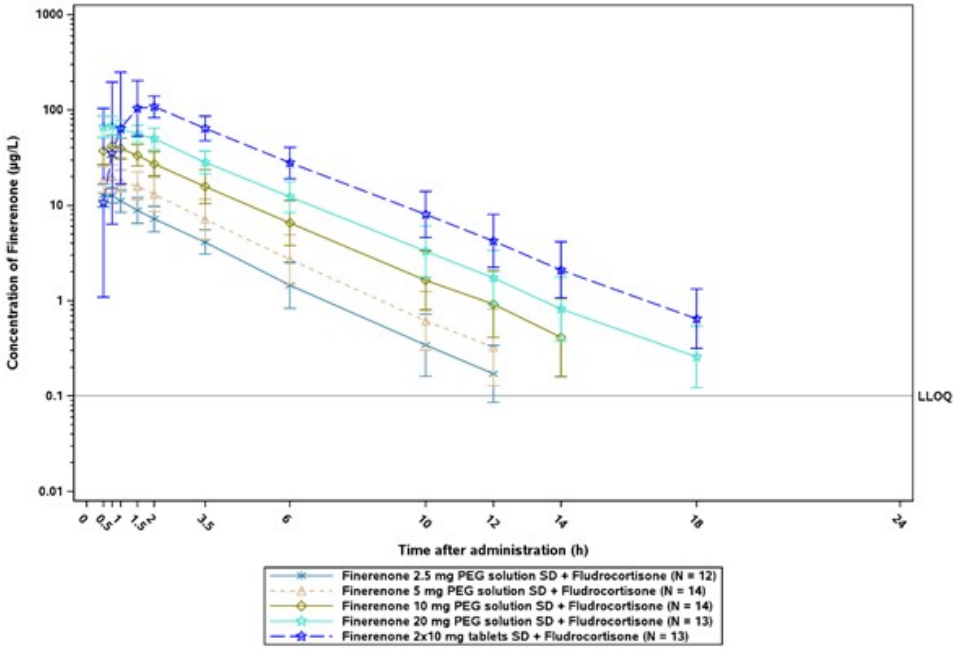
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン及びエプレレノン 50mg のいずれも、血圧、心拍数及び血中 RAAS ホルモンに影響しなかった。概して、フィネレノン及びエプレレノン投与のいずれでも、プラセボ投与に比べて、尿量、並びに尿中クレアチニン、マグネシウム及びカルシウム濃度に臨床的に意味のある差異はみられなかった。フィネレノンは、検討したすべての用量でナトリウム利尿作用〔log10(10×Na/K)で評価〕を示し、この作用は検討した最低用量であるフィネレノン PEG 液剤 2.5mg 投与でも認められた。フィネレノン 20mg 投与は、PEG 液剤及び錠剤ともに、エプレレノン投与に比べて、ナトリウム利尿作用〔log10(10×Na/K)で評価〕を投与後 10 時間までより増強させることが示された。

フルドロコルチゾンの投与は、検討したすべてのミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA パラメータに影響を及ぼし、これらの遺伝子の転写が活性化されたことが示唆された。フィネレノン及びエプレレノン（50mg）投与はいずれも、これらの活性化に影響を及ぼさなかった。

薬物動態

試験を完了した 66 例を PKS とした。このうち、フィネレノン PEG 液剤投与例は 53 例、フィネレノン錠投与例は 13 例であった。血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-29 に示す。

図 2.7.2.2-29　フルドロコルチゾン 0.5mg 投与 2 時間後に、フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又はフィネレノン錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N＝66）：試験 13786



LLOQ = 0.1µg/L
Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/5

フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又はフィネレノン錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-57 に示す。

フィネレノン PEG 液剤及びフィネレノン錠 10mg として単回経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max} はそれぞれ 0.52～0.75 時間及び 1.50 時間であった。PEG 液剤を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC は用量比例的に増加した。C_{max} は用量に依存して上昇したが、用量比を下回っていた。フィネレノン錠 10mg 2 錠投与時では、フィネレノン PEG 液剤 20mg 投与時に比べてバイオアベイラビリティが顕著に上昇し、血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の比はそれぞれ 194%及び 184%であった。フィネレノンの血漿からの消失は速やかで、$t_{1/2}$ は 1.90～2.40 時間であった。

表 2.7.2.2-57 フルドロコルチゾン 0.5mg 投与 2 時間後に、フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又はフィネレノン錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 13786

		Finerenone				
		PEG solution				Tablet
Parameter	Unit	2.5 mg N=12	5 mg N=14	10 mg N=14	20 mg N=13	2x10 mg N=13
AUC	μg·h/L	37.2/29.1 (20.5-52.2)	64.8/40.4 (32.1-135)	143/30.8 (81.2-253)	253/25.3 (169-404)	491/22.0 (340-718)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.17/36.3 (0.533-2.01)	1.04/44.5 (0.462-2.38)	1.12/39.4 (0.526-2.23)	1.03/32.1 (0.547-1.78)	2.06/18.1 (1.62-2.85)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	14.9/29.1 (8.18-20.9)	13.0/40.4 (6.41-27.0)	14.3/30.8 (8.12-25.3)	12.7/25.3 (8.47-20.2)	24.5/22.0 (17.0-35.9)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	36.7/29.5 (19.9-51.6)	64.4/40.5 (31.7-133)	143/30.9 (80.8-252)	253/25.3 (169-403)	490/22.0 (339-718)
C_{max}	μg/L	14.2/15.5 (11.4-17.4)	21.7/21.1 (14.9-35.4)	46.0/24.2 (29.7-65.4)	74.5/18.2 (52.2-94.0)	137/18.6 (86.2-177)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.446/19.3 (0.320-0.575)	0.346/26.3 (0.238-0.625)	0.360/25.7 (0.241-0.541)	0.302/22.7 (0.191-0.440)	0.575/13.2 (0.461-0.700)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	5.67/15.5 (4.55-6.97)	4.33/21.1 (2.98-7.08)	4.60/24.2 (2.97-6.54)	3.73/18.2 (2.61-4.70)	6.86/18.6 (4.31-8.83)
t_{max}[a]	h	0.517 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-2.00)	0.750 (0.500-2.00)	0.750 (0.500-2.00)	1.50 (0.750-2.00)
$t_{1/2}$	h	1.90/20.0 (1.13-2.43)	1.97/17.2 (1.61-2.90)	2.16/17.8 (1.60-3.15)	2.39/18.0 (1.97-3.58)	2.40/18.7 (1.83-3.94)
MRT	h	2.86/17.6 (1.87-3.83)	2.99/16.3 (2.30-4.00)	3.21/19.9 (2.27-4.30)	3.37/16.0 (2.65-4.35)	3.87/20.5 (2.88-5.37)
V_z/F	L	184/20.3 (126-271)	219/26.3 (143-362)	217/21.4 (148-285)	272/20.3 (191-382)	141/18.6 (107-186)
CL/F	L/h	67.3/29.1 (47.9-122)	77.1/40.4 (37.1-156)	69.8/30.8 (39.5-123)	79.0/25.3 (49.6-118)	40.8/22.0 (27.8-58.9)

a: Median (range)
Source: PH-36781/Table 14.4/3, 14.4/5

エプレレノン 50mg を単回経口投与したとき、エプレレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は各投与ステップを通して 1.25～2.00 時間であった。重要な薬物動態パラメータである CL/F（幾何平均値）は 7.99～12.3L/h、V_z/F（幾何平均値）は 43.2～53.8L であり、公表されている値と同程度であった。また、$t_{1/2}$ も、本試験で得られた値（幾何平均値：2.91～3.75 時間）は公表されている値と同程度であった。

薬物動態の結論

フィネレノンの薬物動態は、PEG 液剤投与（2.5～20mg）及び錠剤投与（10mg 2 錠）ともに、従来得られているデータと一致していた。エプレレノンの薬物動態は、公表されている値と同様の結果であった。

2.7.2.2.4.2 健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験（試験15113）

参照項目：2.7.6.24
5.3.4.1.2 PH-38555

試験デザイン

試験15113は、ICH-E14ガイドラインに準じて実施した、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4群4期クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照試験であった。本試験では、モキシフロキサシン錠400mgを陽性対照〔補正QT間隔（QTc）を5msec延長させる〕とし、フィネレノン錠20mg（予定される最高臨床用量）及び20mg 4錠（80mg）（臨床用量を超える用量での安全性検討用量）の単回投与がQTcに及ぼす影響を、健康男女被験者を対象として検討した。更に、その他の薬力学パラメータ（心拍数及び血圧）、フィネレノン及び代謝物の薬物動態、並びに安全性及び忍容性を検討した。

投与方法は以下のとおりとした。

- 投与方法A：フィネレノン20mg
  フィネレノン錠20mg 1錠、フィネレノンプラセボ錠3錠、及びモキシフロキサシンプラセボ錠1錠を単回経口投与
- 投与方法B：フィネレノン80mg
  フィネレノン錠20mg 4錠（80mg）、及びモキシフロキサシンプラセボ錠1錠を単回経口投与
- 投与方法C：プラセボ
  フィネレノンプラセボ錠4錠、及びモキシフロキサシンプラセボ錠1錠を単回経口投与
- 投与方法D：モキシフロキサシン400mg
  フィネレノンプラセボ錠4錠、及びモキシフロキサシン錠400mg 1錠を単回経口投与

試験対象集団

60例（男性30例、女性30例）を、4通りの投与順序（A-B-D-C、B-C-A-D、C-D-B-A、D-A-C-B）のいずれかに無作為に割付けた。60例が治験薬の投与を1回以上受け、57例が試験を完了した。治験薬の投与を受けた60例のうち1例は、第1期のプラセボ投与後に同意撤回したため、実薬の投与を受けた被験者は59例であった。治験薬の投与を受けた全60例をSAFとし、57例をPDS、59例をPKSとした。PDSの57例の平均年齢は45.3歳（範囲：20～55歳）、平均BMIは25.0kg/m^2（範囲：20.5～31.9kg/m^2）であり、PKSの59例の平均年齢は44.6歳（範囲：20～55歳）、平均BMIは25.1kg/m^2（範囲：20.5～31.9kg/m^2）であった。

薬力学

第1期のプラセボ投与後に同意撤回した1例、及び有効な心電図パラメータが得られなかった2例をPDSから除外したため、PDSは57例となった。

本試験の薬力学の主要目的は、用手法により計測した心電図上の間隔を基に、心拍数で補正したQT間隔（Fridericia法）（QTcF）に対して、フィネレノン20及び80mgの単回経口投与が及ぼす影響を検討することであった。この目的のため、フィネレノン20及び80mg単回経口投与後

の、測定時間を一致させプラセボで調整した QTcF のベースライン値からの変化量（測定時間を一致させたプラセボとの差）を算出した。

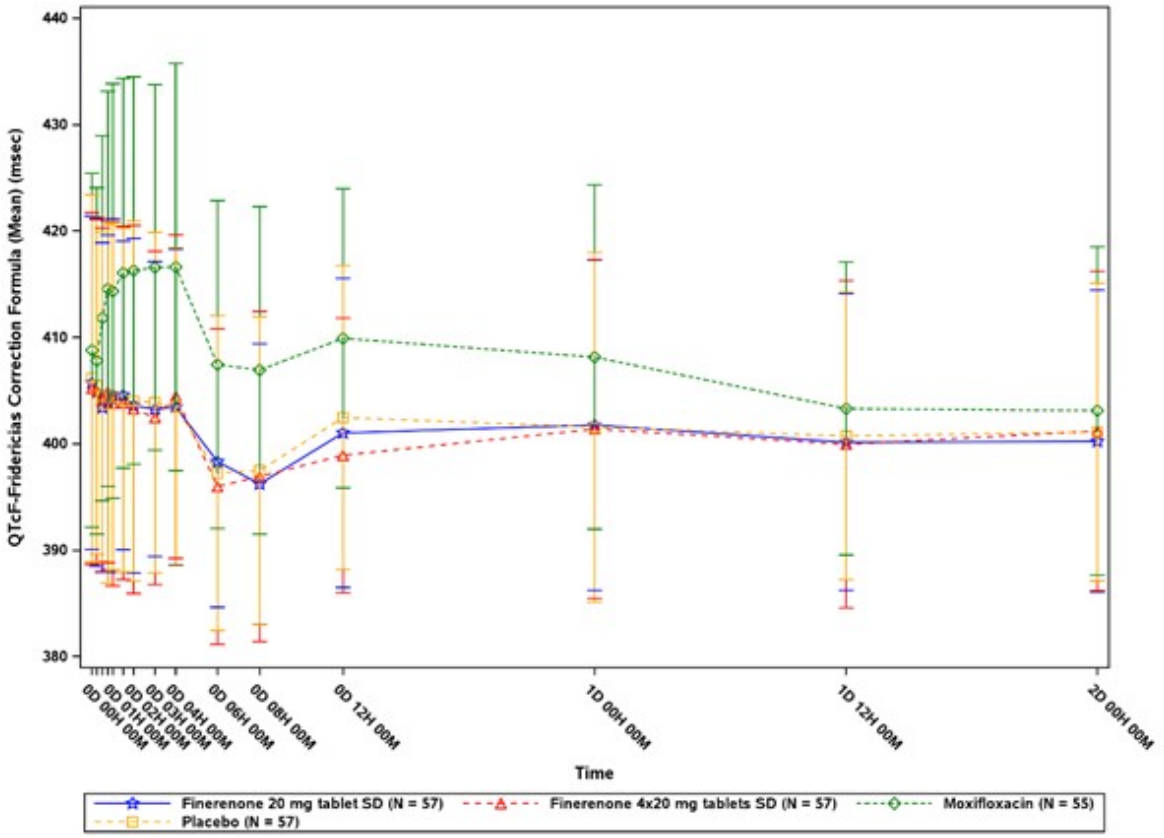
副次的な解析として、心拍数で補正した QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）、QT 間隔（未補正）、及び心拍数（VR）のベースライン値からの変化量について、測定時間を一致させたプラセボとの差を算出した。

フィネレノン及びモキシフロキサシン単回経口投与後の心電図パラメータ〔QTcF、QTcB、QTcI、QT 間隔（未補正）、心拍数〕のベースライン値からの変化量について測定時間を一致させたプラセボとの差の点推定値（LSMean）の最小値及び最大値並びにそれぞれの片側 95%CI を表 2.7.2.2-58 に示す。

主解析の結果、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値（LSMean）の片側 95%CI の上限値は、フィネレノン 20 及び 80mg 単回経口投与後のすべての測定時点（投与前から投与 24 時間後まで）で閾値（Δ＝10msec）を下回った。このことから、フィネレノン 20 及び 80mg 投与は、QTcF に影響を及ぼさないことが示された。QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値（LSMean）は、フィネレノン錠 20mg 投与後で－1.37msec（片側 95%CI 上限値：0.22msec、投与 12 時間後）～1.17msec（片側 95%CI 上限値：3.00msec、投与 6 時間後）、フィネレノン錠 80mg 投与後で－3.40msec（片側 95%CI 上限値：1.81msec、投与 12 時間後）～1.58msec（片側 95%CI 上限値：3.48msec、投与 45 分後）であった。

フィネレノン、モキシフロキサシン及びプラセボ単回投与後の QTcF の経時推移を図 2.7.2.2-30 に示す。

図 2.7.2.2-30　フィネレノン錠 20mg 1 錠（20mg）及び 20mg 4 錠（80mg）、モキシフロキサシン及びプラセボ単回投与後の QTcF の経時推移（算術平均値／SD）（PDS）：試験 15113



Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.2/41

副次評価項目である QTcB、QTcI 及び QT 間隔（未補正）のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95%CI の上限値は、フィネレノン 20 及び 80mg 単回経口投与後のすべての測定時点（投与前から投与 24 時間後まで）で閾値（Δ＝10msec）を下回り、投与後のいずれの測定時点においても、これらのパラメータに意味のある延長はみられなかった〔プラセボとの差の点推定値（LSMean）の最小値及び最大値並びにそれぞれの片側 95%CI は表 2.7.2.2-58 参照〕。

表 2.7.2.2-58 フィネレノン錠及びモキシフロキサシン単回経口投与後の心電図パラメータ〔QTcF、QTcB、QTcI、QT 間隔（未補正）、VR〕のベースライン値からの変化量について測定時間を一致させたプラセボとの差の点推定値（LSMean）の最小値及び最大値並びにそれぞれの片側 95%CI（ANCOVA）（PDS、N＝57）：試験 15113

		Minimum LS-Means Difference (Verum – Placebo) [one-sided 95% CI] (time point)	Maximum LS-Means Difference (Verum – Placebo) [one-sided 95% CI] (time point)
QTcF	20 mg finerenone	-1.37 [-Inf, 0.22] (12 h p.d.)	1.17 [-Inf, 3.00] (6 h p.d.)
	80 mg finerenone	-3.40 [-Inf, -1.81] (12 h p.d.)	1.58 [-Inf, 3.48] (0.75 h p.d.)
	400 mg Moxifloxacin	8.53 [6.32, Inf] (1 h p.d.)	11.87 [9.95, Inf] (4 h p.d.)
QTcB	20 mg finerenone	-1.37 [-Inf, 1.04] (0.5 h p.d.)	2.13 [-Inf, 4.67] (24 h p.d.)
	80 mg finerenone	-2.00 [-Inf, 0.82] (2 h p.d.)	3.38 [-Inf, 6.00] (0.75 h p.d.)
	400 mg Moxifloxacin	10.71 [8.09, Inf] (6 h p.d.)	14.01 [11.39, Inf] (4 h p.d.)
QTcI	20 mg finerenone	-2.22 [-Inf, -0.44] (12 h p.d.)	0.45 [-Inf, 2.22] (6 h p.d.)
	80 mg finerenone	-3.56 [-Inf, -1.78] (12 h p.d.)	1.61 [-Inf, 3.45] (0.75 h p.d.)
	400 mg Moxifloxacin	8.57 [6.75, Inf] (6 h p.d.)	12.24 [10.30, Inf] (4 h p.d.)
QT	20 mg finerenone	-4.79 [-Inf, -1.77] (3 h p.d.)	1.72 [-Inf, 4.33] (6 h p.d.)
	80 mg finerenone	-6.72 [-Inf, -3.88] (12 h p.d.)	1.85 [-Inf, 4.37] (2 h p.d.)
	400 mg Moxifloxacin	3.98 [1.26, Inf] (1 h p.d.)	9.07 [6.29, Inf] (4 h p.d.)
VR	20 mg finerenone	-0.59 [-Inf, 0.78] (1 h p.d.)	2.00 [-Inf, 3.41] (3 h p.d.)
	80 mg finerenone	-0.96 [-Inf, 0.29] (2 h p.d.)	2.47 [-Inf, 3.99] (36 h p.d.)
	400 mg Moxifloxacin	0.94 [-0.42, Inf] (6 h p.d.)	2.07 [0.67, Inf] (1 h p.d.)

p.d.: post-dose
Note: 2 of the 57 subjects' valid PDS dropped out prior to administration of moxifloxacin. Further decrease in PDS of evaluable subjects is caused by missing or invalid ECGs.
Source: PH-38555/Table 14.2/1～4, 14.2/7

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、いずれの測定時点においても心拍数に意味のある増加は認められなかった。心拍数のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、フィネレノン 20mg 投与 1 時間後の－0.59bpm（片側 95%CI の上限値：0.78bpm）～2.00bpm（片側 95%CI 上限値：3.41bpm）、フィネレノン 80mg 投与 2 時間後の－0.96bpm（片側 95%CI 上限値：0.29bpm）～2.47bpm（片側 95%CI 上限値：3.99bpm）であった。モキシフロキサシンを単回経口投与したとき、心拍数のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、投与 6 時間後の 0.94bpm（片側 95%CI 下限値：－0.42bpm）から投与 1 時間後の 2.07bpm（片側 95%CI 下限値：0.67bpm）の範囲であった。フィネレノン 80mg 単回経口投与後の心拍数のベースライン値からの変化量におけるプラセボとの差の最大値（2.47bpm）はモキシフロキサシン単回投与後の最大値（2.07bpm）より大きかったが、片側 95%CI に 0 が含まれていたことから、偶然によるもので意味のある差ではないことが示唆された。モキシフロキサシン単回投与後 1～4 時間では、心拍数のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95%CI に 0 が含まれていなかったことから、心拍数の増加の程度はわずかではあるが、意味のある増加であることが示唆された。

分析感度の確認

モキシフロキサシン単回経口投与後 1～6 時間のすべての測定時点で、QTcF のベースライン値からの変化量について、測定時間を一致させたプラセボとの差の点推定値の片側 95%CI の下限値は、陽性対照に必要な閾値（Δ＝5msec）を上回った。モキシフロキサシン単回経口投与後 1～6 時間において、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、8.53msec（片側 95%CI 下限値：6.32msec、投与 1 時間後）～11.87msec（片側 95%CI 下限値：9.95msec、投与 4 時間後）であった。

分析感度に関して、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値（LSMean）の最大値（11.87msec）が認められた測定時点（モキシフロキサシン投与 4 時間後）は、Darpo B[10] により提唱された分析感度確認のための時間枠（投与後 1～3 時間）を外れていた。しかし、このプラセボとの差の点推定値（LSMean）は、投与 3 時間後（11.7msec）に比べて大きかったが、その差はわずかであり、投与 6 時間後には、9.21msec に低下したことを考慮すると、時機的な基準を満たすと考えられた。したがって、本試験の結果は、Darpo B[10] により提唱された QT 評価試験の感度を裏付ける 4 条件〔変化量の差（モキシフロキサシンープラセボ）について、1. 点推定値の片側 95%CI の下限値が 5msec を上回り、2. 最大値は 8～15msec で、3. 投与 1～3 時間後に認められ、4. その後は低下する〕を満たし、ICH-E14 ガイドラインの分析感度基準も満たしていた。更に、外れ値分析を実施した結果、60msec を超える QT 延長及び 480msec を超える QT は認められなかった。

フィネレノン錠 20mg（予定される最高臨床用量）及び 20mg 4 錠（80mg）（臨床用量超の投与量）の単回投与による QTc への影響は認められなかった。本試験の分析感度は、フィネレノン単回投与が QTc に及ぼす影響をプラセボとの差を基に評価するために十分な分析感度であったと判断した。QTcF と同様の結果が、QTcB、QTcI 及び QT 間隔（未補正）について認められた（表 2.7.2.2-58）。

陽性対照のモキシフロキサシン投与を受けた被験者では、QTcF に対する影響（QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差）は、血漿中モキシフロキサシン濃度の上昇に伴って大きくなった。

薬力学の結論

健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg（臨床用量超の投与量）を単回経口投与したとき、QTcF（用手法により計測した心電図上の間隔を基に、心拍数で補正した QT 間隔）に影響はみられなかった。フィネレノン 80mg 投与では、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値（LSMean）の最大値は投与 45 分後にみられ（1.58msec）、その片側 95%CI の上限値は 3.48msec であった。

QTcB、QTcI 及び QT 間隔（未補正）のいずれにおいても、フィネレノン 20 及び 80mg 単回経口投与後にフィネレノンの用量に関連した延長はみられなかった。これらのパラメータのベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値（LSMean）の片側 95%CI の上限値はすべて 10msec を下回った。

陽性対照のモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、QT 間隔の明らかな変化が検出され、QTcF、QTcB 及び QTcI のベースライン値からの変化量について、すべての測定時点で、測定時間を一致させたプラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI の下限値が 5msec より大きいことが確認されたことから、本試験の分析感度は十分であると結論された。QTcF のベースライ

ン値からの変化量のプラセボとの差は、血漿中モキシフロキサシン濃度の上昇に伴って大きくなった。

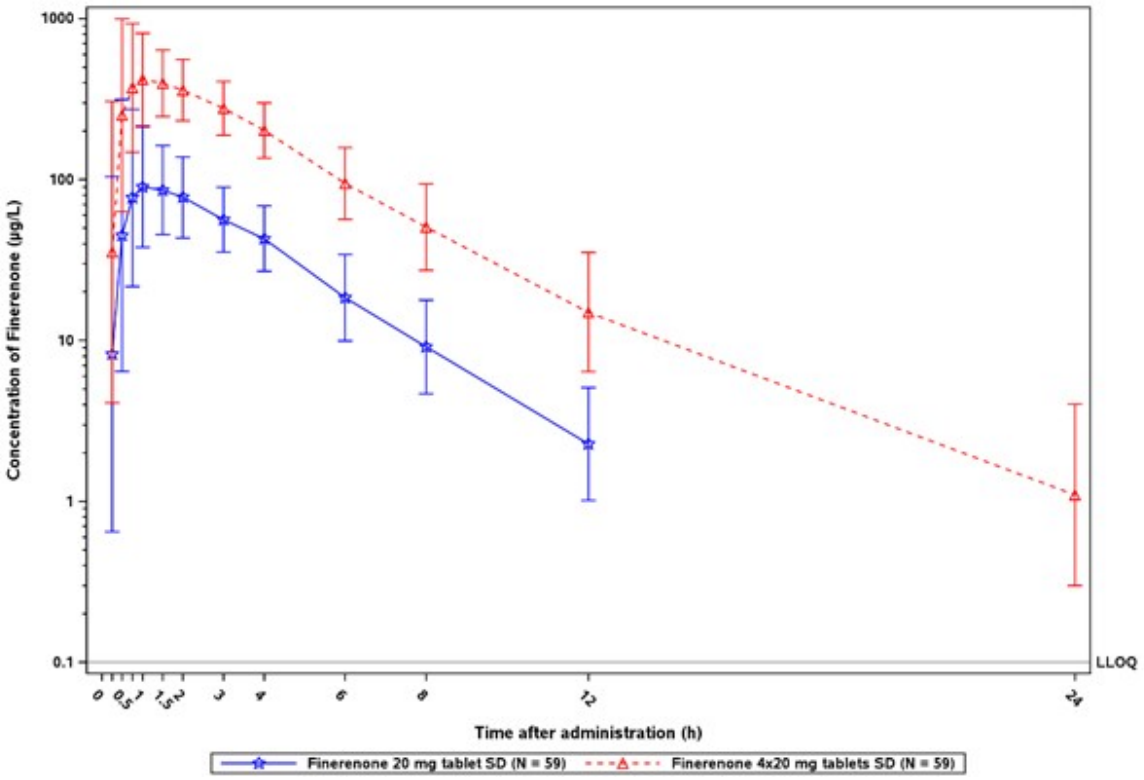
フィネレノン 20 及び 80mg の単回経口投与は、以下に示す通り用量比例的な曝露量の増加を示したが、投与後のいずれの時点においても心拍数に影響を及ぼさなかった。

薬物動態

実薬の投与を受けた 59 例を PKS とした。

血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.2-31 に示す。

図 2.7.2.2-31　フィネレノン錠 20mg 1 錠（20mg）及び 20mg 4 錠（80mg）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）：試験 15113



LLOQ = 0.1 µg/L

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4/36

本試験では、規定した時点における血漿中モキシフロキサシン濃度並びに血漿中フィネレノン及び代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の濃度に基づき、薬物動態パラメータを算出した。血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-59 に示す。

表 2.7.2.2-59 フィネレノン錠 20mg 1 錠（20mg）及び 20mg 4 錠（80mg）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）：試験 15113

		Finerenone tablet	
Parameter	Unit	1x20 mg N=59	4x20 mg (80 mg) N=59
AUC	μg·h/L	423/35.7(136-905)	1970/37.5(424-4700)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	421/35.9(135-900)	1970/37.5(422-4700)
AUC/D	h/L·10^{-3}	21.1/35.7(6.78-45.3)	24.7/37.5(5.30-58.7)
C_{max}	μg/L	150/37.5(34.8-276)	597/39.8(108-1040)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	7.50/37.5(1.74-13.8)	7.46/39.8(1.35-13.0)
t_{max}[a]	h	0.800(0.300-6.05)	0.800(0.550-3.05)
$t_{1/2}$	h	2.51/40.5(1.47-12.0)	4.37/60.7(2.07-11.9)
CL/F	L/h	47.3/35.7(22.1-147)	40.5/37.5(17.0-189)

a: Median (range)
Source: PH-38555/Table 14.4/12, 14.4/17

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中フィネレノンの t_{max}（中央値）は両投与量ともに 0.80 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、20mg 投与で 2.51 時間、80mg 投与で 4.37 時間であった。AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加した。

ANOVA モデルにより求めた、血漿中フィネレノン並びに代謝物の AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI を表 2.7.2.2-60 に示す。

表 2.7.2.2-60 血漿中フィネレノン並びに代謝物の AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS）：試験 15113

Analyte	Ratio	Parameter	Unit	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)
Finerenone	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	59	11.40	116.84	[112.82; 121.01]
		C_{max}/D	/L	59	27.36	99.53	[91.62; 108.12]
M-1	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	59	14.35	89.24	[85.40; 93.25]
		C_{max}/D	/L	59	14.02	79.87	[76.51; 83.38]
M-2	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	58	10.68	98.58	[95.37; 101.91]
		C_{max}/D	/L	59	12.31	96.94	[93.35; 100.68]
M-3	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	58	13.55	101.25	[97.09; 105.58]
		C_{max}/D	/L	59	19.14	99.95	[94.28; 105.97]

Source: PH-38555/Table 14.4/22～29

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中 M-2 及び M-3 の C_{max}/D（幾何平均値）及び AUC/D（幾何平均値）は両投与量で同程度であった。AUC/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値（LSMean）は 98.6%（M-2）及び 101%（M-3）、C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値は 96.9%（M-2）及び 100%（M-3）であり、これらの両側 90%CI が 80%～125%に含まれていたことから、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中 M-2 及び M-3 の AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。

M-1 については、AUC/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値（LSMean）は 89.2%であり、その両側 90%CI が 80%～125%に含まれていたことから、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 の AUC は用量比例的に増加することが示唆されたが、C_{max}/D はこの基準に合致しなかった。

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、血漿中モキシフロキサシンの AUC（幾何平均値）は 40.5mg·h/L、C_{max}（幾何平均値）は 3.53mg/L であり、t_{max}（中央値）は 0.800 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 11.3 時間であった。これらの値は、モキシフロキサシンの製品概要[11)] に公表されている値（AUC：35mg·h/L、C_{max}：3.1mg/L、t_{max}：0.5～4 時間、$t_{1/2}$：約 12 時間）と同程度であった。

フィネレノン及びその代謝物並びにモキシフロキサシンの $t_{1/2}$ を考慮すると、治験薬投与の間の休薬期間は十分に長く、持ち越し効果の懸念はないと考えられた。

薬物動態の結論

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中フィネレノン AUC 及び C_{max}、代謝物 M-2 及び M-3 の AUC 及び C_{max} 並びに代謝物 M-1 の AUC は用量比例的に増加した。

モキシフロキサシンの曝露量は、製品概要における公表値と同様であった。

2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象とした薬物動態-薬力学評価に基づくモデリング＆シミュレーション

フィネレノンの臨床開発では、ファーマコメトリクス解析の手法を継続的に活用した。解析結果を本項に要約する。

- 2.7.2.2.5.1：第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験のデータを用いた初期の母集団 PKPD 解析
- 2.7.2.2.5.2：第Ⅰ相試験（健康被験者を対象とした proof of concept 試験を含む）及び慢性心不全患者を対象とした前期第Ⅱ相試験〔試験 14563（ARTS、5.3.5.1.3 A52945）〕のデータを用いた母集団 PKPD 解析
- 2.7.2.2.5.3：心不全患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 14564（ARTS-HF、5.3.5.1.5 PH-38020）及び試験 16815（ARTS-HF Japan、5.3.5.1.2 PH-37594）〕のデータを用いた母集団 PKPD 解析
- 2.7.2.2.5.4：2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 16243（ARTS-DN、5.3.5.1.4 PH-37857）及び試験 16816（ARTS-DN Japan、5.3.5.1.1 PH-38022）〕のデータを用いた母集団 PKPD 解析
- 2.7.2.2.5.5：併合解析に基づく第Ⅱ相試験のフィネレノンの曝露量と注目すべき安全性イベントとの関係
- 2.7.2.2.5.6：2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 16244（FIDELIO、5.3.5.1.6 PH-39746）〕のデータを用いた母集団 PKPD／イベント発現までの時間（TTE）解析

- 2.7.2.2.5.7：健康被験者及び2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者のデータを用いたフィネレノンのPBPKモデル解析（薬物相互作用の評価を含む）

2.7.2.2.5.1 第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験のデータを用いた初期の母集団薬物動態-薬力学解析（解析13878及び解析13879）

第Ⅰ相試験における主要な解析はノンコンパートメント解析であり、結果の概略は2.7.2.2.1～2.7.2.2.4に示した。本項では、初期の試験（臨床開発プログラムで用いた剤形とは異なるPEG液剤を使用した試験）を用いた母集団PKPD解析結果について簡潔な要約を示した。

解析13878

参照項目：5.3.3.5.1 PH-36517

解析13878では、単回投与、用量漸増試験である試験13782（2.7.2.2.1.1）から得られたデータを解析した。試験13782では、複数の用量（1～40mg）のフィネレノン又はプラセボを含有するPEG液剤を、健康男性被験者を対象に投与した。フィネレノンの薬物動態は、吸収の飽和を除いては用量に対して線形である3－コンパートメントモデルを用いて記述された。また、個体間変動は中程度であった。予測されたとおり、薬力学的作用は存在したとしても弱いものであったため、定量的な薬物動態と薬力学の関係については解析を実施しなかった。

解析13879

参照項目：5.3.3.5.2 PH-36697

解析13879では、proof of concept試験である試験13786（2.7.2.2.4.1）から得られたデータを解析した。試験13786では、複数の用量のフィネレノン（PEG液剤2.5～20mg又は錠剤10mg 2錠の単回投与）、プラセボ又はエプレレノンを、フルドロコルチゾン投与後の健康被験者に投与した。3－コンパートモデルは不安定であることを考慮し、フィネレノンの薬物動態を吸収の飽和を除いては用量に対して線形である2－コンパートメントモデルを用いて記述した。個体間変動は中程度であった。クリアランスに対する脂肪（計算値）、並びに吸収速度定数（K_a）及びバイオアベイラビリティに対する剤形（PEG液剤又は錠剤）が共変量としてモデルに組み込まれた。PEG液剤として投与したときの本薬の吸収はほぼ投与直後から開始するのに対して、錠剤として投与したときの吸収速度は、投与後約1時間までは大幅に低いものの、その後は急速に上昇して、液剤として投与したときの吸収速度よりも更に高値となることが示唆された。錠剤として投与したときのバイオアベイラビリティは、液剤として投与したときに比べて顕著に高かった。フィネレノンの薬物動態と薬力学の関係（プラセボと比較したナトリウム利尿作用など）は、AUCなどの薬物動態パラメータを用いて記述可能であった。C_{max}はAUCとの相関が強いため、C_{max}を用いた場合にも同様の結果が得られた。血漿中フィネレノン濃度が50%阻害濃度を超える時間（time above IC_{50}）については、薬物動態と薬力学の関係を明確に記述することはできなかった。

2.7.2.2.5.2 第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析13880及び解析18647）

解析13880（2.7.2.2.5.2.1）では、以下の試験で得られたデータを統合してフィネレノンの薬物動態及び薬物動態と薬力学の関係を評価した。

- 単回投与、用量漸増試験：試験13782（2.7.2.2.1.1）

- 相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 13784（2.7.2.2.1.2）
- 反復投与、用量漸増試験：試験 13785（2.7.2.2.1.3）
- 年齢及び性別の影響試験：試験 14508（2.7.2.2.2.1）
- 腎機能障害の影響試験：試験 14509（2.7.2.2.2.2）
- proof of concept 試験：試験 13786（2.7.2.2.4.1）
- ARTS 試験（慢性心不全患者を対象とした前期第Ⅱ相試験）：試験 14563（2.7.3.2.1.5）

Proof of concept 試験を含む第Ⅰ相試験では健康被験者を対象として薬物動態のみを評価したのに対し、前期第Ⅱ相試験である試験 14563 では慢性心不全患者を対象として薬物動態及び薬力学を評価した。

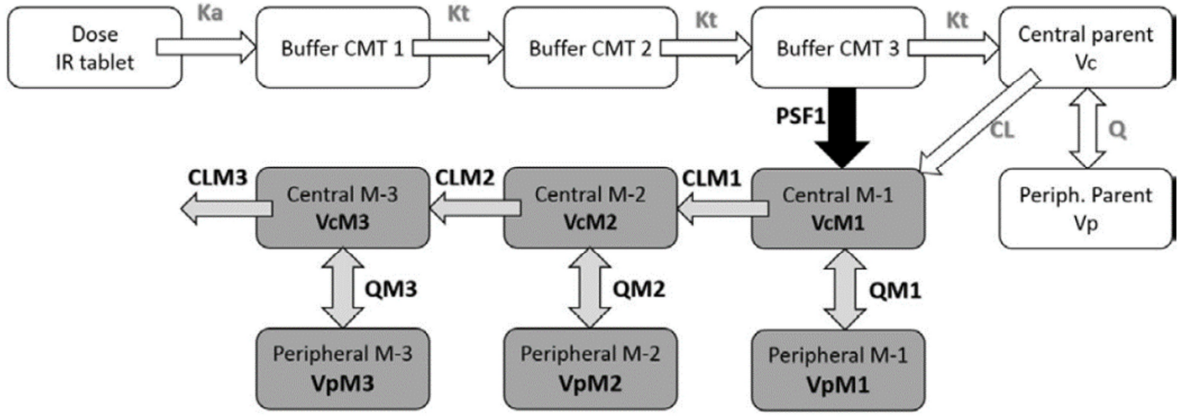
解析 18647（2.7.2.2.5.2.2）では、試験 13785、試験 14508、試験 14509 及び試験 14563 からのデータを用いてフィネレノンの代謝物の薬物動態を評価した。代謝物は活性を有しないことから、解析結果について簡潔な要約のみを示す。

モデル構造

錠剤としてフィネレノンを投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態モデルの構造を図 2.7.2.2-32 に示す。このモデルは、フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）に対する中心コンパートメント及び末梢コンパートメントに加え、フィネレノンの吸収モデル〔三つのトランジットコンパートメント及び吸収のラグタイム（第Ⅰ相試験の薬物動態結果に基づき推定した値を第Ⅱ相試験に対してはこの第Ⅰ相試験からの値を固定値として用いた）から成る〕で構成されている。過剰パラメータを避けるために、代謝物に関する解析全般及び試験 14563 に関する解析では、中心コンパートメント（V_c）と末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、及び吸収速度定数（K_a）とトランジットコンパートメント間の移行速度定数（K_t）をそれぞれ同じ値と仮定した。フィネレノンから M-3 までの逐次的な代謝物の生成及び消失は、フィネレノン又は代謝物の中心コンパートメントで起こる線形過程とした。また、M-1 については、中心コンパートメントでのフィネレノンからの代謝による生成に加え、三つ目のトランジットコンパートメントから体循環系（中心コンパートメント）に入る際に生成すると仮定した。

2.7.2.2.5.2.1（解析 13880）に述べるフィネレノンのみについての検討は、図 2.7.2.2-32 に示したモデルの白色部分に基づいており、2.7.2.2.5.2.2（解析 18647）に述べる代謝物も含めた検討は、灰色部分を含むモデル全体に基づいている。

図 2.7.2.2-32 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態モデルの構造：解析 18647



White boxes and arrows: PK model structure and parameters previously derived for parent finerenone.
Grey boxes and arrows: PK model structure and parameters currently derived for metabolites M-1, M-2 and M-3.
Black arrow: rate constant currently derived for pre-systemic formation of M-1 from finerenone.
CL = clearance of finerenone, CLM1-3 = clearance of metabolites 1-3, CMT 1-3 = absorption buffer compartments 1-3, IR = immediate release, K_a = absorption rate constant, K_t = transition rate constant (assumed equal to K_a), periph. = peripheral, PSF1 = pre-systemic formation 1, Q = inter-compartmental clearance, V_c = central volume of distribution, V_cM1-3 = central volume of distribution for metabolites 1-3, V_p = peripheral volume of distribution, V_pM1-3 = peripheral volume of distribution for metabolites 1-3
Source: 5.3.3.5.5 R-12783/Figure 1.2:1

2.7.2.2.5.2.1 フィネレノンの母集団薬物動態-薬力学（解析 13880）

参照項目：5.3.3.5.3 R-9543

目的

解析 13880 における母集団 PKPD 解析の目的は以下のとおりであった。

- 第Ⅰ相試験で錠剤又は PEG 液剤として経口投与したときのフィネレノンの薬物動態特性を評価する。
- 第Ⅰ相試験で得られたデータに基づき、フィネレノンの薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討する。
- 前期第Ⅱ相試験で錠剤として経口投与したときのフィネレノンの薬物動態特性を評価する。
- 前期第Ⅱ相試験で得られたデータに基づき、フィネレノンの薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討する。
- 曝露-反応解析のため、単回投与後及び定常状態におけるフィネレノンの曝露量パラメータの個別値を推定する。
- 前期第Ⅱ相試験で得られたデータに基づき、血漿中フィネレノン濃度と薬力学マーカー〔ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）、UACR、血清カリウム、及び「Modification of Diet in Renal Disease」式を用いた推算糸球体ろ過量（eGFR-MDRD）〕との関係を探索的に評価する。NT-proBNP につい

ては、本申請の対象としている効能・効果とは異なる主に心不全に対する薬力学パラメータであることから、以降では詳細な考察はしない。

モデリング

Proof of concept 試験を含む複数の第Ⅰ相試験からのデータを順次追加することで、段階的に第Ⅰ相試験を対象とした母集団薬物動態モデルを構築した。

続いて第Ⅰ相試験からのデータに基づく最終母集団薬物動態モデルに対し、試験 14563 からデータのみを用いて、パラメータの再推定及び個体間変動のモデル構造の再評価を実施した。視覚的及び統計学的な手法により共変量解析を実施した。また、UACR、血清カリウム、及び eGFR-MDRD について PKPD モデルを構築した。

結果

第Ⅰ相試験の被験者集団におけるフィネレノンの薬物動態は、1 次消失過程を伴う、吸収過程は錠剤として投与したとき（図 2.7.2.2-32）と PEG 液剤として投与したとき（1 次吸収）で異なる 2－コンパートメントモデルで記述された。パラメータの推定値の一覧を 5.3.3.5.3 R-9543/Table 11.1:8 に示す。

錠剤の吸収速度は PEG 液剤に比べて遅く、PEG 液剤の吸収速度は用量の増加に伴い低下した。また、PEG 液剤に比べて錠剤ではバイオアベイラビリティ（F）は約 2 倍高値（104%増加）であった。錠剤として投与したとき、高脂肪・高カロリー食摂取後では空腹時投与に比べて吸収速度は約 50%低下した。

また、見かけの中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）は体重の増加に伴い増加した。体重 80kg（中央値）の被験者に比べて、体重 63.4kg の被験者の V_c/F は 11.7%低値で、体重 96kg の被験者の V_c/F は 9.15%高値であることが示唆された。

腎機能障害の影響試験である試験 14509 に対して、二つに層別した（ベースライン時に CL_{CR}：50mL/min 超の腎機能障害なし又は軽度腎機能障害と CL_{CR}：50mL/min 未満の中等度又は重度腎機能障害）カテゴリカルな共変量として CL_{CR} の影響をモデルに組み込んだ。腎機能障害なし又は軽度腎機能障害の被験者に比べて中等度又は重度腎機能障害の被験者では CL/F が 20.6%低下し、F が 17.1%高値であった。また、腎機能障害なし又は軽度腎機能障害の被験者に比べて、中等度又は重度腎機能障害の被験者の定常状態における AUC（$AUC_{\tau,md}$）は 58.6%高値であることが示唆された。

前期第Ⅱ相試験を対象とした母集団薬物動態モデルは、第Ⅰ相試験を対象としたモデルをわずかに修正（例として、パラメータ数を減少させていること、及び変量効果に関するモデル構造を簡略化させていること）した同様のモデルであった。前期第Ⅱ相試験を対象とした母集団薬物動態モデルに基づくパラメータの推定値の一覧を 5.3.3.5.3 R-9543/Table 11.1:17 に示す。

フィネレノンの薬物動態に影響を及ぼす共変量の検討結果を以下に示す。V_c/F は体重の増加に伴い増加した。また、CL/F は eGFR-MDRD の低下に伴い低下した。一方で、F 及び $AUC_{\tau,md}$ は eGFR-MDRD の低下に伴い増加した。体重 83.0kg（中央値）の被験者に比べて、体重 61.0kg の被験者の V_c/F は 17.6%低値で、体重 114kg の被験者の V_c/F は 18.1%高値であることが示唆された。また、eGFR-MDRD 48.8mL/min/1.73m^2（中央値）の被験者に比べて、eGFR-MDRD 32.2mL/min/1.73m^2 の被

験者の $AUC_{\tau,md}$ は 31.0%高値で、eGFR-MDRD 73.7mL/min/1.73m^2 の被験者の定常状態における AUC（AUC_{ss}）は 21.0%低値であることが示唆された。

弱い CYP3A4 阻害薬であるアミオダロンの併用をモデルに組み込んだところ、フィネレノンの CL/F1 は 17.4%低下した。しかしながら、統計的に有意ではなかった。

共変量の差を考慮したところ、第Ⅰ相試験と前期第Ⅱ相試験の被験者集団間で、フィネレノンの薬物動態に違いはなかった（2.7.2.3 も参照のこと）。

四つの反応マーカー（NT-proBNP、UACR、血清カリウム、eGFR-MDRD）について血漿中フィネレノン濃度と薬力学の関係を、薬力学マーカーの 0 次生成速度定数（K_{in}）及び 1 次消失速度定数（K_{out}）で表されるターンオーバーモデルによって記述することができた。血漿中フィネレノン濃度と NT-proBNP 及び UACR の関係はフィネレノンによる NT-proBNP 及び UACR の生成速度の阻害を示すシグモイド E_{max} モデルにより記述され、血漿中フィネレノン濃度と血清カリウム及び eGFR-MDRD の関係は、フィネレノンにより血清カリウム及び eGFR-MDRD の消失速度又は生成速度の阻害を示す線形モデルにより記述された。前期第Ⅱ相試験を対象とした PKPD モデルに基づくパラメータの推定値の一覧を 5.3.3.5.3 R-9543/Table 11.1:25（NT-proBNP）、Table 11.1:23（UACR）、Table 11.1:24（血清カリウム）、Table 11.1:22（eGFR-MDRD）に示す。

2.7.2.2.5.2.2 第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験からのデータを用いた代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団薬物動態-薬力学解析（解析 18647）

参照項目：5.3.3.5.5 R-12783

目的

解析 18647 における母集団 PKPD 解析の目的は以下のとおりであった。

- フィネレノン及び 3 種の代謝物の統合母集団薬物動態モデルを用いて、健康被験者及び腎機能障害患者を対象に錠剤としてフィネレノンを経口投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態特性を評価する。
- フィネレノン及び 3 種の代謝物の統合薬物動態モデルを用いて、安定慢性心不全患者を対象に錠剤としてフィネレノンを経口投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団薬物動態特性を評価する。

モデリング

代謝物の薬物動態モデルをまず第Ⅰ相試験のデータを用いて構築した。健康被験者及び腎機能障害患者から得られたデータに基づき、共変量解析を実施し、第Ⅰ相試験の被験者集団における個体間変動を部分的に説明した。次に、この第Ⅰ相試験成績に基づく代謝物の薬物動態モデルを試験 14563 で得られたデータに基づき、更に最適化した。すべての代謝物の薬物動態特性を適切に記述するため、共変量探索を実施した。

結果

代謝物は活性を有しないことから、結果については簡潔な要約のみを示し、その後の解析では代謝物の薬物動態を検討しなかった。第Ⅰ相試験における M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態は、フィネレノン（未変化体）のモデル（2.7.2.2.5.2.1）に代謝物の薬物動態モデルを加え、最適化することにより記述することができた。前期第Ⅱ相試験を対象とした代謝物の薬物動態モデル

の基本モデルの構造は、モデルを安定化するために必要なわずかな修正を除いては、第Ⅰ相試験に基づく代謝物の薬物動態モデルと同様であった。代謝物の薬物動態パラメータを、再度、試験14563 のデータに対して最適化した。腎機能障害がカテゴリカルな共変量の一つとしてモデルに組入れられ、第Ⅰ相試験モデル及び前期第Ⅱ相試験を対象としたモデルのいずれにおいても腎障害によるクリアランスの低下が示唆された。

前期第Ⅱ相試験を対象とした最終共変量モデルに基づく薬物動態パラメータの推定値の一覧を5.3.3.5.5 R-12783/Table 7.2:13 に示す。また、曝露量パラメータの要約統計量を表2.7.2.2-61 に示す。

表 2.7.2.2-61 前期第Ⅱ相試験最終共変量モデルにおける代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の要約統計量：解析 18647

			$AUC_{T,md}$ (µg·h/L)				$C_{max,md}$ (µg/L)			
Treatment	Metabolite	N	Median	Arith. mean	Min	Max	Median	Arith. mean	Min	Max
2.5 mg OD	M-1	72	791	880	254	3310	54.6	58.4	25.9	165
	M-2	72	383	426	123	1600	21.7	23.1	11.5	71.2
	M-3	72	161	184	56	536	8.58	9.98	2.88	26.6
5 mg OD	M-1	73	1540	1560	584	2990	97.2	104	54.0	195
	M-2	73	743	753	282	1450	39.8	41.5	24.8	69.0
	M-3	73	330	337	76.1	843	17.0	18.0	3.43	43.5
10 mg OD	M-1	71	2970	3400	1210	8440	182	214	92.9	453
	M-2	71	1430	1640	587	4080	79.9	87.3	42.7	185
	M-3	71	692	800	240	2660	35.5	41.0	12.0	126
5 mg BID	M-1	59	3040	3350	878	10500	165	175	88.8	480
	M-2	59	1470	1620	424	5080	67.7	73.4	35.4	215
	M-3	59	649	766	293	1720	29.0	34.0	12.6	77.1

Source: R-12783/Table 11.1/15

2.7.2.2.5.3 心不全患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析 17023）

参照項目：5.3.3.5.7 R-9695

解析 17023 では、後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 14564（2.7.3.2.1.3）及び試験 16815（2.7.3.2.1.4）〕からデータを用いて母集団 PKPD 解析を実施した。これらの 2 試験の対象は、左室収縮機能不全に加え、2 型糖尿病（慢性腎臓病の併発の有無を問わない）又は中等度の慢性腎臓病のいずれかを有し、慢性心不全の増悪により病院の救急外来を受診した被験者であった。試験 14564 では、欧州、北米、アジア、オーストラリア、イスラエル及び南アフリカの患者が参加した。試験 16815 は試験 14564 のミラー試験であり、日本人患者が対象であった。

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に関連する主要な試験及び解析として、試験 16243 及び試験 16816 並びにその母集団 PKPD 解析〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕を見なしていることから、試験 14564 及び試験 16815 を対象とした本解析（ARTS-HF 母集団 PKPD 解析）の結果については、簡潔な要約のみを以下に示す。

目的

- 後期第Ⅱ相試験 2 試験の被験者におけるフィネレノンの薬物動態特性を評価する。

- 後期第Ⅱ相試験 2 試験における血漿中フィネレノン濃度と反応マーカー（NT-proBNP、血清カリウム及び eGFR-MDRD）の関係を記述する。

- 外国人（試験 14564）と日本人（試験 16815）心不全患者間でフィネレノンの薬物動態と薬力学の関係を比較する。

モデリング

以前に構築し、検証されているフィネレノンの母集団薬物動態モデル並びに NT-proBNP、血清カリウム及び eGFR-MDRD の母集団 PKPD モデル〔解析 13880（2.7.2.2.5.2.1）〕を更新した。共変量関係についても再評価し、更新した。

結果

更新した 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2－コンパートメントモデルにより、外国人及び日本人心不全患者における用量範囲 2.5～20mg でのフィネレノンの薬物動態は、適切に記述された。大幅なモデルの修正は必要ではなかった。以前の薬物動態モデルで認められた eGFR-MDRD 及び体重の影響が同様に認められた。最終薬物動態モデルに基づくパラメータの推定値の一覧を 5.3.3.5.7 R-9695/Table 7.3:7 に示す。

V_c/F は体重の増加に伴い増加した。また、CL/F は eGFR-MDRD の低下に伴い低下した。一方で、F は eGFR-MDRD の低下に伴い増加した。そのため、$C_{max,ss}$ は体重の減少に伴い上昇し、$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ は eGFR-MDRD の低下に伴い増加した。eGFR-MDRD 46.26mL/min/1.73m^2（中央値）の被験者に比べて、eGFR-MDRD 30.26mL/min/1.73m^2 の被験者の AUC_{ss} は 19.2％高値で、eGFR-MDRD 81.32mL/min/1.73m^2 の被験者の AUC_{ss} は 19.1%低値であることが示唆された。外国人と日本人間の薬物動態のわずかな違いが認められたが、日本人被験者におけるベースラインの体重及び eGFR-MDRD の違いによって、違いの大部分が説明可能と考えられた。

更新した PKPD モデルにより、外国人及び日本人心不全患者における検討用量範囲での血漿中フィネレノン濃度と NT-proBNP、血清カリウム及び eGFR-MDRD の関係は、適切に記述された。

2.7.2.2.5.4 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（解析 17024）

参照項目：5.3.3.5.4 R-9603

解析 17024 では、後期第Ⅱ相試験 2 試験〔試験 16243（2.7.3.2.1）及び試験 16816（2.7.3.2.1.2）〕のデータを用いて母集団 PKPD 解析を実施した。これらの 2 試験の対象は、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者であった。試験 16243 には、欧州、北米、アジア、オーストラリア、イスラエル及び南アフリカの患者が参加した。試験 16816 は試験 16243 のミラー試験であり、日本人患者が対象であった。

目的

- 後期第Ⅱ相試験 2 試験の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの薬物動態特性を評価する。

- 後期第Ⅱ相試験 2 試験における血漿中フィネレノン濃度と薬力学マーカー（UACR、血清カリウム及び eGFR-EPI）の関係を記述する。

- 外国人（試験 16243）と日本人（試験 16816）の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者間でフィネレノンの薬物動態及び薬力学を比較する。

モデリング

以前に構築し、検証されているフィネレノンの薬物動態モデル並びに UACR、血清カリウム及び eGFR の PKPD モデル〔解析 13880（2.7.2.2.5.2.1）〕を更新した。薬物動態モデルに関しては、以前の解析である解析 13880 と一貫性を保つよう、共変量として eGFR-MDRD を検討したが、曝露-反応関係に関しては、後期第Ⅱ相試験 2 試験の統計解析にも用いた試験のエンドポイントと一貫性を保つよう、eGFR-EPI を用いてモデル構築した。共変量についても再評価し、更新した。

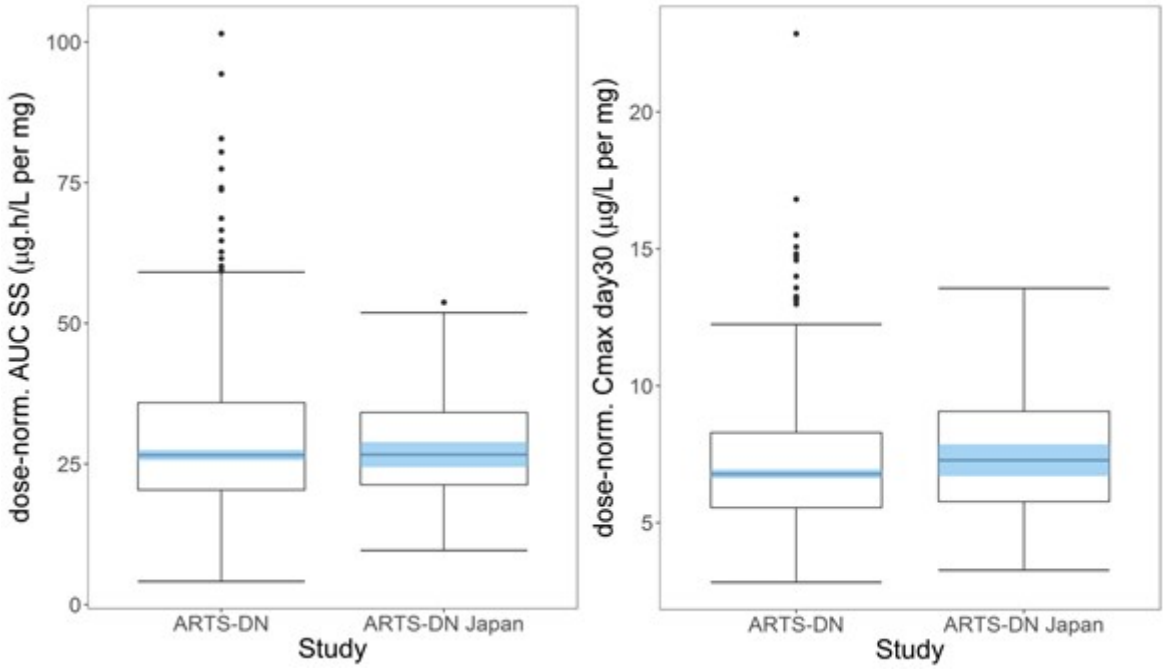
母集団薬物動態解析の結果

更新した 2－コンパートメントモデル（吸収過程には 2.7.2.2.5.2 に示した三つのトランジットコンパートメント並びに 1 次吸収及び 1 次消失を伴う）により、外国人及び日本人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における用量範囲 1.25～20mg を投与したときのフィネレノンの薬物動態は、適切に記述された。以前の薬物動態モデルで認められた eGFR-MDRD 及び体重の影響は同様に認められた。最終薬物動態モデルに基づくパラメータの推定値の一覧を 5.3.3.5.4 R-9603/Table 7.3:3 に示す。

V_c/F は体重の増加に伴い増加した。また、CL/F は eGFR-MDRD の増加に伴い上昇した。一方で、F は eGFR-MDRD の増加に伴い低下した。体重 88.5kg（中央値）の被験者に比べて、体重 61.1kg の被験者の V_c/F は 16.6%低値で、体重 123.4kg の被験者の V_c/F は 14.9%高値であることが示唆された。eGFR-MDRD 63.53mL/min/1.73m^2（中央値）の被験者に比べて、eGFR-MDRD 33.58mL/min/1.73m^2 の被験者の AUC_{ss} は 14.2%高値で、eGFR-MDRD 100.5mL/min/1.73m^2 の被験者の AUC_{ss} は 8.7%低値であることが示唆された。

日本人と外国人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者間で以下の違いがみられた。日本人では体重が 20%軽いため、V_c/F は 10%低かった。また、日本人では eGFR-MDRD が 3.5%低値であったが、投与量で除した $AUC_{\tau,md}$ の外国人との差は 0.4%〔$AUC_{\tau,md}$（μg·h/L）の中央値（第一四分位点、第三四分位点）、日本人：26.70（21.30、34.10）、外国人：26.60（20.40、35.90）〕で意味のある差ではなかった。投与量で除した $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$（$C_{max,md}/D$ 及び $AUC_{\tau,md}/D$）を図 2.7.2.2-33 に示す。また、CL/F、F、V_c/F 及び吸収速度定数（K_a）の外国人と日本人の間の差にも意味のある差はなかった。

図 2.7.2.2-33 更新した最終薬物動態モデルに基づきシミュレーションした、外国人及び日本人を対象にフィネレノンを 1 日 1 回投与したとき（第 30 日）の AUC_{ss}/D 及び $C_{max,ss}/D$ の箱ひげ図：解析 17024



Box: Range between lower and upper quartile. Black line and notches: Median and its 95% CI. Whiskers: Range between the lowest observation still within 1.5 x IQR of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x IQR of the upper quartile. Dots: Outliers outside whiskers.

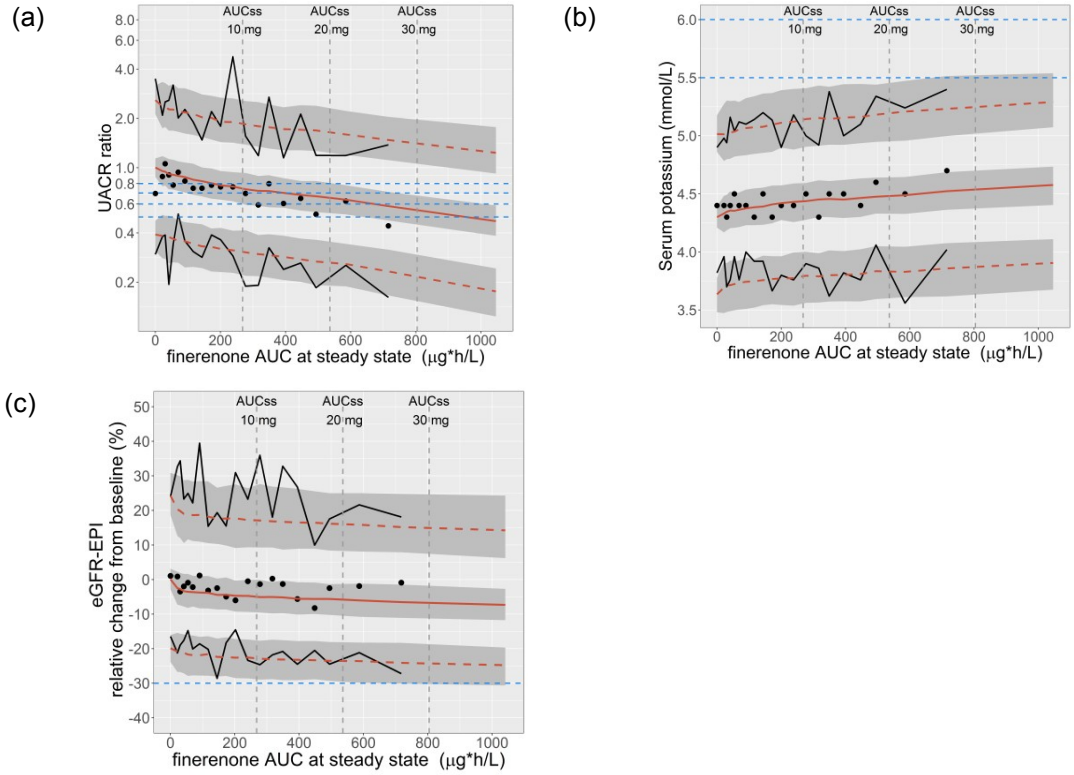
CI = confidence interval, dose-norm. AUC SS = AUC_{ss}/D = dose normalized AUC under steady-state conditions (= $AUC_{\tau,md}/D$) , dose-norm. Cmax day30 = $C_{max,ss}/D$ = dose normalized Cmax under steady-state conditions ($C_{max,md}/D$), IQR = interquartile range, norm. = normalized

Source: 1) based on R-9603/Figure 7.3:6

母集団薬物動態-薬力学解析の結果

更新した PKPD モデルにより、外国人及び日本人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における検討用量範囲での血漿中フィネレノン濃度と UACR、血清カリウム及び eGFR-EPI の関係は、適切に記述された（図 2.7.2.2-34）。

図 2.7.2.2-34 フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$（＝AUC_{ss}）に対する反応マーカー〔UACR（a）、血清カリウム濃度（b）及び eGFR-EPI のベースラインからの変化率（c）〕のモデルに基づく推定値及び観測値



The model was fitted to individual data. For plotting purposes, the data were binned in 20 categories based on equal numbers of records.
Blue dashed lines: reference/threshold lines; dark gray dashed lines: simulated AUC_{ss} for a typical subject for doses of 10, 20, and 30 mg; black solid lines: 5th and 95th percentiles of the observations; black dots: medians of the observations; red solid line and dashed lines: median predictions and 5th and 95th percentiles of the predictions; gray areas: 90% CIs of the median and 5th and 95th percentiles.

AUC_{ss} = area under the curve at steady state (= $AUC_{\tau,md}$), CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, eGFR-EPI = eGFR calculated using the 'CKD epidemiology collaboration' formula, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: 1) based on R-9603/Figures 8.2:15, 8.3:16, 8.4:17

尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）

血漿中フィネレノン濃度と有効性マーカーである UACR の関係は、フィネレノンによる UACR の K_{in} の阻害を示すシグモイドモデルにより適切に記述された。また、すべてのパラメータは高い精度で推定できた〔相対的標準誤差＜50%（5.3.3.5.7 R-9695/Table 7.4/6）〕。

UACR のベースライン値は、前期第Ⅱ相試験の心不全患者に比べて後期第Ⅱ相試験の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者で高かったが、これは試験 16243 及び試験 16816 でアルブミン尿区分を選択基準に含めていたのに対して試験 14563 では含めていなかったことと整合していた。そのため、更新していない前期第Ⅱ相試験に対する UACR モデルを用いた場合、UACR の値は過小評価された。後期第Ⅱ相試験からのデータに基づき、尿中アルブミンが非常に高かった被験者（スクリーニング時の UACR＞300mg/g）とそうでない被験者（UACR≦300mg/g）の UAUR のベースライ

ン値を区別してパラメータを推定した後では、観測値の中央値がモデルに基づき推定した中央値の 90%CI の範囲内に入り、UACR のデータを適切に記述することができた〔図 2.7.2.2-34 (a)〕。

UACR は血漿中フィネレノン濃度の増加に伴い低下し、その結果、UACR の目標値を達成する被験者の割合のモデルに基づく推定値は、用量の増加に伴い上昇した。最大効果モデルにより高曝露量ではフィネレノンによる影響が飽和することが示唆された。フィネレノンの影響は、UACR のベースライン値に比例した。UACR について「第 90 日／ベースライン」の比を算出したところ、この比に対するフィネレノンの影響は、UACR のベースライン値には依存せず、尿中アルブミンが正常、高値又は非常に高値のいずれの場合でも同様であることが示唆された。試験 16243 のフィネレノン 20mg 1 日 1 回投与の場合では、第 90 日における UACR が 0.8 未満、0.7 未満、0.6 未満及び 0.5 未満の被験者の割合のモデルに基づく推定値（90％CI）はそれぞれ 66.1％（58.9％～73.2％）、58.0％（50.0％～65.2％）、48.2％（41.1％～55.4％）及び 36.6％（29.5％～44.6％）であった[1)]。

フィネレノンの反復投与の開始と UACR の低下との間に、時間的なずれがみられた。UACR に対するフィネレノンの影響が定常状態（99%）に達するまでの時間におけるモデルに基づく推定値は 138 日であった。UACR に関する薬物動態と薬力学の関係に、外国人と日本人間で明らかな違いはみられなかった。

血清カリウム

血漿中フィネレノン濃度と血清カリウム濃度の関係は、ターンオーバーモデルにより記述された。後期第Ⅱ相試験における血清カリウム濃度は、フィネレノン 15mg 1 日 1 回投与までは、前期第Ⅱ相試験を対象としたモデル（薬物動態と薬力学の関係は線形）に基づく予想と同様であった。一方、フィネレノン 20mg 1 日 1 回投与の場合では、前期第Ⅱ相試験を対象としたモデルからの予測では血清カリウム濃度の上昇は過大評価されたため、新たに適切なモデルを検討した。この結果、血清カリウム濃度に関する薬物動態と薬力学の関係は高い血漿中濃度でのフィネレノンの影響の低下を表現可能な対数線形モデルによって適切に記述された〔図 2.7.2.2-34 (b)〕。また、すべてのパラメータは高い精度で推定できた〔相対的標準誤差＜50％（5.3.3.5.7 R-9695/Table 7.5/8）〕。

フィネレノンが血清カリウム濃度に及ぼす影響は、血清カリウム濃度のベースライン値が高い被験者ほど、その影響が大きいことが示唆された。血清カリウム濃度は、血漿中フィネレノン濃度の増加に伴い上昇し、その結果、いずれかの来院時に 1 回以上、血清カリウム濃度が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超を示す被験者の割合のモデルに基づく推定値は、用量の増加に伴い増加した。これらの閾値を超える血清カリウム濃度を示す被験者の割合は、血清カリウム濃度のベースライン値に依存した。このことから、血清カリウム濃度のベースライン値が高い被験者ほど、閾値を超える可能性がより高いことが示唆された。試験 16243 においてフィネレノン 20mg 1 日 1 回投与後にいずれかの来院時に 1 回以上、血清カリウム濃度が 5.5mmol/L 超を示した被験者割合及び 6.0mmol/L 超を示した被験者の割合のモデルに基づく推定値（90%CI）はそれぞれ 7.9%（3.5%～15.0%）及び 0.0%（0.0%～1.8%）であった。全体的に閾値を超える血清カリウム濃度を示す被験者の割合のモデルに基づく推定値は、試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）及び試験 16816（5.3.5.1.1 PH-38022）における統計解析に基づき報告された値（Bakris GL et al.[12)]）よりも高かった。この理由として、試験 16243 及び試験 16816 における統計解析では、血清カリウム上昇の 1 回のみ所見だけでなく、その後の治験薬の投与中止を判断するための血清カリウムの再評価も含まれていたことが考えられる。なお、試験 16243 の 20mg 投与で、投与中止に至った血清カリウム上昇が認められた被験者は全体の 1.7%であった。

血清カリウム濃度に対するフィネレノンの影響が定常状態（99%）に達するまでの時間におけるモデルに基づく推定値は 20 日であった。血清カリウム濃度に関する薬物動態と薬力学の関係に、外国人と日本人間で明らかな違いはみられなかった。

eGFR

後期第Ⅱ相試験における eGFR-EPI は、フィネレノン 10mg 1 日 1 回投与までは、前期第Ⅱ相試験を対象としたモデル（薬物動態と薬力学の関係は線形）に基づく予想と同様であった。一方、より高用量の場合には前期第Ⅱ相試験を対象としたモデルからの予測では eGFR-EPI に対するフィネレノンの影響は過大評価されたため、新たに適切なモデルを検討した。血漿中フィネレノン濃度に依存する影響の程度は全体の変動を考慮すると小さいものであったが、血漿中フィネレノン濃度の増加に伴う持続的な eGFR-EPI の低下をパワーモデルにより全用量範囲で適切に記述することができた〔図 2.7.2.2-34 (c)〕。すべてのパラメータは高い精度で推定できた〔相対的標準誤差＜50%（5.3.3.5.7 R-9695/Table 7.4:10）〕。

eGFR-EPI は血漿中フィネレノン濃度の上昇に伴い低下した。第 90 日に eGFR-EPI の低下が閾値（30%以上、40%以上、及び 57%以上）に達する被験者の割合のモデルに基づく推定値は、用量に伴い増加した。試験 16243 のフィネレノン 20mg 1 日 1 回投与の場合では、第 90 日において eGFR-EPI の低下が 30%以上、40%以上、及び 57%以上の被験者割合のモデル推定値（90%CI）はそれぞれ 1.8%（0.0%～4.5%）、0.0%（0.0%～0.9%）及び 0.0%（0.0%～0.0%）であった。

血漿中フィネレノン濃度の上昇と eGFR-EPI の低下との間に、時間的なずれがみられた。eGFR-EPI に対するフィネレノンの影響が定常状態時での影響の 99%に達するまでの時間におけるモデルに基づく推定値は 85 日であった。eGFR-EPI に関する薬物動態と薬力学の関係に、外国人と日本人間で明らかな違いはみられなかった。

薬物動態及び薬物動態-薬力学の結論

- 後期第Ⅱ相試験 2 試験からのデータに基づき前期第Ⅱ相試験を対象とした 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2－コンパートメントからなる母集団薬物動態モデルを更新した。eGFR-MDRD 及び体重の影響が共変量として同様に認められた。更新したモデルにより、用量範囲 1.25～20mg での外国人及び日本人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの薬物動態は、適切に記述された。

- 薬力学マーカー（UACR、血清カリウム及び eGFR-EPI）に対するフィネレノンの影響は、外国人及び日本人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において検討したすべての用量で適切に記述された。

- 血漿中フィネレノン濃度と薬力学マーカーの関係は、外国人と日本人の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者間で同様であった。

2.7.2.2.5.5 第Ⅱ相試験における曝露量と注目すべき安全性イベントとの関係の探索的評価

参照項目：5.3.5.3.2 PH-41295

第Ⅱ相試験におけるフィネレノンの曝露量と注目すべき安全性イベントとの関係について、その解析結果を併合解析報告書 PH-41295 に示した。これによって、以降の開発プログラムに影響を及ぼす結論の追加はなかった。

適応症別の併合解析には、試験 14563（5.3.5.1.3 A52945）、試験 14564（5.3.5.1.5 PH-38020）、試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）、試験 16815（5.3.5.1.2 PH-37594）及び試験 16816（5.3.5.1.1 PH-38022）を含めた。ベースライン特性に加え、フィネレノンの曝露量パラメータ〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$〕の要約統計量を、臨床検査値のカテゴリ別、並びに選択した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）別〔Bayer MedDRA Labeling Grouping による「高カリウム血症」及び MedDRA 標準検索式（SMQ）の「急性腎不全（SMQ）」〕に算出した。該当する注目すべき安全性イベントを発現した被験者と発現しなかった被験者の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を比較する箱ひげ図を、eGFR 低下のカテゴリ別、eGFR（絶対値）のカテゴリ別、血清クレアチニン増加のカテゴリ別、血清カリウム（絶対値）のカテゴリ別及び有害事象のグループ別に対し初回用量ごとに作成した。更に、初回用量（実投与量）の三分位別に $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の要約統計量を算出し、当該三分位内に含まれ、注目すべき安全性イベントを発現した被験者数と併せて示した。

解析結果から、eGFR の低下及び血清カリウムの増加は、フィネレノンの曝露量の増加と関連があり、2.7.2.2.5.4 の母集団 PKPD 解析の結果に要約した薬物動態と薬力学の関係に合致することが示された。ただし、2.7.2.2.5.4 の母集団薬物動態解析の結果に述べるとおり、eGFR は薬物動態パラメータの共変量でもあるため、eGFR の低下によりフィネレノンの曝露量は増加するという関係がある。2.7.2.2.5.4 の母集団 PKPD 解析の結果に述べるとおり、eGFR は、フィネレノンの曝露量に依存せず低下することから、結果として、フィネレノンの曝露量が増加することになる。すなわち、視覚的に示した関係には、薬力学-薬物動態の関係及び薬物動態-薬力学の関係の二つの側面があり、2.7.2.2.5.4 の母集団 PKPD 解析の結果に述べたモデル解析によって記述できた。同様に、フィネレノンの曝露量の増加と血清カリウム増加の関係又は曝露量の増加と高カリウム血症との関係には、eGFR の影響の交絡があると考えられる。すなわち、eGFR が低いことにより、フィネレノンの曝露量の増加と、フィネレノン非依存的な血清カリウムの増加の両方が引き起こされる。

2.7.2.2.5.6 第Ⅲ相試験（試験 16244）における母集団薬物動態-薬力学／イベント発現までの時間に関する解析（解析 18523、解析 20955、解析 18524 及び解析 21043）

第Ⅲ相試験〔試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）〕でのデータを用いて様々なファーマコメトリクス解析を行った。

2.7.2.2.5.6.1 では、母集団薬物動態解析（解析 18523）について述べる。すべての患者で少数点採血による薬物動態評価用検体を採取した。この母集団薬物動態解析の結果に基づくと、臨床的に重要な共変量の影響は示されていない。母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータの post-hoc 推定値が得られ、これに基づく曝露-反応関係の解析が可能となる。

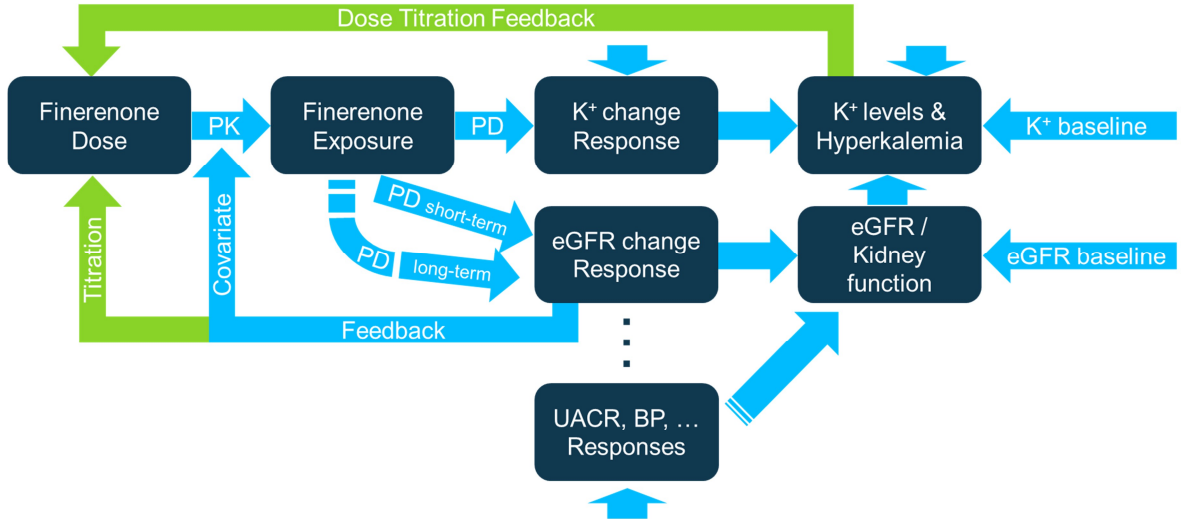
2.7.2.2.5.6.2 では、曝露量と血清カリウム濃度との関係について解析（解析 20955）した結果を述べる。血清カリウムに関連する安全性リスクを効果的にコントロールするために、血清カリウム濃度に基づく用量漸増の影響を検討した。その結果、用量漸増はネガティブフィードバックとして作用するため、他の薬力学パラメータ及び主要エンドポイントと同様に、曝露量に対しても間接的に影響する可能性があることが明らかになった。投与-曝露-血清カリウム濃度の関係を図 2.7.2.2-35 に示す。

フィネレノンの曝露量と主要評価項目（腎複合エンドポイントと副次的な評価項目である心血管複合エンドポイントの発現までの時間）との関係は 2.7.2.2.5.6.3（解析 18524）に記載する。

その他の薬力学パラメータに関する曝露-反応関係は 2.7.2.2.5.6.4（解析 21043）に要約する。

解析 17024 では、曝露-反応関係の解析における反応のパラメータとして eGFR-EPI を検討したが、母集団薬物動態解析では eGFR-MDRD が共変量として用いられた。試験 16244 の解析では、母集団薬物動態解析のために eGFR-MDRD と eGFR-EPI との比較及び eGFR-MDRD から eGFR-EPI への変更も行った。特に指定のない場合、以降の eGFR は eGFR-EPI を表す。また、特に指定がない場合、ベースライン値を共変量解析に用いた。

図 2.7.2.2-35　フィネレノンの投与、曝露量及び血清カリウム濃度の関係



Blue arrows indicate selecte PK, PD, and covariate interactions. Unlabelled arrows represent additional factors that are not further detailed but are expected to have a significant influence such as food intake or potassium-binding agents on serum potassium levels. Green arrows indicate negative feedback loops imposed by serum potassium and eGFR based dose titration.

2.7.2.2.5.6.1　　母集団薬物動態解析（解析 18523）

参照項目：5.3.3.5.9 R-13179

試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

目的

- フィネレノンの薬物動態を記述し、共変量探索を実施する。

- フィネレノンの薬物動態を民族及び地域ごとに比較する。
- 曝露-反応解析のために post-hoc 推定値を算出する。

モデリング

母集団薬物動態モデルの構築は中間データのカットオフ時から開始し、最終データを用いて最終化した。2.7.2.2.5.4（解析 17024）に記載した試験 16243 及び試験 16816 のデータに基づく母集団薬物動態モデルを起点とし、既に組み込まれていた共変量を再評価し、新たな共変量を加えることで、共変量探索を実施した。

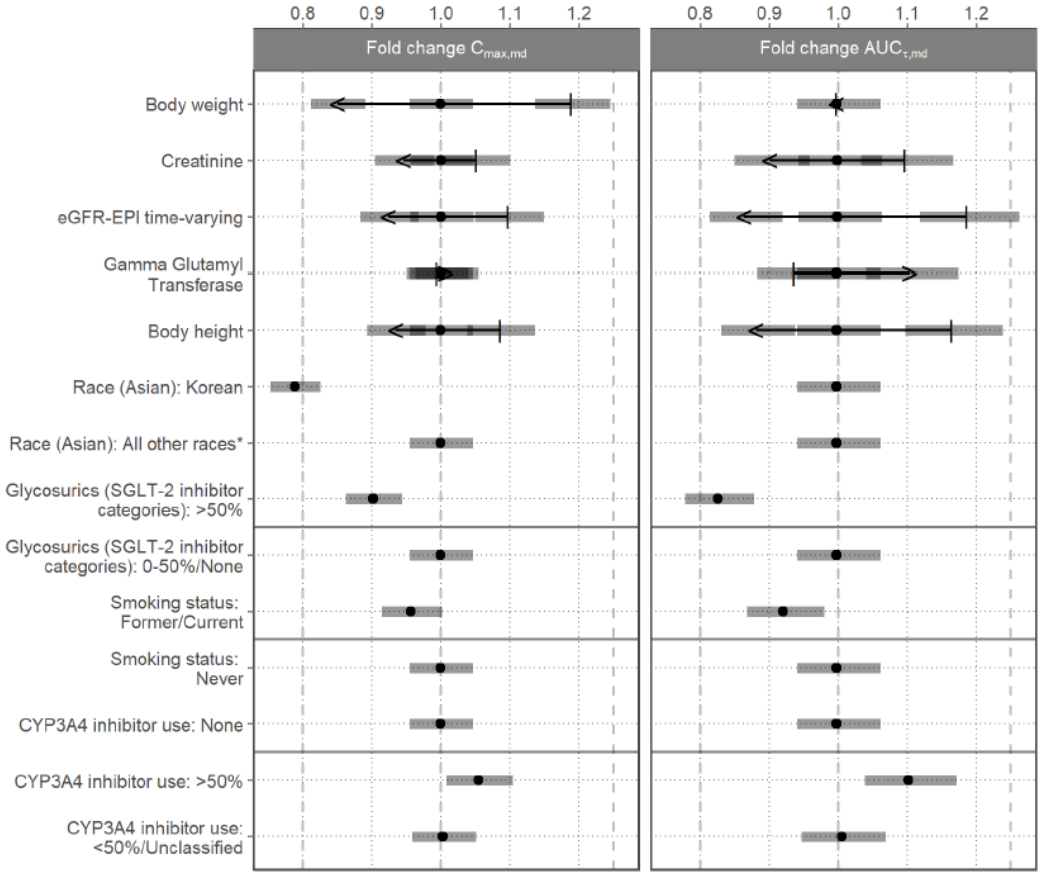
試験 16244 の患者におけるフィネレノンの薬物動態は、以前の解析(解析 17024、2.7.2.2.5.4)と同様に、中心コンパートメントからの一次消失を伴う線形 2 コンパートメントモデルにより記述することができた。なお、本モデルでは V_c/F が V_p/F に等しいと仮定した。吸収の遅延を含む吸収部分については、一次吸収及びラグタイム（0.215 時間に固定）を伴う三つのトランジットコンパートメントを用いて記述した。

結果

V_c/F に対する体重、及び CL/F 及び F に対する eGFR-MDRD が ARTS-DN モデル（2.7.2.2.5.4）における共変量として組み込まれていた。eGFR-MDRD を eGFR-EPI に変更した場合においても統計的に有意なモデルの改善はみられなかったが、評価時点での eGFR-EPI を用いた場合では、モデルの改善が認められた。したがって、評価時点での eGFR-EPI をベースラインの eGFR-EPI の代わりに組み込んだモデルを共変量解析の起点として用いた。

V_c/F に対する共変量として、体重に加えて、韓国人（民族）がモデルに組み込まれた。また、CL/F 及び F の両方に対する共変量として、評価時点での eGFR に加えて、身長、クレアチニン、喫煙状況及び SGLT2 阻害薬の使用がモデルに組み込まれた。更に、CL/F に対する共変量として、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）がモデルに組み込まれた。$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ に影響を及ぼす共変量のフォレストプロットを図 2.7.2.2-36 に示す。連続変数の共変量については、各共変量の 5～95 パーセンタイル値における $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ は $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の中央値の 80%～125%の範囲（生物学的同等性の判定基準）内であった。また、カテゴリカル変数の共変量については、韓国人における $C_{max,md}$ の低下（21.2%）が最も大きな影響であった。一方、$AUC_{\tau,md}$ に対する影響は認められなかった。また、SGLT2 阻害薬の使用患者で $AUC_{\tau,md}$ の減少（17.5%）及び $C_{max,md}$ の低下（9.87%）が認められた。

図 2.7.2.2-36　$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ に影響を及ぼす共変量のフォレストプロット



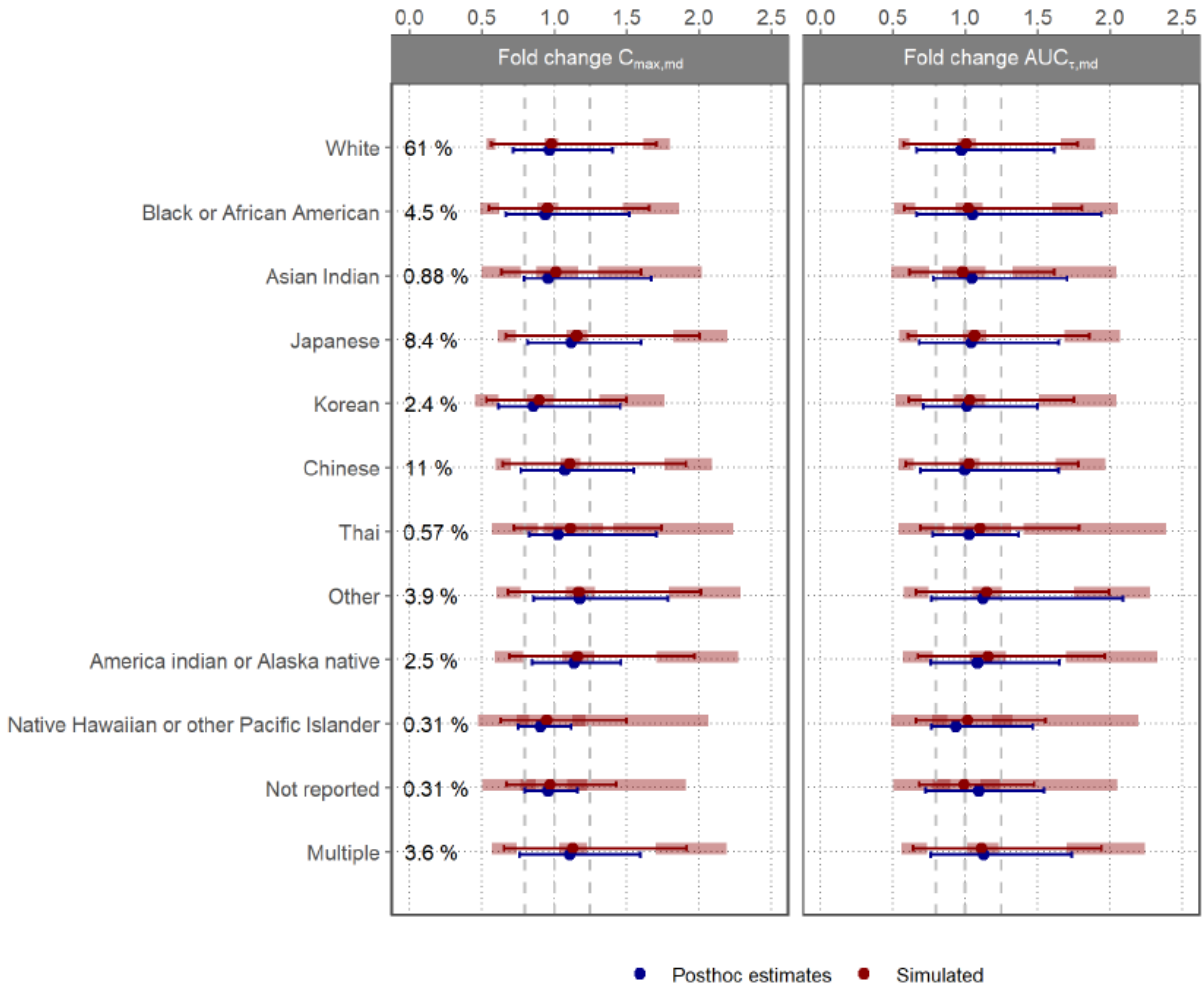
Black dots indicate the reference or the fold change relative to the reference. Whiskers, shaped as an arrow, indicate the PK parameter values at the 5th–95th percentiles of the covariate distribution, where the rear end of the arrow corresponds to the 5th percentile and the tip of the arrow corresponds to the 95th percentile of the covariate distribution. Grey bars indicate the uncertainty (5th–95th percentiles of the simulated 5th percentile, median and 95th percentile based on 10000 simulated PK curves). Vertical dashed lines indicate unity and general acceptance range for equivalence of 80-125%.
*: For Race Asian, Korean ethnicity was compared to all other races/ethnicities.
Source: R-13179/Figure 7.6:12

CL/F 及び V_c/F の個体間変動はそれぞれ 31.8%及び 33.0%と推定され、両者の個体間変動には相関関係が認められた。残差変動は比例誤差モデルを用いて表した。薬物動態パラメータの時間依存性は認められなかったことから、評価時点での eGFR-EPI を除いては、疾患進行に対する時間依存的な影響はないことが示唆された。

最終母集団薬物動態モデルにより、すべてのデータを適切に記述することができた。また、すべてのパラメータの相対標準誤差は 39%未満であったため、最終母集団薬物動態モデルのすべての固定効果及び変量効果を高い精度で推定することができた。

V_c/F に対する韓国人の影響だけを考慮すると、$C_{max,md}$ は 21.2%低下（唯一 80%～125%の範囲外）すると推定されたが、他のすべての共変量を考慮した場合は、韓国人を含むすべての民族の $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の中央値は、全体の曝露量の中央値の 80%～125%の範囲内に含まれていた（図 2.7.2.2-37）。

図 2.7.2.2-37　$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の全体集団に対する民族間比較



The % indicates the percentage of subjects in each group. Red dots and whiskers represent the median and 5^{th}–95^{th} percentiles of the $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ ratio using a subject with median $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ as reference, based on 1000 trial simulations. The red areas indicate the uncertainty (5^{th}–95^{th} percentiles of the simulated 5^{th} percentile, median and 95^{th} percentile). Blue dots and whiskers represent the median and 5^{th}–95^{th} percentiles of the $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ ratio using a subject with median $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ as reference, based on the posthoc estimates.
Source: R-13179/Figure 7.7:13

試験 16244 の定常状態における $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$（それぞれ 163 μg/L 及び 668 μg·h/L）は、第 I 相試験並びに試験 14563、試験 16243、試験 16816、試験 14564 及び試験 16815（2.7.2.3.1.7 も参照）を含む過去の解析結果に基づく予測の範囲内であった。

結論

最終母集団薬物動態モデルにより、試験 16244 でのフィネレノンの薬物動態及びそのばらつきを適切に記述することができた。第 I 相試験（軽微な CYP3A4 に対する自己阻害を除く）、前期第Ⅱ相試験（2.7.2.2.5.2）及び後期第Ⅱ相試験（2.7.2.2.5.4）で認められていたのと同様に、検討された用量及び時間の範囲で、フィネレノンの薬物動態は線形であった。CL/F 及び F に対

する評価時点での eGFR-EPI の影響を除けば、試験 16244 におけるフィネレノンの薬物動態に関する時間依存性は認められなかった。

CYP3A4 阻害剤の影響を共変量探索において検討したものの、統計的な有意差は認められなかった。CYP3A4 阻害剤を併用していた患者の非併用患者に対するフィネレノンの曝露量比が一般的な生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であったことを考慮すると、試験 16244 において臨床的に意味のある共変量は認められなかった。

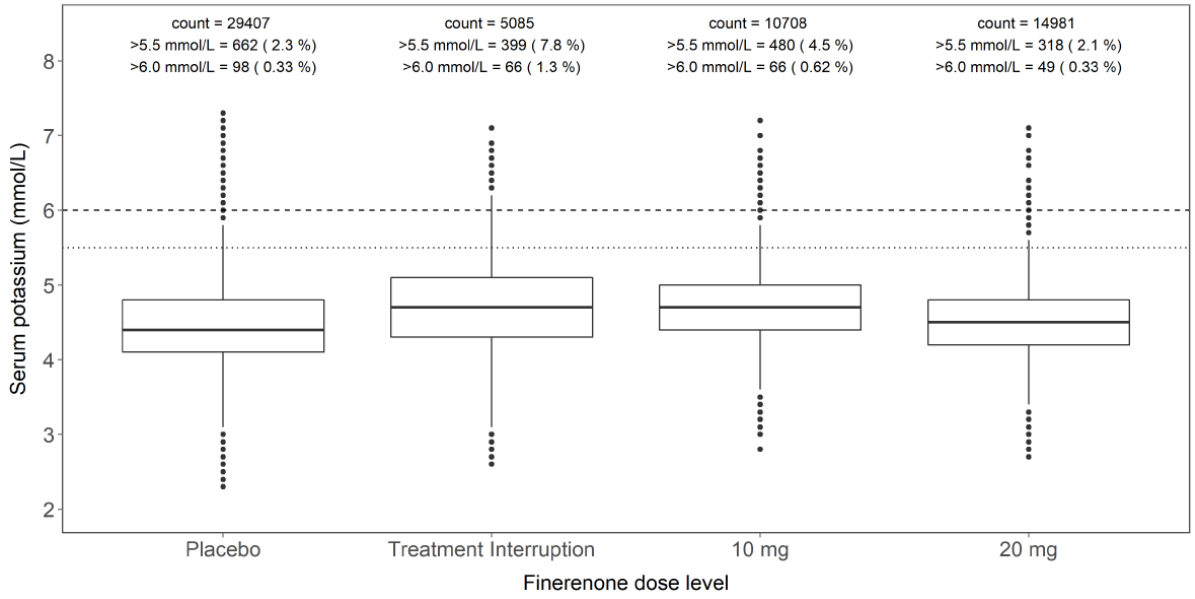
フィネレノンの最終母集団薬物動態モデルにより、$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の個別値の推定が可能となり、その後の曝露-反応解析においてこれらの値を用いた。

2.7.2.2.5.6.2 曝露-血清カリウムに関する母集団薬物動態-薬力学解析（解析 20955）

参照項目：5.3.3.5.11 R-13543

2.7.2.2.5.6.4（解析 21043）に記した三つの異なる時点における曝露-反応関係の視覚的評価により、実薬群におけるフィネレノンの曝露量及び投与量と血清カリウム濃度との間に逆相関があることが示されている。フィネレノンの投与量と血清カリウム濃度のより包括的な関係を図 2.7.2.2-38 に示す。図中には臨床検査値に基づく高カリウム血症の頻度（有害事象分類に基づくものではない）も示した。選択された来院時の血清カリウム濃度を、曝露量により層別化し、視覚化した結果を 2.7.2.2.5.6.4（解析 21043）に要約した。

図 2.7.2.2-38　フィネレノンの投与量と血清カリウム及び高カリウム血症の関係



Data shown are pooled central laboratory data across all visits after the baseline visit. The column 'Placebo' arm shows all data of subjects in the placebo arm. Stratification of the other three columns for the active treatment arm are based on the actual dose level of the treatment at the time of the serum potassium measurement. The column 'Treatment Interruption' shows data of subjects in the active treatment arm that had their treatment discontinued temporarily (i.e. a drug holiday) or permanently. The figure excludes three observations from patients that are reported to be on 5 mg or 40 mg dose level at these observations. Boxplot (top right): Whiskers (Black bars): Range between the lowest covariate value still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest covariate value still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median of covariate values. Dots: Outliers (individual covariate values outside of whiskers). Dotted horizontal line: reference line for 5.5 mmol/L. Dashed horizontal line: reference line for 6.0 mmol/L.
Source: R-13543/Figure 7.1:8

この結果について、より詳細に検討するために、2.7.2.2.5.6.1（解析 18523）で述べた薬物動態パラメータの post-hoc 推定値に基づき血清カリウムの母集団 PKPD モデルを構築した。

本解析は試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）のデータを用いて行った。

目的

- 試験 16244 における血清カリウム濃度の経時的データ及び事前に定義された安全性に関する閾値(＞5.5mmol/L 及び＞6.0mmol/L)を超えた頻度を記述する母集団 PKPD モデルを構築する。
- シミュレーションに基づき、試験 16244 で用いた閾値である≦4.8mmol/L と比較することで、フィネレノンの選択基準及び用量漸増の適格性の観点から血清カリウムの安全性に関する閾値を≦5.0mmol/L に切り替えた場合の血清カリウムによる安全性への影響を評価する。

モデリング

本解析における母集団 PKPD モデルの構築は、以前に構築した試験 16243 及び 16816 におけるカリウムの母集団 PKPD モデル〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕から開始した。試験 16243 及び 16816 と比較して、試験 16244 では血清カリウムのベースライン値（約 0.1mmol/L）が高値であり、並びにその個体間変動及び個体内変動（すなわち残差誤差）が高かったため、既存のモデルを変更せずに試験 16244 の血清カリウムデータの特性を十分に明らかにすることはできなかった。試験 16244 からのデータに対しモデルパラメータの再推定を行い、さらに試験 16244 のデータの特性に関する記述の改善のために、以下の変更を ARTS-DN モデル（解析 17024）に対して行った。

- 濃度の代わりに $AUC_{\tau,md}$ を効果の変数として用いた（モデルの質を低下させることなく計算効率を改善するため）
- PKPD モデルは対数線形モデルの代わりに E_{max} モデルで記述した
- 経時的な血清カリウム濃度の上昇と関連する疾患進行の期間がモデルに追加された（試験 16243 の試験期間は試験 16244 よりもはるかに短いため不要であった）
- 残差変動に対し t 分布を適用した（重い分布の裾を説明するため）
- 血清カリウムのベースライン値における個体間変動に対し Box-Cox 変換を用いた
- 試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）では、治験実施施設での血清カリウム濃度が用量漸増の指針となっていたことから、試験 16244 の試験デザインに合致したより良いシミュレーションを実施するため、中央測定された血清カリウム濃度を考慮しただけでなく、治験実施施設で測定された血清カリウム濃度についてもモデル化した。中央測定された血清カリウム濃度は統計解析における高カリウム血症の有無の定義においても用いられた。
- 中央測定された血清カリウム濃度と治験実施施設で測定された血清カリウム濃度の差は、2.04%で、治験実施施設で測定された血清カリウム濃度の方が高値であり、時期に関わらず一定であった。中央測定機関及び治験実施施設で測定された血清カリウム濃度はいずれもデータセットに含め、同じ母集団 PKPD モデルを用いて、測定施設間（中央測定機関及び治験実施施設）の濃度の差も含めてモデル化した。
- スクリーニング不適格と判断された被験者のデータを血清カリウムに基づくスクリーニング以前の血清カリウムの分布を推定するために含めた。

本解析ではすべての共変量について検討を行わなかったが、高カリウム血症に対する数少ない既知の危険因子である年齢、ベースラインの eGFR-EPI、ベースラインの UACR 及び性別を共変量として検討した。ARTS-DN モデル（解析 17024）で既にモデルに組み込まれていたため、共変量解析の際には、予め日本人の影響をモデルに含めた。

結果

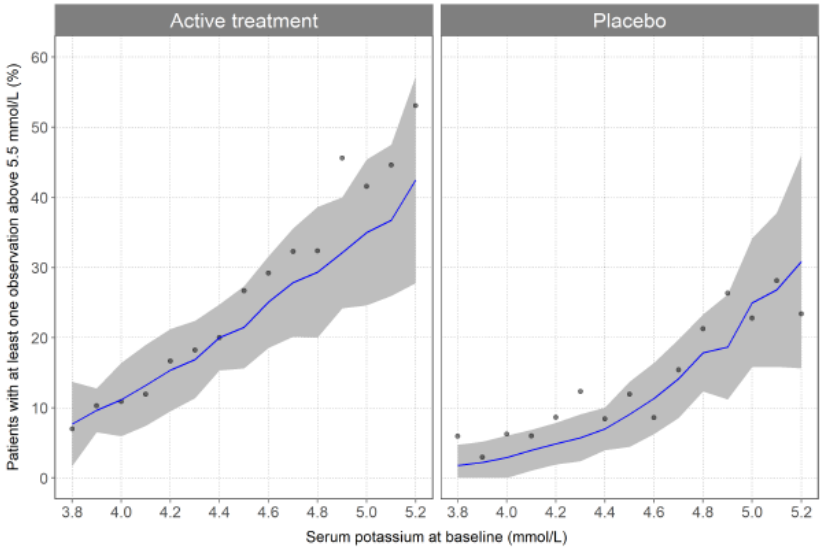
<u>血清カリウムモデル</u>

疾患進行の期間については、プラセボ投与群と比較して実薬投与群の進行率が低く、ベースラインの血清カリウム濃度（ベースラインの血清カリウム濃度が 0.1mmol/L 上昇するごとに進行が

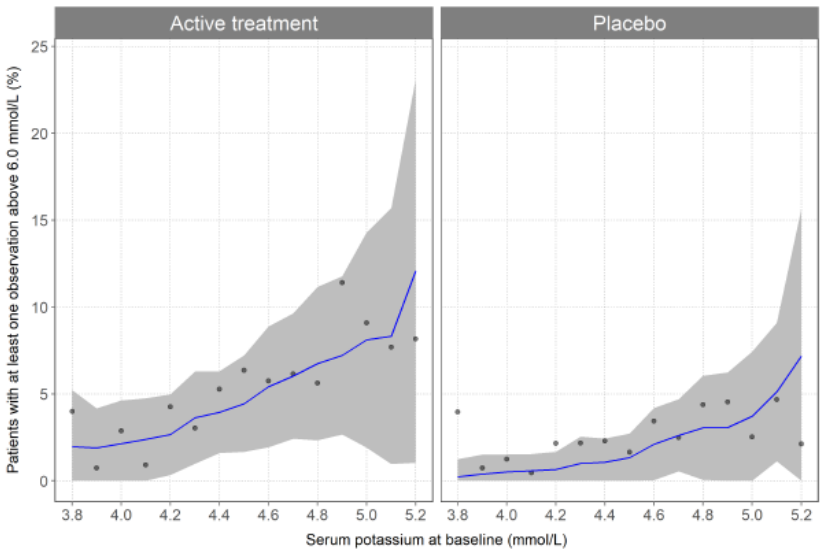
16%速くなる）及びベースラインの UACR 値（ベースラインの UACR 値が 1mg/g 上昇するごとに進行が 0.114%速くなる）の影響も受ける。最終母集団 PKPD モデルにおけるその他の共変量としては、eGFR（eGFR の分布の 95 パーセンタイル値と比較して 5 パーセンタイル値では、ベースラインの血清カリウム濃度が 0.18mmol/L 高く、E_{max} が 32%高い）、UACR（UACR の分布の 95 パーセンタイル値と比較して 5 パーセンタイル値では、E_{max} が 24%低い）、性別（女性で E_{max} が 14.3%低い）、及び日本人（ベースラインの血清カリウム濃度が 3.62%低く、残差変動が 13%小さい）がモデルに組み込まれた。

eGFR が低値又は UACR が高値の患者は、ベースラインの血清カリウム、フィネレノンの投与の効果又は疾患進行に対する eGFR 又は UACR の影響のため、高カリウム血症のリスクが高値であった。最終的な母集団 PKPD モデルによって、血清カリウム濃度の絶対値（eGFR のカテゴリー別の VPC に基づく）、試験期間中に高カリウム血症が 1 回以上認められた患者の割合、及びその割合と血清カリウムのベースライン値との関係をよく記述できた（図 2.7.2.2-39）。代謝回転モデルにおける K_{out} のフィネレノンの投与の効果の E_{max} における母集団推定値は、血清カリウム濃度の最大上昇 9.95%に相当し、これは、血清カリウムのベースライン値が 4.4mmol/L の患者では 0.44mmol/L 増加することに相当する。

図 2.7.2.2-39　血清カリウムのベースライン値と試験期間中に高カリウム血症が 1 回以上認められた患者の割合の関係に関する VPC



(A) Hyperkalemia >5.5 mmol/L versus baseline serum potassium



(B) Hyperkalemia >6.0 mmol/L versus baseline serum potassium

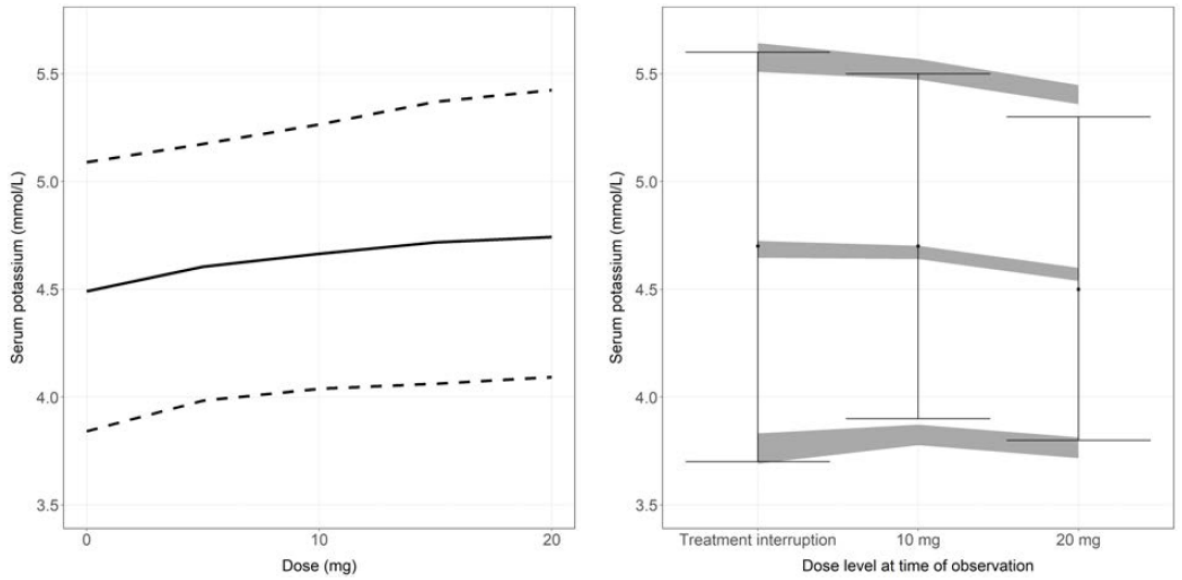
Simulated data include residual error and inter-individual variability (but not parameter uncertainty) and is shown as mean (blue lines) and 95% PI (grey area). Observed data are shown as black points. Only data from patients with serum potassium baseline between 3.8 - 5.2 mmol/L are included in this figure, as the number of patients outside this range are too low to allow calculation of the percentage of hyperkalemia with reasonable precision.
Source: R-13543/Figure 7.2:11

曝露-反応関係の逆相関

試験 16244 における血清カリウムの母集団 PKPD モデル及びそれに基づくシミュレーションにより、相反する二つの所見が観察された。フィネレノンはプラセボに比べると血清カリウム濃度

を上昇させ。血清カリウムの母集団 PKPD モデルに基づくと、フィネレノンは血清カリウム濃度を上昇させ、最も強い影響は高用量（20mg）で認められると考えられる。図 2.7.2.2-40（A）は、用量漸増を行わない場合の用量-反応関係を示す。しかしながら、実際の用量漸増の手順において逆の関係がみられ、用量-反応関係を打ち消す方向に働く。すなわち、血清カリウム濃度が高すぎる患者は用量漸減されるが、血清カリウム濃度が低すぎる患者は漸増されることにより、フィネレノンの投与量と血清カリウム濃度とは逆相関であることが明らかとなった。試験 16244 では、用量-反応関係に対する用量漸増の影響は、フィネレノンの薬物動態と薬力学の関係よりも強く、その結果、投与量と血清カリウムとの間に逆相関が生じたと考えられる。試験 16244 における血清カリウムの母集団 PKPD モデルにより、血清カリウム濃度（シミュレーション値）に基づく用量漸増の決定をシミュレーションすることにより、図 2.7.2.2-40（B）に示すように高用量（20mg）の患者における血清カリウム濃度が最も低く観察されるという結果を再現することができた。

図 2.7.2.2-40　試験 16244 における血清カリウムに関する用量漸増を行わない場合のフィネレノンの用量-反応関係（A）及び用量漸増を考慮した用量-反応関係（B）



(**A**) Dose-response curve without dose-titration at steady-state. Does not include residual error or disease progression.

(**B**) Visual predictive check of dose-response when accounting for dose-titration. Includes residual error, disease progression and time-course of drug effect.

Panel A illustrates the dose-response relationship without accounting for dose-titration. Shown are the median (solid line) and 90% prediction interval (dashed lines) of 10,000 simulated individual predicted serum potassium levels (including inter-individual variability, but not residual error) with drug effect at steady-state, ignoring the impact of disease progression. All simulated patients have typical covariates (male sex, non-Japanese ethnicity, baseline eGFR-EPI of 45 mL/min/1.73m^2, baseline UACR of 800 mg/g) and a typical finerenone clearance of 28.0 L/h.
Panel B shows a VPC of the dose-response of finerenone on serum potassium. Observed data are shown as black points (median) and error bars (depicting the 5th and 95th percentiles), while the grey areas indicate the 99% variability-based prediction interval of simulations that include dose-titration (excluding parameter uncertainty).
Source: R-13543/Figure 7.3:15

選択基準及び用量漸増の閾値の影響

試験 16244 での試験デザインに準じたシミュレーション条件に基づいて、選択基準及び用量漸増における血清カリウム濃度の閾値の影響を表 2.7.2.2-62 に示す。選択基準及び用量漸増の閾値の両方が≦4.8 から≦5.0mmol/L に上昇すると、1 回以上血清カリウムが 5.5mmol/L を超える患者の割合が 20.3%から 24.0%に増加することが予測された。用量漸増の閾値の変化による影響は限定的であると考えられたため、この結果は主に選択基準の変化に起因すると考えられる。更に、閾値の上昇は、休薬の頻度の増加（8.5%から 11.2%）にもつながると予測された。興味深いことに、プラセボと比較したときのフィネレノン投与による高カリウム血症の相対リスクは、選択基準の閾値を上げることによって低下する。これは、選択基準の閾値の変化により、プラセボ群の高カリウム血症のリスクがフィネレノン投与群と比較して大きく（相対的に）上昇するためである。

選択基準の閾値のみが≦4.8mmol/L から≦5.0mmol/L に上昇した場合に組入れられる患者集団に着目すると（表 2.7.2.2-63）、実薬投与とプラセボ治療の両方に対する高カリウム血症リスク（血清カリウムが 5.5mmol/L を超える被験者はそれぞれ 51.0%及び 42.9%）が予測された。しかしながら、このシミュレーション条件における全体集団（プラセボの 1.87 倍）と比較して、この集団ではフィネレノン治療の相対リスクは低かった（プラセボの 1.20 倍）。1 回の血清カリウム評価によるスクリーニングに基づく「臨床使用」のシミュレーション条件でも同様の結果が得られた。

表 2.7.2.2-62 試験 16244 での試験デザインに準じたシミュレーション条件に基づく選択基準及び用量漸増における血清カリウムの閾値の影響

	Inclusion threshold (mmol/L)			
	≤4.8		≤5.0	
	Up-titration threshold (mmol/L)			
	≤4.8	≤5.0	≤4.8	≤5.0
Potassium-related inclusion eligibility (%)	81.8 (80.9-82.7)	81.8 (80.9-82.7)	91.3 (90.4-92.2)	91.3 (90.4-92.2)
Frequency of temporary treatment interruption (%)	8.54 (6.96-10.1)	9.09 (7.39-10.8)	10.6 (8.85-12.3)	11.2 (9.28-13.0)
Frequency of 10 mg dose level (%)	38.6 (36.7-40.6)	35.2 (33.3-37.1)	39.3 (37.5-41.2)	35.6 (33.8-37.3)
Frequency of 20 mg dose level (%)	52.8 (49.9-55.7)	55.7 (52.7-58.7)	50.1 (47.1-53.1)	53.3 (50.2-56.3)
Average dose level (mg)	14.4 (14.0-14.9)	14.7 (14.2-15.1)	13.9 (13.5-14.4)	14.2 (13.7-14.7)
Hyperkalemia >5.5 mmol/L on finerenone (%)	20.3 (17.9-22.6)	20.9 (18.2-23.5)	23.4 (20.8-25.9)	24.0 (21.2-26.8)
Hyperkalemia >5.5 mmol/L on placebo (%)	9.42 (7.99-10.9)	9.41 (8.02-10.8)	12.9 (11.3-14.4)	12.9 (11.4-14.3)
Hyperkalemia >6.0 mmol/L on finerenone (%)	4.50 (3.61-5.39)	4.83 (3.92-5.74)	5.51 (4.54-6.47)	5.88 (4.91-6.85)
Hyperkalemia >6.0 mmol/L on placebo (%)	1.71 (1.03-2.40)	1.71 (1.05-2.38)	2.61 (1.77-3.46)	2.62 (1.77-3.48)
Relative risk of hyperkalemia >5.5 mmol/L	2.16 (1.76-2.56)	2.23 (1.82-2.63)	1.82 (1.55-2.10)	1.87 (1.58-2.16)
Relative risk of hyperkalemia >6.0 mmol/L	2.75 (1.36-4.13)	2.94 (1.52-4.37)	2.16 (1.41-2.90)	2.30 (1.51-3.09)

Data are displayed as mean (95% PI) of 30 iterations of the simulation. Dosing statistics are calculated across all simulated observations before the time of permanent treatment interruption. Hyperkalemia is calculated as the percentage of patients with one or more central laboratory observations >5.5 mmol/L or >6.0 mmol/L after the baseline visit.

Source: R-13543/Table 7.4:7

表 2.7.2.2-63 試験 16244 での試験デザインに準じたシミュレーション条件に基づく選択基準における閾値が≦4.8mmol/L から≦5.0mmol/L に上昇した場合にのみ組入れられる患者集団でのシミュレーション結果

	Randomization	
	finerenone	placebo
Hyperkalemia >5.5 mmol/L on visit 3 (4 months) (%)	10.1 (6.77-13.4)	5.99 (3.13-8.85)
Hyperkalemia >6.0 mmol/L on visit 3 (4 months) (%)	1.68 (0.317-3.05)	0.955 (0-2.26)
Hyperkalemia >5.5 mmol/L (%)	51.0 (45.2-56.8)	42.9 (37.7-48.0)
Hyperkalemia >6.0 mmol/L (%)	15.0 (10.5-19.4)	10.4 (6.45-14.4)
Relative Risk of hyperkalemia >5.5 mmol/L	1.20 (0.982-1.41)	
Relative Risk of hyperkalemia >6.0 mmol/L	1.49 (0.730-2.25)	

Data are displayed as mean (95% PI) of 30 iterations of the simulation. Data shown are simulated in a scenario in which both the up-titration and inclusion threshold are set to ≤5.0 mmol/L. Hyperkalemia is calculated as the percentage of patients with one or more central laboratory observations >5.5 mmol/L or >6.0 mmol/L after the baseline visit.

Source: R-13543/Table 7.4:8

結論

最終母集団 PKPD モデルにより、試験 16244 における血清カリウム濃度及び事前に定義された安全性に関する閾値（＞5.5mmol/L 及び＞6.0mmol/L）を超えた頻度を適切に記述することができた。更に、最終母集団 PKPD モデルに基づくシミュレーションにより、用量漸増及び休薬を含む、試験で実施された投与パターンを再現することができた。

- フィネレノンはプラセボに比べると血清カリウム濃度を上昇させる。シミュレーションに基づく用量漸増を行わない場合の曝露-反応関係では、曝露量の増加に伴い、反応が単調に増加するが、試験 16244 では用量漸増法を用いたため、同様の曝露-反応関係は認められず、フィネレノンの投与量と血清カリウム濃度との間に逆相関が生じた。血清カリウム濃度が高い患者は用量漸減されるか投与中断となる一方で、血清カリウム濃度が低い患者は 20mg まで用量漸増される可能性が高い。

- シミュレーション結果に基づくと、用量漸増の閾値のみを≦4.8 から≦5.0mmol/L に上昇した場合、実薬投与群の高カリウム血症（血清カリウム＞5.5mmol/L に基づく）の割合が 20.3%から 20.9%に増加すると予測される。選択基準の閾値のみを≦4.8mmol/L から≦5.0mmol/L に上昇した場合、プラセボ群及び実薬投与群のいずれにおいても高カリウム血症の割合の増加（プラセボ群：9.42%から 12.9%、実薬投与群：20.3%から 23.4%）が予測される。選択基準及び用量漸増の閾値の両方を≦4.8 から≦5.0mmol/L に上昇した場合、プラセボ群では高カリウム血症の割合が 9.42%から 12.9%に、実薬投与群では 20.3%から 24.0%に増加することが予測される。

- 選択基準の閾値の上昇したときのみに含まれる集団、すなわち血清カリウムが 4.8 超で 5.0mmol/L 以下の患者では、実薬投与とプラセボ治療の両方に対する高カリウム血症のハイリスク（血清カリウムが 5.5mmol/L を超える被験者はそれぞれ 51.0%及び 42.9%）が予測される。しかしながら、この集団におけるプラセボ群に対する実薬群の高カリウム血症の相対リスク（プラセボの 1.20 倍）は、シミュレーション集団全体（プラセボの 1.87 倍）よりも低かった。

2.7.2.2.5.6.3 主要評価項目及び主な副次評価項目における曝露量とイベント発現までの時間の関係に関する解析（解析 18524）

参照項目：5.3.3.5.10 R-13178

薬物動態パラメータの post-hoc 推定値〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕に基づき、主要評価項目における曝露-反応関係を検討した。解析には試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）のデータを用いた。

目的

本解析の目的は、試験 16244 における予後因子の検討を含むフィネレノンの曝露量と主要なエンドポイント（主要評価項目である腎複合エンドポイント及び主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイント）の発現までの時間（TTE）との関係を記述することであった。

高カリウム血症についての解析も計画されたが、Kaplan-Meier プロットに基づくと TTE による曝露-反応関係の検討には適さないと考えられた。2.7.2.2.5.6.2（解析 20955）で述べたよう

に、単純ではない曝露量との関係を考慮すると血清カリウム濃度を用いた解析の方がより適していると考えられた。

モデリング

TTE モデルの構築は中間データのカットオフ時から開始し、最終データを用いて最終化した（すなわち、モデルパラメータを更新した）。まず、プラセボ群の患者のデータのみを用いてプラセボのモデルを構築した。Cox 比例ハザードモデルに基づき、重要な予後因子（必要に応じて特定の民族等を統合した）をモデルに組み込みこんだ。特に記載がなければ、予後因子はベースライン値を用い、フィネレノンの曝露量の関数とせずハザードに適用した。最適なハザードモデルにおける予後因子の選択では、変数の組入れには赤池情報量基準、除外には変数減少法を用いた。曝露-反応関係は、母集団薬物動態モデルからの post-hoc 推定値に基づくフィネレノンの血漿中濃度の個別値を用いた E_{max} モデルにより記述した。反応の遅延の影響及び E_{max} モデルにおける Hill 係数についても評価した。その際、変数減少法で除外された予後因子及びハザードの形状も再評価した。最終的にはモデルは VPC によって評価した。

結果

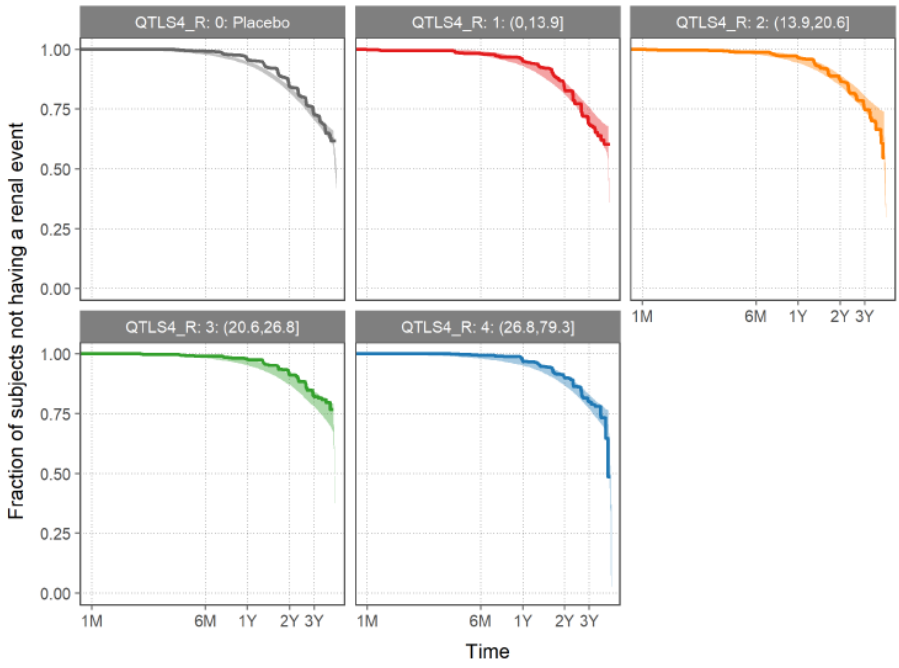
主要腎複合エンドポイント

主要腎イベントの TTE はワイブルハザードモデルで最もよく記述された。曝露-反応関係は、中心コンパートメントでのフィネレノン濃度を反応の変数とした E_{max} モデルで表した。なお、Hill 係数及び遅延の影響はモデルに組み込まれなかった。

UACR（フィネレノン濃度とは独立）はハザードに最も影響を及ぼす予後因子であり、UACR の分布の 5%～95%値の患者では、それぞれ UACR が中央値の患者と比較してハザードの 85.0%の減少及び 324%の増加が認められた。その他の予後因子は、ベースライン時の eGFR-EPI（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：＋30.2%～－21.7%）、BMI（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：＋22.8%～－22.2%）、年齢（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：＋36.9%～－18.4%）、人種／民族(その他の人種／民族と比較したときの黒人及びアフリカ系アメリカ人：＋102%、日本人を除くすべてのアジア人：＋20.3%）、SGLT2 阻害薬の使用期間の割合が本薬投与期間中の 50%以上（非使用又は 50%未満の患者と比較して－50.7%）及び肝機能障害（CP-A 患者と比較して CP-B 患者又は CP-B と考えられる患者：＋69.9%）であった。SGLT2 阻害薬の使用はフィネレノンの薬剤効果に有意な影響を示さなかった。

主要腎イベントの TTE の最終モデルの曝露量の四分位数で層別した VPC を図 2.7.2.2-41 に示す。各 VPC における Kaplan-Meier プロットは、概して 95%予測区間（PI）内に含まれており、予想通り、曝露量の増加に伴いイベント発生率は低下した。プラセボ群における最初の 2 年間のイベント発生率はわずかに過大評価されていたが、これは、TTE モデルに含まれない治療開始後の最初の eGFR の低下及び選択バイアスをもたらす可能性のある用量漸増の影響による可能性がある。更に、予後因子によって層別化された VPC によって、データが概して適切に記述されていることが示された。

図 2.7.2.2-41 主要腎イベントの TTE の最終モデルにおける VPC



Next to the fit of the placebo data (grey), the finerenone treated subjects were divided in four exposure quartiles based on average concentration until (censored) event. The numbers indicate the ranges in µg/L. Thick lines indicate the observed KM curves, where, due to the visit related nature of the event, the left corner of each step should be used to evaluate the goodness of fit relative to the ribbon, which indicates the 95% prediction interval. In this plot, subjects who had a (censored) event prior to their first finerenone dose, and thus had no exposure to finerenone, were assigned to the placebo group.
Source: R-13178/Figure 7.2:9

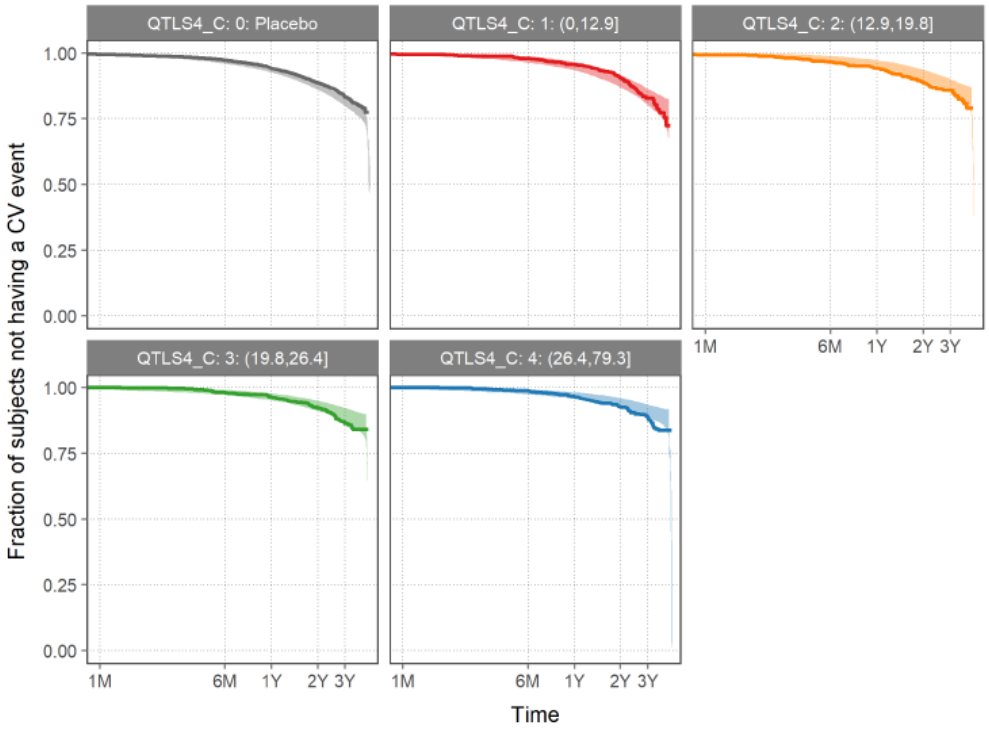
主要腎イベントの TTE の最終モデルにより、曝露-反応関係を概して適切に記述することができた。50%有効濃度（EC_{50}）は 0.166μg/L（0.1μg/L の LLOQ をわずかに上回る）と推定され、ハザードの最大の低下は 36.1%（E_{max}）と推定された。

心血管複合エンドポイント

心血管イベントの TTE は指数ハザードモデルで最もよく記述することができた。E_{max} モデルによる作用は、効果コンパートメントによって示された。また、血漿中フィネレノン濃度と効果の間にわずかな遅延を伴うことが示された。Hill 係数は統計的に有意ではなく、モデルに組み込まれなかった。ハザードに影響する予後因子（フィネレノンの曝露量とは独立）は、年齢（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：－41.7%～＋55.0%）、UACR（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：－27.7%～＋28.1%）、体重（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：－16.4%～＋19.4%）、評価時点での eGFR-EPI（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：＋21.5%～－16.5%）、HbA1c（中央値と比較したときの 5%～95%値の患者：－18.9%～＋41.1%）、肝機能障害（CP-A 患者と比較したときの CP-B 患者：＋59.8%）、人種／民族（白人を除くその他の民族と比較したときの東アジア人：－38.8%、白人と比較したときの東アジア人：－12.1%）、CYP3A4 阻害薬の使用（非使用の患者と比較したときの弱い CYP3A4 阻害薬を非慢性的に使用：＋92.7%、中程度及び強い CYP3A4 阻害薬並びに分類不能の CYP3A4 阻害薬を使用：＋43.8%）であった。

心血管イベントの TTE の最終モデルの曝露量の四分位数で層別した VPC を図 2.7.2.2-42 に示す。VPC に基づくと、高い曝露量ではイベント発生率が概ね低いという曝露-反応関係が適切に記述されていることが示された。プラセボ投与及び第 1 四分位数までの曝露量の Kaplan-Meier プロットは、概して 95%PI の上限に近かったが、第 1～2、2～3 及び 3～4 四分位数の曝露量の Kaplan-Meier プロットは、概して 95%PI の下限に近かった。eGFR-EPI が低い被験者（＜60mL/min/1.73m^2）と比較して、eGFR-EPI が高い被験者（≧60mL/min/1.73m^2、全集団の 8%）では、予期せぬ高い初期イベント率が Kaplan-Meier プロットで認められた。その他のバイアスは、eGFR-EPI が高い患者の小さな集団に起因する可能性があるが、この集団に焦点を当てた別のモデルが必要となる理論的根拠はないため、この心血管イベントの TTE モデルは最終モデルとして認められた。

図 2.7.2.2-42 心血管イベントの TTE の最終モデルにおける VPC



Next to the fit of the placebo data (grey), the finerenone treated subjects were divided in four exposure quartiles based on average concentration until (censored) event. The numbers indicate the ranges in µg/L. Thick lines indicate the observed KM curves and the ribbons indicate the 95% prediction intervals. In this plot, subjects who had a (censored) event prior to their first finerenone dose, and thus had no exposure to finerenone, were assigned to the placebo group.
Source: R-13178/Figure 7.3:13

心血管イベントの TTE の最終モデルにより、曝露-反応関係を適切に記述することができた。EC_{50} は 12.6μg/L（効果コンパートメントの濃度）と推定され、ハザードの最大の低下は 100%（E_{max}）と推定された。E_{max} の推定値は高値であり非現実的な値であったが、EC_{50} の値についても試験対象集団ではほとんど到達しないほど高値であったため、信頼性は乏しいと考えられた。したがって、E_{max} を正確に推定することはできなかった。

結論

試験 16244 を対象とした主要評価項目である腎複合エンドポイント及び主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイントの曝露-反応解析により、概して、フィネレノンの曝露量が高い患者は、多くの治療効果が得られることが示唆された。しかしながら、低いフィネレノン濃度で EC_{50}（＝0.166μg/L）及び 90%有効濃度（EC_{90}）（フィネレノン 20mg1 日 1 回投与時での一般的な C_{max} よりも 109 倍低い）に達するため、フィネレノン 20mg を投与された患者における主要評価項目である腎複合エンドポイントに対する影響はほぼ飽和しているようである。主要評価項目の最大ハザード減少は 36.1%と推定された。

腎及び心血管におけるハザードに影響を及ぼすいくつかの予後因子（フィネレノンの曝露量とは独立）がモデルに組み込まれた。その中には、UACR 高値や eGFR 低値などの既知の危険因子が含まれるが、SGLT2 阻害薬の併用（期間の割合が本薬投与期間中の 50%以上）も主要評価項目のハザードを 50.7%（95%CI：29.8%～71.6%）低下させることから、フィネレノンの薬剤効果と相加効果があることが示唆された。

2.7.2.2.5.6.4 その他のパラメータについての曝露-反応関係の視覚的評価（解析 21043）

参照項目：5.3.3.5.12 PH-41204

試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）のデータに基づき、フィネレノンの曝露量と安全性及び有効性マーカーとの関係に対する視覚的評価を実施した。

なお、主要な転帰及び安全性マーカーについては、解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）、解析 18524（2.7.2.2.5.6.3）、解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）で検討されている。

目的

- 曝露量と有害事象の関係
  - フィネレノン群とプラセボ群の両群で発現割合が 10%を超える有害事象で、かつ、フィネレノン群での発現割合がプラセボ群に比べて 10%以上多いものについて検討した。ただし、解析 20955 で実施した高カリウム血症は除いた。

- 以下に示す安全性及び有効性パラメータについて、曝露-反応関係を図表にして探索的な検討を行った。
  - 曝露量（$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$、C_{avg}）と収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、血清カリウム、eGFR、血清ナトリウム値、UACR との関係
  - 更に、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数については、C_{actual}（血行動態評価時点の血漿中濃度の予測値）との関係についても検討
  - 血清カリウムについては、CYP3A4 併用時との関係についても検討

結果

曝露量と有害事象の関係に関する解析は、解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）で実施した血清カリウム及び高カリウム血症以外に、事前に規定された基準を満たしている有害事象はなかったため実施しなかった。

解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）では、血清カリウム濃度をコントロールし、高用量又は高曝露量での高カリウム血症の増加を避けるための用量漸増における効果が実証された。試験 16244 で用いた用量漸増によりフィネレノンの投与量と血清カリウム濃度との間に逆相関が認められた。また、更に後述するように、より高用量での血清カリウム濃度を低下させることにもつながった。

用量漸増以外にも、不均一な投与、並びに血清カリウム、eGFR、及び UACR などのパラメータ間の相関における図の解釈は慎重にすべきである。

追加のエビデンスを示すことができる結論を以下に簡潔に記す。各薬物動態パラメータを用いた（2.7.2.2.5.6.4 の目的を参照）曝露-反応関係は、定性的に同様であった。初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値（C_{avg}）は、投与期間全体にわたる総曝露量に対する用量漸増の影響を最もよく表現していることから、曝露量の代表値として用いた。

血清カリウム

血清カリウムについては、ベースラインからの変化に基づくと、明確なフィネレノン投与の影響が認められた。しかしながら、フィネレノンの曝露量が増加した場合でも、反応は平坦なままであった（図 2.7.2.2-46）。血清カリウムの絶対値については、第 1 四分位までの曝露量（ほとんどがフィネレノン 10mg 投与群の患者、若しくは投薬を一時的又は完全に中止した患者）で最高レベルであった。第 3～4 四分位までの曝露量は主にフィネレノン 20mg 投与群の患者で認められ、血清カリウムは低い値を示した。これは、解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）で述べたように、用量漸増手順の影響が反映されていると考えられる。すなわち、高用量での忍容性が良好な場合にのみ、20mg フィネレノンの用量漸増、及び維持が可能となる一方で、高カリウム血症イベントのリスクが高い被験者に対しては用量漸減又は投与の中断を行うという手順の影響が反映されたと考えられる。

投与量及び中程度の CYP3A4 阻害薬の慢性的な使用について視覚的評価を行ったところ、全体的に血清カリウムの変化に対する CYP3A4 阻害薬の使用による大きな影響はないと考えられた（図 2.7.2.2-50）。また、投与量別及び CYP3A4 阻害剤に対する追加の区分（弱／中程度／強い阻害薬の急性又は慢性的使用）で層別した全時点での血清カリウム濃度に対するより包括的な解析でも同様の結果であった〔解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）〕。

eGFR

eGFR については、ベースラインからの変化に基づくと、初期の曝露量依存的な eGFR の低下及び長期的な効果として緩徐な eGFR の低下が認められた（図 2.7.2.2-48）。用量漸増の影響を受けた可能性が高いため、投与期間中の eGFR の絶対値に対する明確な曝露-反応関係は認められなかった〔解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）〕。

血行動態パラメータ

ベースラインからの変化に基づくと、持続的ではあるがわずかな曝露依存的な血圧の低下が認められた。収縮期血圧（図 2.7.2.2-43）よりも拡張期血圧（図 2.7.2.2-44）の方が低下の程度は小さかった。心拍数に対する効果は認められなかった（図 2.7.2.2-45）。

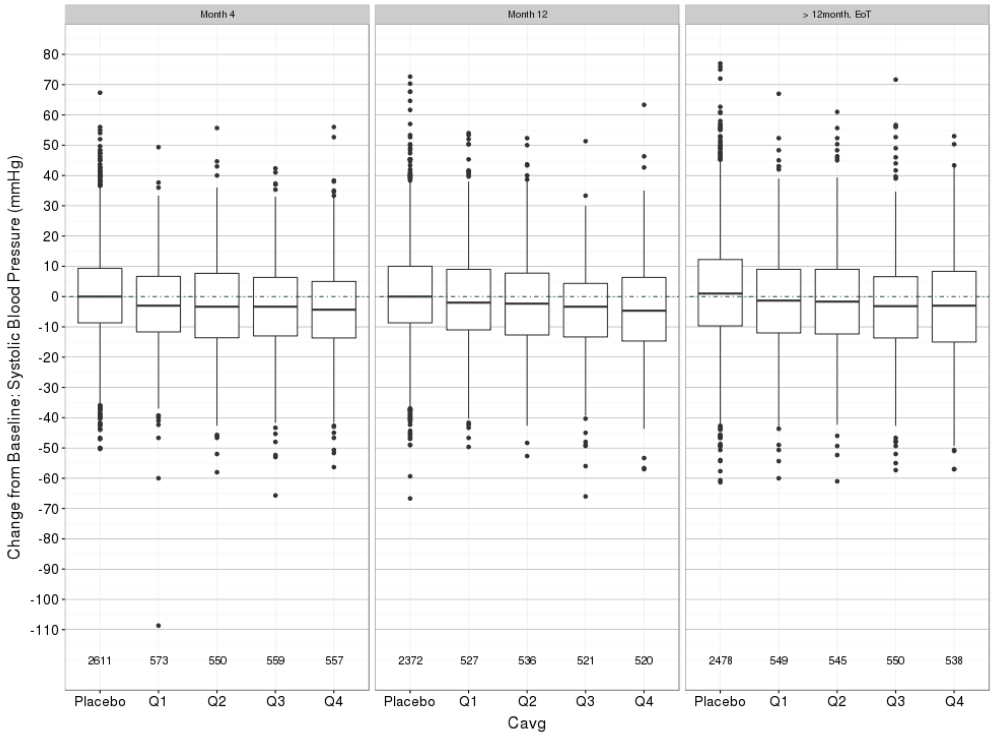
血清ナトリウム

血清ナトリウムについては、ベースラインからの最初の変化に基づくと、高い曝露量では反応が飽和している可能性があり、全体的には、反応の経時的な低下又は停止の可能性が示唆された（図 2.7.2.2-47）。

UACR

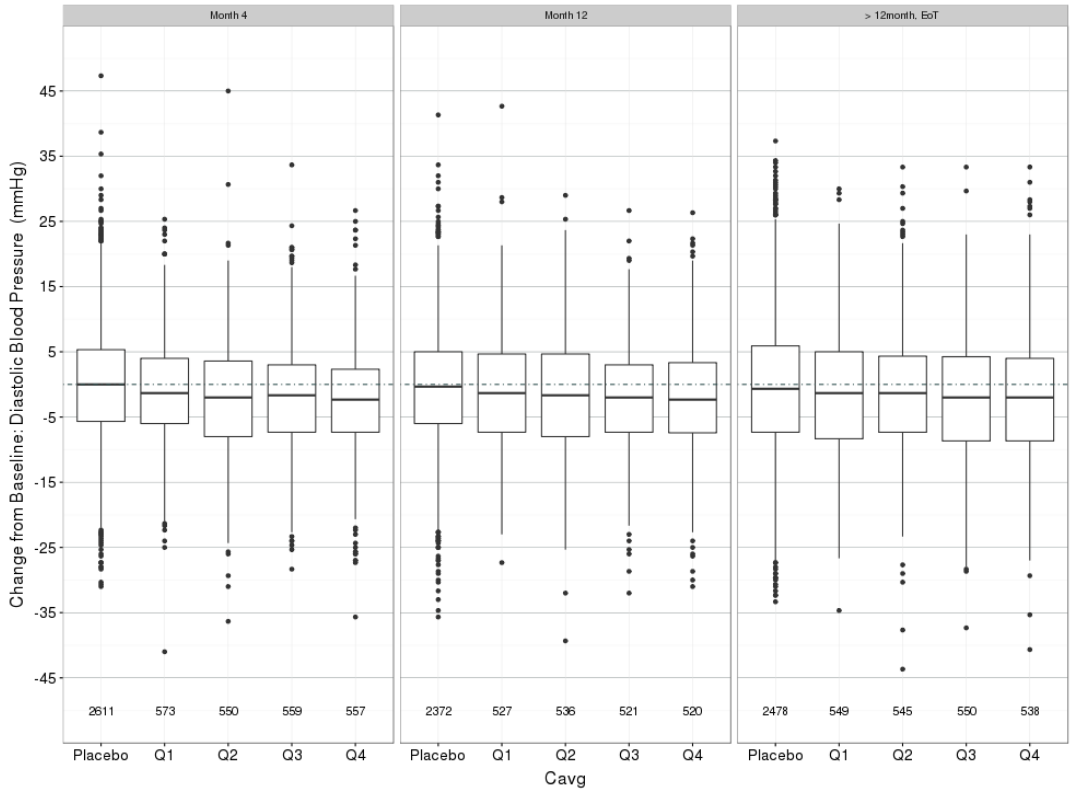
ベースラインからの変化に基づくと、以前に実施した解析〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕と同様に曝露量依存的な UACR の低下が認められた。曝露-反応関係はフィネレノンの高い曝露量では飽和する傾向があり、4 カ月間の投与後にそれ以上上昇することはなかった（図 2.7.2.2-49）。

図 2.7.2.2-43　代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と収縮期血圧のベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



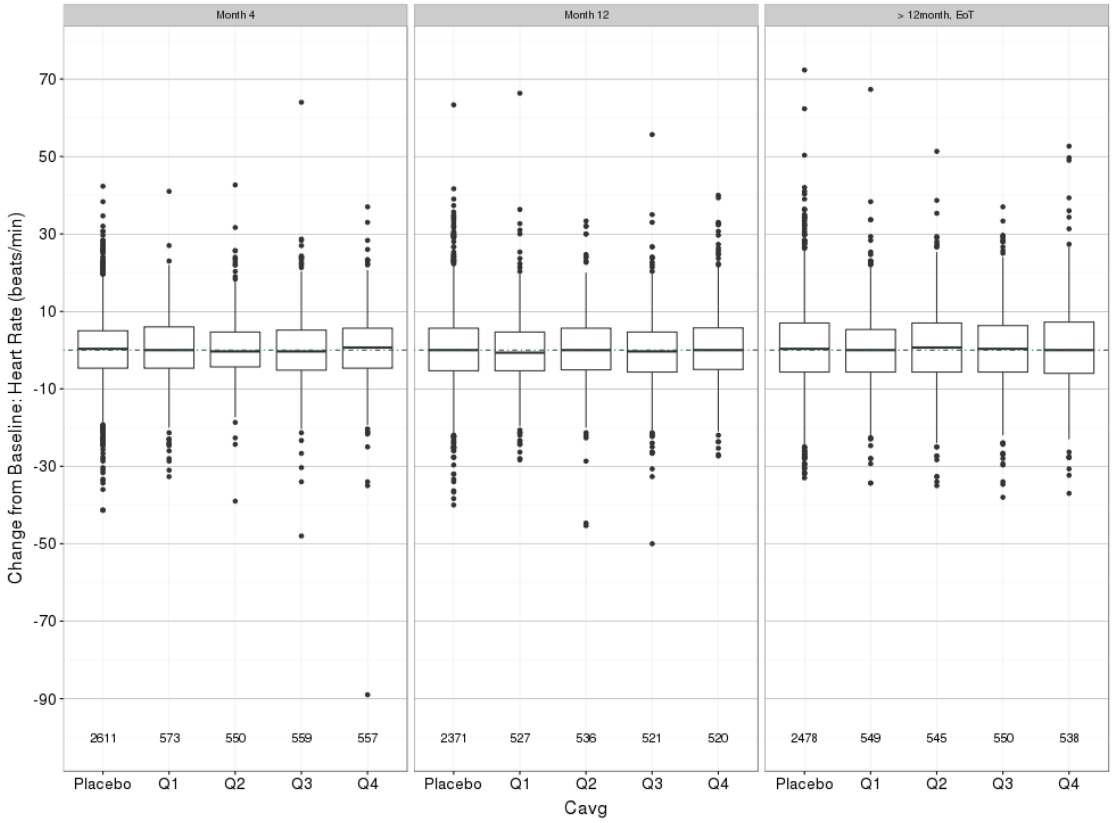
Change from Baseline: SBP vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-7

図 2.7.2.2-44　代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と拡張期血圧のベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



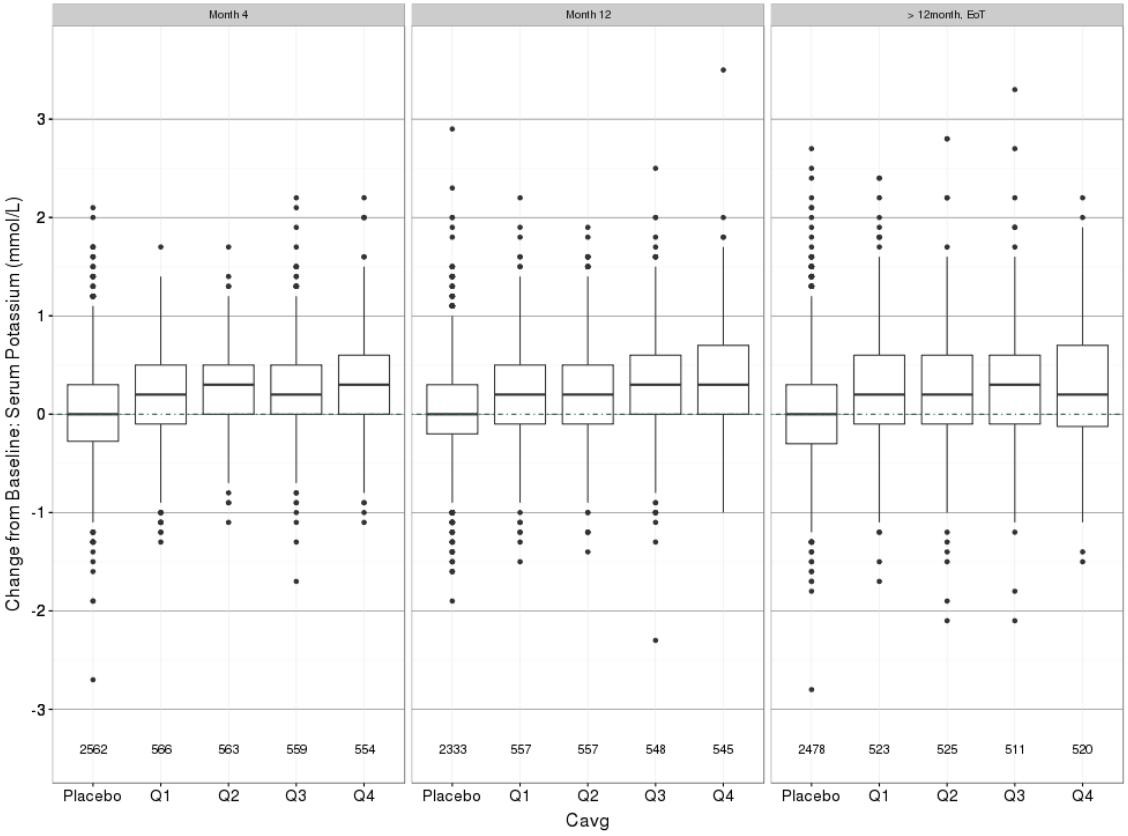
Change from Baseline: DBP vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-14

図 2.7.2.2-45　代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と心拍数のベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



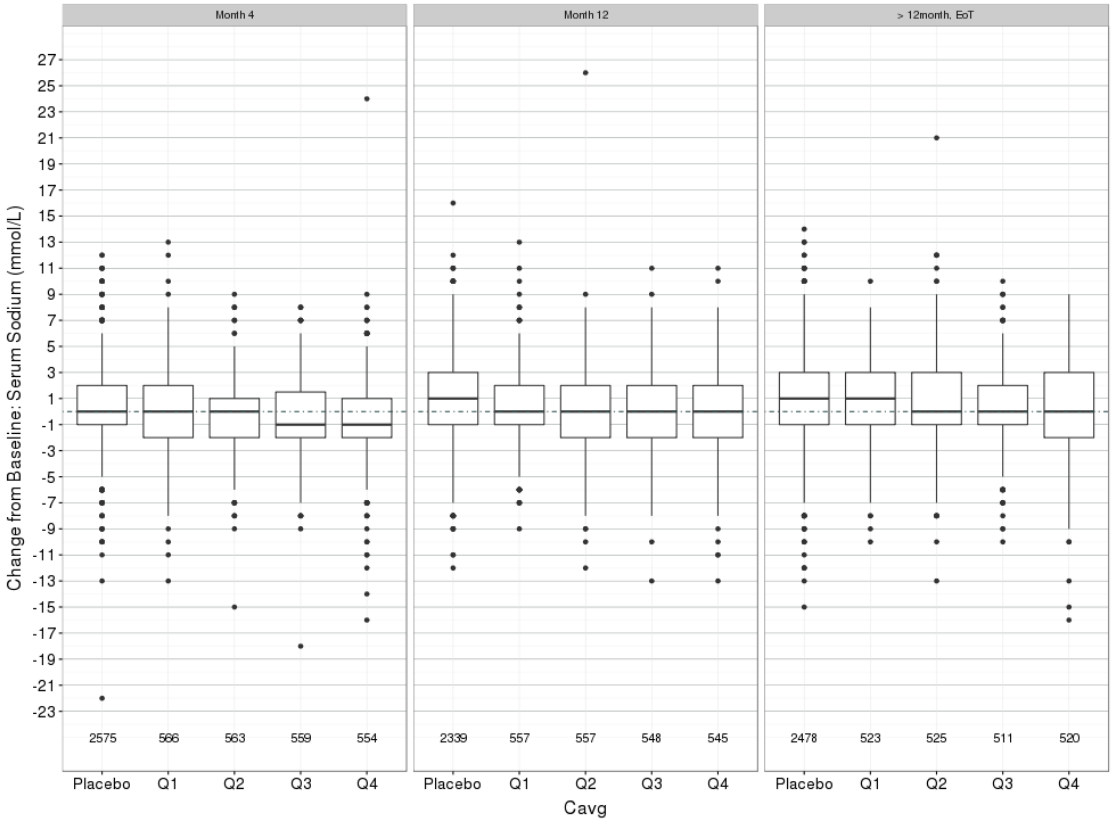
Change from Baseline: HR vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-21

図 2.7.2.2-46　代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と血清カリウムのベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



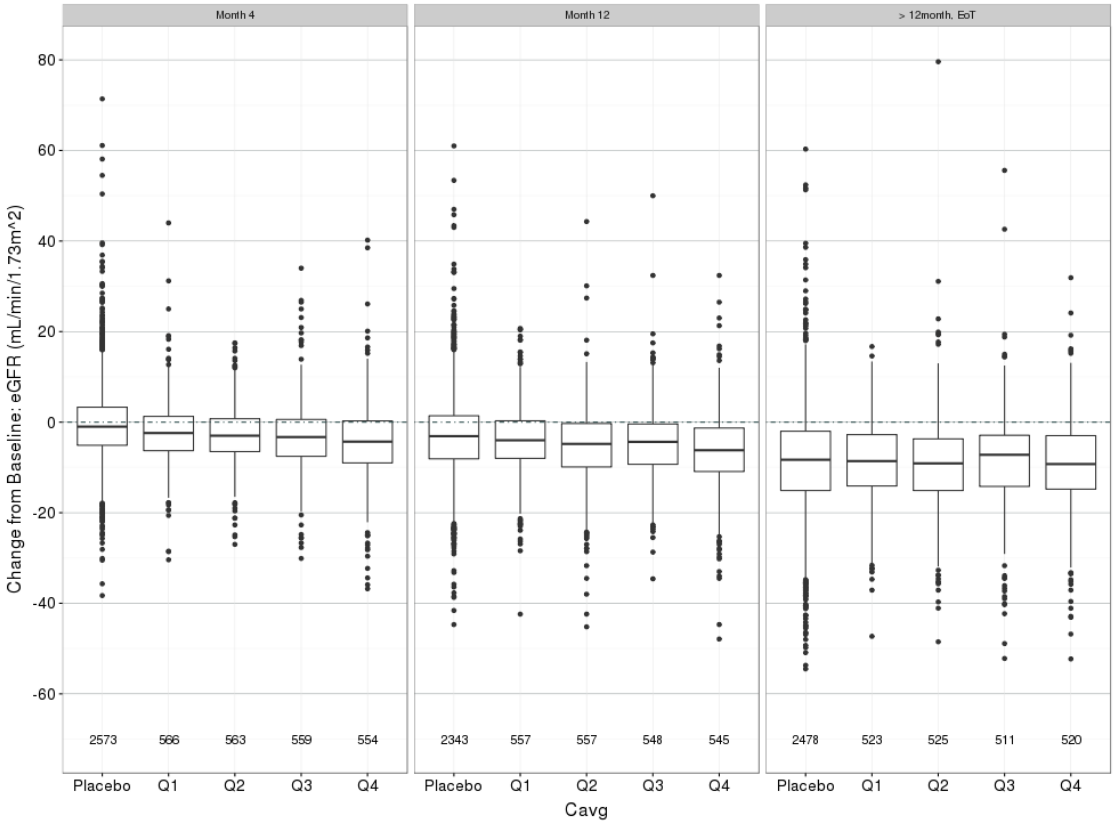
Change from Baseline: Serum potassium vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-27

図 2.7.2.2-47　代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と血清ナトリウムのベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



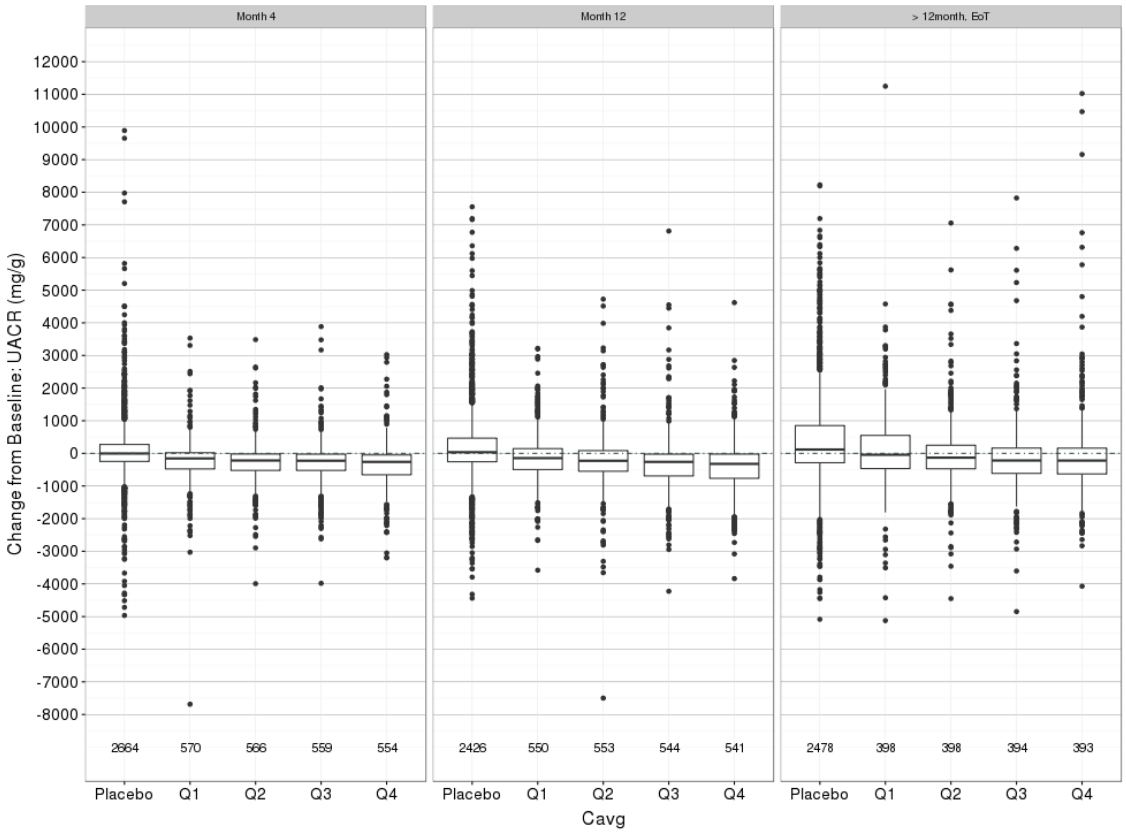
Change from Baseline: Serum sodium vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-33

図 2.7.2.2-48 代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と eGFR のベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



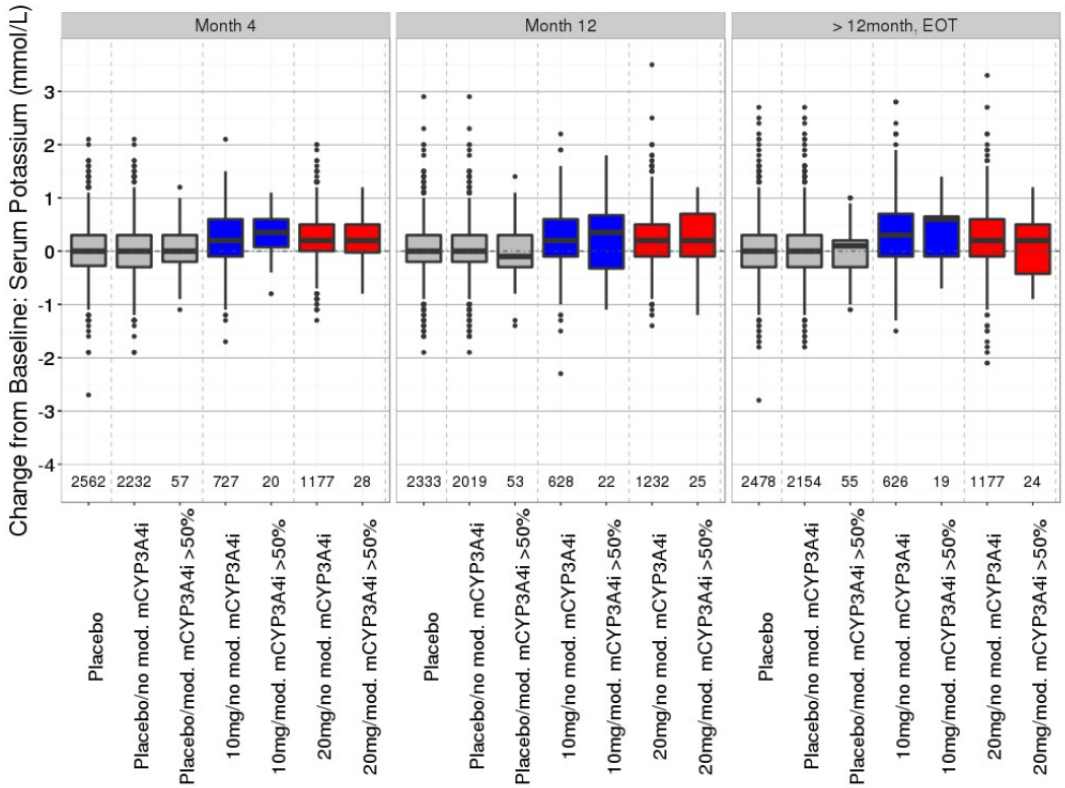
Change from Baseline: eGFR parameter vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-39

図 2.7.2.2-49 代表的な 3 時点における C_{avg}（初回投与からの投与期間を通じた濃度の平均値）と UACR のベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、C_{avg} は四分位点で層別化した）



Change from Baseline: UACR parameter vs running average (from first drug administration) drug concentration (C_{avg}) exposure quartiles (Q1-Q4) boxplots at three representative timepoints. The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below. The quartiles are based on the exposure at the respective timepoint indicated at the top of the figure; the number in the lower part of the figure represents the number of subjects per quartile; EoT = End of Treatment.
Source: R-41204/Figure 13-45

図 2.7.2.2-50 CYP3A4 阻害薬との併用の有無で層別した血清カリウムのベースラインからの変化の関係（プラセボとの比較、層別化）



The line in the boxplots marks the median with the surrounding box from 25th to 75th percentiles, whisker extensions defined as 1.5 interquartile range (IQR) and outliners shown as points above and below.
Source: R-41204/Figure 13-94

結論

視覚的評価に基づき、血清カリウム、eGFR、収縮期血圧及び拡張期血圧、血清ナトリウム並びに UACR に対するフィネレノンの作用及び曝露-反応関係について知見を得ることができた。一方で、心拍数に対するフィネレノン投与の影響は認められなかった。

視覚的評価の際には、血清カリウム及び eGFR に基づく用量漸増、薬力学パラメータ間の相関及び相互作用に基づく複雑さを勘案しつつ解釈する必要がある（図 2.7.2.2-35 も参照）。最も重要な安全性パラメータである血清カリウムについては、2.7.2.2.5.6.2（解析 20955）に記したように、モデルに基づいた専用の解析を実施し、更なる評価を行った。

2.7.2.2.5.7 フィネレノンの PBPK モデリング

フィネレノンについての知見を統合し、定量的な理解の一助とするため、PBPK モデルを継続的に構築した。2.7.2.2.5.7.1（解析 20189）に要約したように、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の数試験から得られたデータに基づいてモデルを構築し、モデルの適格性確認を実施し、これにより、健康被験者及び腎機能障害又は慢性腎臓病を有する患者における薬物動態を記述した。

2.7.2.2.5.7.2（解析 20923）に要約したように薬物相互作用を外挿によって推定するために、構築したフィネレノンの PBPK モデルを、選択した CYP3A4 阻害薬モデルと統合し、これにより、薬物相互作用の検討に特化した第 I 相臨床開発プログラム（2.7.2.2.3.1）を補完した。なお、構築したモデルを小児慢性腎臓病患者への外挿にも使用したことによって小児を対象とした開発を裏付けたが、本申請書の申請適応症の範囲外であるため、その結果の要約は示していない。

2.7.2.2.5.7.1 健康被験者及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの成人 PBPK モデル（解析 20189）

参照項目：5.3.3.5.6 PH-40288

PBPK 解析である解析 20189 の全体的な目的は、フィネレノンの臨床開発のための健康被験者及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの消失経路についての定量的な理解の一助とすること、及び年齢依存的な影響及び薬物相互作用の影響を推定するために外挿するときの基礎とするために成人 PBPK モデルを構築することであった。

モデル構築には、健康被験者を対象とした単回投与試験 5 試験〔試験 13784（2.7.2.2.1.2）、試験 14502（2.7.2.2.1.4）、試験 14508（2.7.2.2.2.1）、試験 15481（2.7.1.2.5）及び試験 16535（2.7.1.2.7）〕及び反復投与試験 1 試験〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕のデータを用いた。モデル検証には、健康被験者を対象とした単回投与試験 3 試験〔試験 15112（2.7.2.2.3.1.2.3）、試験 15113（2.7.2.2.4.2）及び試験 16536（2.7.1.2.6）〕及び反復投与試験 1 試験〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）〕のデータを用いた。

腎機能障害患者におけるデータを記述するために、腎機能障害の検討に特化した第 I 相試験〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕から得られたデータを用いて、健康被験者でのモデルを拡張した。これにより得られたモデルにより、試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）から得られたデータも適切に記述することができ、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に対するモデル適用可能性が検証された。

モデリング

フィネレノンの PBPK モデルには、物理化学的データ、マスバランスデータ及び臨床薬物動態データ（特に試験 16535 及び試験 13785 から得られたデータ）を組み込んだ。シミュレーションはすべて、該当する臨床試験段階に応じて生成した。仮想的な第 I 相試験集団並びに年齢及び性別集団を生成するため、フィネレノンの重要な臨床試験の人口統計学的データを統合し、年齢、体重及び身長の多変量分布を設定した。腎機能障害患者集団を生成するため、腎機能障害を検討したフィネレノンの臨床試験の被験者を CL_{CR} に従って層別し、該当する仮想集団を慢性腎臓病の病態生理に関する文献情報に基づいて生成した。モデル構築には、Open Systems Pharmacology Software Suite（www.open-systems-pharmacology.org）の PK-Sim を使用した。

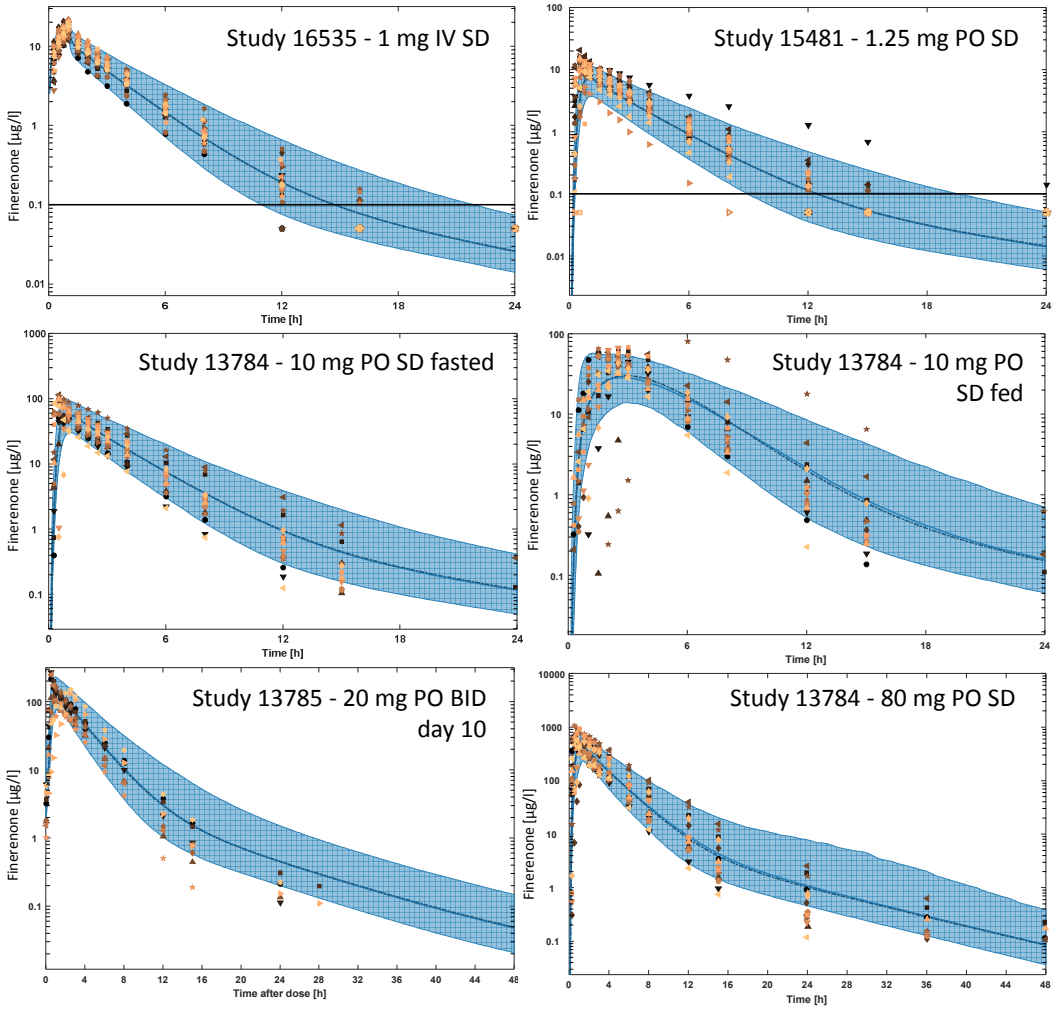
結果

複数の用量及び投与スケジュールで、静脈内投与又は経口投与したときの、異なる年齢及び性別の集団における薬物動態のシミュレーション結果、対応する臨床試験での観察値を適切に予測することができた。したがって、本 PBPK モデルにより、薬物動態の定量的な理解が可能となった。各条件の VPC を図 2.7.2.2-51 に示す。観測値に対するノンコンパートメント解析に基づく結果から、食後の AUC が空腹時に比べて増加したことが示された〔試験 13784（2.7.1.2.1）では 10%、試験 16536（2.7.1.2.6）では 21%〕。この増加よりも、PBPK モデルで予測した増加は

小さく 1%～2%であった。PBPK モデルにより、CYP3A4 のわずかな作用機序に基づく阻害(mechanism-based inactivation)についても、捉えることができた。CYP3A4 阻害の影響は小さかったものの、ノンコンパートメント解析を基に得られた値と同程度であった〔試験 13785（2.7.2.2.3.2.1）及び試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）〕。

腎機能障害の集団のために拡張した PBPK モデルにより、試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）における 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者者から得られた薬物動態成績を、クリアランスのばらつきも含め、適切に記述することができた。PBPK モデルで予測された腎排泄は、ノンコンパートメント解析により得られた値と同程度であった。

図 2.7.2.2-51　代表的な投与群におけるフィネレノンの血漿中濃度推移の予測値と観測値



Time profiles show venous blood plasma concentrations in a logarithmic scale, taken from PBPK study 20189 [5.3.3.5.6 PH-40288] whereby the following selected study arms are compared:
1 mg IV single dose: from Study 16535 [5.3.1.1.1, PH-38789]
1.25 mg tablet single dose: Study 15481 [5.3.1.2.4, PH-37391]
10 mg tablet single dose fasted: Study 13784 [5.3.1.2.1, PH-36582]
10 mg tablet single dose fed: Study 13784 [5.3.1.2.1, PH-36582]
20 mg (2 × 10 mg) tablet BID Day 10: Study 13785, [5.3.3.1.2, PH-36896]
80 mg (8 × 10 mg) tablet single dose: Study 13784 [5.3.1.2.1, PH-36582]
Blue area: simulated 5th - 95th percentile; blue solid line: simulated median; blue dashed line: simulated mean; black solid line: lower limit of quantification; symbols: observed data.
For all simulations, n=1000. Further details are provided in PBPK study 20189 [5.3.3.5.6 PH-40288].
Source: PH-40288/Figure 5-1, 5-2, 5-4 and 5-5

結論

構築した PBPK モデルにより、複数の第 I 相試験及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者から得られた多様なデータをよく記述することができた。フィネレノンに対する CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響におけるモデルに基づくさらなる評価については 2.7.2.2.5.7.2（解析 20923）に示す。

2.7.2.2.5.7.2 フィネレノンに対するCYP3A4を介した薬物相互作用の影響におけるPBPKモデルによる評価（解析20923）

参照項目：5.3.3.5.8 PH-41349

解析 20923 では、薬物相互作用試験における CYP3A4 の影響について、フィネレノンの薬物相互作用試験成績と比較することにより、以前に構築したフィネレノンの成人 PBPK モデル〔解析 20189（2.7.2.2.5.7.1）〕を検証した。さらに、CYP3A4 を介した相互作用の程度を予測するために、既存のフィネレノンの PBPK モデルに、フィネレノンの臨床成績とは独立して検証された CYP3A4 相互作用薬の PBPK モデルを組み合わせることで、フィネレノンの薬物相互作用の予測のための PBPK モデルを構築した。

目的

解析 20923 の主要な目的は、フィネレノンが CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響を受ける可能性があるかを検討することであった。

- フィネレノンと中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン（試験 14504、2.7.2.2.3.1.2.1）及びベラパミル（試験 16910、2.7.2.2.3.1.2.2）との薬物相互作用試験の結果をレトロスペクティブに予測し、この予測結果と実際の薬物相互作用試験の結果を比較することにより、フィネレノンが CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響を受けるかを探索的に検討することを目的としたフィネレノンの PBPK モデルを検証する。

- フィネレノンの PBPK モデルを用いて、薬物相互作用試験で検討されていない CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤、すなわち、強い阻害薬であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシン、弱い阻害薬であるフルボキサミン、強い誘導薬であるリファンピシン並びに中程度の誘導薬であるエファビレンツについて、フィネレノン併用投与したときの相互作用の程度及びフィネレノンの薬物動態をプロスペクティブにシミュレーションする。

- シミュレーションされた CYP3A4 に関する薬物相互作用の可能性について、感度分析によりパラメータの頑健性を評価する。

方法

本モデリング及びシミュレーションの解析では、以前に構築されたフィネレノンの成人 PBPK モデルを検証済みの PBPK 相互作用薬モデルと組み合わせ、第 I 相試験の代表的な健康被験者集団におけるフィネレノンの薬物動態をシミュレーションすることであった。

要約すると、フィネレノンの CYP3A4 薬物相互作用モデルの予測性能のレトロスペクティブな検討を目的として、エリスロマイシン及びベラパミルの PBPK モデルを成人 PBPK モデルに組み合わせた。組み合わせた PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果を、フィネレノンのエリスロマイシン〔試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）〕及びベラパミル〔試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕との薬物相互作用試験で得られた薬物動態結果と比較した。

CYP3A4 に影響を及ぼす相互作用薬との併用投与下におけるフィネレノンの薬物動態の予測を目的として、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルボキサミン、リファンピシン及びエファビレンツのそれぞれの PBPK モデルを、フィネレノンの PBPK モデルに組み合わせた。フィネ

レノンと相互作用薬の併用投与についてシミュレーションする際、相互作用の影響を最大化するため、推奨最高用量を用いたデザインで実施した。薬物相互作用に関する PBPK モデルの感度分析を、相互作用に関連するパラメータである K_i、最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）、最大不活性化速度定数（K_{inact}）、E_{max} 及び相互作用薬モデルの EC_{50}、並びにフィネレノンの単独投与時に対するフィネレノンと CYP3A4 阻害薬との併用投与時の AUC 及び C_{max} の比（AUCR 及び $C_{max}R$）に対するフィネレノンの投与量に関して実施した。

結果

フィネレノンが CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響を受ける場合の PBPK モデルに基づく予測値と対応する薬物相互作用試験からのデータと比較した結果、フィネレノンの PBPK モデルの予測性能は十分に高い精度を有することが示された。AUCR 及び $C_{max}R$ を算出し、薬物相互作用試験の観測値と比較した。ベラパミル及びエリスロマイシン併用投与下についてのシミュレーション結果と薬物相互作用試験の観測値の平均値の差は、ベラパミル併用投与下でのフィネレノンの $C_{max}R$ を除き、10%未満であった（ベラパミル併用投与下での $C_{max}R$ では 20%未満）。ベラパミル及びエリスロマイシン併用投与下のフィネレノンの AUCR 及び $C_{max}R$ のばらつきは、いずれもシミュレーションと観測値の間で同程度であった。

さらなる PBPK モデルの適用のために、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルボキサミン、リファンピシン及びエファビレンツのそれぞれに対する CYP3A4 の相互作用薬としての PBPK モデル（いずれも別々にモデル構築され、文献データを用いて検証された PBPK モデル）を、フィネレノンの PBPK モデルに組入れた（フィネレノンの薬物相互作用の予測のための PBPK モデル）。相互作用薬の投与量については、相互作用の影響を最大化するよう推奨最高用量を用いた。シミュレーション又は薬物相互作用試験の観測値から得られたフィネレノンの AUCR 及び $C_{max}R$ を表 2.7.2.2-64 及び図 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.2-64 シミュレーション又は薬物相互作用試験の観測値から得られたフィネレノンの AUCR 及び $C_{max}R$（フィネレノンと相互作用薬の併用投与／フィネレノン単独投与）（幾何平均値／幾何 CV、AUCR の降順に示す）：解析 20923

Perpetrator in combination with finerenone	AUCR geo. Mean	AUCR geo. CV	$C_{max}R$ geo. mean	$C_{max}R$ geo. CV
Itraconazole 200 mg BID simulated	6.31	0.39	2.37	0.20
Clarithromycin 500 mg BID simulated	5.28	0.40	2.25	0.17
Erythromycin observed in Study 14504	3.48	0.22	1.88	0.22
Erythromycin 500 mg TID simulated	3.46	0.25	2.00	0.16
Verapamil 120/240 mg* simulated	2.91	0.29	1.86	0.15
Verapamil observed in Study 16910 (120/240 mg*)	2.70	0.15	2.22	0.24
Fluvoxamine 100 mg BID simulated	1.57	0.16	1.38	0.10
Efavirenz 400 mg SD simulated	0.58	0.13	0.69	0.10
Efavirenz 400 mg OD simulated	0.20	0.21	0.34	0.18
Efavirenz 600 mg OD simulated	0.19	0.21	0.32	0.18
Rifampicin 600 mg OD simulated	0.07	0.25	0.14	0.20

*: Verapamil dosing was 120 mg on Day 1 followed by 240 mg on Day 2, 3 and 4
Source: PH-41349/Table 6-1

フィネレノンの薬物相互作用の予測のための PBPK モデルにより、薬物相互作用試験の結果〔フィネレノンとエリスロマイシン（試験 14504、2.7.2.2.3.1.2.1）及びベラパミル（試験 16910、2.7.2.2.3.1.2.2）〕を正確に記述することできた。イトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルボキサミン、リファンピシン又はエファビレンツに関するシミュレーションに基づく

フィネレノンとの相互作用の強さ（予測値）は、ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム又は alfentanil のような相互作用を受けやすいフィネレノン以外の CYP3A4 基質における薬物相互作用に関する文献データとよく一致した。

結論

エリスロマイシン及びベラパミルの PBPK モデルと組み合わせたフィネレノンの PBPK モデルにより、良好な予測性能が示されたことから、CYP3A4 相互作用に関する PBPK モデルの高い信頼性が示された。したがって、フィネレノンの PBPK モデルを、臨床試験で検討していない CYP3A4 誘導薬又は阻害薬との併用投与時の薬物相互作用の評価に利用（外挿）できることが検証された。PBPK モデルにより CYP3A4 を介した薬物相互作用における被相互作用薬としてのフィネレノンの薬物動態の定量的な評価は可能と考えられたため、第 I 相試験で検討していない相互作用薬に対して PBPK モデルを用いて外挿した結果は、薬物相互作用試験成績の代替となる可能性が示された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理学的検討を目的とした試験を表 2.7.2.1-1 に示す。これらの試験は、基本的な第 I 相試験（単回投与、反復投与、及びマスバランス試験）、生物薬剤学試験（詳細は 2.7.1 を参照のこと）、特別な患者集団を対象とした試験（内因性要因が薬物動態特性に及ぼす影響を検討した試験）、薬物相互作用試験〔フィネレノンを被相互作用薬として（外因性要因）又は相互作用薬として検討した試験〕に分類される。

フィネレノンの臨床薬理学的検討の重要な評価は、以下に基づく。

- 各目的に応じて計画された個々の試験
- 人種又は民族がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討（特に、アジア人と白人の被験者を比較）することを目的とした、第 I 相試験のプールデータの探索的な評価
- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治療対象患者集団を対象とした母集団薬物動態並びに PKPD の評価
- 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象にフィネレノンの曝露量と安全性マーカーの関係を探索的に検討することを目的とした第Ⅱ相試験プールデータの併合解析

本項では最初に、フィネレノンの薬物動態の概観（2.7.2.3.1）及び薬力学の概観（2.7.2.3.2）を示す。次に、フィネレノンの薬物動態及び薬力学に対する内因性要因（年齢、性別、体重、腎機能又は肝機能及び民族など）の影響について 2.7.2.3.3 に示す。薬物相互作用に関する薬物動態学的な評価を 2.7.2.3.4.1 及び 2.7.2.3.4.2 に、薬物相互作用に関する薬力学的な評価を 2.7.2.3.4.3 に示す。また、治療対象患者集団である、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者集団における PKPD 評価及び曝露-反応解析について、2.7.2.3.2.7 に示す。

2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態及び代謝

2.7.2.3.1.1 吸収及びバイオアベイラビリティ

BCS の基準によると、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性（クラス 2）の化合物である（2.7.1.1.2.4）。

フィネレノンは塩基性の性質を持つため、酸性水溶液（57.83mg/mL、pH 1）に可溶である。フィネレノンの溶解性は pH の上昇に従って低下し、pH 6.8 では溶解平衡での溶解度は 0.024mg/mL（37℃）であることから、フィネレノンは低溶解性化合物である。フィネレノンは水にほとんど溶けない（25℃では 0.02mg/mL）（2.7.1.1.6.1）。

Caco-2 細胞を用いた頂端側から基底側（A-B）方向でのフィネレノンの P_{app}（191～322nm/s）は、高膜透過性の対照化合物と同様であった。このことから、フィネレノンが Caco-2 細胞において高膜透過性化合物であることが示された（2.6.4.8.1）。フィネレノンは *in vitro* において、P-gp 基質とみなされた（2.6.4.8.2）。

[^{14}C]フィネレノンを投与したマスバランス試験の結果から、P-gp を介した輸送は *in vivo* では問題とならないことが示唆された。投与された放射能は完全に排泄物中に回収され、その大半を代謝物が占め、フィネレノン未変化体として排泄されたのはごくわずかであった。また、*in vitro* では、高い膜透過性が認められており、フィネレノンが経口投与後にほぼ完全に吸収されたことから、*in vivo* においては、フィネレノンの吸収に及ぼす P-gp の影響は限定的と考えられる〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕。

ヒトでは、フィネレノン錠 5mg の絶対的バイオアベイラビリティは、1mg 静脈内投与との比較により求めると 43.5%であった。フィネレノンはほぼ完全に吸収されることから、このバイオアベイラビリティはほぼ初回通過代謝のみを反映したものと考えられる。E_H（0.244）は低く、腸管での消失〔腸管抽出率（E_G）は 0.425 と推定〕に比べて全体的なバイオアベイラビリティに対する寄与は小さかった〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。

フィネレノン 10mg を経口液剤又は PEG 液剤として経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.500 時間であった〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）及び試験 13784（2.7.1.2.1）〕。フィネレノン錠を絶食下投与での t_{max} の範囲は 0.500～1.00 時間であった。AUC 及び C_{max} はいずれも経口液剤と錠剤で同程度であった〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕。フィネレノンを PEG 液剤として投与したときに、錠剤と比べてバイオアベイラビリティが低かったのは、PEG が消化管の通過時間を短縮させた影響であると考えられた〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕。

用量比例性について、錠剤を用いて 1.25、2.5、5.0、7.5 及び 10mg〔試験 15481（2.7.1.2.5）〕並びに錠剤 10 及び 20mg〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕の用量で検討した。両試験を併せて、1.25mg から予定の最高臨床用量 20mg までの範囲で AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。フィネレノン錠 20mg 及び 20mg 4 錠（80mg）をそれぞれ単回投与した 3 試験目では、最高臨床用量の 4 倍の用量でも AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された〔試験 15113（2.7.1.2.2）〕。

用量比例性の薬物動態は、日本人被験者並びに中国人被験者を対象とした単回及び反復投与試験においても確認された〔試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）、試験 15528（2.7.2.2.2.4.2）及び試験 16537（2.7.2.2.2.4.3）〕。

食事の影響

高脂肪・高カロリー食摂食下で錠剤 20mg を投与したとき、絶食下投与と比較して、C_{max} は 19%低下し、t_{max} は延長した（摂食下：2.47 時間、絶食下：0.75 時間）。フィネレノンの AUC が 21%増加した〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。フィネレノン錠 10mg を投与したときの食事の影響は、20mg を投与したときと同様の傾向であり、C_{max} が 32%低下し、t_{max} が延長し（摂食下：2.50 時間、絶食下：0.75 時間）、AUC が 10%増加した〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕。フィネレノンがほぼ完全に吸収されること〔試験 14502(2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕を考慮すると、摂食下で投与したときの軽微な AUC の増加は、食事が消化管での薬物の溶解性に影響したというよりも、初回通過クリアランスが低下した影響と考えられた。

結論

フィネレノンは経口投与時にほぼ完全に吸収され、錠剤としての絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%で、初回通過代謝に起因した。用量比例性は、含量が 1.25、2.5、5.0、7.5、10 及び 20mg の錠剤投与で認められ、更に 80mg（10mg 8 錠及び 20mg 4 錠）まで確認された。すなわち、用量比例性は臨床用量を超える用量範囲まで認められた。

食事の影響として、フィネレノンの吸収の遅延及び AUC のわずかな増加が確認された。第Ⅲ相試験では、フィネレノン錠 10 又は 20mg を食事の摂取によらず服用できることとした。これは申請予定の用法と一致する。

2.7.2.3.1.2 血漿タンパク結合及び分布

血漿タンパク結合

ヒト血漿におけるフィネレノンの主要な結合タンパク質はアルブミンであり、α1-酸性糖タンパク、LDL 及びγ-グロブリンに対する結合率は低かった（2.6.4.4.1）。ヒト血漿におけるフィネレノンのタンパク結合率は *in vitro* で 91.7%であり、f_u は 8.3%であった。腎機能障害患者を対象とした試験〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕における健康被験者の対照群の f_u は 10.4%、肝機能障害患者を対象とした試験〔試験 14510（2.7.2.2.2.3）〕における対照群の f_u は 11.5%であった。フィネレノンのタンパク結合率は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害（f_u：10.3%～10.6%）及び軽度又は中等度の肝機能障害（f_u：11.1%～12.9%）の程度によって変わらなかった。

ヒトにおけるフィネレノンの C_b/C_p は、0.935 であった（2.6.4.4.1）。

分布

絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験 16535（2.7.1.2.7）で決定されたフィネレノンの V_{ss} は、52.6～66.9L（約 0.65～0.87L/kg）の範囲であり、組織に対する親和性が低いことを示した。これは動物データと一致する（2.6.4.3.1 及び 2.6.4.4.2）。

In vitro において、フィネレノンは P-gp 基質と判定された（2.6.4.8.2）。しかし、マスバランス試験の結果及びフィネレノンが糸球体ろ過を介して受動的に腎排泄されることから（2.7.2.3.1.4）、P-gp を介したフィネレノンの輸送は、*in vivo* では問題とならないことが示唆された。

ラットに[^{14}C]フィネレノンを経口投与後、脳内の放射能濃度は極めて低く、血液胎盤関門を中程度通過した（2.6.4.4.2）。授乳中ラットに静脈内投与後、投与量の約 20%に相当する放射能が乳汁分泌されることが推定された（2.6.4.6.4）。

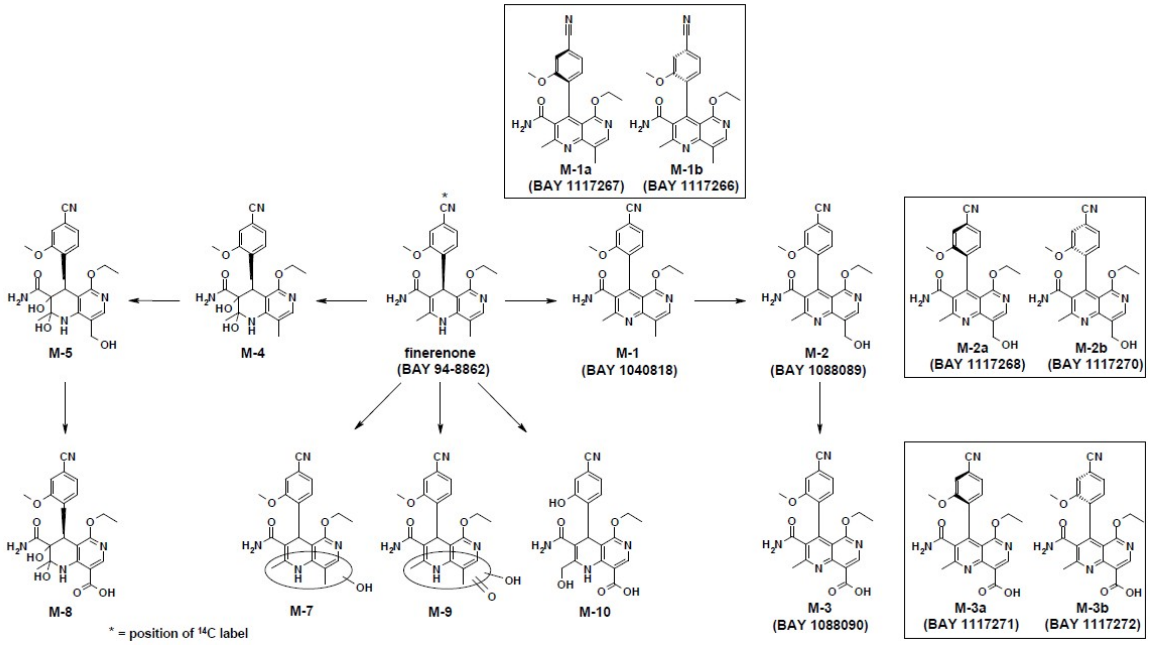
2.7.2.3.1.3　代謝

[^{14}C]フィネレノンをヒトの肝ミクロソーム及びヒト肝細胞に添加し、インキュベートした。特定された二つの主要な代謝経路は、（a）フィネレノンのジヒドロピリジン部分の酸化によりナフチリジン代謝物 M-1 が産生、更なる水酸化によりヒドロキシメチルナフチリジン代謝物 M-2 が産生、続いて酸化を受けてカルボン酸代謝物 M-3 が産生される経路、及び（b）恐らくエポキシド中間体の産生に続く加水分解によってジヒドロジオール代謝物 M-4 が産生され、更に水酸化されて M-5 が産生される経路であった。ナフチリジン酸化経路（a）は、すべての動物種でジヒドロジオール経路（b）よりも主要であった。ヒト血漿中の主成分である M-1、M-2 及び M-3 は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a 及び M-3b が存在する（図　2.7.2.3-1）。なお、フィネレノンの代謝物は薬理活性を有していない（2.6.2.2.1.5）。

フィネレノンは純粋な *S*-エナンチオマーとして投与され、[^{14}C]フィネレノン 10mg を投与後、ヒト血漿中に認められるのはこの異性体のみであり（2.7.2.2.1.4）、ラセミ化は起きていなかった（2.6.4.5.3）。

ヒトでの推定代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1　ヒトにおけるフィネレノンの代謝経路



Source: 4.2.2.4.11, PH-39577/Figure 1-1

ヒト CYP 分子種の発現系を用いた *in vitro* 試験の結果から、フィネレノンの代謝には CYP3A4 及び CYP2C8 が主に寄与しており、前述の代謝経路（a）及び（b）の両経路の代謝物が産生され

た。詳細は 2.6.4.5.1.2 を参照のこと。CYP3A4 及び CYP2C8 の特異的阻害薬を用いたヒト肝細胞による *in vitro* 試験、並びに当該代謝酵素阻害薬との薬物相互作用を検討した臨床試験［エリスロマイシンとの薬物相互作用試験〔試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）〕、ベラパミルとの薬物相互作用試験〔試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕及びゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験〔試験 15112（2.7.2.2.3.1.2.3）〕］の結果に基づき、f_m を推定した。CYP3A4 の f_m は 0.87～0.89 と推定されたことから、フィネレノンの消失に CYP3A4 が主要な役割を果たしていることが確認された。CYP2C8 の f_m は約 10%と推定され、フィネレノンの消失に対する CYP2C8 の役割はわずかであると考えられる。腸管に発現している CYP3A4 は、肝臓での代謝に先立ち、フィネレノンから M-1 への初回通過代謝にも関与すると考えられる。

[^{14}C]フィネレノン投与後のヒト血漿中において、フィネレノンの AUC が放射能の AUC に占める割合は 7.1%であった〔高速液体クロマトグラフィー／液体シンチレーション計数法（HPLC-LSC）で測定〕。ナフチリジン代謝物である M-1、M-2 及び M-3 は血漿中における放射能の主成分であり（放射能の AUC に占める割合：それぞれ 48.9%、21.5%及び 9.0%）、各代謝物ではアトロプ異性体の一つが主に認められた（各代謝物の「a」の異性体が 80%超）。この立体選択性は動物種に共通していた（2.6.4.8.6.1）。ジヒドロジオール代謝物である M-4 及び M-5 はわずかに認められた（放射能の AUC に占める割合：3%未満）〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕。

フィネレノンの対象患者集団と想定される中等度の腎機能障害患者における代謝物の薬物動態成績〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）及び 2.7.2.3.3.3〕及び[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕から、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a がヒト血漿中の主代謝物であり、フィネレノン由来成分の総 AUC に占める割合はそれぞれ 10%超であることが示された。

フィネレノンに加え、血漿中の M-1、M-2 及び M-3 の曝露量についても、錠剤として非標識のフィネレノンを投与した複数の試験〔特別な患者集団を対象とした試験（2.7.2.2.2 及び 2.7.2.2.2.4）及び薬物相互作用試験（2.7.2.2.3.1.2）を含む〕で評価した。これらの試験の非高齢健康男性被験者集団〔中国人対象の試験 15528（2.7.2.2.2.4.2）及び日本人対象の試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）のアジア人（民族）の被験者を含む〕における代謝物の曝露量は、マスバランス試験における順位（AUC M-1＞M-2＞M-3≈フィネレノン）と一致した。

M-1 は、急速に生成し、フィネレノンと同様に t_{max} が早い〔例として、試験 13785 の第 1 日（2.7.2.2.1.3）の t_{max}：M-1 は 0.75～1.50 時間、フィネレノンは 0.50～0.75 時間〕ことから、初回通過で産生される可能性が高いと考えられる。この推測に一致して、試験 16535（2.7.1.2.7）において、フィネレノン静脈内投与後の M-1 の t_{max} は、経口投与時と比較して約 4 時間遅かった。一方、M-2 及び M-3 は典型的な t_{max} 値を示した〔例として、試験 13785 の第 1 日（2.7.2.2.1.3）の t_{max}：M-2 は 2.50～4.00 時間、M-3 は 4.00～6.00 時間〕ことから、M-2 及び M-3 は主に、M-1 から始まる肝臓での代謝によって産出されることが示唆された。

2.7.2.3.1.4 消失及び排泄

[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕において、尿及び糞中から回収された放射能の割合は投与量のそれぞれ 79.6%及び 21.2%であり、ほぼ完全（101%）に回収された。

フィネレノンは主に代謝物として排泄され（表 2.7.2.3-1）、糞中及び尿中に未変化体として排泄された割合は投与量の約 1%であった。フィネレノンがヒトの糞中で安定であることが示さ

れたことから、尿中及び糞中に排泄されたすべての代謝物は、腸管若しくは肝臓、或いはその両方における代謝により生成したものである。

表 2.7.2.3-1 非高齢健康男性被験者に[^{14}C]フィネレノンを単回経口投与したときの排泄量（$A_{E,ur}$ 及び $A_{E,fec}$）（算術平均値、n＝4）

Dose	10 mg [a]
Sampling interval	0 – 240 h
Analytes	[% of dose]
Urine (total radioactivity)	79.6
Finerenone	0.825
M-1	n.d.[b]
M-2	13.1
M-3	46.3
M-4	3.95
M-5	2.72
M-7	0.376
M-8	2.44
M-9	n.d.[b]
Feces (total radioactivity)	21.2
Finerenone	0.184
M-1	0.0506
M-2	1.86
M-3	1.48
M-4	0.823
M-5	9.40
M-7	1.25
M-8	2.61
M-9	1.11
M-10	0.794

a: 10 mg was the nominal dose, the actual dose was 9.27 to 9.26 mg (2.87 to 2.90 MBq)

b: not detected

Source: PH-39577/Table 6-22, 6-23

フィネレノンの尿中への排泄は、非標識のフィネレノンを用いた複数の臨床薬理試験でも評価した。フィネレノン錠（1.25～40mg）を単回投与後のフィネレノンの尿中排泄量（$A_{E,ur}$）は、[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕における $A_{E,ur}$（0.825%、表 2.7.2.3-1）と同程度であった〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）の健康被験者群：0.870％、試験 14510（2.7.2.2.2.3）の健康被験者群：0.718％、試験 16535（2.7.1.2.7）の錠剤投与群：0.779%〕。

上記のフィネレノン錠を用いた試験では、M-1、M-2 及び M-3 の尿中排泄についても評価した。フィネレノン錠を用いた試験における M-3 及び M-2 の $A_{E,ur}$（それぞれ 33.7%～43.6%及び 11.3%～13.6%）は、[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験における $A_{E,ur}$（それぞれ 46.3%及び 13.1%、表 2.7.2.3-1）と同程度であった。マスバランス試験（HPLC-LSC により測定）とは異なり、フィネレノン錠を用いた試験の一部（LC-MS/MS により測定）では尿中の M-1 も測定可能であった。M-1 の $A_{E,ur}$ は低く、フィネレノンの投与量に対して 0.247%～0.294%であった。

フィネレノンの腎クリアランスは、年齢で標準化した糸球体ろ過量（GFR）及び f_u から算出した理論値（約 0.42L/h 及び 0.53L/h）と比べて、同程度又はわずかに低かった〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）の高齢健康被験者群：0.357L/h、試験 14510（2.7.2.2.2.3）の高齢健康被験者群：0.310L/h、試験 15528（2.7.2.2.2.4.2）の非高齢健康被験者：0.350L/h、試験 16535（2.7.1.2.7）の非高齢健康被験者：0.357L/h〕。このことから、フィネレノンが糸球体ろ過により排泄されることが示された。

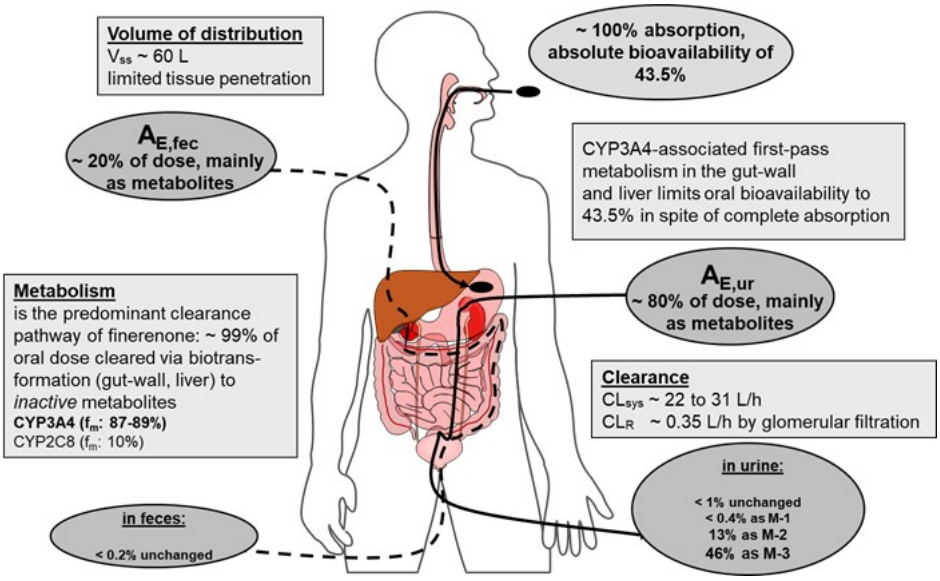
フィネレノンは *in vitro* において P-gp の基質であることが示されたが、以上のデータ及びフィネレノンが経口投与後にほぼ完全に吸収されることから、*in vivo* においては吸収に及ぼす P-gp の関与は限定的であることが示唆された（2.6.4.9）。

静脈内投与後に決定されたフィネレノンのクリアランスは 22.3～31.4L/h であった。詳細な検討により、フィネレノンは腸管壁（CYP3A4 関連の初回通過効果）及び肝臓（初回通過効果及び全身代謝）の両方により消失することが明らかになった。肝クリアランスに関して、フィネレノンは低クリアランス化合物である〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕。

20mg までの用量範囲におけるフィネレノンの $t_{1/2}$ は、約 2～3 時間の範囲内であった。より高い用量〔例：試験 13784（2.7.1.2.1）で 10mg 8 錠（80mg）、試験 15113（2.7.1.2.2）で 20mg 4 錠（80mg）〕では、$t_{1/2}$ は約 4 時間であり、見かけの延長が観察された。この見かけの延長は、フィネレノンの吸収が消化管のより遠位部分でゆっくりと行われ、消失に対して律速となっていたことに起因すると考えられる。

フィネレノンの吸収・分布・代謝・排泄（ADME）経路を図 2.7.2.3-2 に示す。

図 2.7.2.3-2　ヒトマスバランス試験並びに絶対的バイオアビリティー試験に基づく、ヒトにおけるフィネレノンのマスバランス、分布、クリアランス及び排泄パターンの要約：試験 14502 及び試験 16535



$A_{E,ur}$ = amount excreted into urine
$A_{E,fec}$ = amount excreted into feces
CL_{sys} = systemic (plasma) clearance
CL_R = renal clearance
CYP = cytochrome P450
M-1, M-2, M-3 = naphthyridine metabolites M-1, M-2 and M-3 (for structures see 図 2.7.2.3-1)
V_{ss} = volume of distribution at steady-state
Sources: Study 14502 (4.2.2.4.11, PH-39577), Study 16535 (5.3.1.1.1, PH-38789)

2.7.2.3.1.5　用量依存性及び時間依存性

用量依存性

用量比例性は、用量比例性の検討を目的とした 2 試験で評価された〔試験 15481（2.7.1.2.5）：錠剤 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg、試験 16536（2.7.1.2.6）：錠剤 10 及び 20mg〕。いずれの試験でも、1.25mg から予定の最高臨床用量 20mg の範囲で AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。更に、20mg を超える用量の用量比例性が、10mg 8 錠（80mg）と 10mg 1 錠の比較〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕及び 20mg 4 錠（80mg）と 20mg 1 錠の比較〔試験 15113（2.7.1.2.2）〕にて検討された。いずれの試験でも、最高臨床用量の 4 倍の用量でも AUC 及び C_{max} の用量比例性が確認された。

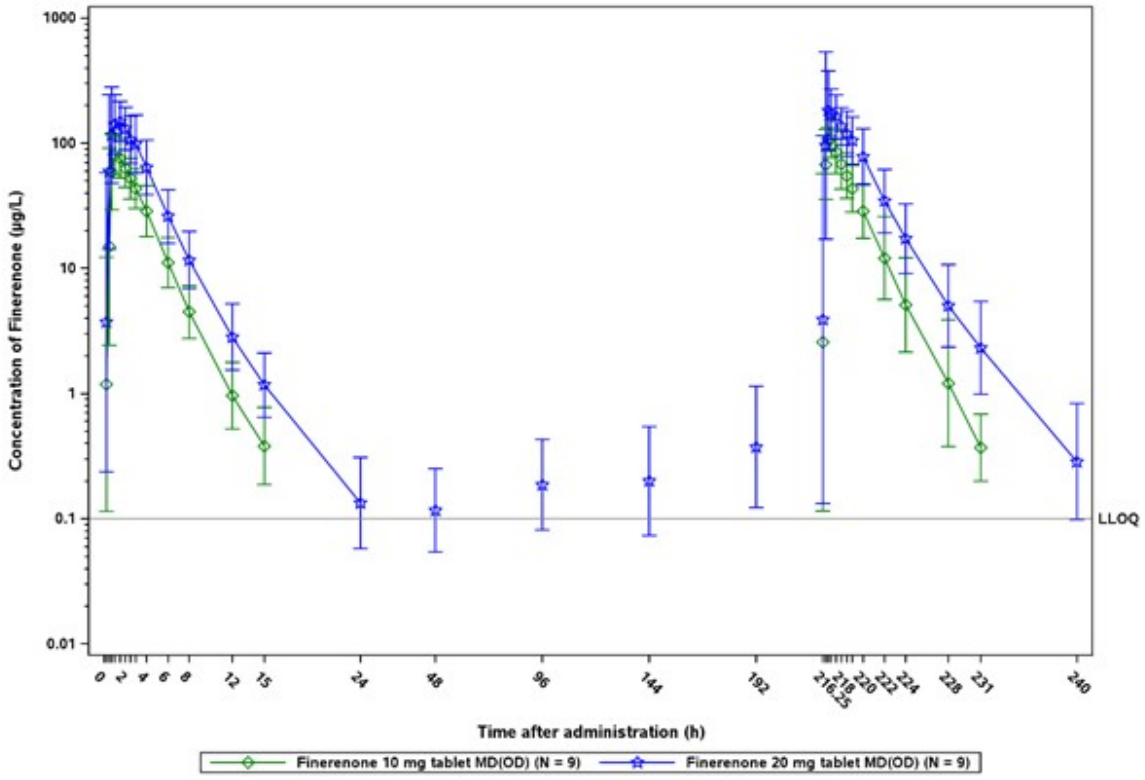
すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析では、検討した 1.25～20mg の用量範囲全体で用量比例性が確認された（2.7.2.2.5）。

時間依存性

フィネレノンを 10mg 又は 20mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの、初日及び最終日における血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.2.3-3 に示す。試験 16537 及び他の反復投与試験で測定された曝露データから算出された蓄積率を表 2.7.2.3-2 に示す。

血漿中からのフィネレノンの消失は速やかで $t_{1/2}$ は約 2～3 時間であること、及び投与 24 時間後には LLOQ 以下又は測定できても非常に低い濃度であったことを考慮すると、反復経口投与後に曝露量は変化しないことが予想された。完全に時間に線形性を示す薬物動態の場合、R_{Lin}（第 10 日の $AUC_{\tau,md}$／第 1 日の AUC）は 1 に等しいと予想される。しかし、健康被験者を対象とした反復投与試験を通して、R_{Lin} が 1 からわずかに逸脱する傾向があり、R_{Lin} は 1 日 1 回投与で 110%～133%、1 日 2 回投与で 120%～151%であった（表 2.7.2.3-2）。この現象は、フィネレノンが CYP3A4 の基質であり、阻害作用を有するという *in vitro* の知見に基づくと、フィネレノンの CL に対する自己阻害による影響が考えられる（2.7.2.3.4.2.1 及び 2.7.2.3.4.2.1.4）。実際にフィネレノンの第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ は、第 1 日の AUC と比べて増加した（20mg 1 日 1 回投与：21%増加、20mg 1 日 2 回投与：32%増加、表 2.7.2.3-2）。この結果は、同じ反復投与レジメンを採用したときに CYP3A4 の指標基質であるミダゾラムに対してわずかな影響を示したことと一致する［フィネレノン 20mg 1 日 1 回＋ミダゾラムの第 10 日〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）〕：11％増加、フィネレノン 20mg 1 日 2 回＋ミダゾラムの第 10 日〔試験 13785（2.7.2.2.3.2.1）〕：21%増加］（2.7.2.3.4.2.2.3）。

図 2.7.2.3-3　試験 16537－フィネレノン錠 10 又は 20mg を 10 日間にわたり単回及び反復経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N＝18）



LLOQ: 0.1 µg/L

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Figure 14.4 / 46

表 2.7.2.3-2 臨床薬理試験において健康被験者集団に 10 日間反復投与したときのフィネレノンの蓄積
［蓄積率 R_{Lin}〔$AUC_{\tau,md}$(Day10)/AUC(Day1)〕、R_AAUC〔$AUC_{\tau,md}$(Day10)/AUC_{τ}(Day1)〕、
及び R_AC_{max}〔$C_{max,md}$(Day10)/C_{max}(Day1)〕〕〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Daily dose	Regimen administered over 10 days	Study	Healthy subjects population	R_{Lin} [%]	R_AAUC [%]	R_AC_{max} [%]
10 mg tablet	10 mg OD	16537	Chinese (n=9)	122/28.5 (89.4-221)	122/28.5 (89.4-221)	148/26.0 (107-230)
20 mg (2 × 10 mg tablet)	20 mg OD[a]	16537	Chinese (n=9)	121/24.0 (90.5-177)	121/24.0 (90.5-177)	111/37.7 (72.1-197)
	10 mg BID	13785	Caucasian (n=9)	120/11.6 (105-147)	121/11.3 (106-148)	119/25.6 (69.0-152)
	10 mg BID	15171	Japanese (n=9)	151/22.3 (104-200)	153/22.5 (104-202)	118/37.3 (74.4-198)
40 mg (4 × 10 mg tablet)	40 mg OD	13785	Caucasian (n=9)	110/35.1 (52.9-192)	111/35.0 (53.5-193)	90.0/36.5 (53.3-149)
	40 mg OD	15171	Japanese (n=9)	133/13.7 (105-156)	133/13.7 (105-156)	107/43.2 (47.5-208)
	20 mg BID[b]	13785	Caucasian (n=9)	132/25.3 (94.8-189)	133/25.2 (95.2-190)	96.2/46.7 (41.1-180)
	20 mg BID	15171	Japanese (n=9)	147/24.7 (104-247)	148/24.8 (105-249)	128/32.8 (74.4-177)

a: midazolam AUC was increased by 11% on Day 10 using this regimen in another study (Study 15111[5.3.3.4.8, PH-39782])

b: midazolam AUC was increased by 21% on Day 10 using this regimen in another arm of the study (Study 13785 [5.3.3.1.2, PH-36896])

反復投与期間の最初の数日以内のわずかな蓄積はフィネレノンの CL に対する自己阻害に基づくとする仮説は、PBPK の検討により裏付けられた〔解析 20189（2.7.2.2.5.7.1）〕。フィネレノンによる CYP3A4 の不可逆的（mechanism-based）な不活化によって、上述したフィネレノン自身の薬物動態及びミダゾラムに対する影響の両方を説明できる。

健康被験者を対象とした限られた期間の反復投与試験に加え、最長 3 カ月の期間投与する第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析において、長期的な時間に対する薬物動態の線形性が確認された。eGFR はフィネレノンの薬物動態に対する共変量である。患者の eGFR はフィネレノン投与下でも緩徐に低下しているため、ベースラインの eGFR-EPI よりも評価時点での eGFR-EPI を共変量とした方がフィネレノンの薬物動態を適切に記述することができた。CL/F 及び F に対する評価時点での eGFR-EPI の影響を除けば、第Ⅲ相試験 16244 におけるフィネレノンの薬物動態に時間依存性は認められなかった（2.7.2.2.5.6.1）。

要約

フィネレノンの薬物動態は、健康被験者で検討した全用量範囲（錠剤 1.25～80mg）及び患者で検討した用量範囲内（1.25～20mg）で用量比例性を示した。1 日 1 回反復投与後、最初の 10 日以内に、CYP3A4 の自己阻害により、時間に対する線形性からのわずかな逸脱が認められた。この影響は、3 カ月にわたる 1 日 1 回反復投与後の患者で確認されたように、定常状態に到達した後ではフィネレノンの薬物動態は時間に対して線形性を示す。

2.7.2.3.1.6 薬物動態の変動性

健康男性被験者集団に絶食下で様々な含量の第Ⅰ相～前期Ⅱ相試験製剤（123 例）及び後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤（281 例）を投与したときの投与量で除したフィネレノンの C_{max} 及び AUC（C_{max}/D 及び AUC/D）の個体間変動（幾何 CV%）は、C_{max}/D について約 34%～35%、AUC/D について約 34%～36%であった〔解析 20921（5.3.5.3.4 PH-41449）〕。健康被験者 59 例（男性 29 例、女性 30 例）を対象とした試験の絶食下投与においても、類似した推定値が得られ、幾何 CV%は、C_{max} が約 38%～40%、AUC が約 36%～38%であった〔試験 15113（2.7.2.2.4.2）〕。フィネレノンを摂食下で投与したとき、AUC の個体間変動（幾何 CV%）には明らかな影響はなかったが（絶食下：26%、摂食下：24%）、C_{max} の個体間変動（幾何 CV%）は絶食下と比べて減少した（絶食下：35%、摂食下：21%）〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。

健康被験者における薬物動態の個体内変動（幾何 CV%）は、低～中程度であった（AUC：約 13%、C_{max}：約 27%）〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕。

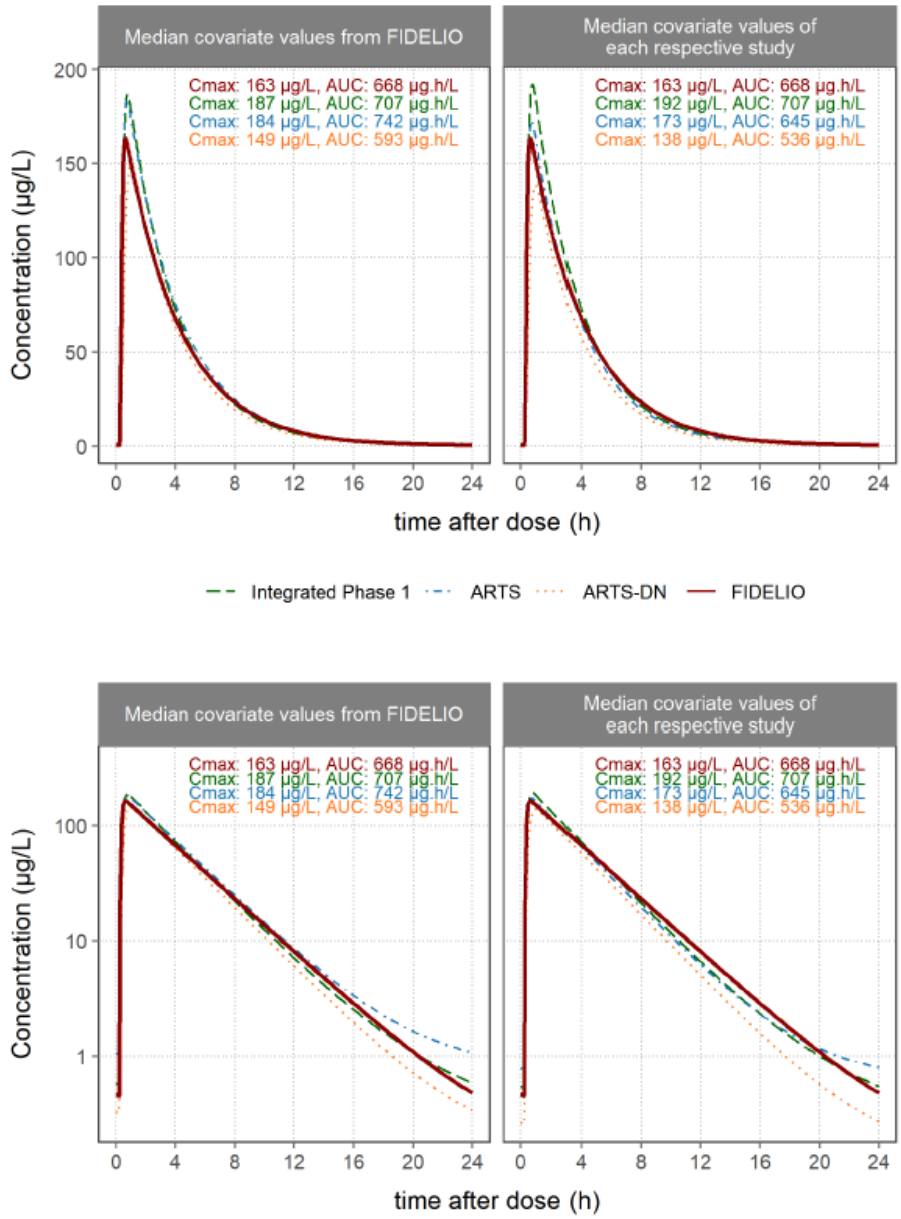
母集団薬物動態解析の結果より、患者の個体間変動は第Ⅰ相試験の健康被験者と同様であることが示された（表 2.7.2.3-3）。しかしながら、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における説明できない変動（残差誤差）の増加は、開発後期の試験では、少数点による採血が実施されるなど、開発初期の試験に比べると厳格な管理下で実施する試験デザインではないことが反映されていると考えられる。

2.7.2.3.1.7 健康被験者と患者の薬物動態データの比較

母集団薬物動態解析を、臨床開発のすべての相のデータを用いて解析した（2.7.2.2.5）。共通のモデル構造を使用した第Ⅰ相から第Ⅲ相試験の異なる解析の比較を図 2.7.2.3-4 及び表

2.7.2.3-3 に示す。全体的に、共変量、特に eGFR の違いを考慮すると、対象集団である 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者〔試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）及び試験 16816（5.3.5.1.1 PH-38022）〕と第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験〔試験 14563（5.3.5.1.3 A52945）〕の被験者で、薬物動態は同様であった。

図 2.7.2.3-4　フィネレノン 20mg 投与時のシミュレーション：代表的な母集団薬物動態パラメータ（$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$）及び血漿中濃度推移の第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験間の比較（上図：線形目盛り、下図：片対数目盛り）



C_{max} and AUC represents the $C_{max,md}$（μg/mL）and $AUC_{\tau,md}$（μg·h/mL）for a dose of 20mg at steady state
Source: 5.3.3.5.9, R-13179/Figure 7.8:14

表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態モデルの代表的なパラメータの試験間比較

Clinical studies	Integrated Phase 1	ARTS	ARTS-DN	FIDELIO
Study numbers	13782, 13784, 13785, 13786, 14508, 14509	14563	16243, 16816	16244
PMx study number	13880 (2.7.2.2.5.2.1)	13880 (2.7.2.2.5.2.1)	17024 (2.7.2.2.5.4)	18523 (2.7.2.2.5.6.1)
Typical parameter values (fixed effects) and inter-individual variability (random effects), where identified				
K_a (1/h) (CV [%])	15.8 (110)	17.8 (106)	10.7 (89.2)	22.5 (-)
CL/F [L/h] (CV [%])	44.9 (18.2)[d]	31.0 (51.3)	37.3 (47.1)	29.9 (31.8)
V_c/F [L] (CV [%])	116 (-)	104 (33.8)	123 (31.2)	113 (33.0)
Covariate effects illustrated				
V_c/F [L][a]	88.9 – 113 – 129 (80.0)	74.0 – 98 – 115 (83.0)	91.5 – 114 – 130 (88.5)	86.6 – 106 –123 (85.0)
CL/F [L/h][b,c]	35.6 – 44.9	26.4 – 32.9 – 36.8 (48.8)	34.5 – 37.1 – 38.6 (63.5)	28.7 – 32.0 – 34.0 (38.9)
F1 [-][b,c]	1.26 – 1	1.17 – 0.94 – 0.84 (48.8)	1.08 – 1.01 – 0.97 (63.5)	1.04 – 0.94 – 0.88 (38.9)
AUC/D [h/L*10^{-3}] [b,c]	35.4 – 22.3	44.4 – 28.6 – 22.9	31.4 – 27.1 – 25.0	36.3 – 29.3 – 25.8

Integrated Phase 1 parameters were renormalized to a typical relative bioavailability F1 = 1 (fixed) for the tablet. AUC/D = F1/CL.
Typical parameter values correspond to the median values for continuous covariates and to the most common covariate value for categorical covariates.

a: for BW of 50 - 75 - 100 kg (population median BW [kg])

b: for categorical Phase 1 covariate: CR_{CL}≤50 - CR_{CL}≥50 mL/min

c: for continuous Phase 2/3 covariate: eGFR evaluated at 30 - 60 - 90 mL/min/1.73m^2(population median = typical eGFR [mL/min/1.73m^2] for continuous covariate)

d: the integrated Phase 1 model also included inter-individual variability on F1 (CV[%]: 25.5)

Source: 5.3.3.5.9, R-13179/Table 11.1:30

2.7.2.3.2 複数の試験を通しての薬力学

2.7.2.3.2.1 フィネレノンの薬力学的作用の測定方法

心拍数、血圧（収縮期及び拡張期）、1 分心拍数並びに起立性反応を評価するための立位血圧及び心拍数を、標準的な方法を用いて、薬物濃度に応じて選択した回数の測定を実施し、単回（用量 80mg まで）及び反復（用量 40mg まで）投与後のフィネレノンの薬力学的作用を評価した。また、RAAS マーカーである血中神経ホルモン（血漿レニン活性、アンジオテンシンⅡ、アルドステロン及びノルアドレナリン）及び尿中電解質を、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用の影響を受ける可能性のあるパラメータとして、フィネレノン又はプラセボの投与前後で測定した。フィネレノンのナトリウム利尿作用は、ミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg を単回経口投与した後、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエピレレノンと比較して評価した。

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において、腎機能障害の特徴を明らかにするため、eGFR 及び UACR を腎機能評価のための確立されたパラメータとして測定した。

2.7.2.3.2.2 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系マーカーに対するフィネレノンの影響

フィネレノン 10 若しくは 20mg を 1 日 2 回又は 40mg を 1 日 1 回、10 日間反復投与後の RAAS ホルモンに明らかな用量依存的な影響は認められなかったものの上昇が認められ、フィネレノン 10mg 群（1 日 2 回）及び 20mg 群（1 日 2 回）の血漿レニン活性（図 2.7.2.2-3）、並びに 20mg 群（1 日 2 回）及び 40mg 群（1 日 1 回）の血清アルドステロン（図 2.7.2.2-5）に著しい上昇が認められた。血漿アンジオテンシンⅡに及ぼす影響は明確ではなかった。これらの上昇は、フィネレノンが健康男性被験者において RAAS の活性化したことを示しており、最終投与後 48 時間以内にベースライン値に戻った〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）、図 2.7.2.2-3〕日本人を対象とした反復投与、群間比較試験では、用量との関連性はないものの同様の影響が認められた。

2.7.2.3.2.3 心拍数に対するフィネレノンの影響

フィネレノン 10 若しくは 20mg を 1 日 2 回又は 40mg を 1 日 1 回、10 日間反復投与したとき、健康被験者の心拍数に、臨床的に意味のある影響はみられなかった〔試験 13785（2.7.2.2.1.3）〕。

母集団 PKPD 解析に基づく探索結果では、試験 16244 で観察された心拍数への影響も認められなかった〔解析 21043（2.7.2.2.5.6.4）〕。

2.7.2.3.2.4 血圧に対するフィネレノンの影響

フィネレノン 10 若しくは 20mg を 1 日 2 回又は 40mg を 1 日 1 回、10 日間反復投与したとき、健康被験者の血圧に、臨床的に意味のある影響はみられなかった。

母集団 PKPD 解析に基づく探索結果では、試験 16244 で観察された収縮期血圧及び拡張期血圧に対してわずかな曝露量依存的な影響がみられた〔解析 21043（2.7.2.2.5.6.4）〕。

2.7.2.3.2.5 心臓伝導に対するフィネレノンの影響（QT/QTc 評価試験）

ICH-E14 ガイドラインに準じて実施した QT/QTc 評価試験では、フィネレノン 20mg（予定される最高臨床用量）及び 80mg（臨床用量を超える用量）が QTc 間隔に及ぼす影響を、白人健康男

女被験者を対象として、プラセボ及びモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）と比較検討した。フィネレノン 20mg（臨床用量）及び 80mg（臨床用量を超える用量）の単回投与は、健康成人被験者の QTc（用手法により計測した心電図上の間隔を基に、心拍数で補正）に影響を及ぼさなかった。80mg 投与後、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（LSMean）の最大値は 1.58msec（投与後 45 分後）であった。分析感度は、陽性対照のモキシフロキサシン 400mg 投与後の QTcF 延長（変化量のプラセボとの差の片側 95%CI の下限値）が 5msec を超えたことから確認された。

2.7.2.3.2.6 ナトリウム利尿作用に対するフィネレノンの影響

フィネレノンのナトリウム利尿作用は、健康被験者にミネラルコルチコイド受容体作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg を単回経口投与した後、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエピレレノンと比較して評価した。フィネレノンは用量依存性のナトリウム利尿作用を示し、この作用は PEG 液剤の用量 2.5mg から認められた。投与後 2～10 時間の蓄尿期間に、フィネレノン 20mg 投与（PEG 液剤及び錠剤）ではエプレレノン 50mg 投与に比べて尿中ナトリウム排泄量が高かった。フィネレノン 20mg を錠剤又は PEG 液剤として投与したとき、エプレレノン 50mg 投与に比べて、ナトリウム利尿作用〔log10(10×Na/K)で評価〕をより増強させることが示された〔試験 13786（2.7.2.2.4.1）〕。

2.7.2.3.2.7 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係

曝露-反応関係を、試験 16243（5.3.5.1.4 PH-37857）及び試験 16816（5.3.5.1.1 PH-38022）のデータに基づき、UACR、血清カリウム濃度及び eGFR について間接反応モデルを用いた母集団薬物動態解析〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕[1)] により検討した。解析した曝露量の範囲は、試験 16243 及び試験 16816 で検討した 1.25～20mg の用量範囲とし、シミュレーションでは 30mg の用量まで外挿した。

フィネレノンの曝露量に対する 3 種類の反応マーカー（UACR、血清カリウム濃度及び eGFR）の VPC を図 2.7.2.2-34（2.7.2.2.5.4）に示す。全体として、フィネレノン濃度と有効性マーカーである UACR の経時的な関係は、最大効果モデルにより適切に記述され、高曝露量ではフィネレノンによる影響が飽和することが示唆された。安全性マーカーのうち、血清カリウム濃度との関係は対数線形モデル、eGFR との関係はパワーモデルにより記述され、高曝露量ではフィネレノンによる影響が低下することが示唆された。UACR、血清カリウム濃度及び eGFR に対するフィネレノンの影響が定常状態での影響（99%）に達するまでの時間におけるモデルに基づく推定値はそれぞれ 138、20 及び 85 日であった。フィネレノン濃度の $t_{1/2}$ が約 2～3 時間で、薬物動態が定常状態に達するまでの時間は 2 日であり、薬物動態と安全性及び有効性マーカーとの間には時間的なずれがみられた。有効性マーカー及び安全性マーカーのいずれについても、フィネレノンの曝露-反応関係は急峻ではないと考えられる（2.7.2.2.5.4）。検討した薬物動態-薬力学の関係に民族の影響はみられなかった。

曝露-反応関係の検討結果から、フィネレノンの影響は 20mg の用量でほぼ飽和状態に達していたことが示された。

第Ⅲ相試験 16244（5.3.5.1.6 PH-39746）のデータを用いた曝露量と血清カリウム濃度の解析において、血清カリウム濃度のベースラインからの変化量は、20mg の用量では飽和することが示された。曝露量と血清カリウム濃度（絶対値）との間には逆相関の関係があることが明らかとなった。すなわち、高い曝露量又は用量では、より低い血清カリウム濃度が観察された。解析結果からは、血清カリウム濃度に基づく用量漸増手順が、高カリウム血症の発現率が増加するのを予防する上で、重要な因子になることが示された。血清カリウム濃度が高い患者に対しては、用

量漸減又は投与の中断を行い、血清カリウム濃度が低い患者に対しては、20mg の用量まで漸増又は維持する。フィネレノンはプラセボ群と比較すると、血清カリウム濃度を上昇させたが、試験 16244 では、血清カリウム濃度に基づく用量漸増手順のため、曝露量に応じて血清カリウム濃度が単調に増加するような現象は観察されなかった。したがって、曝露-血清カリウム濃度の解析結果から、試験 16244 における血清カリウム濃度に基づく漸増投与の有用性が確認された〔解析 20955（2.7.2.2.5.6.2）及び解析 21043（2.7.2.2.5.6.4）〕。

試験 16244 における曝露と主要評価項目である腎複合エンドポイント及び副次的評価項目である心血管複合エンドポイントのイベント発現までの時間解析では、曝露量が高い患者は、多くの治療効果が得られることが示唆された。しかしながら、低いフィネレノン濃度で EC_{50}（＝0.166μg/L）及び EC_{90}（フィネレノン 20mg1 日 1 回投与時での一般的な C_{max} よりも 109 倍低い）に達するため、フィネレノン 20mg を投与された患者における主要評価項目である腎複合エンドポイントに対する影響はほぼ飽和していると考えられた。主要評価項目の最大ハザード減少は 36.1％と推定された。これは試験 16243 解析における観察と一致しており、後期第Ⅱ相試験の腎複合エンドポイント、すなわち UACR における反応も、フィネレノン 20mg 付近で飽和に近づいていた。

2.7.2.3.3 内因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

2.7.2.3.3.1 年齢

フィネレノンは、CYP〔CYP3A4（90％未満）及び CYP2C8（10％未満）〕を介した代謝により、薬理活性を有しない代謝物へと変換されることによりほぼ完全に消失し、腸管壁及び肝臓での初回通過クリアランスにより、フィネレノンの絶対的バイオアベイラビリティは 43.5％であった。初回通過クリアランスは年齢依存的に、年齢に関連するその他の変化（例として、腎機能又は体格など）に伴って変化する可能性がある一方、肝クリアランスが低い薬物の全身クリアランス（CL）は年齢による影響が少ないと考えられる[13)]。

試験 14508（2.7.2.2.2.1）では、フィネレノン 10mg を単回投与し、年齢及び性別のフィネレノンの薬物動態への影響を「非高齢者」及び「高齢者」をそれぞれ 18～45 歳及び 65～80 歳と定義して、以下のグループについて検討した。

- 非高齢男性：9 例〔平均年齢：34.4 歳（範囲：20～44 歳）〕
- 高齢男性：9 例〔平均年齢：70.1 歳（範囲：66～77 歳）〕
- 非高齢女性：9 例〔平均年齢：43.1 歳（範囲：42～44 歳）〕
- 高齢女性：9 例〔平均年齢：68.7 歳（範囲：65～73 歳）〕

年齢の影響は主要パラメータ AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ でみられた。これらの結果に基づき、高齢（男性及び女性）／非高齢（男性及び女性）の幾何平均値の比を検討する追加の探索的 ANOVA を実施した。男性及び女性被験者から成る全試験集団において、年齢（65 歳以上／45 歳以下）に伴うフィネレノンの AUC の増加及び C_{max} の上昇の平均値はそれぞれ 34％及び 51％であった。年齢に関連した曝露量パラメータの増加は、投与量及び体重で標準化した場合（AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）には、標準化しない場合と比べて小さく（それぞれ 27％増加及び 43％上昇）、高齢被験者と非高齢被験者の体重の違いが年齢の影響に寄与したことが示された。$t_{1/2}$ の変化はわずかであった（非高齢被験者で 2.0 時間に対し、高齢被験者で 2.2～2.3 時間）。

薬力学パラメータである 1 分間心拍数、血圧、血清電解質又は RAAS ホルモン（血漿レニン活性、アンジオテンシンⅡ及びアルドステロン）は、非高齢被験者と高齢被験者の比較で、臨床的に意味のある変化を示さなかった。

第Ⅲ相試験の患者を対象と母集団薬物動態解析では、年齢自体の影響は特定されなかった〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕。

結論

加齢は、フィネレノンのクリアランスにとって重要なパラメータ、特に eGFR 及び CYP3A4 活性に影響を及ぼす可能性がある。第Ⅲ相試験では、ほとんどの患者が慢性腎臓病を有する高齢者であり、eGFR は年齢と明らかな影響はみられなかったが、共変量として特定された。

2.7.2.3.3.2　体重及び性別

体重

フィネレノンの V_{ss} は約 60L〔試験 16535（2.7.1.2.7）〕であることから、フィネレノンは組織への親和性が低い。したがって、体重は、フィネレノンの分布に対する影響の小さい共変量であると予想される。

フィネレノンの臨床薬理学的検討に含まれる試験には、フィネレノンの曝露量に対する体重の影響を検討する目的の試験は実施しなかった。また、一般的な臨床薬理試験の選択基準では、潜在的な共変量である体重の範囲を制限している。したがって、薬力学パラメータに対する体重の影響は予想されておらず、薬力学に対する体重の影響について健康被験者を対象とした評価は実施していない。しかしながら、内因性要因の年齢（2.7.2.3.3.1）及び民族（2.7.2.3.3.5）の評価により、健康被験者集団間の薬物動態の違いは、少なくとも部分的には体重に起因する可能性があることが示唆された。

第Ⅰ相試験を併合した母集団薬物動態解析において、体重は分布容積の共変量であるが全身クリアランス（CL）の共変量ではなかった。そのため、体重の増加に伴って C_{max} は低下したが、AUC は体重の影響を受けなかった（表 2.7.2.1-3）。第Ⅱ相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析でも同様の成績が得られた（表 2.7.2.3-3）。第Ⅲ相試験では、体重により重点を置いた ANCOVA を実施した。第Ⅲ相試験（試験 16244）の母集団薬物動態の評価において、体重は V_c/F に対する有意な共変量であった〔体重分布の中央値に対して 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ 58.0 及び 121kg）では、$C_{max,md}$ がそれぞれ 19%の増加及び 15%の減少、AUC に対する影響なし〕。

性別

試験 14508（2.7.2.2.2.1）では、フィネレノンの曝露量に対する性別の影響を検討するため、高齢者被験者及び非高齢者被験者の各集団で比較した。曝露量パラメータ（AUC 及び C_{max}）の比（女性／男性）は概ね 80%～125%の範囲内にあり、意味のある性別の影響は認められなかった。薬力学パラメータの心拍数、血圧、血清電解質、又は RAAS ホルモンに対する性別の影響はなかった。

第Ⅲ相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果から、性別による影響は認められなかった。

結論

性別がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響は、第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験の評価では認められなかった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の評価から、体重はフィネレノンの C_{max} に及ぼす共変量として同定され、第Ⅰ相試験の解析で認められた傾向が確認された。

2.7.2.3.3.3 腎機能

腎機能の影響は、フィネレノン 10mg を投与された対照被験者（CL_{CR}：90mL/min 以上）7 例、軽度の腎機能障害被験者（CL_{CR}：60mL/min 以上 90mL/min 未満）6 例、中等度腎機能障害被験者（CL_{CR}：30mL/min 以上 60mL/min 未満）11 例、重度の腎機能障害被験者（CL_{CR}：15mL/min 以上 30mL/min 未満）9 例で検討された〔試験 14509（2.7.2.2.2.2）〕。被験者は、試験実施時点での有効なガイドライン [7] による CL_{CR} の分類に従い組入れられたが、結果は現時点の FDA[8] 及び EMA ガイドライン [9] に従っているため、分類ごとの被験者数は同じではない。薬力学パラメータの 1 分間心拍数、血圧、尿中電解質への腎機能障害の影響はなかった。検討した RAAS ホルモンに対する腎機能障害の影響は、臨床的に意味のある程度ではなかった。

薬物動態

マスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕の結果及び他の試験（2.7.2.3.1.4）に基づき、投与量の 1%未満がフィネレノン未変化体として腎から排泄された。このことから、腎機能障害がフィネレノンの CL に及ぼす影響はないものと予想された。

しかしながら、この予想に反し、フィネレノンの AUC は腎機能正常被験者と比較して中等度又は重度の腎機能障害被験者で増加した。中等度の腎機能障害被験者 1 例の曝露量が外れ値を示したため、解析は当該患者を含めた場合と除外した場合の両方で実施した（表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-5）。AUC は、腎機能正常被験者と比較して、中等度の腎機能障害被験者では 34%（外れ値を示した被験者を除外した場合）又は 51%（外れ値を示した被験者を含めた場合）まで増加し、重度の腎機能障害被験者では 36%まで増加したが、軽度の腎機能障害被験者では増加は認められなかった。中等度及び重度の腎障害は、クリアランスに影響を与えた。すなわち AUC はわずかに延長となった $t_{1/2}$ に伴って増加したが、C_{max} に対する明らかな影響は認められなかった。

血漿中フィネレノンの f_u は腎機能に依存しなかった。フィネレノンの腎クリアランスは、CL_{CR} の減少に伴い減少した（表 2.7.2.3-4）。代謝物 M-2 及び M-3 としての腎排泄はより重要な経路であった（表 2.7.2.3-1）。そのため、それらの AUC に対する腎機能障害の影響は、更に明らかであり、中等度及び重度の腎障害被験者では、M-2 はそれぞれ 50%及び 81%、M-3 はそれぞれ 173%及び 487%増加した。

フィネレノンの腎排泄が少ないことを考慮すると、中等度及び重度の腎機能障害被験者で曝露量が増加したことは想定とは異なる所見であったが、腎機能障害患者で腎クリアランスによらない薬剤の代謝の変化が報告されている。CYP3A4 基質でもあるシルデナフィルは、そのような傾向を示す薬物の 1 例である [2]。その機序は、腸管及び肝臓の CYP 酵素の発現又は活性に変化が生じることによるものと考えられている。腎疾患患者の代謝酵素に対するこれらの変化は、おそらく尿毒素の蓄積によって引き起こされ、これによりフィネレノンの AUC で見られた影響を説明できる可能性がある [2]。

表 2.7.2.3-4 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕〔PKS、N＝33（外れ値を示した被験者を除外した場合、N＝32）〕：試験 14509

Parameter	Unit	Normal renal function CL_{CR}: ≥90 mL/min N=7	Mild renal impairment CL_{CR}: 60 to <90 mL/min N=6	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=11	Moderate renal impairment CL_{CR}: 30 to <60 mL/min N=10[a]	Severe renal impairment CL_{CR}: 15 to <30 mL/min N=9
Plasma – total exposure						
AUC	μg·h/L	233/19.2 (191-296)	198/60.6 (88.1-437)	352/74.8 (114-1230)	311/59.6 (114-567)	317/83.3 (60.0-773)
C_{max}	μg/L	96.2/35.0 (67.4-146)	118/48.8 (59.6-235)	109/50.9 (51.8-256)	99.9/42.5 (51.8-170)	88.4/58.1 (24.7-166)
t_{max}[b]	h	0.750 (0.500-2.00)	0.500 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	2.25/14.7 (1.89-2.76)	2.23/15.9 (1.93-2.79)	2.75/37.6 (1.32-4.83)	2.60/33.8 (1.32-3.53)	2.78/45.8 (1.28-4.56)
Plasma – unbound exposure						
f_u	%	10.4/4.75 (9.41-10.9)	10.5/8.29 (9.43-11.9)	10.3/6.19 (9.03-11.2)	10.3/6.53 (9.03-11.2)	10.6/6.25 (9.62-11.4)
AUC_u	μg·h/L	24.1/20.4 (17.9-30.3)	20.7/55.5 (9.21-41.2)	36.5/75.2 (11.5-127)	32.2/60.1 (11.5-61.7)	33.7/78.7 (6.81-78.0)
$C_{max,u}$	μg/L	9.99/34.2 (7.35-15.5)	12.3/43.2 (6.23-22.1)	11.3/49.5 (5.19-26.5)	10.3/40.7 (5.19-18.5)	9.40/53.9 (2.81-17.4)
Urine						
$\%A_{E,ur}$[c]	%	0.870/0.278 (0.557-1.28)	0.507/0.240 (0.234-0.851)	0.667/0.548 (0.061-2.12)	0.521/0.273 (0.0606-0.952)	0.375/0.220 (0.079-0.659)
CL_R	L/h	0.357/21.4 (0.289-0.484)	0.231/32.8 (0.133-0.326)	0.140/56.8 (0.0530-0.308)	0.137/59.8 (0.0530-0.308)	0.0931/121 (0.0156-0.190)

a: PK parameters summarized for subjects valid for PK without the outlying subject except for t_{max}

b: Median (range)

c: Arithmetic mean/SD (range)

Source: 5.3.3.3.1 PH-36810/Table 14.4/25, 14.4/26, 14.4/33, 14.4/34, 14.4/49, 14.4/53

表 2.7.2.3-5 フィネレノン錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI〔ANOVA；PKS、N＝33（外れ値を示した被験者を除外した場合、N＝32）〕：試験 14509

Ratio of renal function category	Para-meter	Ratio including outlier (N=33)			Ratio excluding outlier (N=32)		
		N/N	LS-mean and 90% CI (%)		N/N	LS-mean and 90% CI (%)	
Total finerenone:							
Mild impairment/ normal function	AUC	6/7	85.3	[48.4; 150.4]	6/7	85.3	[50.3; 144.7]
	C_{max}	6/7	122.3	[78.5; 190.6]	6/7	122.3	[80.2; 186.7]
Moderate impairment/ normal function	AUC	11/7	151.4	[92.5; 247.9]	10/7	133.7	[83.7; 213.5]
	C_{max}	11/7	113.1	[76.9; 166.2]	10/7	103.8	[71.4; 150.9]
Severe impairment/ normal function	AUC	9/7	136.2	[81.5; 227.7]	9/7	136.2	[84.4; 219.8]
	C_{max}	9/7	91.9	[61.5; 137.4]	9/7	91.9	[62.7; 134.7]
Unbound finerenone:							
Mild impairment/ normal function	AUC_u	6/7	85.9	[49.4; 149.3]	6/7	85.9	[51.4; 143.4]
	$C_{max,u}$	6/7	123.2	[80.9; 187.7]	6/7	123.2	[82.8; 183.3]
Moderate impairment/ normal function	AUC_u	11/7	151.0	[93.4; 244.2]	10/7	133.3	[84.7; 209.9]
	$C_{max,u}$	11/7	112.7	[78.2; 162.5]	10/7	103.5	[72.8; 147.1]
Severe impairment/ normal function	AUC_u	9/7	139.6	[84.6; 230.3]	9/7	139.6	[87.7; 222.0]
	$C_{max,u}$	9/7	94.2	[64.3; 137.9]	9/7	94.2	[65.7; 135.0]

Source: 5.3.3.3.1 PH-36810/Table 14.4/101, 14.4/103, Table 14.4/161 14.4/163, 14.4/165, 14.4/167, 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/106, 14.4/109

慢性腎臓病を対象としたフィネレノンの第Ⅱ相試験では、主に軽度又は中等度の腎機能障害患者を組み入れ、母集団薬物動態解析によって、少数点採血データに基づき、腎機能による影響の評価が可能となった。すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で eGFR は CL 及びバイオアベイラビリティに対する共変量であることが示された（表 2.7.2.3-3）。これらの第Ⅱ相試験では eGFR の減少に伴い AUC が増加した。

結論

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析は、フィネレノンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響について、腎機能の影響を検討した第Ⅰ相試験と同様の推定結果を示した。腎機能の低下に伴うフィネレノンの曝露量の変化は、用法用量に対して新たに考慮すべ事項の追加を示唆するものではないと考える。

2.7.2.3.3.4 肝機能

マスバランス試験〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕に基づき、フィネレノンは主に代謝物として排泄され、約 20%が胆汁／糞尿に排泄された（2.7.2.3.1.4）。フィネレノンの静脈内投与後に得られた結果では、肝臓のみでの代謝クリアランスからは、絶対的バイオアベイラビリティが 43.5%であることを十分に説明することはできない。肝抽出率は低い（0.3 未満[14]）ことの原因として、全身循環前の腸管壁でのクリアランスが考えられる（2.7.2.3.1.1、2.7.1.1.6.2）。M-1 を生成させる重要な初回通過効果は、主な代謝酵素 CYP3A4 が発現する腸管壁で起こると考えられる。したがって、代謝クリアランスの重要性（図 2.7.2.3-2）にかかわらず、フィネレノンの曝露量に対する肝障害の影響は容易に予測することは困難であった。

肝機能障害への影響は、軽度又は中等度の肝機能障害被験者〔CP-A（スコア 5～6）：9 例、CP-B（スコア 7～9）：9 例〕と、年齢、体重及び性別を概ね一致させた健康被験者で評価された

〔試験 14510（2.7.2.2.2.3）〕。フィネレノンは錠剤 5mg として投与された。重度の肝機能障害を有する肝硬変の患者（Child-Pugh 分類 C）の試験は実施しなかった。

薬力学パラメータの 1 分間心拍数及び血圧に対する肝障害の影響はなかった。

薬物動態

肝機能障害の異なる 3 群における血漿中フィネレノンの濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示す。

血漿中濃度推移の変化として、C_{max} は変化せずに、$t_{1/2}$ の延長〔対照被験者：2.3 時間、中等度（CP-B）肝機能障害被験者：3.2 時間〕がみられたことから、肝機能障害による影響を受けたのは CL であり、初回通過代謝によるクリアランスではないことが示された。フィネレノンの AUC 及び AUC_u は健康被験者に比べて中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 38%及び 55%大きく、f_u は 12%増加したが C_{max} に変化はなかった。軽度（CP-A）の肝機能障害被験者の AUC 又は C_{max} への影響は明らかではない。

代謝物 M-1 は初回通過時に優先的に腸管壁に形成される可能性が高く（2.7.2.3.1.3）、肝機能障害被験者で AUC の最小の増加（7%～11%）を示したが、より顕著な変化が、全身性の肝代謝で形成される代謝物で認められた（M-2：48%～77%、M-3：7%～26%、AUC が対照被験者と比較して増加）。

第Ⅲ相試験の母集団薬物動態の評価では、Child-Pugh 分類に基づく肝機能の影響は特定されなかった。

結論

フィネレノンのクリアランスにおける肝代謝の寄与を反映して、CP-B の被験者ではフィネレノンの AUC がわずかに増加した。

2.7.2.3.3.5 民族

第 I 相試験のフィネレノンの薬物動態の民族間比較には、白人、日本人、中国人の健康な男性被験者が含まれた。以下の試験がアジア人の被験者で実施された。

- 試験 15528（2.7.2.2.2.4.2）：シンガポール在住の中国人被験者にフィネレノン 1.25、10 及び 40mg（10mg 4 錠）を単回投与
- 試験 16537（2.7.2.2.2.4.3）：中国本土の中国人被験者にフィネレノン 10 又は 20mg を 1 日 1 回、10 日間反復投与
- 試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）：日本人被験者にフィネレノン 10 又は 20mg（10mg 2 錠）を 1 日 2 回、及び 40mg（10mg 4 錠）を 1 日 1 回、10 日間反復投与

白人の健康男性被験者の第 I 相試験結果と上記 3 試験の併合解析は、フィネレノンの薬物動態の特性の探索的な民族間比較を行うために実施した〔試験 20460（5.3.5.3.5 PH-41241）〕。共変量として「民族」の評価を可能にするために、健康成人男性のフィネレノン 40mg 以下の投与量の試験結果が統合された。解析は、過去の解析で、フィネレノンの AUC 及び C_{max} の用量比例性が実証された後、用量標準化の曝露量に基づいて行われた（2.7.2.3.1.5）。単回投与（N_{total}＝476）の比較には、白人被験者（平均体重 80.5 kg）404 例、日本人 27 例、シンガポール在住の中国人 27 例、中国本土の中国人 18 例を含むアジア人被験者（平均体重 66.4 kg）72 例が含まれた。定常状態での曝露量は白人 51 例（平均体重 80.6kg）及びアジア人（平均体重 65.4kg、日本

人 27 例、中国人 18 例）を含む例数（N_{total}＝96）で比較した。投与間隔は 24 時間（1 日 1 回投与）又は 12 時間（1 日 2 回投与）のいずれかであった。

薬物動態

単回／初回投与の民族間の比較の結果を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6 第Ⅰ相試験の併合解析における血漿中フィネレノンの単回及び初回投与の薬物動態の民族間の比較（ANOVA、PKS、N_{total}＝476）

Parameter	Geo. CV(%)	Ratio	LS-means of ratio (%)	90% CI Lower (%)	90% CI Upper (%)
AUC/D	17.8	Asian / Caucasian	133.2	123.4	143.7
		Chinese / Caucasian	130.6	119.0	143.3
		Japanese / Caucasian	138.5	123.5	155.4
AUC_{norm}	17.9	Asian / Caucasian	109.8	101.5	118.8
		Chinese / Caucasian	108.2	98.3	119.2
		Japanese / Caucasian	113.0	100.3	127.2
C_{max}/D	23.4	Asian / Caucasian	127.3	118.3	137.0
		Chinese / Caucasian	117.5	107.4	128.6
		Japanese / Caucasian	149.3	133.7	166.8
$C_{max,norm}$	23.6	Asian / Caucasian	104.9	97.3	113.1
		Chinese / Caucasian	97.4	88.9	106.7
		Japanese / Caucasian	121.7	108.7	136.3

Source: 5.3.5.3.5 PH-41241/Table 14.4/4 ～7

AUC/D は、白人と比較してアジア人で 33.2%高く、中国人（＋30.6%）と日本人（＋38.5%）の間で一貫性があった。C_{max}/D への影響も類似していた（アジア人では＋27.3%）が、中国人（＋17.5%）と日本人（＋49.3%）の間で一貫性はなかった。体重の標準化により曝露量の差が減少し、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、白人に比べてアジア人でそれぞれ 9.8%と 4.9%高くなった。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の比の探索的 90%CI の下限は、1 に近づいたか、又は 1 を下回った。

定常状態の曝露量の比較では、白人と比較して、アジア人では $AUC_{\tau,md}$/D が 59.1%高く、$C_{max,md}$/D が 56.8%～77.1%高い。体重の標準化により、定常状態の $AUC_{\tau,md,norm}$ で 29.1%に、$C_{max,md,norm}$ で 33.5%～37.5%に減少した。定常状態の薬物動態パラメータ（アジア人/白人）の比のすべての探索的 90%CI は、1 を含まなかった。

単回投与後の曝露量の比較では、フィネレノン単回投与後の投与量で除した AUC 及び C_{max}（AUC/D 及び C_{max}/D）は、白人に比べてアジア人で約 30%高かった。この見かけの民族間の差は、曝露量を体重で標準化することにより大幅に小さくなり、約 5%～10%となった。このことから、アジア人でフィネレノンの曝露量が相対的に高かった原因は主に、アジア人の体重が低かったことにあることが示された。実際、母集団薬物動態解析の評価では、体重がフィネレノンの重要な共変量（C_{max} に影響する V_z/F）であることを示していた（2.7.2.3.3.2）。したがって、体重で補正されたフィネレノンの曝露量は、アジア人と白人の被験者間で類似性を示している。

定常状態における曝露量の民族間の差は、単回投与後の曝露量よりも顕著に認められ、体重で標準化した場合にも顕著に認められた（約 30%～40%）。ただし、この定常状態における所見

については、単回投与後のデータ数（N_{total}＝476）に比べて反復投与のデータ数（N_{total}＝96）が少ないことに起因する可能性を除外できない。

RAAS ホルモンの薬力学については、白人を対象とした試験 13785（2.7.2.2.1.3）及び日本人を対象とした試験 15171（2.7.2.2.2.4.1）において、フィネレノン（10mg 1 日 2 回、20mg 1 日 2 回、40mg1 日 1 回で 10 日間）投与後の RAAS ホルモンに明らかな用量依存的な影響は認められなかったものの上昇が認められ、フィネレノン 10mg 群（1 日 2 回）及び 20mg 群（1 日 2 回）の血漿レニン活性（図 2.7.2.2-3）、並びに 20mg 群（1 日 2 回）及び 40mg 群（1 日 1 回）の血清アルドステロン（図 2.7.2.2-5）に著しい上昇が認められた。血漿アンジオテンシンⅡに及ぼす影響は明確ではなかった。ホルモン濃度への影響は、試験で評価された民族集団とは無関係であった〔図 2.7.2.2-3～図 2.7.2.2-6〕。パラメータである血圧、心拍数、1 分間心拍数及び血漿電解質で、臨床的に意味のある変化はなかった。全体的な薬力学の影響は、被験者の民族性の影響を受けなかった。

定常状態におけるフィネレノンの曝露量については、より多くの患者集団を対象とした少数点採血及び母集団薬物動態解析を用いて収集した。後期第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析では、日本人（試験 16816）と白人（試験 16243）の間で曝露量に有意差は認められなかった〔解析 17024（2.7.2.2.5.4）〕。試験 16244 の母集団薬物動態解析では、韓国人が V/F に対する共変量として同定されたが、すべての共変量を考慮したミュレーションの結果、$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の推定値は一般的な生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれた〔解析 18523（2.7.2.2.5.6.1）〕。

結論

健康被験者において、アジア人集団と白人集団でフィネレノン曝露量にわずかな差がみられたが、この差は体重によって説明できるものと考えられる。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者において、民族に関連する影響は認められなかった。

2.7.2.3.4 外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

2.7.2.3.4.1 フィネレノンの吸収に関する薬物動態学的相互作用

食事の影響を含むフィネレノンの吸収特性については、2.7.1.1.6.2 及び 2.7.1.1.6.3 に詳細を示し、2.7.2.3.1.1 にて検討した。

絶食下でフィネレノン錠を投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、0.500～1.00 時間で最高血中濃度に達した。フィネレノンは事実上完全に消化管に吸収される〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕。フィネレノン錠投与後の用量比例性は 1.25～80mg の用量範囲でみられた〔試験 15481（2.7.1.2.5）、試験 16536（2.7.1.2.6）、試験 13784（2.7.1.2.1）、試験 15113（2.7.2.2.4.2）〕。

高脂肪・高カロリー食摂取により、錠剤 10mg〔試験 13784（2.7.1.2.1）〕及び 20mg〔試験 16536（2.7.1.2.6）〕として投与したフィネレノンの吸収速度は低下し、フィネレノンの AUC はそれぞれ 10%及び 21%増加した。フィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での投与時には、食事についての制限は設けなかった。

BCS の基準では、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性、すなわちクラス 2 の化合物である。

フィネレノンは塩基性の性質を持つため、酸性水溶液（57.83mg/mL、pH 1）に可溶である。フィネレノンの溶解性は pH の上昇に従って低下し、pH 6.8 では低溶解性を示し、溶解平衡での溶解度は 0.024mg/mL（37℃）である（2.7.1.1.6.1）。

フィネレノンの溶解性は pH に依存することから、胃内 pH を上昇させる 2 種類の薬剤、すなわち、プロトンポンプ・インヒビターであるオメプラゾール（40mg 1 日 1 回投与）又は酸中和薬である酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液（10mL）の併用投与による影響を検討することとした〔試験 14506（2.7.2.2.3.1.1.1）〕。

オメプラゾール 40mg1 日 1 回投与の 4 日間にわたる前治療及びフィネレノンとの併用投与はフィネレノンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.3-7）。酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液は、フィネレノンの AUC には影響を及ぼさなかったが、C_{max} を約 19%低下させ、t_{max} の遅延が伴った（フィネレノン単独投与：0.750 時間、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液併用投与時：：1.13 時間）。

胃内 pH の変化は、フィネレノンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。フィネレノンの C_{max} に対する酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液の軽微な影響は、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液による胃排出遅延作用に起因すると考えられた。

表 2.7.2.3-7 血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の比の点推定値（LSMean）並びに両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA）（PKS）：試験 14506

Ratio	N	Parameter	LS-mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Finerenone 10 mg plus omeprazole 40 mg / finerenone 10 mg alone	11	AUC	104.52	[92.60; 117.96]	[63.01; 173.37]
	11	C_{max}	98.81	[80.66; 121.04]	[42.28; 230.89]
Finerenone 10 mg plus Antacid 10 mL / finerenone 10 mg alone	10	AUC	102.20	[90.11; 115.91]	[61.61; 169.52]
	10	C_{max}	81.16	[65.71; 100.24]	[34.73; 189.65]

Source: 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/17, 14.4/18

結論

胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と共にフィネレノンを投与する場合に、特に予防措置は必要ないと考える。

2.7.2.3.4.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用

フィネレノンは CYP を介した酸化代謝によりほぼ完全に消失する。糸球体ろ過を介した未変化体の腎排泄量（$A_{E,ur}$＜1%）、及び未変化体の糞中排泄量（$A_{E,fec}$＜0.2%）はごくわずかであり、フィネレノンは主に代謝物として糞尿中に排泄される（表 2.7.2.3-1）。*In vitro* ではフィネレノンは P-gp 基質として分類されていたが、ヒトではほぼ完全に吸収され受動的に腎排泄されることから、排出に関わるトランスポーターである P-gp との関連性は *in vivo* では限定的であった（2.7.2.3.1.4）。

この項では、フィネレノンの薬物相互作用における役割（被相互作用薬又は相互作用薬）に応じて各項を構成した。フィネレノンが CYP の基質である特性を用いて、関連する酵素の阻害薬及び誘導薬の影響を *in vitro* 及び *in vivo*（臨床薬理学的試験及び母集団 PK 解析）、並びに *in silico*（PBPK モデリング）で検討した。一方、CYP の典型基質及びトランスポーターを用いた

in vitro 試験を実施し、予測アルゴリズムを用いてフィネレノンが影響を及ぼす可能性のある標的を同定した。その後、*in vivo* においてフィネレノンが影響を及ぼす可能性を否定できない標的に対する典型基質を用いて、臨床薬理学的試験を実施した。

したがって、本項では以下について示す。

- *In vitro* での相互作用試験（被相互作用薬と相互作用薬）（2.7.2.3.4.2.1）
- 健康被験者を対象とした第 I 相相互作用試験（被相互作用薬と相互作用薬）（2.7.2.3.4.2.2）。
- CYP3A4 阻害薬及び誘導薬がフィネレノンの曝露量及び安全性パラメータへ及ぼす影響を探索的に検討するための、患者を対象とした第Ⅱ相及びⅢ相試験データの解析
- *In vivo* データのない CYP3A4 阻害薬又は誘導薬に対してフィネレノンが及ぼす影響の PBPK モデルによる予測（2.7.2.3.4.2.3）。

2.7.2.3.4.2.1 *In vitro* における薬物動態学的相互作用データ

2.7.2.3.4.2.1.1 CYP 分子種の基質としてのフィネレノンの特性

[^{14}C]フィネレノンを 19 種類のヒト CYP 分子種の発現系とインキュベートし、フィネレノンを代謝する酵素を同定した。固有クリアランスの推定値に基づいて、CYP3A4 はフィネレノンに対する代謝活性が CYP1A1 の 9 倍及び CYP2C8 の 16 倍高いことが示された。特異的な阻害薬（CYP3A4 に対するエリスロマイシン及びベラパミル、並びに CYP2C8 に対するゲムフィブロジルグルクロニド）の存在下でヒト肝細胞を用いた試験の結果から、肝代謝の 80%～90%は CYP3A4 を介しており、残りは CYP2C8 を介して代謝されると推定された。フィネレノンのクリアランスに対する CYP1A1 の寄与は認められなかった。したがって、CYP3A4 及び CYP2C8 が、フィネレノンの代謝に関与する CYP 酵素として特定された（2.6.4.5.1.2）。

2.7.2.3.4.2.1.2 UGT 分子種基質としてのフィネレノンの特性

ヒトを含む様々な動物種の肝細胞を用いて検討した結果、フィネレノン又はその代謝物のグルクロン酸抱合体の生成は認められなかった。ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）はフィネレノンの代謝に関与しない（2.6.4.5.1.3）。

2.7.2.3.4.2.1.3 トランスポーターの基質としてのフィネレノンの特性

トランスフェクト細胞及びその対照細胞を用いた *in vitro* 試験によると、フィネレノンは排出トランスポーターである P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではなかった。しかしながら、*in vitro* では、高い膜透過性が認められており、フィネレノンが経口投与後にほぼ完全に吸収されたこと〔試験 14502（2.7.1.2.3 及び 2.7.2.2.1.4）〕から、*in vivo* においては、フィネレノンの吸収に及ぼす P-gp の影響は限定的と考えられる。

フィネレノンは、取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 又は有機カチオントランスポーター1（OCT1）の基質ではなかった（2.6.4.8.3）。

2.7.2.3.4.2.1.4 CYP 分子種に対するフィネレノン及びその代謝物の阻害作用又は誘導作用

In vitro で、フィネレノンは、CYP2C8（K_i＝1.9μM）及び CYP1A1（IC_{50}＝6.7μM）の競合阻害薬であり、CYP3A4 を可逆的（IC_{50}＝19/12μM）及び不可逆的（K_{inact}＝0.012min^{-1}、K_I＝10.3μM）に阻害した。ヒト血漿中の主代謝物は、CYP 分子種に対する意味のある阻害作用を示さなかった。フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したときの臨床的な定常状態での曝露量を考慮すると、FDA 及び EMA が推奨するモデルを用いて算出した AUC 比（AUCR）は、CYP3A4 では時間依存性阻害の basic model で 1.25 を上回り、CYP2C8 では静的薬物速度論モデルで 1.25 を下回った[15, 16]。このことから、フィネレノンは *in vivo* で CYP3A4 の阻害薬となる可能性があるが、CYP2C8 及びその他のすべての CYP 分子種の阻害薬にはならないことが示唆された。更に、フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したときの代謝物の臨床的な曝露量を考慮すると、FDA 及び EMA が推奨する算定法[15, 16]により、CYP 分子種に対してフィネレノンの代謝物が臨床的に意味のある阻害を引き起こすリスクはないことが示された。

Relative induction score（RIS）モデルにより、CYP3A4 誘導作用の程度を評価した結果、フィネレノン及び代謝物 M-2a は弱い～中程度、代謝物 M-1a は弱いと推定された（2.6.4.9）。

2.7.2.3.4.2.1.5 UGT 分子種に対するフィネレノン及びその代謝物の阻害作用又は誘導作用

フィネレノン、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a は、ヒト肝ミクロソームで検討した UGT 分子種 UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7 のグルクロン酸抱合活性に影響を及ぼさなかった（2.6.4.5.1.5 及び 2.6.4.8.6.4）。

2.7.2.3.4.2.1.6 トランスポーターに対するフィネレノン及びその代謝物の阻害作用

トランスポーターに対するフィネレノン及びその代謝物の影響を *in vitro* で検討するため、過剰発現細胞及びヒト肝細胞〔排出トランスポーターである P-gp、BCRP、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K〕並びにトランスフェクト細胞〔取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター1（OAT1）、有機アニオントランスポーター3（OAT3）、OCT1 及び有機カチオントランスポーター2（OCT2）〕を用い、特異的なプローブ基質を用いた（2.6.4.8.4 及び 2.6.4.8.5）。このような検討対象のパネルに対する *in vitro* での影響は、以下を除いて認められなかった。フィネレノンの P-gp 阻害作用（IC_{50}＝47μM）及び BCRP 阻害作用（IC_{50}＝17.4μM）が認められた。更に、M-1a 及び M-1b については、P-gp に対する弱い阻害作用が認められた（IC_{50}＞30μM）。また、フィネレノン、M-1a 及び M-1b の OATP1B1 阻害作用（IC_{50}はそれぞれ 3.8 及び 3.9μM）、並びに M-1a、M-1b 及び M-3a の OATP1B3 阻害作用（IC_{50}はそれぞれ 7.6、7.3 及び 3.4μM）が認められた。

以上の *in vitro* での試験成績を用いた予測法、及び臨床での相互作用試験成績に基づき臨床用量における相互作用の可能性を評価し以下に要約する。

P-gp については、その基質であるジゴキシンを用いた第 I 相試験から、意味のあるフィネレノンの影響はないことが示された（2.7.2.3.4.2.2.4）。

BCRP については、I_{gut}/IC_{50} 又は I_{gut}/K_i（I_{gut} は腸管内腔の最高薬物濃度の理論値）の算出値が 12.1 であり、現行の FDA 及び EMA ガイドライン[15, 16]によるカットオフ基準（I_{gut}/IC_{50} 又は I_{gut}/K_i≧10）をわずかに上回った。しかし、C_{max} に基づく算出値では、EMA ガイドライン[16]によるカットオフ基準（$C_{max,u}/K_i$＞0.02）を超えなかった。要約すると、これらの算出結果から、消

化管への BCRP 基質の排出をフィネレノンが阻害するリスクを排除できない。それぞれの算出法でフィネレノン 20mg の投与が CYP3A4 に及ぼす影響について算出すると、BCRP に対する算出値よりも明らかに高く、I_{gut}/K_i は 27.5 であった。関連する *in vivo* での薬物相互作用試験〔試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）、2.7.2.3.4.2.2.3〕の結果から、フィネレノン 20mg の投与はミダゾラム（約 50%が腸管壁で代謝される）の AUC に意味のある影響を及ぼさないことが示されたことから、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与後に BCRP 基質となる薬物との間に臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

OATP については、OATP1B1 に対するフィネレノンの阻害作用を検討すると、$I_{in,max,u}/IC_{50}$ 又は $I_{in,max,u}/K_i$（$I_{in,max,u}$ は肝臓入り口における最高血漿中非結合型濃度）の算出値が 0.091 であり、現行の FDA ガイドライン [15] によるカットオフ基準（$I_{in,max,u}/IC_{50} \geqq 0.1$）を下回ったが、EMA ガイドライン [16] によるカットオフ基準（$I_{in,max,u}/K_i \geqq 0.04$）をわずかに上回った。フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したときの M-1a、M-1b 及び M-2a の臨床曝露量を考慮すると、これらの代謝物が *in vivo* で OATP1B1 を阻害するリスクは低いことが示唆された。また、FDA 及び EMA ガイドライン [15, 16] で推奨される算出法による $C_{max,u}/IC_{50}$ 又は $C_{max,u}/K_i$ の値からも、M-1a、M-1b 及び M-2a が OATP1B3 に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすリスクは低いことが示された。M-3a が OATP1B3 を阻害するリスクについて、$C_{max,u}/K_i$ の算出値は 0.035 であり、EMA ガイドライン [16] によるカットオフ基準（$C_{max,u}/K_i \geqq 0.02$）をわずかに上回った。しかし、第 I 相試験〔試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）〕において、フィネレノン 20mg の投与は、CYP2C8 及び OATP の基質であるレパグリニド [6] に対して意味のある影響を及ぼさなかった。したがって、フィネレノンの投与後に OATP 基質との臨床的に意味のある薬物相互作用を生じるリスクは低いと考えられる。

以上の結論として、検討したトランスポーターの基質の薬物動態に対し、フィネレノン 20mg の投与が影響を及ぼす可能性は低い。

2.7.2.3.4.2.2 *In vivo* における薬物動態学的相互作用データ

本項では、臨床薬理学的試験及び患者を対象とした母集団 PK 解析に基づき、薬物相互作用における被相互作用薬としてのフィネレノンの *in vivo* のデータを示す。相互作用薬としてのフィネレノンを記述した *in vivo* のデータは、第 I 相試験の結果のみに基づいたものである。概して、検討した阻害薬及び基質は、*in vitro* で得られた根拠に基づき、影響を及ぼす可能性のあるものを選択した。また、ワルファリン（2.7.2.2.3.2.4）及びジゴキシン（2.7.2.2.3.2.5）を併用した二つの試験において、フィネレノン単独投与時及びワルファリン又はジゴキシンとの併用投与時のフィネレノンの薬物動態を評価し、薬物相互作用を示さないことを追加で確認した。

2.7.2.3.4.2.2.1 臨床薬理試験において CYP 阻害薬がフィネレノンに及ぼす影響

フィネレノンの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある併用薬を評価するために、*in vitro* でフィネレノンの代謝に関与する酵素 [3]、すなわち CYP3A4 及び CYP2C8 の阻害薬を用いて、*in vivo* で以下の薬物相互作用試験を行った。

- 試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）では、中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン錠 500mg 1 錠を 1 日 3 回 4 日間反復投与した後、その翌日（5 日目）にエリスロマイシン錠 500mg の単回投与と共に、フィネレノン錠 1.25mg を単回経口投与した。

- 試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）では、中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミル IR 錠 120mg を単回投与し、その後ベラパミル CR 錠 240mg 1 錠を 1 日 1 回 3 日間反復投与した。ベラパミル CR 錠の最終投与 6 時間後にフィネレノン錠 5mg を単回投与した。

- 試験 15112（2.7.2.2.3.1.2.3）では、強い CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジル錠 600mg 1 日 2 回 5 日間反復投与し、5 日目にフィネレノン錠 10mg を併用投与した。

フィネレノン（1.25mg）とエリスロマイシン（500mg 1 日 3 回）の併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} は増加し（それぞれ 248%及び 88.2%増加）、消失半減期は延長した（フィネレノン単独投与：1.6 時間、エリスロマイシンとの併用投与：2.5 時間）。フィネレノン並びにその代謝物である M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ並びにその幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.2.3-8 に示す。エリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンの単独投与に比べて、フィネレノンの代謝物である M-1、M-2、及び M-3 の生成が遅延し（C_{max} が 14%～73%低下、t_{max} が著しく遅延）、M-1 及び M-2 の消失も同様に遅延した（表 2.7.2.3-8 の $t_{1/2}$ を参照）。エリスロマイシン投与後にフィネレノン並びに M-1、M-2 及び M-3 の曝露量が変化したのは、エリスロマイシンの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられた。フィネレノンから M-1、M-2、M-3 への代謝経路は、CYP3A4 により触媒される。エリスロマイシンとの併用投与時に M-1 及び M-2 の AUC が増加したことは、エリスロマイシンがフィネレノンの代謝物の生成及び消失の両方へ影響を及ぼすことを反映しているが、この代謝経路の最終生成物である M-3 の AUC は顕著な減少を示した。

表 2.7.2.3-8 フィネレノン錠 1.25mg を単独投与したとき及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときのフィネレノン並びに M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）、並びにその幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS、N＝15）：試験 14504

Parameter	Unit	Finerenone tablet 1.25 mg A alone	Finerenone tablet 1.25 mg B + erythromycin 500 mg	LS-means and exploratory 90% CIs for ratio (B : A) (%)
Finerenone				
AUC	µg·h/L	17.8/30.0	62.0/34.5	348.20 [301.68; 401.90]
C_{max}	µg/L	9.30/29.8	17.4/30.6	188.24 [163.12; 217.23]
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250-2.50)	0.750 (0.250-1.50)	n.d.
$t_{1/2}$	h	1.57/27.4	2.49/18.0	n.d.
M-1				
AUC	µg·h/L	102/45.9	252/44.2	246.30 [218.82; 277.23]
C_{max}	µg/L	16.1/26.3	14.0/25.9	86.22 [82.51; 90.08]
t_{max}[a]	h	0.750 (0.50-4.00)	4.00 (1.00-8.00)	n.d.
$t_{1/2}$	h	4.42/35.2	7.97/38.8	n.d.
M-2				
AUC	µg·h/L	64.1//34.2	101/22.3	130.75 [116.03; 147.32]
C_{max}	µg/L	6.23/25.9	3.23/36.5	51.95 [46.53; 58.01]
t_{max}[a]	h	3.00 (0.75-8.00)	12.0 (12.0-36.0)	n.d.
$t_{1/2}$	h	5.13/29.4	9.25/25.5	n.d.
M-3				
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	23.8/27.1	4.38/141	18.07 [11.07; 29.49]
C_{max}	µg/L	2.40/33.9	0.687/22.5	27.28 [24.03; 30.97]
t_{max}[a]	h	4.00 (3.00-8.00)	15.0 (15.0-24.0)	n.d.
$t_{1/2}$	h	5.64/38.3	n.d.	n.d.

a: Median (range)

Source: PH-37055/Table 14.4/6 - 14.4/13, 5.3.5.3.4, PH-41449/Table 14.4/6, 14.4/8, Table 14.4/9, Table 14.4/11, Table 14.4/12, Table 14.4/14 - Table 14.4/16

次に、中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミル（240mg 1 日 1 回）がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、ベラパミルと併用投与したとき、フィネレノンの単独投与と比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 170%及び 122%増加した〔表 2.7.2.3-9 及び試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕。フィネレノンの代謝物である M-1、M-2 及び M-3 の濃度－時間曲線は、エリスロマイシンを併用した試験でみられた変化と同様のパターンを示した。

表 2.7.2.3-9 フィネレノン錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg と併用投与したときのフィネレノンの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）並びにその幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS、N＝13）：試験 16910

Parameter	Unit	Finerenone tablet 5 mg A alone	Finerenone tablet 5 mg B + verapamil 240 mg	LS-means and exploratory 90% CIs for ratio (B : A) (%)
Finerenone				
AUC	µg·h/L	88.9/30.4	240/21.1	270.34 [242.95; 300.82]
C_{max}	µg/L	36.9/32.4	82.0/18.1	222.28 [188.47; 262.16]
t_{max}[a]	h	1.00 (0.483-2.48)	0.733 (0.467-1.02)	n.d.
$t_{1/2}$	h	1.92/19.0	3.17/18.0	n.d.

a: Median (range)

Source: PH-38891/Table 14.4/6, Table 14.4/10, Table 14.4/18, Table 14.4/20

更に、強い CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジル（600mg 1 日 2 回）が、被相互作用薬としてのフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ゲムフィブロジルと併用投与したとき、フィネレノンの単独投与と比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 10%及び約 16%増加した。AUC の幾何平均値の比の 90%CI は、一般的な生物学的同等性の基準範囲である 80%～125%の範囲内であった。また、フィネレノンの代謝物の曝露量に明らかな影響は認められなかった。

ベラパミル及びエリスロマイシンはいずれも中程度の CYP3A4 阻害薬であり、CYP3A4 に及ぼす作用が定量的に異なる。AUC の幾何平均値の比（フィネレノン＋阻害薬／フィネレノン、表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9）及びこれらの阻害薬の *in vivo* での既知の阻害作用 [4] から、CYP3A4 を介したフィネレノンの代謝比率（f_m）は 0.87～0.89（87%～89%）と算出され、これは *in vitro* のデータのみに基づいた推定値と同様の値であった（2.7.2.3.4.2.1）。*In vivo* での影響が確認されているその他の CYP3A4 阻害薬と併用したときの f_m は、その阻害薬の影響を正確に予測できる。例えば、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル又はテラプレビルなどの強い CYP3A4 阻害薬では、フィネレノンの AUC の幾何平均値の比は 5 を超えると予測される（2.6.4.9）。ゲムフィブロジルと併用投与したときにフィネレノンの AUC が増加したことは、*in vitro* のデータ（2.7.2.3.4.2.1）で示唆されるように、フィネレノンの CYP2C8 を介した f_m が約 10%であることを裏付けるものである。

結論として、CYP 阻害における被相互作用薬としてのフィネレノンのプロファイルは予測可能であり、CYP3A4 阻害薬がフィネレノンに及ぼす影響はその阻害薬の強さに依存すること、また CYP2C8 阻害薬はフィネレノンに影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.3.4.2.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での母集団薬物動態解析において CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 誘導薬がフィネレノンに及ぼす影響

第Ⅲ相試験において CYP3A4 阻害薬を共変量として評価したが、有意な影響は認められなかった。

2.7.2.3.4.2.2.3 フィネレノンが CYP 分子種に及ぼす影響

In vitro の試験（2.7.2.3.4.2.1.4）では、（可逆的及び不可逆的な）阻害作用及び誘導作用の両方を介して、フィネレノンが CYP3A4 の活性に影響を及ぼす可能性が示唆された。この結果に基づき、定常状態におけるフィネレノンが CYP3A4 の典型基質であるミダゾラムへ及ぼす影響を調べる二つの試験を実施した。最初の試験（試験 13785）は探索的試験であり、次に行った第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で用いた用量とは関連のない用量（20mg 1 日 2 回）で検討した。一方、二つ目の試験（試験 15111）では、最高臨床用量（20mg 1 日 1 回）を用いて検討した。また、レパグリニドを CYP2C8 の典型基質とし、フィネレノンが CYP2C8 に影響を及ぼさないことを確認する試験を実施した。更に、フィネレノンがワルファリンに及ぼす影響を検討した。この試験の目的の一つはフィネレノンが *S*-ワルファリンを典型基質とする CYP2C9 に影響を及ぼさないことを示すことであったが、主要目的は治療域の狭い薬剤であるワルファリンの薬力学的効果を検討することであった（2.7.2.3.4.3.1）。

- 試験 13785（2.7.2.2.3.2.1）では、ミダゾラム錠 7.5mg を第－1 日目（フィネレノン投与開始前）、第 2 日目（2 回目のフィネレノン投与時）、及び第 10 日目（フィネレノンの最終投与時）に投与し、第 1 日目～第 10 日目にフィネレノン 20mg を 1 日 2 回（最終投与日のみ 1 回）投与した。

- 試験 15111（2.7.2.2.3.2.2）では、投与方法 A でミダゾラム錠 7.5mg を単独投与、投与方法 B でフィネレノン錠 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、反復投与 10 日目にミダゾラムを併用投与した。

- 試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）では、投与方法 A でレパグリニド錠 0.5mg を単独投与、投与方法 B でフィネレノン錠 20mg とレパグリニドを併用投与、投与方法 C でフィネレノン投与の 3 時間後にレパグリニドを投与した。なお、投与方法 C は、投与方法 B でフィネレノンのレパグリニドに対する影響がみられた場合に、薬物動態学的相互作用による影響を回避する方法として検討した。

- 試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）では、フィネレノン錠 20mg（投与方法 A）又はプラセボ（投与方法 B）を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、いずれの投与方法でも第 3 日にワルファリン錠 25mg を併用投与した。

ミダゾラムの薬物相互作用試験の結果を表 2.7.2.3-10 に示す。

表 2.7.2.3-10 フィネレノンとミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（LSMean）及び両側 90%CI（PKS）：試験 15111 及び試験 13785

	Finerenone 20 mg OD (Day 1 – 10)[a]		Finerenone 20 mg BID (Day 1 – 10, one dose on Day 10)[b]	
	Ratio (midazolam + finerenone / midazolam alone) LS-mean (90% CI) (PKS, N=30)		Ratio (midazolam + finerenone / midazolam alone) LS-mean (90% CI) (%) (PKS, N=8)	
	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}
Midazolam (Day 2 vs Day -1)	n.d.	n.d.	105.71 [91.80; 121.72]	122.43 [86.32 ; 173.63]
Midazolam (Day 10 vs Day -1[c])	110.56 [101.90;119.95]	109.21 [89.79;132.83]	120.62 [104.75;138.89]	93.29 [65.78 ; 132.31]

a: Study 15111 [PH-39782]
b: Study 13785 [PH-36896]
c: Day 10 vs Day 1 for study 15111

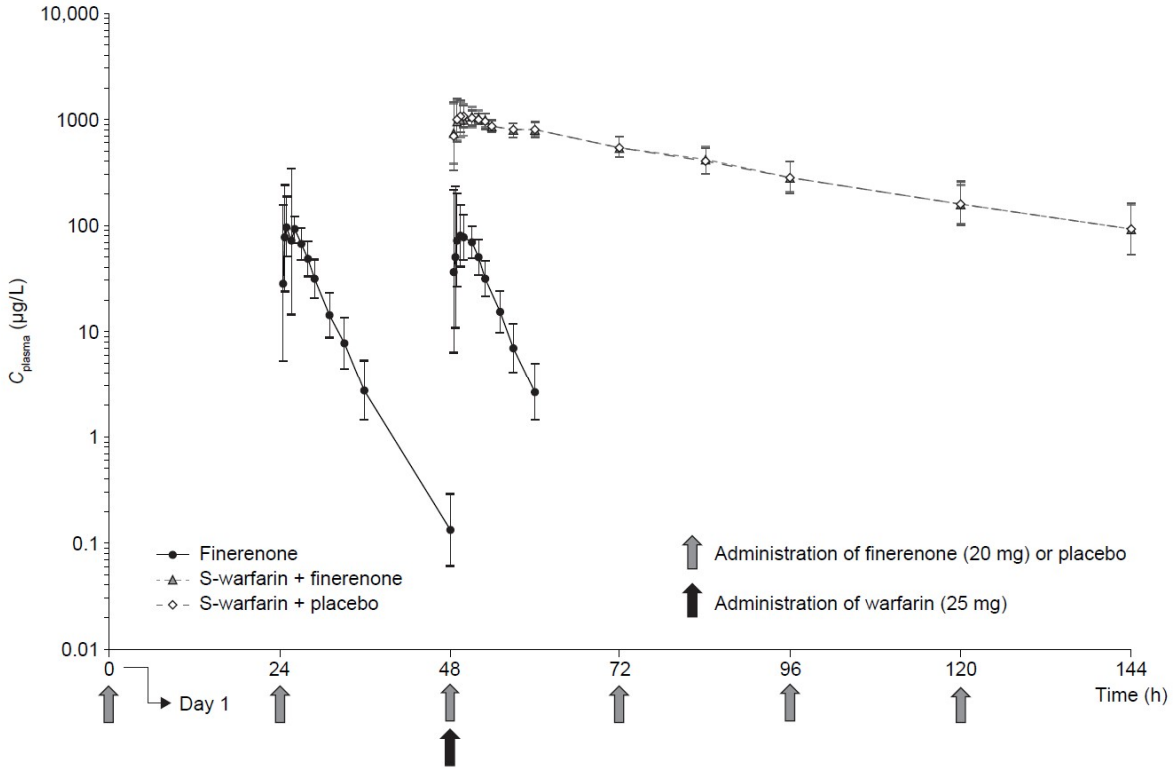
フィネレノンは、最高臨床用量（20mg 1 日 1 回）を投与した際の定常状態で、CYP3A4 に意味のある影響を及ぼさなかった。ミダゾラムの AUC(幾何平均値)は 11%増加し、AUC の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値の両側 90%CI は、生物学的同等性の判定基準である 80%～125%に含まれていた。これはフィネレノンの CYP3A4 に対する誘導作用及び阻害作用の総合的な結果であり、どちらのメカニズムも *in vitro* の結果から示唆されるものであった（2.7.2.3.4.2.1.4）。しかし、フィネレノン錠 20mg を 1 日 2 回投与した試験 13785（2.7.2.2.3.2.1）（投与方法 B)では、フィネレノンを投与した第 2 日目から第 10 日目に、ミダゾラムの曝露量が増加していることからも CYP3A4 に対する誘導が引き起こされる結果は得られなかった。更に、フィネレノンを 6 日間反復投与しても CYP2C9 の活性は誘導されなかったことは、CYP2C9 の典型基質である *S*-ワルファリンの曝露量及び $t_{1/2}$ に変化がみられなかったことから結論づけられた〔試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）〕。フィネレノンは CYP3A4 に対する誘導作用はなく、臨床的に意味のある阻害作用もないことが示された。

In vitro のデータでは、フィネレノンの CYP2C8 に対する可逆的な阻害作用が示されたが、20mg の用量では *in vivo* での関連性はないと予測されていた。健康被験者を対象として CYP2C8 の典型基質であるレパグリニドをフィネレノン錠 20mg と併用投与したとき（投与方法 B）、レパグリニドの AUC の幾何平均値の比（レパグリニド＋フィネレノン／レパグリニド）の点推定値及び両側 90%CI は 111.59%及び 105.92%～117.57%であった。フィネレノンと併用投与したとき、レパグリニドの C_{max} に変化は認められなかった〔試験 16541（2.7.2.2.3.2.3）〕。

フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与がワルファリンに及ぼす影響を検討した薬物相互作用試験の主要目的は、ワルファリンの薬力学への影響を評価することであった（2.7.2.3.4.3.1）。また、ワルファリンの薬物動態も評価し、*S*-ワルファリンが CYP2C9 の典型基質であることにも注目した。ワルファリンの単独投与又はフィネレノンとの併用投与後の *S*-ワルファリンの曝露量が同等であったことから〔試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）〕、フィネレノンは想定したとおり *in vivo* で CYP2C9 に影響を及ぼさないことが示された。

ワルファリンとの併用により、定常状態におけるフィネレノンの薬物動態は変化せず、ワルファリンの影響を受けなかった。

図 2.7.2.3-5 フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回 6 日間反復投与の第 2 日目（単独投与）及び第 3 日目（ワルファリン併用投与）のフィネレノンの濃度推移、並びにフィネレノン錠 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回 6 日間反復投与と第 3 日目にワルファリン錠 25mg を併用単回投与したときの *S*-ワルファリンの濃度推移（片対数目盛り）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N＝24）：試験 14503



Source: 17)

結論として、フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与は、*in vivo* で CYP3A4 又は CYP2C8 に意味のある影響を及ぼさなかった。更に、フィネレノンは *in vivo* で CYP2C9 にも影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.4.2.2.4 フィネレノンがトランスポーターに及ぼす影響

フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与がジゴキシン錠（0.375mg）に及ぼす影響を、ジゴキシンの投与 2 週間後に両剤が共に定常状態に達した状態で検討した〔試験 14505（2.7.2.2.3.2.5）〕。基質としてジゴキシンを選択した理由は、治療域の狭い薬剤であること、及びトランスポーターである P-gp の基質であることであった。後者は、*in vitro* のデータからフィネレノンが P-gp の阻害薬である可能性が示唆されていたために注目した（2.7.2.3.4.2.1.6）。ジゴキシン単独投与時、及びフィネレノンとの併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値及びその両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の基準範囲を満たしており、フィネレノンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.2.3-11）。

表 2.7.2.3-11 ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} の幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値（LSMean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）：試験 14505

Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-Mean of ratio (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
$AUC_{\tau,md}$	24	12.99	101.72	[95.40; 108.46]	[69.05; 149.84]
C_{trough} (Day 8)	24	13.05	101.87	[95.52; 108.65]	[69.05; 150.29]
C_{trough} (Day 9)	24	19.15	110.10	[100.21; 120.96]	[62.38; 194.31]
C_{trough} (Day 10)	24	17.72	96.70	[88.63; 105.50]	[57.13; 163.66]

Source: PH-39189/Table 14.4/14～14.4/17

ジゴキシン投与前後に評価したフィネレノンの薬物動態に変化は認められず、フィネレノンはジゴキシンの影響を受けなかった。

結論として、ジゴキシンは P-gp の基質であるが、フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回反復投与は、*in vivo* では P-gp に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.4.2.3 PBPK モデルに基づく薬物相互作用データ

臨床データに基づく CYP3A4 を介した薬物相互作用の評価を補完するために、フィネレノンの PBPK モデルを構築し、適用した〔解析 20923（2.7.2.2.5.7.2）〕。この PBPK モデルは、薬物相互作用試験における CYP3A4 への影響を初めて検証したものであり、臨床試験と同じ用法及び用量のフィネレノンを用いた場合の薬物相互作用の検討に特化した試験について以下のように予測及び比較した。

- エリスロマイシン（500mg を 1 日 3 回投与）との併用投与では、シミュレーションで予測した AUC の増加（246%増加）は観測した AUC の増加（248%増加）と同程度であり、予測した C_{max} の上昇（100%上昇）は観測した C_{max} の上昇（88%上昇）と同程度であった〔試験 14504（2.7.2.2.3.1.2.1）〕。

- ベラパミル（240mg を 1 日 1 回投与）との併用投与では、シミュレーションで予測した AUC の増加（191%増加）は、観測した AUC の増加（170%増加）と同程度であり、予測した C_{max} の上昇（86%上昇）は、観測した C_{max} の上昇（122%上昇）と同等であった〔試験 16910（2.7.2.2.3.1.2.2）〕。

良好な予測性能に基づき、フィネレノンとは独立して構築及び検証された様々な他の CYP3A4 阻害薬の PBPK モデルと、フィネレノンの PBPK モデルを組み合わせて適用し、薬物相互作用の程度を予測した。

- 強い競合阻害薬であるイトラコナゾール（200mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC の 531%増加させ、C_{max} を 137%上昇させると予測された。

- 強い不可逆的阻害薬であるクラリスロマイシン（500mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC を 428%増加させ、C_{max} を 125%上昇させると予測された。

- 弱い競合阻害薬であるフルボキサミン（100mg を 1 日 2 回投与）は、フィネレノンの AUC を 57%増加させ、C_{max} を 38%上昇させると予測された。

- 中程度の誘導薬であるエファビレンツ（600mg を 1 日 1 回投与）は、フィネレノンの AUC を 81%減少させ、C_{max} を 68%低下させると予測された。更に、エファビレンツ 400mg の 1 日 1 回投与は、フィネレノンの AUC を 80%減少させ、C_{max} を 66%低下させると予測され、エファビレンツ 400mg の単回投与は、フィネレノンの AUC を 42%減少させ、C_{max} を 31%低下させると予測された。

- 強い誘導薬であるリファンピシン（600mg を 1 日 1 回投与）は、フィネレノンの AUC を 93%減少させ、C_{max} を 86%低下させると予測された。

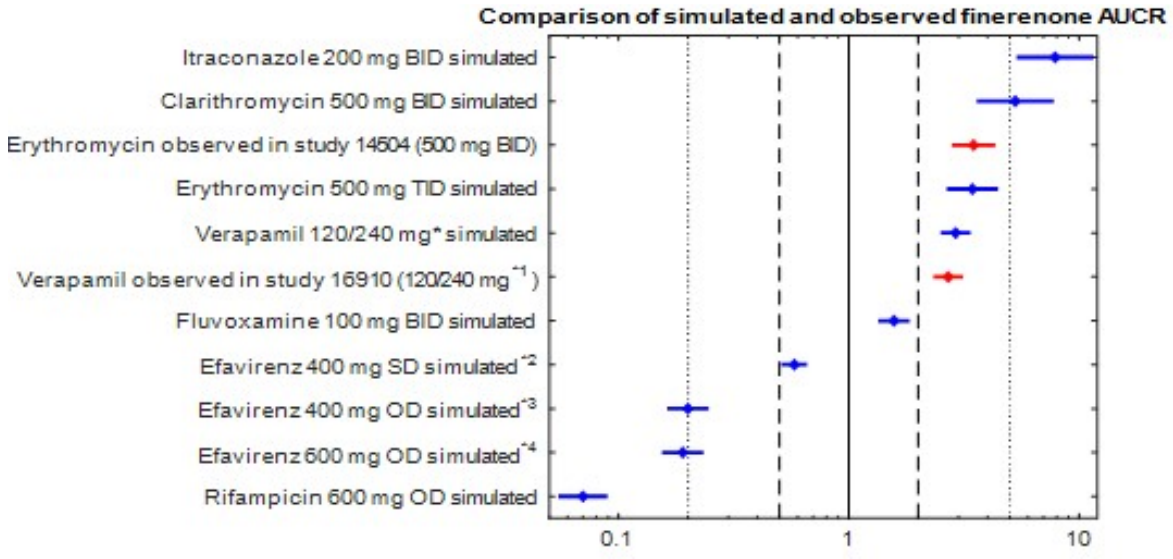
PBPK モデルによる詳細な予測について、図 2.7.2.3-6 に示す。

以上の相互作用薬について予測されたフィネレノンとの相互作用の強さは、ミダゾラム又は alfentanil のような相互作用を受けやすいフィネレノン以外の CYP3A4 基質と、これらの相互作用薬との相互作用に関する公表データとよく一致した〔解析 20923（2.7.2.2.5.7.2）〕。

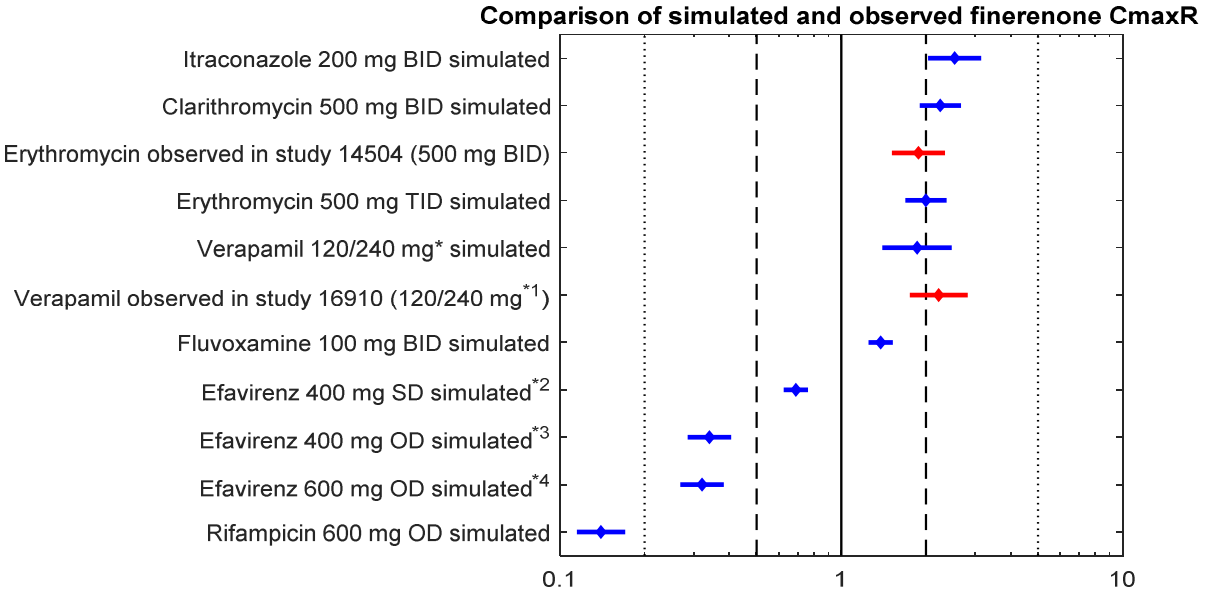
第 I 相試験で検討していない相互作用薬についてモデルに外挿して得た結果は、相互作用の検討に特化した臨床試験データの代わりとみなし、CYP3A4 に関連する薬物相互作用における被相互作用薬としてフィネレノンの薬物動態を定量的に評価できる可能性がある。

図 2.7.2.3-6　フィネレノンの AUCR 及び $C_{max}R$（フィネレノン＋相互作用薬／フィネレノン）のシミレーションでの予測値（青色）と観測値（赤色）の比較（幾何平均値／幾何 SD、AUCR の降順）

a.　AUCR



b.　$C_{max}R$



*1: Verapamil dosing was 120 mg on Day 1 followed by 240 mg on Day 2, 3 and 4
*2: Efavirenz 400 mg single dose
*3: Frequently used dosing
*4: Maximum permissible dose leading to maximum effect
Solid line represents a ratio of one, dashed lines represent 2 fold, dotted lines 5-fold decrease/increase.
Source: 5.3.3.5.8 PH-41349/Figure 6-1

2.7.2.3.4.3　薬力学的相互作用

フィネレノンの薬力学に及ぼす外因性要因の影響については臨床薬物相互作用試験で評価したが、このような試験はフィネレノンの吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性のある併用薬の影響を主に検討するために実施した。フィネレノンの薬物動態が併用薬による影響を受けた試験では、薬力学パラメータである心拍数及び血圧が、RAAS 及び血清電解質のパラメータと同様に評価されたが、臨床的に意味のある変化を示唆するものはなかった。また、ワルファリンとの併用投与では、フィネレノンの薬力学パラメータに対する影響は認められなかった。

2.7.2.3.4.3.1　ワルファリンとの薬物相互作用

フィネレノン錠 20mg の 1 日 1 回 6 日間反復投与が治療域の狭い抗凝固薬であるワルファリンの薬力学パラメータに及ぼす影響を、血液凝固パラメータである PT、血液凝固第Ⅶ因子、第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の薬力学変数である AUC(0-96h)を用いて比較検討した。

ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ比の ANCOVA モデルによる評価では、これらの血液凝血パラメータに基づき同等性が示された〔試験 14503（2.7.2.2.3.2.4）、表 2.7.2.2-51〕。血液凝固第Ⅶ因子では、外れ値（188%）の影響により同等性の基準範囲の上限をわずかに上回った。しかし、PT、血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子では同等性の基準を満たしていることから、フィネレノンの併用投与はワルファリンの薬力学に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論した。この結論は、ワルファリンの薬物動態に変化が認められなかったことと一致していた（2.7.2.3.4.2.2.3）。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

参考文献一覧

1) Snelder N et al., Clin Pharmacokinet 2020:59:359-370

2) Lalande L et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:521-522

3) FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers 2020 [updated 2020 Mar 10]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (Accessed 2020 Sep 30)

4) Loue C et al., AAPS J 2014:16:1309-1320

5) Ohno Y et al., Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696

6) Kajosaari LI et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256

7) EMA, EMA/CHMP/EWP/225/02, 2004

8) FDA, FDA-2010-D-0133, 2010

9) EMA, EMA/CHMP/83874/2014, 2015

10) Darpo B, Br J Pharmacol 2010:159:49-57

11) Summary of Product Characteristics of Moxifloxacin (最新版)

12) Bakris GL et al., JAMA 2015:314:884-894

13) Shi S et al., Curr Drug Metab 2011:12:601-610

14) Verbeeck RK, Eur J Clin Pharmacol 2008:64:1147-1161

15) FDA, FDA-2017-D-5961, 2020

16) EMA, EMA/CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr.2, 2012

17) Heinig R et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2020:45:433-444