2.7.6 個々の試験のまとめの目次

	項題名
2.7.6.1	【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験16535（報告書番号PH-38789）
2.7.6.2	【国外試験】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（報告書番号PH-36582）
2.7.6.3	【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験15526（報告書番号PH-36700）
2.7.6.4	【国外試験】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（報告書番号PH-37548）
2.7.6.5	【国外試験】健康被験者を対象とした用量比例性試験：試験15481（報告書番号PH-37391）
2.7.6.6	【国外試験】健康被験者を対象とした用量比例性及び食事の影響試験：試験16536（報告書番号PH-39623）
2.7.6.7	【国外試験】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（報告書番号PH-36501）
2.7.6.8	【国外試験】健康被験者を対象とした反復投与、用量漸増試験：試験13785（報告書番号PH-36896）
2.7.6.9	【国外試験】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（報告書番号A62502）
2.7.6.10	【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験：試験15171（報告書番号PH-36979）
2.7.6.11	【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験：試験16537（報告書番号PH-40466）
2.7.6.12	【国外試験】腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験14509（報告書番号PH-36810）
2.7.6.13	【国外試験】健康被験者を対象とした薬物動態試験：試験14508（報告書番号PH-36801）
2.7.6.14	【国外試験】肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験14510（報告書番号PH-38432）
2.7.6.15	【国外試験】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（報告書番号PH-36593）
2.7.6.16	【国外試験】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（報告書番号PH-37055）
2.7.6.17	【国外試験】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（報告書番号PH-38625）
2.7.6.18	【国外試験】健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験：試験14503（報告書番号PH-38718）
2.7.6.19	【国外試験】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（報告書番号PH-38930）
2.7.6.20	【国外試験】健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験：試験14505（報告書番号PH-39189）

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

	項題名
2.7.6.21	【国外試験】健康被験者を対象としたベラパミル（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験16910（報告書番号PH-38891）
2.7.6.22	【国外試験】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（報告書番号PH-39782）
2.7.6.23	【国外試験】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（報告書番号PH-36781）
2.7.6.24	【国外試験】健康被験者を対象としたQT/QTc 評価試験：試験15113（報告書番号PH-38555）
2.7.6.25	【国内試験】糖尿病性腎症患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験16816（報告書番号PH-38022）
2.7.6.25.a	付録
2.7.6.26	【国内試験】2 型糖尿病又は慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験16815（報告書番号PH-37594）
2.7.6.26.a	付録
2.7.6.27	【国外試験】慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験14563（報告書番号A52945）
2.6.7.27.a	付録
2.7.6.28	【国外試験】糖尿病性腎症患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験16243（報告書番号PH-37857）
2.7.6.28.a	付録
2.7.6.29	【国外試験】2 型糖尿病又は中等度慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験14564（報告書番号PH-38020）
2.7.6.29.a	付録
2.7.6.30	【国際共同試験】糖尿病性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験16244 （報告書番号PH-39746）
2.7.6.30.a	付録
2.7.6.31	【国内試験】日本人健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験21325（報告書番号PH-41610）
2.7.6.32	【国際共同試験】糖尿病性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験17530 （報告書番号PH-39747）
2.7.6.32.a	付録

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験16535（報告書番号 PH-38789）

参照項目：5.3.1.1.1 PH-38789

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノン注射剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する群間比較、用量漸増試験（パート1）、並びにフィネレノン錠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と比較して評価する無作為化、非盲検、非対照、2群2期クロスオーバー試験（パート2）

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年7月9日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年10月8日

開発のフェーズ：第I相

目的：

主要目的

パート1：フィネレノン注射剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、パート2での静脈内投与の用量を選択する。

パート2：フィネレノン錠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と比較して評価し、薬物動態を検討する。

副次目的

パート2：安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とし、パート1とパート2からなる。

パート1（用量漸増投与による薬物動態、安全性及び忍容性の検討）

単施設、非盲検、非対照、群間比較、用量漸増デザインで実施した。被験者は、前夜から10時間以上の絶食後、翌朝にフィネレノン注射剤を単回静脈内投与した（注入時間：1時間）。絶食は投与開始後も4時間継続した。注射剤3用量（0.25、0.5及び1mg）を段階的に投与し、各用量で薬物動態、安全性及び忍容性を評価したうえで、次の用量へ移行した。また、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（絶対的バイオアベイラビリティの検討）

無作為化、非盲検、非対照、2群2期クロスオーバーデザインで実施した。被験者を、以下に示す経口投与（投与方法A）及び静脈内投与（投与方法B）からなる2とおりの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。

被験者は前夜から10時間以上の絶食後、翌朝に即放（IR）錠を単回経口投与又は注射剤を単回静脈内投与（注入時間：1時間）した。絶食は投与後又は投与開始後も4時間継続した。2回の治験薬投与の間に1週間以上休薬期間を設けた。

- 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を絶食下で単回静脈内投与（注入時間：1時間）

パート1及び2共に、被験者は治験薬投与の前日に入院し、治験薬投与日（パート2では最終投与）から3日後に退院した。フォローアップ検査は治験薬最終投与から約2週間以内に実施した。

試験スケジュールは、PH-38789/Table 7-5、7-6及び7-7を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物 BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）の定量方法は、PH-38789/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬 1：

フィネレノン注射剤：フィネレノン 0.005%溶液

用法・用量

パート 1：フィネレノン注射剤 0.25mg（5mL）、0.5mg（10mL）及び 1mg（20mL）を単回静脈内投与（注入時間：1 時間）

パート 2：フィネレノン注射剤 1mg（20mL）を単回静脈内投与（注入時間：1 時間）

投与期間

単回投与

被験薬 2：

フィネレノン錠：IR 錠 5mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 5mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～46 歳で体格指数が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38789/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC/D、C_{max}/D（フィネレノン及び代謝物）

追加パラメータ：

パート 1（静脈内投与）

AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$（フィネレノン及び代謝物）

MRT_{iv}、V_z、V_{ss}、CL（フィネレノンのみ）

パート 2（経口投与）

AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R（フィネレノン及び代謝物）

V_z/F、CL/F（フィネレノンのみ）

パート 2（静脈内投与）

AUC、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、CL_R（フィネレノン及び代謝物）

MRT_{iv}、V_z、V_{ss}、CL（フィネレノンのみ）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

パート 1：合計 12 例（各用量群 4 例、3 群）

パート 2：合計 16 例（各投与順序 8 例、2 投与順序）。脱落例があった場合、補充により最低 12 例確保。

設定根拠

パート1：探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。
パート2：過去の試験における AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（IR 錠 5mg／注射剤 1mg）の両側95%信頼区間（CI）に基づき、目標被験者数 16 例とし、脱落例があった場合は補充して 12 例を確保することで、フィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを十分な精度で推定できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：

パート1：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

パート2：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、両投与方法における妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

パート1でのフィネレノン注射剤及び代謝物の血漿中濃度の用量比例性は、AUC/D、C_{max}/D、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用いて投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に、薬物動態パラメータの用量間の比の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕とその両側 90%CI を算出した。

パート2でのフィネレノン IR 錠の絶対的バイオアベイラビリティは、AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする ANOVA により解析した。更に、AUC/D 及び C_{max}/D について、幾何平均値の比（IR 錠 5mg／注射剤 1mg）の点推定値とその両側 90%及び 95%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、投与日（パート1）から最終投与（パート2）3日後までに発現又は悪化したすべて事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

パート 1 では、12 例を組入れ（各用量群 4 例）、全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した(PH-38789/Table 14.1/7～14.1/10)。

パート 2 では、16 例を投与方法 A 及び B（2 期）の 2 投与順序のいずれかに無作為に割付けた。全例が治験薬の投与を受け、15 例が試験を完了した。1 例が、第 1 期の投与を終了した段階でジヒドロコデインを摂取したため不適格となり、第 2 期の投与から除外した（PH-38789/Table 14.1/19～14.1/24）。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

パート 1 では、治験薬の投与を受けた 12 例を SAF 及び PKS とした（PH-38789/Table 14.1/2）。

パート 2 では、治験薬の投与を 1 回以上受けた 16 例を SAF とし、第 1 期投与後に除外された 1 例を除いた 15 例を PKS とした（PH-38789/Section 16.2.3）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性

パート 1 及びパート 2 の被験者の人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示す。パート 2 における PKS の人口統計学的特性は PH-38789/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性：パート 1（SAF、PKS）

			Finerenone 0.25 mg iv N=4	Finerenone 0.5 mg iv N=4	Finerenone 1 mg iv N=4	Total N=12
Age (years)		Arithmetic mean	33.5	34.3	32.3	33.3
		Range	21 - 46	21 - 46	26 - 46	21 - 46
Race	White	n	4	4	4	12
Sex	Male	n	4	4	4	12
Weight (kg)		Arithmetic mean	76.7	83.7	79.2	79.8
		SD	7.67	10.4	5.82	7.99
Height (cm)		Arithmetic mean	181	182	184	182
		SD	6.56	6.02	4.03	5.35
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	23.7	25.1	23.3	24.0
		Range	20.9 - 28.5	23.5 - 27.2	21.8 - 26.2	20.9 - 28.5

Source: PH-38789/Table 14.1/12

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性：パート 2（SAF）

			Finerenone 1 mg iv - 5 mg tab N=8	Finerenone 5 mg tab - 1 mg iv N=8	Total N=16
Age (years)		Arithmetic mean	35.0	32.5	33.8
		Range	23 - 44	22 - 42	22 - 44
Race	White	n	8	8	16
Sex	Male	n	8	8	16
Weight (kg)		Arithmetic mean	81.2	79.8	80.5
		SD	9.08	15.3	12.2
Height (cm)		Arithmetic mean	182	180	181
		SD	5.95	8.26	7.05
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.6	24.7	24.6
		Range	21.0 - 28.9	18.1 - 29.0	18.1 - 29.0

Source: PH-38789/Table 14.1/27

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

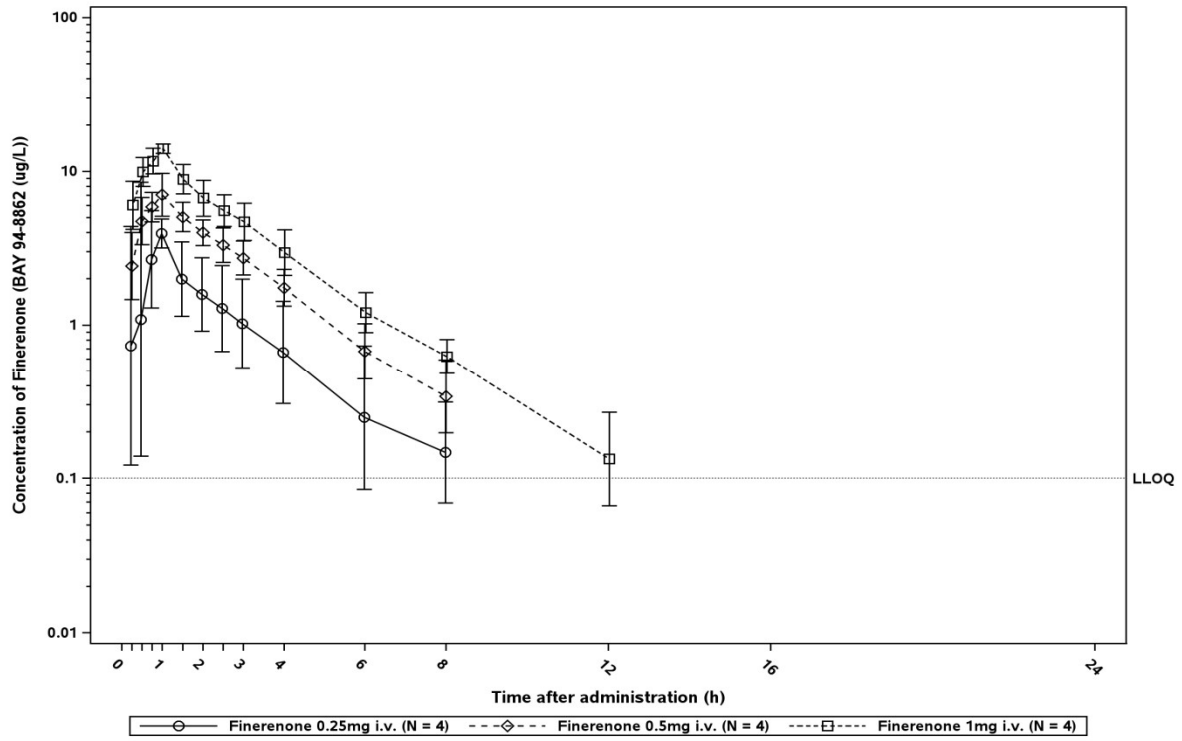
2.7.6.1.2.2.1 パート 1（静脈内投与）

2.7.6.1.2.2.1.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 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。C_{max}（幾何平均値）は投与量の増加に伴って上昇し、フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg の単回静脈内投与でそれぞれ 3.95、7.05 及び 14.2μg/L であった。AUC（幾何平均値）も投与量の増加に伴って増加し、フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg でそれぞれ 7.95、19.3 及び 35.4μg·h/L であった。血漿中濃度は最大濃度に到達した後、全用量で単相性の消失を示し、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 1.63～1.96 時間であった。

ANOVA の結果から、フィネレノン注射剤の AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された（2.7.6.1.2.2.1.3）。CL（幾何平均値：26.0～31.4L/h）、V_{SS}（幾何平均値：60.9～66.9L）及び V_Z（幾何平均値：71.0～80.0L）は全用量で同程度であった。



BAY 94-8862: Finerenone, LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1 µg/L

Source: PH-38789/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-1 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濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（パート 1、PKS）

表 2.7.6.1-3 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）

Parameter	Unit	Finerenone 0.25 mg iv N=4	Finerenone 0.5 mg iv N=4	Finerenone 1.0 mg iv 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)
MRT_{IV}	h	2.13/15.2 (1.72-2.42)	2.35/14.9 (1.97-2.70)	2.23/15.7 (1.85-2.56)
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

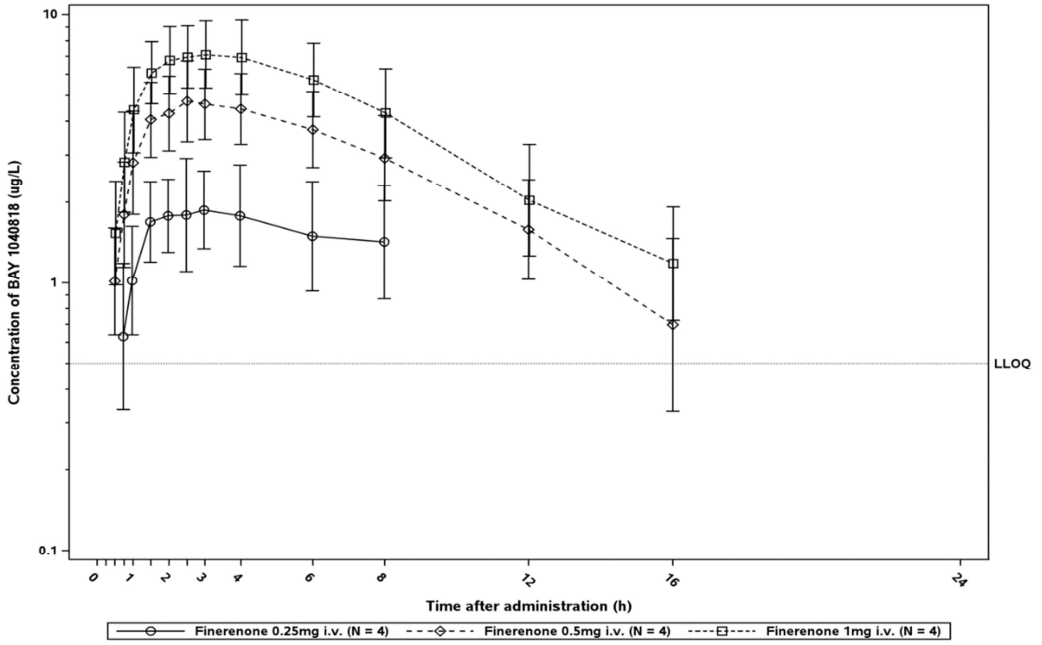
2.7.6.1.2.2.1.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-3 及び図 2.7.6.1-4 に示す。また、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-4、表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

M-1 の AUC（幾何平均値）は投与量の増加に伴って増加し、フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg の単回静脈内投与でそれぞれ 23.7、48.4 及び 71.6μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）も投与量の増加に伴って上昇し、それぞれ 1.98、4.82 及び 7.25μg/L であった。ANOVA の結果から、M-1 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（2.7.6.1.2.2.1.3）。t_{max}（中央値）は 2.50～3.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値：4.64～6.26 時間）は全用量で同程度であった。

M-2 の AUC（幾何平均値）は投与量の増加に伴って増加し、フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg の単回静脈内投与でそれぞれ 13.8、25.3 及び 58.6μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）も投与量の増加に伴って上昇し、それぞれ 0.956、1.58 及び 3.74μg/L であった。ANOVA の結果から、M-2 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（2.7.6.1.2.2.1.3）。t_{max}（中央値）は 5.00～6.00 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値：7.36～7.90 時間）は全用量で同程度であった。

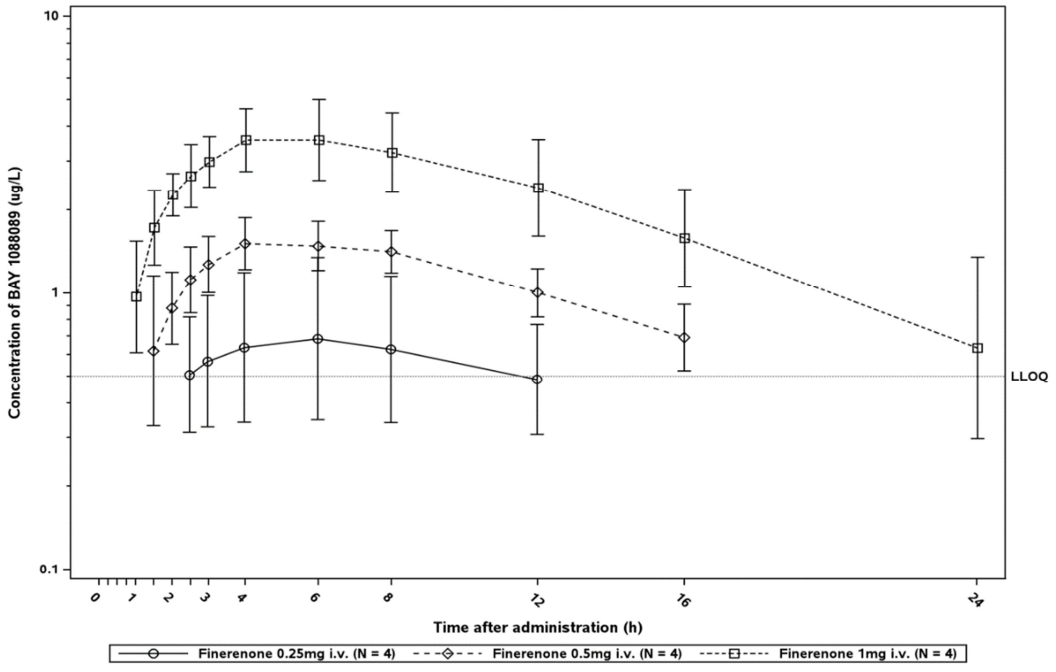
血漿中 M-3 濃度は 0.25mg の静脈内投与では検出されず、0.5mg では限られた時点でのみ検出された。M-3 の AUC（幾何平均値）は、フィネレノン注射剤 0.5 及び 1mg の単回静脈内投与でそれぞれ 25.5（N＝1）及び 20.6μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 0.669 及び 0.983μg/L であった。t_{max}（中央値）は 6.00 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 0.5 及び 1mg 投与後でそれぞれ 19.7（N＝1）及び 12.2 時間であった。



BAY 1040818: M-1, LLOQ = 0.5 µg/L

Source: PH-38789/Figure 14.4/2

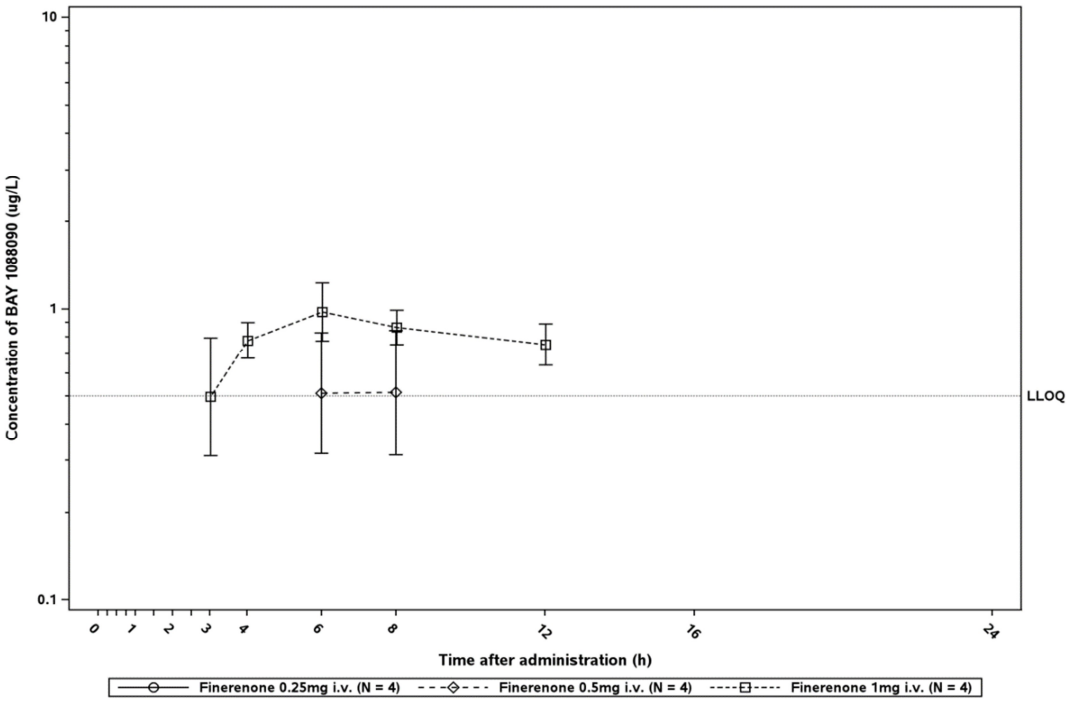
図 2.7.6.1-2 フィネレノン注射剤 0.25、0.5 及び 1mg を単回静脈内投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（パート 1、PKS）



BAY 1088089: M-2, LLOQ = 0.5 µg/L

Source: PH-38789/Figure 14.4/3

図 2.7.6.1-3 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 M-2 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（パート 1、PKS）



BAY 1088090: M-3, LLOQ = 0.5 µg/L
Source: PH-38789/Figure 14.4/4

図 2.7.6.1-4 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 M-3 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（パート 1、PKS）

表 2.7.6.1-4 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 M-1 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）

Parameter	Unit	Finerenone 0.25 mg iv N=4		Finerenone 0.5 mg iv N=4		Finerenone 1.0 mg iv N=4	
AUC	µg·h/L	23.7/28.9	(15.7-28.5)	48.4/37.5	(33.4-70.7)	71.6/39.7	(44.3-111)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	13.9/67.2	(6.28-24.1)	42.7/41.4	(29.0-66.0)	66.2/41.1	(40.5-104)
AUC/D	h/L·10^{-3}	95.2/28.9	(62.9-114)	97.1/37.5	(67.1-142)	71.9/39.7	(44.5-111)
AUC_{norm}	kg·h/L	7.27/29.9	(4.72-8.76)	8.08/28.5	(6.25-10.5)	5.68/35.8	(3.53-8.08)
C_{max}	µg/L	1.98/37.8	(1.15-2.49)	4.82/34.1	(3.06-6.19)	7.25/29.2	(4.97-9.87)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	7.96/37.8	(4.62-9.98)	9.69/34.1	(6.14-12.4)	7.28/29.2	(5.00-9.92)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.608/41.0	(0.347-0.839)	0.806/25.2	(0.590-1.06)	0.576/26.3	(0.396-0.721)
t_{max}[a]	h	3.00	(2.50-4.00)	2.50	(2.00-3.00)	3.00	(2.00-4.00)
$t_{1/2}$	h	6.26/45.0	(3.73-9.33)	4.64/17.0	(3.80-5.72)	4.92/25.4	(3.99-6.64)

a: median (range)
Source: PH-38789/Table 14.4/14

表 2.7.6.1-5 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 M-2 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）

Parameter	Unit	N	Finerenone 0.25 mg iv	N	Finerenone 0.5 mg iv	N	Finerenone 1.0 mg iv
AUC	µg·h/L	1	13.8/n.a. (13.8-13.8)	4	25.3/26.7 (21.6-37.4)	4	58.6/38.5 (37.6-91.5)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	3	8.85/24.0 (7.52-11.6)	4	17.1/18.9 (13.7-21.6)	4	47.5/44.9 (26.0-69.9)
AUC/D	h/L·10^{-3}	1	53.4/n.a. (53.4-53.4)	4	48.8/26.7 (41.6-72.0)	4	56.5/38.5 (36.3-88.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	1	3.69/n.a. (3.69-3.69)	4	4.06/16.2 (3.58-5.11)	4	4.47/30.7 (3.15-6.41)
C_{max}	µg/L	3	0.956/10.1 (0.884-1.07)	4	1.58/22.3 (1.17-1.88)	4	3.74/29.2 (2.45-4.54)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	3	3.69/10.1 (3.41-4.14)	4	3.04/22.3 (2.25-3.62)	4	3.61/29.2 (2.36-4.38)
$C_{max,norm}$	kg/L	3	0.284/12.7 (0.246-0.312)	4	0.253/13.0 (0.216-0.297)	4	0.285/22.3 (0.205-0.324)
t_{max}[a]	h	3	6.00 (6.00-6.05)	4	5.00 (4.00-8.00)	4	5.00 (4.00-6.00)
$t_{1/2}$	h	1	7.46/n.a. (7.46-7.46)	4	7.90/24.0 (6.22-10.5)	4	7.36/23.4 (5.79-9.77)

Please note that no concentrations of M-2 above the LLOQ were detected in 1 subject of the 0.25mg iv group.

a: median (range), n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/15

表 2.7.6.1-6 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 M-3 薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 1、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 0.5 mg iv		N	Finerenone 1 mg iv	
AUC	µg·h/L	1	25.5/n.a.	(25.5-25.5)	3	20.6/2.73	(20.0-21.0)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	2	4.87/95.3	(2.76-8.59)	4	8.53/19.6	(6.55-10.2)
AUC/D	h/L·10^{-3}	1	47.4/n.a.	(47.4-47.4)	3	19.2/2.73	(18.6-19.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	1	3.37/n.a.	(3.37-3.37)	3	1.56/7.28	(1.48-1.69)
C_{max}	µg/L	3	0.669/11.9	(0.615-0.767)	4	0.983/22.7	(0.804-1.35)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	3	1.25/11.9	(1.15-1.43)	4	0.916/22.7	(0.749-1.26)
$C_{max,norm}$	kg/L	3	0.0988/2.23	(0.0971-0.101)	4	0.0724/22.5	(0.0604-0.0996)
t_{max}[a]	h	3	6.00	(6.00-8.02)	4	6.00	(6.00-12.0)
$t_{1/2}$	h	1	19.7/n.a.	(19.7-19.7)	3	12.2/29.8	(9.00-16.1)

Please note that no concentrations of M-3 above the LLOQ were detected in the subjects of the 0.25mg group or in 1 subject of the 0.5mg group.

a: median (range); n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/16

2.7.6.1.2.2.1.3 用量比例性

フィネレノン

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の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.1-7 に示す。

AUC/D 及び AUC_{norm} の用量間の比の点推定値は 0.873～1.32 であり、両側 90%CI はいずれのパラメータも 1 を含んでいたことから、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 AUC は用量比例的に増加することが示唆された。

C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の用量間の比の点推定値は 0.892～1.00 であり、両側 90%CI はいずれのパラメータも 1 を含んでいたことから、検討した投与量範囲において C_{max} は用量比例的に上昇することが示唆された。

表 2.7.6.1-7 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と両側 90%CI（パート 1、PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	LS-mean	90%CI
Finerenone 0.5 mg iv / Finerenone 0.25 mg iv	AUC/D	h/L	8	44.2	1.2102	[0.7001; 2.0920]
	C_{max}/D	/L	8	23.0	0.8926	[0.6648; 1.1985]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	42.8	1.3186	[0.7745; 2.2450]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	21.7	0.9726	[0.7364; 1.2845]
Finerenone 1 mg iv / Finerenone 0.25 mg iv	AUC/D	h/L	8	44.2	1.1131	[0.6439; 1.9242]
	C_{max}/D	/L	8	23.0	0.8964	[0.6676; 1.2037]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	42.8	1.1516	[0.6764; 1.9606]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	21.7	0.9275	[0.7023; 1.2250]
Finerenone 1 mg iv / Finerenone 0.5 mg iv	AUC/D	h/L	8	44.2	0.9198	[0.5321; 1.5900]
	C_{max}/D	/L	8	23.0	1.0043	[0.7480; 1.3485]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	42.8	0.8734	[0.5130; 1.4869]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	21.7	0.9536	[0.7220; 1.2595]

Source: PH-38789/Table 14.4/18 - 14.4/21

代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

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 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果をそれぞれ表 2.7.6.1-8、表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示す。

M-1 の AUC/D 及び AUC_{norm} の用量間の比の点推定値は 0.703～1.11 であり、両側 90%CI はいずれのパラメータも 1 を含んでいたことから、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 M-1 の AUC は用量比例的に増加することが示唆された。C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の用量間の比の点推定値は 0.714～1.33 であり、いずれのパラメータも両側 90%CI が 1 を含んでいたことから、検討した投与量範囲においては M-1 の C_{max} の用量比例性が示唆された。

M-2 については、0.25mg 投与における AUC/D 及び AUC_{norm} の算出可能例が 1 例であったため、0.25mg を含む用量間の比は算出せず、0.5 及び 1mg 投与の結果を用いて検討した。AUC/D 及び AUC_{norm} の用量間の比の点推定値はそれぞれ 1.16 及び 1.10 であり、両側 90%CI はいずれのパラメータも 1 を含んでいたことから、フィネレノン注射剤 0.5 及び 1mg を単回静脈内投与したときの M-2 の AUC は用量比例的に増加することが示唆された。C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の用量間の比の点推定値は 0.823～1.19 であり、いずれのパラメータの比も両側 90%CI が 1 を含んでいたことから、検討した投与量範囲において M-2 の C_{max} の用量比例性が示唆された。

M-3 については、0.25mg 投与での血漿中濃度がすべて定量下限値以下であったため、0.25mg を含む薬物動態パラメータの比は算出できず、0.5 及び 1mg 投与の結果を用いて検討した。更に、0.5mg 投与における AUC/D 及び AUC_{norm} の算出可能例が 1 例であったため、0.5mg を含む用量間の

比は算出しなかった。M-3 の C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の用量間の比の点推定値はそれぞれ 0.735 及び 0.732 であり、両側 90%CI はいずれのパラメータも 1 を含まなかったことから、フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与したときの M-3 の C_{max} は用量比を下回っていたことが示唆された。

表 2.7.6.1-8 血漿中 M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（パート 1、PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	LS-mean	90%CI
Finerenone 0.5 mg iv /	AUC/D	h/L	8	35.6	1.0200	[0.6519; 1.5960]
Finerenone 0.25 mg iv	C_{max}/D	/L	8	33.8	1.2164	[0.7938; 1.8639]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	31.5	1.1114	[0.7458; 1.6562]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	31.5	1.3254	[0.8897; 1.9745]
Finerenone 1 mg iv /	AUC/D	h/L	8	35.6	0.7551	[0.4826; 1.1815]
Finerenone 0.25 mg iv	C_{max}/D	/L	8	33.8	0.9146	[0.5969; 1.4015]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	31.5	0.7812	[0.5242; 1.1642]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	31.5	0.9463	[0.6352; 1.4097]
Finerenone 1 mg iv /	AUC/D	h/L	8	35.6	0.7403	[0.4731; 1.1583]
Finerenone 0.5 mg iv	C_{max}/D	/L	8	33.8	0.7519	[0.4907; 1.1522]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	31.5	0.7029	[0.4717; 1.0475]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	31.5	0.7140	[0.4793; 1.0636]

Source: PH-38789/Table 14.4/22 - 14.4/25

表 2.7.6.1-9 血漿中 M-2 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（パート 1、PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	LS-mean	90%CI
Finerenone 0.5 mg iv /	C_{max}/D	/L	7	22.9	0.8226	[0.5963; 1.1347]
Finerenone 0.25 mg iv	$C_{max,norm}$	kg/L	7	17.0	0.8909	[0.7009; 1.1325]
Finerenone 1 mg iv /	C_{max}/D	/L	7	22.9	0.9777	[0.7088; 1.3487]
Finerenone 0.25 mg iv	$C_{max,norm}$	kg/L	7	17.0	1.0055	[0.7910; 1.2781]
Finerenone 1 mg iv /	AUC/D	h/L	8	33.1	1.1591	[0.7447; 1.8043]
Finerenone 0.5 mg iv	C_{max}/D	/L	8	22.9	1.1886	[0.8825; 1.6009]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8	24.4	1.1007	[0.7905; 1.5325]
	$C_{max,norm}$	kg/L	8	17.0	1.1286	[0.9038; 1.4093]

Source: PH-38789/Table 14.4/26 - 14.4/29

表 2.7.6.1-10 血漿中 M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（パート 1、PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	LS-mean	90%CI
Finerenone 1 mg iv /	C_{max}/D	/L	7	19.1	0.7348	[0.5492; 0.9830]
Finerenone 0.5 mg iv	$C_{max,norm}$	kg/L	7	17.4	0.7320	[0.5613; 0.9546]

Source: PH-38789/Table 14.4/30, 14.4/31

2.7.6.1.2.2.2 パート 2（静脈内投与及び経口投与）

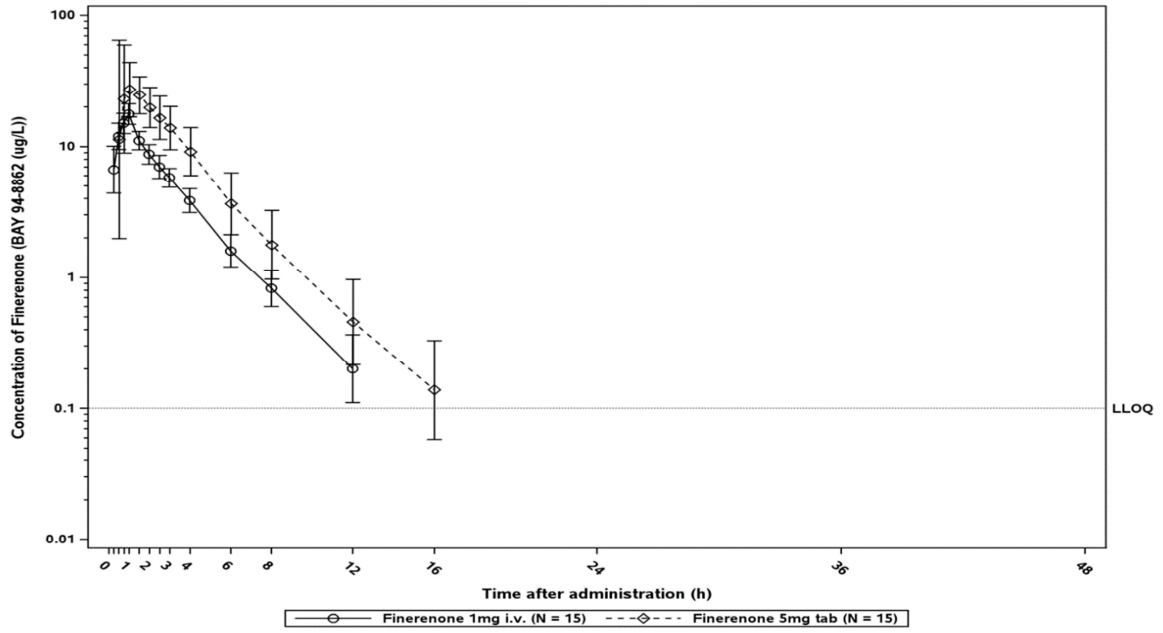
2.7.6.1.2.2.2.1 フィネレノン

2.7.6.1.2.2.2.1.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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、及びフィネレノン IR 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 2.7.6.1-5 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-11 に示す。

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、フィネレノン血漿中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 1 時間であった。フィネレノン IR 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（範囲：0.250～1.50 時間）であった。いずれの投与においても、フィネレノンは最高血漿中濃度に到達した後、単相性の消失を示した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は静脈内投与では 2.10 時間、経口投与では 2.12 時間で同程度であった。全体的に、パート 2 におけるフィネレノン注射剤 1mg 単回静脈内投与後のフィネレノンの薬物動態パラメータは、パート 1 の結果と同様であった。

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 IR 錠 5mg を単回経口投与したとき、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 44.8 及び 97.2μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 17.7 及び 41.5μg/L であった。



BAY 94-8862: Finerenone, LLOQ = 0.1 µg/L

Source: PH-38789/Figure 14.4/9

図 2.7.6.1-5 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 IR 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）

表 2.7.6.1-11 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 IR 錠 5mg 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）〕（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1 mg iv N=15	Finerenone 5 mg tab 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(0-72)	µg·h/L	44.8/18.6 (30.4-56.7)	97.2/32.8 (50.5-189)
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.
MRT_{IV}	h	2.36/12.7 (1.93-3.04)	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)
MRT	h	n.a.	2.99/22.1 (1.99-4.93)
V_Z/F	L	n.a.	158/23.5 (106-253)

a: median (range); n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/44

2.7.6.1.2.2.2.1.2 尿中排泄

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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に示す。

フィネレノン未変化体の尿中排泄率（算術平均値）は、静脈内投与（1.64%）の方が経口投与（0.779%）よりも大きかった。CL_R（幾何平均値）は両投与方法で同じ（0.357L/h）であった。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 2.7.6.1-12 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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1 mg iv N=15	Finerenone 5 mg tab N=15
CL_R	L/h	0.357/27.6 (0.204 - 0.549)	0.357/46.7 (0.115 - 0.761)
$A_{E,ur}$	mg	0.0164/21.9 (0.0104 - 0.0221)	0.0389/44.7 (0.0120 - 0.0713)
$\%A_{E,ur}$	%	1.64/21.9 (1.04 - 2.21)	0.779/44.7 (0.240 - 1.43)

Urine was collected over 72hr.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $A_{E,ur}$%, and geo. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38789/Table 14.4/44

2.7.6.1.2.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

2.7.6.1.2.2.2.2.1 薬物動態パラメータ

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及びフィネレノン IR 錠 5mg を単回経口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をそれぞれ表 2.7.6.1-13、表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に示す。濃度推移の図は、PH-38789/Figure 9-6～9-8 を参照。

血漿中 M-1 濃度は、フィネレノン注射剤 1mg の単回静脈内投与開始後 4.00 時間（中央値）で最高濃度に達し、フィネレノン IR 錠 5mg の経口投与後 1.00 時間（中央値）で最高濃度に達した。M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は両投与方法で同程度であった（静脈内投与で 6.84 時間、経口投与で 8.41 時間）。M-1 の AUC（幾何平均値）は、フィネレノン注射剤 1mg 単回静脈内投与及びフィネレノン IR 錠 5mg の単回経口投与でそれぞれ 134 及び 668μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 11.0 及び 82.4μg/L であった。

血漿中 M-2 濃度は、フィネレノン注射剤 1mg の単回静脈内投与開始後 6.00 時間（中央値）で最高濃度に達し、フィネレノン IR 錠 5mg の経口投与後 4.00 時間（中央値）で最高濃度に達した。M-2 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は静脈内投与で 7.08 時間、経口投与で 6.31 時間であった。M-2 の AUC（幾何平均値）は、フィネレノン注射剤 1mg 単回静脈内投与及びフィネレノン IR 錠 5mg の単回経口投与でそれぞれ 62.2 及び 392μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 3.72 及び 29.7μg/L であった。

血漿中 M-3 濃度は、いずれの投与方法においても投与後約 6 時間（中央値）で最高濃度に達した。M-3 の AUC（幾何平均値）は、フィネレノン注射剤 1mg 単回静脈内投与では算出できなかったが、フィネレノン IR 錠 5mg の単回経口投与では 127μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン注射剤 1mg 単回静脈内投与及びフィネレノン IR 錠 5mg の単回経口投与でそれぞれ 1.03 及び 7.72μg/L であった。フィネレノン IR 錠 5mg を経口投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 5.85 時間であった。

表 2.7.6.1-13 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 IR 錠 5mg 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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1 mg iv N=15		Finerenone 5 mg tab N=15	
AUC	µg·h/L	134/31.1	(73.0-225)	668/33.9	(439-1480)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	124/32.4	(68.2-215)	657/34.2	(427-1460)
AUC(0-72)	µg·h/L	133/30.8	(73.0-222)	665/33.5	(439-1460)
AUC/D	h/L	0.134/31.1	(0.0734-0.226)	0.134/33.9	(0.0883-0.297)
AUC_{norm}	kg·h/L	10.7/34.0	(5.03-18.0)	10.7/37.3	(6.29-23.6)
C_{max}	µg/L	11.0/23.2	(7.78-18.8)	82.4/26.5	(50.3-122)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	11.0/23.2	(7.83-18.9)	16.6/26.5	(10.1-24.4)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.881/21.5	(0.604-1.56)	1.32/24.1	(0.960-1.91)
t_{max}[a]	h	4.00	(2.00-7.92)	1.00	(0.500-3.00)
$t_{1/2}$	h	6.84/36.6	(3.39-11.9)	8.41/41.6	(4.11-17.4)
MRT	h	n.a.		9.03/32.4	(5.64-16.9)

a: median (range); n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/45

表 2.7.6.1-14 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 IR 錠 5mg 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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 mg iv		N	Finerenone 5 mg tab	
AUC	µg·h/L	8	62.2/18.5	(47.2-86.8)	15	392/21.9	(262-618)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	15	53.3/19.5	(39.8-77.2)	15	382/22.0	(257-598)
AUC(0-72)	µg·h/L	8	62.1/18.4	(47.1-86.4)	15	391/21.8	(262-615)
AUC/D	h/L·10^{-3}	8	60.1/18.5	(45.6-83.8)	15	75.6/21.9	(50.5-119)
AUC_{norm}	kg·h/L	8	4.73/20.4	(3.56-6.92)	15	6.04/23.8	(4.55-9.48)
C_{max}	µg/L	15	3.72/17.0	(2.88-4.70)	15	29.7/19.0	(21.7-38.2)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	15	3.59/17.0	(2.78-4.54)	15	5.74/19.0	(4.18-7.37)
$C_{max,norm}$	kg/L	15	0.287/12.9	(0.230-0.375)	15	0.458/13.8	(0.381-0.592)
t_{max}[a]	h	15	6.00	(3.98-8.00)	15	4.00	(0.750-8.00)
$t_{1/2}$	h	8	7.08/15.7	(5.56-8.70)	15	6.31/15.5	(4.99-8.63)
MRT	h		n.a.		15	11.0/22.4	(7.91-17.7)

a: median (range); n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/46

表 2.7.6.1-15 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 IR 錠 5mg 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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 mg iv		N	Finerenone 5 mg tab	
AUC	µg·h/L		n.c.		12	127/18.6	(103-180)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	15	9.78/53.3	(4.04-18.8)	15	107/26.9	(61.4-161)
AUC(0-72)	µg·h/L		n.c.		12	127/18.6	(103-180)
AUC/D	h/L·10^{-3}		n.c.		12	23.7/18.6	(19.2-33.6)
AUC_{norm}	kg·h/L		n.c.		12	1.81/15.9	(1.47-2.45)
C_{max}	µg/L	15	1.03/35.8	(0.601-1.74)	15	7.72/44.3	(3.41-12.4)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	15	0.960/35.8	(0.560-1.62)	15	1.44/44.3	(0.636-2.32)
$C_{max,norm}$	kg/L	15	0.0766/30.7	(0.0445-0.111)	15	0.115/37.6	(0.0505-0.177)
t_{max}[a]	h	15	6.03	(6.00-12.0)	15	6.00	(2.00-12.0)
$t_{1/2}$	h		n.c.		12	5.85/20.6	(4.45-8.42)
MRT	h		n.a.		12	11.2/17.6	(8.96-15.1)

a: median (range); n.c.: not calculated; n.a.: not applicable

Source: PH-38789/Table 14.4/47

2.7.6.1.2.2.2.2 尿中排泄

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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-16、表 2.7.6.1-17 及び表 2.7.6.1-18 に示す。

M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は、経口投与（0.247%）の方が静脈内投与（0.0334%）より数値的に大きかった。CL_R（幾何平均値）は経口投与で 0.0155L/h、静脈内投与では例数が少なく（2 例）算出できなかった。尿中排泄された M-1 の大部分（静脈内投与で 70%、経口投与で 63%）は、投与後 4 時間までに排泄された（PH-38789/Table 14.4/66）。

M-2 の尿中排泄率(算術平均値)は、経口投与で 13.6%、静脈内投与で 11.0%であった。CL_R（幾何平均値）は両投与方法で同じ（1.75L/h）であった。尿中に排泄された M-2 の大部分（静

脈内投与で 88%、経口投与で 89%）は、投与後 24 時間までに排泄された（PH-38789/Table 14.4/67）。

M-3 の尿中排泄率（算術平均値）は、経口投与で 33.7%、静脈内投与で 27.0%であった。CL_R（幾何平均値）は経口投与で 14.2L/h、静脈内投与では算出できなかった。尿中排泄された M-3 の大部分（静脈内投与で 87%、経口投与で 90%）は、投与後 24 時間以内に排泄された（PH-38789/Table 14.4/68）。

表 2.7.6.1-16 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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中 M-1 の薬物動態パラメータ（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1 mg iv N=15[a]	Finerenone 5 mg tab N=15
CL_R	L/h	n.c./n.c. (0.00 - 0.0480)	0.0155/87.1 (0.00246 - 0.0469)
$A_{E,ur}$	mg	0.000334/287 (0.00 - 0.00350)	0.0123/47.5 (0.00151 - 0.0213)
$\%A_{E,ur}$	%	0.0334/287 (0.00 - 0.350)	0.247/47.5 (0.0304 - 0.428)

a: Only 2 out of the 15 subjects had values above the LLOQ.

Urine was collected over 72hr.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$ and geo. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38789/Table 14.4/45

表 2.7.6.1-17 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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中 M-2 の薬物動態パラメータ（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 mg iv	N	Finerenone 5 mg tab
CL_R	L/h	8	1.75/32.8 (1.12 - 2.63)	15	1.75/33.7 (0.809 - 3.13)
$A_{E,ur}$	mg	15	0.110/22.6 (0.0665 - 0.164)	15	0.705/23.3 (0.370 - 1.03)
$\%A_{E,ur}$	%	15	11.0/22.6 (6.65 - 16.4)	15	13.6 /23.3 (7.13 - 19.8)

Urine was collected over 72hr.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$ and geo. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38789/Table 14.4/46

表 2.7.6.1-18 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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの尿中 M-3 の薬物動態パラメータ（パート 2、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 mg iv	N	Finerenone 5 mg tab
CL_R	L/h		n.c.	12	14.2/28.2 (7.34 - 20.5)
$A_{E,ur}$	mg	15	0.270/30.0 (0.107 - 0.362)	15	1.81/25.5 (0.757 - 2.32)
$\%A_{E,ur}$	%	15	27.0/30.0 (10.7 - 36.2)	15	33.7/25.5 (14.1 - 43.2)

Urine was collected over 72hr.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$ and geo. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38789/Table 14.4/47

2.7.6.1.2.2.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

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 IR 錠 5mg を単回経口投与したときの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（IR 錠 5mg／注射剤 1mg）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.1-19 に示す。

血漿中フィネレノンの AUC/D の幾何平均値の比（IR 錠 5mg／注射剤 1mg）から、フィネレノン IR 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%であった。

表 2.7.6.1-19 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（IR 錠 5mg／注射剤 1mg）の点推定値及び両側 95%CI：パート 2（PKS）

Analyte	Parameter	Unit	N	CV (%)	LS-mean	95%CI
Finerenone	AUC/D	h/L	15	16.3	0.4352	[0.3831; 0.4945]
	C_{max}/D	/L	15	20.1	0.4682	[0.3999; 0.5481]
M-1	AUC/D	h/L	15	14.6	1.0022	[0.8934; 1.1242]
	C_{max}/D	/L	15	12.8	1.5067	[1.3622; 1.6666]
M-2	AUC/D	h/L	8	8.10	1.1519	[1.0400; 1.2759]
	C_{max}/D	/L	15	7.76	1.5965	[1.5017; 1.6973]
M-3	C_{max}/D	/L	15	17.9	1.4941	[1.2984; 1.7192]

Source: PH-38789/Table 14.4/48 - 14.4/53, 14.4/55

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

本試験のパート 1 及びパート 2 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を、それぞれ表 2.7.6.1-20 及び表 2.7.6.1-21 に示す。

全体として、治験薬投与を受けた被験者 8／28 例（28.6%）に TEAE が認められた（パート 1 で 1 例、パート 2 で 7 例）（PH-38789/Table 14.3.1/1）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-38789/Section 14.3.2）。

パート 2 の治験薬投与を受けた 2 例に発現した頭痛は、フィネレノンと関連ありと判断された（1 例はフィネレノン注射剤 1mg 静脈内投与後、1 例はフィネレノン IR 錠 5mg 経口投与後）。これらの事象の重症度はいずれも軽度であり、投与後 12 時間以内に処置なしで回復した。その他の TEAE は、いずれもフィネレノンと関連なしと判断された（PH-38789/Table 14.3.1/9、14.3.1/12）。

パート 2 の 1 例で静脈内投与中に発現した右手の錯感覚は、治験実施計画書で規定された手技と関連ありと判断された。本事象の重症度は軽度であり、静脈内投与中に回復した（PH-38789/Table 14.3.1/9）。

全体として、TEAE の重症度は軽度 5 例（17.9%）及び中等度 3 例（10.7%）であった。中等度の TEAE は、フィネレノン注射剤 1mg 静脈内投与後の 3 例、及びフィネレノン IR 錠 5mg 単回経口投与後の 1 例に認められた頭痛であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された（PH-38789/Table 14.3.1/1, 14.3.1/9）。

すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-38789/Table 14.3.1/3、14.3.1/9）。

表 2.7.6.1-20 TEAE の発現例数及び発現割合：パート 1（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Finerenone 0.25 mg N=4	Finerenone 0.5 mg N=4	Finerenone 1 mg N=4	Total N=12
Number of subjects with any AE	0	0	1 (25%)	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Headache／頭痛	0	0	1 (25%)	1 (8%)

Source: PH-38789/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.1-21 TEAE の発現例数及び発現割合：パート 2（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Finerenone 1 mg i.v. N=16	Finerenone 5 mg tab N=15	Total N=16
Number of subjects with any AE	7 (44%)	3 (20%)	7 (44%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害			
Diarrhoea／下痢	0	1 (7%)	1 (6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害			
Headache／頭痛	5 (31%)	2 (13%)	5 (31%)
Paraesthesia／錯感覚	1 (6%)	0	1 (6%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough／咳嗽	1 (6%)	0	1 (6%)

Source: PH-38789/Table 14.3.1/10

臨床検査では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータでは、安全性に対する臨床的に意味のある影響は認められず、フィネレノンの静脈内投与後と経口投与後の間で明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- フィネレノン注射剤 0.25～1mg を単回静脈内投与したとき、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。
- フィネレノン IR 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 により算出した結果、43.5%であった。
- フィネレノン注射剤 0.25～1mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、及びフィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした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（報告書番号 PH-36582）

参照項目：5.3.1.2.1 PH-36582

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノン液剤又は即放（IR）錠を絶食下で経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を比較検討し、また、高脂肪・高カロリー食が、フィネレノン IR 錠を経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、4 群 4 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 5 月 5 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 6 月 15 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

健康男性被験者を対象として、フィネレノン液剤又は IR 錠を絶食下で単回経口投与したとき、及び IR 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フィネレノンの薬物動態を比較検討する。

副次目的

フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

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で実施し、被験者を以下に示す A～D の投与方法で構成される 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。

投与方法 A：フィネレノンポリエチレングリコール（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

投与方法 A、B 及び C では、前夜より一晩絶食後、翌朝に単回経口投与した。投与方法 D では、一晩絶食後、翌朝に高脂肪・高カロリー食の摂食開始から 30 分後に経口投与した。

被験者は各投与期の治験薬投与前日に入院し、投与 72 時間後に退院した。それぞれの投与期の間に 72 時間以上の休薬期間を設けた。フォローアップ検査は治験薬最終投与の約 1 週間後に実施した。

試験スケジュールは PH-36582/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-36582/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬 1：

フィネレノン経口液剤：フィネレノン PEG 液剤（用時調製）

用法・用量

フィネレノン PEG 液剤 10mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

被験薬 2：

フィネレノン錠：IR 錠 10mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠（10mg）又は 8 錠（80mg）を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

18～46 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36582/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

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

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

薬力学の評価項目：

心拍数、血圧

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数

合計 16 例：（各投与順序につき 4 例、4 投与順序）

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。被験者数を 16 例とし、被験者が脱落した場合は補充して 12 例を確保することで食事の影響を評価できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

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

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した被験者で、少なくとも 2 投与方法による投与後の妥当な薬物濃度推移を有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の対数変換値を用い、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（IR 錠 10mg 絶食下／PEG 液剤 10mg 絶食下、及び IR 錠 10mg 摂食下／IR 錠 10mg 絶食

下）、並びにAUC、AUC/D、C_{max}及びC_{max}/Dの幾何平均値の比（IR錠80mg 8錠絶食下／PEG液剤10mg絶食下、及びIR錠80mg 8錠絶食下／IR錠10mg絶食下）の点推定値（最小二乗平均）とその両側90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、各投与期の治験薬投与後から次の投与期の治験薬投与までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.13.0の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者16例を組入れ、うち15例が治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従って試験を完了した（PH-36582/List 16.2.1.2/1）。1例は同意撤回により、治験薬の投与を受けなかった。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた15例をSAF、PDS及びPKSとした（PH-36582/List 16.2.1.2/1）。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1に示す。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（SAF、PDS 及び PKS）

Demographic characteristic			Finerenone administration sequence[a] A-C-D-B N=4	B-D-C-A N=3	C-B-A-D N=4	D-A-B-C N=4	Total N=15
Sex	Male	N (%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Race	Cauca-sian	N (%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	15 (100%)
Age (years)		Mean / SD	35.3 / 7.6	28.3 / 9.5	33.0 / 6.7	36.3 / 5.3	33.5 / 7.1
		Median	33.5	25.0	30.0	35.0	32.0
		Range	28.0 - 46.0	21.0 - 39.0	29.0 - 43.0	32.0 - 43.0	21.0 - 46.0
Weight (kg)		Mean / SD	84.0 / 5.6	76.3 / 7.0	86.5 / 18.2	80.8 / 13.2	82.3 / 11.7
		Median	83.0	77.0	89.0	82.0	83.0
		Range	79.0 - 91.0	69.0 - 83.0	62.0 - 106.0	65.0 - 94.0	62.0 - 106.0
Height (cm)		Mean / SD	181.8 / 2.6	181.7 / 1.5	185.3 / 8.9	179.0 / 3.2	181.9 / 5.2
		Median	182.5	182	185	178.5	182
		Range	178 - 184	180 - 183	175 - 196	176 - 183	175 - 196
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	25.5 / 2.4	23.1 / 1.9	25.0 / 3.3	25.1 / 3.3	24.8 / 2.7
		Median	24.8	23.0	26.1	25.7	25.1
		Range	23.6 - 28.7	21.3 - 25.1	20.2 - 27.6	21.0 - 28.1	20.2 - 28.7

a: A=10mg PEG solution fasted; B=10mg IR tablet fasted; C=80mg (10mg IR tablets x 8) fasted; D=10mg IR tablet fed
Source: PH-36582/Table 14.1/4

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

フィネレノン PEG 液剤 10mg、IR 錠 10mg 1 錠（10mg、以下「IR 錠 10mg」）及び IR 錠 10mg 8 錠（80mg、以下「IR 錠 80mg」）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに IR 錠 10mg 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 2.7.6.2-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。また、投与方法間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と両側 90%CI を表 2.7.6.2-3 に示す。

IR 錠 10mg の相対的バイオアベイラビリティ

フィネレノン IR 錠 10mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、PEG 液剤 10mg に比べそれぞれ 86.5%及び 86.9%増加した。t_{max}（中央値）は、PEG 液剤 10mg（0.500 時間）に比べて IR 錠 10mg（0.750 時間）で 0.250 時間遅延した。フィネレノンを PEG 液剤で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。

IR 錠 10mg の薬物動態に及ぼす食事の影響

フィネレノン IR 錠 10mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したとき、AUC（幾何平均値）は絶食下での投与に比べて 10.0%増加したが、AUC の幾何平均値の比（IR 錠 10mg 摂食／IR 錠 10mg 絶食下）の両側 90%CI は 80%～125%に含まれていた。C_{max}（幾何平均値）は絶食下投与に比べて摂食下投与で 32.3%低下し、t_{max}（中央値）は絶食下投与（0.750 時間）に比べて摂食下投与（2.50 時間）で 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。フィネレノンを摂食下で投与したとき、絶食下での投与に比べて AUC はほぼ同じで、C_{max} はわずかに低下したことから、フィネレノンを食事と共に投与した場合、定常状態での平均血漿中濃度は絶食下投与と同様であるが、ピーク濃度とトラフ濃度の差は小さくなることが予想される。

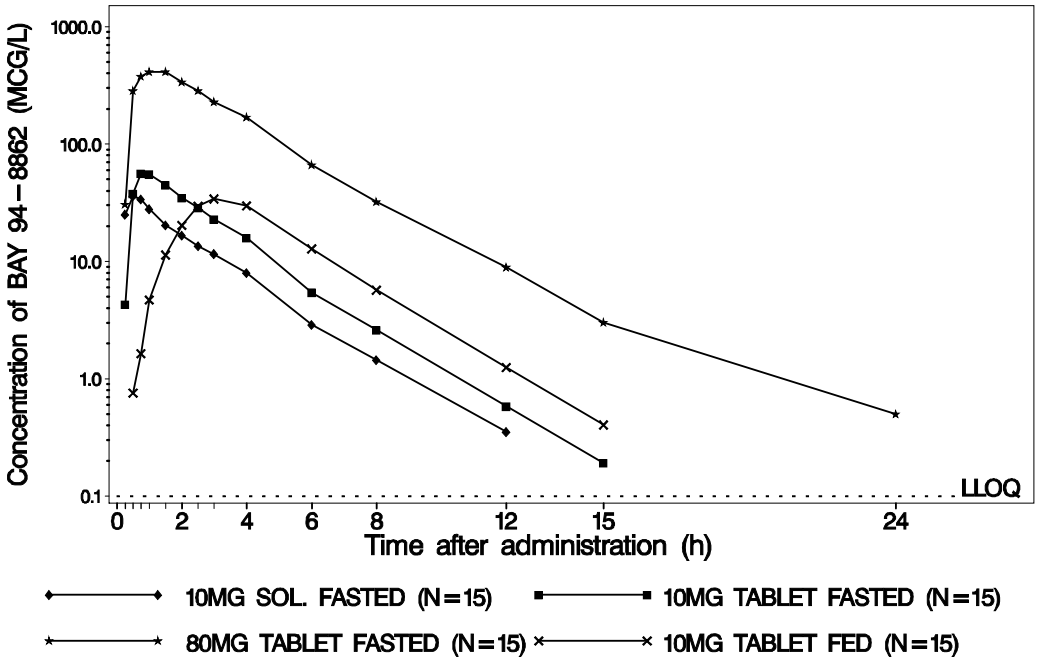
IR 錠 10mg の用量比例性

フィネレノン IR 錠 80mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、IR 錠 10mg 投与に比べてそれぞれ 977%及び 866%に増加した。C_{max}/D の幾何平均値の比（IR 錠 80mg 絶食下／IR 錠 10mg 絶食下）の両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあり、C_{max} は用量比例的に上昇することが示された。AUC/D の幾何平均値の比（IR 錠 80mg 絶食下／IR 錠 10mg 絶食下）の両側 90%CI はこの範囲から外れており、AUC の増加は用量比よりもわずかに大きいことが示された。$t_{1/2}$ は、10mg 投与（2.07 時間）に比べて 80mg 投与（4.29 時間）で延長した。

IR 錠 10mg 8 錠（80mg）と PEG 液剤 10mg の比較

フィネレノン IR 錠 80mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、PEG 液剤 10mg に比べてそれぞれ 1,820%及び 1,620%に増加した。

フィネレノンの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。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation

Source: PH-36582/Figure 9-6

図 2.7.6.2-1 フィネレノンの PEG 液剤 10mg、IR 錠 10 及び 80mg（IR 錠 10mg 8 錠）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに IR 錠 10mg 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）（PKS）

表 2.7.6.2-2 フィネレノンの PEG 液剤 10mg、IR 錠 10 及び 80mg（IR 錠 10mg 8 錠）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに IR 錠 10mg 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／幾何変動係数（%）（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg PEG solution fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fasted N=15	Finerenone 80 mg (10 mg x 8 IR tablets) fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fed N=15
AUC	µg·h/L	92.85/38.1 (61.02-171.7)	173.9/34.0 (106.1-330.5)	1688/35.6 (1153-3342)	191.3/34.7 (117.9-416.3)
AUC_{norm}	kg·h/L	0.7565/34.5 (0.4882-1.392)	1.417/32.8 (0.8173-2.424)	1.719/33.3 (1.110-3.026)	1.559/31.6 (0.9432-2.706)
AUC/D	h/L·10^{-3}	9.285/38.1 (6.102-17.17)	17.39/34.0 (10.61-33.05)	21.10/35.6 (14.42-41.78)	19.13/34.7 (11.79-41.63)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	92.20/38.1 (60.76-170.4)	173.3/33.9 (105.7-327.9)	1687/35.6 (1152-3341)	190.4/34.7 (117.5-414.1)
C_{max}	µg/L	40.36/26.0 (24.44-59.59)	76.57/30.9 (45.75-115.0)	657.0/23.4 (477.1-1053)	51.62/27.3 (31.68-80.18)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.3288/23.5 (0.1931-0.4519)	0.6239/33.3 (0.3616-1.003)	0.6691/20.6 (0.5001-1.132)	0.4206/21.5 (0.2757-0.5566)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	4.036/26.0 (2.444-5.959)	7.657/30.9 (4.575-11.50)	8.212/23.4 (5.964-13.16)	5.162/27.3 (3.168-8.018)
t_{max}[a]	H	0.5000 (0.2500-1.000)	0.7500 (0.2500-1.500)	0.7500 (0.5000-2.000)	2.500 (1.500-6.000)
$t_{1/2}$	H	1.983/11.6 (1.677-2.501)	2.074/39.7 (1.484-6.831)	4.294/59.1 (2.173-10.99)	1.892/20.5 (1.293-2.766)
MRT	H	2.595/17.0 (1.910-3.295)	2.716/22.6 (1.787-4.170)	3.190/22.4 (2.360-4.551)	4.231/26.1 (3.070-8.520)
V_Z/F	L	308.1/34.3 (155.0-483.3)	172.0/31.6 (95.16-337.4)	293.6/82.5 (110.7-1037)	142.7/24.7 (86.64-205.0)
CL/F	L/h	107.7/38.1 (58.23-163.9)	57.49/34.0 (30.26-94.21)	47.39/35.6 (23.94-69.36)	52.27/34.7 (24.02-84.82)

a: median (range)

Source: PH-36582/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.2-3 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と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Para-meter	Unit	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
10 mg IR tablet fasted / 10 mg PEG solution fasted	AUC	µg·h/L	15	12	186.5	[173.0 - 201.0]
	C_{max}	µg/L	15	22	186.9	[163.9 - 213.1]
10 mg IR tablet fed / 10 mg IR tablet fasted	AUC	µg·h/L	15	12	110.0	[102.1 - 118.6]
	C_{max}	µg/L	15	22	67.74	[59.41 - 77.23]
80 mg (eight 10 mg IR tablets) fasted / 10 mg IR tablet fasted	AUC/D	h/L	15	13	121.9	[112.7 - 131.9]
	C_{max}/D	1/L	15	21	108.5	[95.06 - 123.8]
	AUC	µg·h/L	15	12	976.7	[906.0 - 1053]
	C_{max}	µg/L	15	22	865.6	[759.2 - 986.9]
80 mg (eight 10 mg IR tablets) fasted / 10 mg PEG solution fasted	AUC/D	h/L	15	13	226.6	[209.5 - 245.2]
	C_{max}/D	1/L	15	21	202.7	[177.6 - 231.3]
	AUC	µg·h/L	15	12	1821	[1689 - 1963]
	C_{max}	µg/L	15	22	1618	[1419 - 1844]

CV: coefficient of variation

Source: PH-36582/Table 14.4/5

2.7.6.2.2.3 薬力学の結果

フィネレノンの単回経口投与は心拍数及び血圧（収縮期、拡張期）に影響を及ぼさなかった。高脂肪・高カロリー食の摂食下でフィネレノン IR 錠 10mg を投与したときも、血圧及び心拍数に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-4 に、重篤な TEAE を発現した被験者一覧を表 2.7.6.2-5 に示す。

8／15 例（53%）に 20 件の TEAE が認められた。うち 1 例で最終投与 5 日後に重篤な TEAE（上室性頻脈性不整脈）が認められた。死亡及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE の最高重症度は、15 件が軽度、5 件が中等度であった。すべての TEAE は治験薬と関連なしと判断され、試験期間中に回復した（PH-36582/Table 14.3.1/1）。

投与方法ごとの TEAE の発現割合は、フィネレノン PEG 液剤 10mg 絶食下投与後で 2 例（13%）、IR 錠では、10mg 絶食下投与後で 6 例（40%）、80mg 絶食下投与後で 5 例（33%）、及び 10mg 摂食下投与後で 3 例（20%）であった。TEAE の特徴に投与方法間で意味のある違いは認められなかった（PH-36582/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2.1）。

1 例で最終投与 5 日後に上室性頻脈性不整脈が認められ、入院のため重篤な TEAE と判断された。本事象は中等度であり治験薬と関連なしと判断され、試験終了までに回復した。

表 2.7.6.2-4 TEAE の発現例数と発現割合（SAF）

MedDRA Primary system organ class Preferred term	Finerenone 10 mg PEG solution fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fasted N=15	Finerenone 80 mg (10 mg IR tablet x 8) fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fed N=15	Total N=15
Number of subjects with any AE	2 (13%)	6 (40%)	5 (33%)	3 (20%)	8 (53%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害					
Supraventricular tachyarrhythmia／上室性頻脈性不整脈	0	0	0	1 (7%)[b]	1 (7%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／全身障害および投与局所様態					
Application site discolouration／適用部位変色	0	0	1 (7%)[a]	0	1 (7%)
Application site erythema／適用部位紅斑	1 (7%)[a]	0	0	0	1 (7%)
Application site rash／適用部位発疹	0	0	0	1 (7%)[a]	1 (7%)
Discomfort／不快感	0	0	0	1 (7%)[b]	1 (7%)
Fatigue／疲労	0	0	0	1 (7%)[b]	1 (7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症					
Joint injury／関節損傷	0	1 (7%)[a]	0	0	1 (7%)
Sunburn／サンバーン	1 (7%)[a]	0	1 (7%)[a]	0	2 (13%)
INVESTIGATIONS／臨床検査					
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (7%)[a]	0	1 (7%)

表 2.7.6.2-4 TEAE の発現例数と発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Finerenone 10 mg PEG solution fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fasted N=15	Finerenone 80 mg (10 mg IR tablet x 8) fasted N=15	Finerenone 10 mg IR tablet fed N=15	Total N=15
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害					
Back pain／背部痛	0	2 (13%)[a]	0	0	2 (13%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Dizziness／浮動性めまい	0	0	0	1 (7%)[b]	1 (7%)
Headache／頭痛	0	2 (13%)[a]	0	0	2 (13%)
Paraesthesia／錯感覚	0	0	1 (7%)[a]	0	1 (7%)
Presyncope／失神寸前の状態	0	0	1 (7%)[b]	0	1 (7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (7%)[a]	0	0	0	1 (7%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害					
Haematoma／血腫	0	1 (7%)[a]	0	0	1 (7%)
Phlebitis／静脈炎	0	1 (7%)[a]	0	0	1 (7%)

a: mild intensity

b: moderate intensity

Source: PH-36582/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2.1

表 2.7.6.2-5 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Subject/ dose group	Age	MedDRA PT (Ver. 13.0)	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
[redacted]/ C-B-A-D	4[redacted]	SUPRAVENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA／上室性頻脈性不整脈	02JUN20[redacted]/ 03JUN20[redacted]	1	MODERATE	NO	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

Source: PH-36582/Table 14.3.1/1(Age), 14.3.2/2

1.5×ULN を超える臨床検査値異常は、すべての投与方法で、4 例に認められ、その内訳は、フィネレノン PEG 液剤 10mg 絶食下投与後で 1 例、IR 錠 80mg 絶食下投与後で 1 例、及び IR 錠 10mg 摂食下投与後で 2 例であった。異常が認められた臨床検査値は、Ｃ－反応性蛋白、リパーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼであった。すべての臨床検査異常高値及び低値は軽度かつ一過性であり、その一部はベースライン時から認められた（PH-36582/Table 14.3.4/2.1）。薬剤が誘発する臨床検査値変化の徴候は認められなかった。

概して、血圧、心拍数、心電図パラメータ及び安全性に関する臨床検査に、フィネレノン投与による影響は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

- フィネレノンの単回経口投与は心拍数及び血圧（収縮期及び拡張期）に影響を及ぼさなかった。
- フィネレノン IR 錠 10mg を絶食下で経口投与したときのバイオアベイラビリティは、PEG 液剤 10mg に比べて約 2 倍高値を示した。
- フィネレノン IR 錠 10mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したとき、絶食下投与に比べて AUC は 10.0%増加、C_{max} は 32.3%低下、t_{max} は 1.75 時間遅延した。
- フィネレノン IR 錠 10mg と IR 錠 80mg の単回経口投与時の薬物動態パラメータを比較したとき、C_{max} は用量比例的に上昇し、AUC は用量比よりわずかに大きな増加を示した。
- フィネレノンの曝露量の被験者間変動は、いずれの投与方法においても同様であった。
- フィネレノンの PEG 経口液剤 10mg を絶食下経口投与、IR 錠 10mg を絶食下及び摂食下経口投与、並びに IR 錠 80mg を絶食下経口投与したとき、安全性及び忍容性は良好であった。安全性プロファイルに異なる剤形、投与量及び食事条件間で意味のある違いはみられなかった。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験15526（報告書番号 PH-36700）

参照項目：5.3.1.2.2 PH-36700

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、異なる用量のフィネレノン錠を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年3月11日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年4月21日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

健康男性被験者を対象として、異なる用量のフィネレノン錠を絶食下で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する。

副次目的

フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、3群3期クロスオーバーデザインで実施し、被験者を以下に示すA～Cの投与方法で構成される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。

- 投与方法A：即放（IR）錠1.25mgを絶食下で単回経口投与
- 投与方法B：IR錠10mgを絶食下で単回経口投与
- 投与方法C：IR錠1.25mg 4錠（以下IR錠5mg）を絶食下で単回経口投与

治験薬投与の前日午後10時以降絶食とし、翌朝午前8時に経口投与した。絶食は、投与後4時間継続した。

被験者は各投与期の治験薬投与前日に入院し、投与48時間後に退院した。各投与期の間に72時間以上の休薬期間を設けた。フォローアップ検査は治験薬最終投与の約1週間後に実施した。

試験スケジュールはPH-36700/Figure 7-1を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法はPH-36700/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR錠1.25及び10mg

用法・用量

フィネレノンIR錠1.25mg 1錠（投与方法A）、IR錠10mg 1錠（投与方法B）又はIR錠1.25mg 4錠（5mg）（投与方法C）を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

18～46 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36700/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

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

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数

合計 12 例：〔3 つの投与方法（A、B 及び C）で構成される 6 通りの投与順序に各 2 例を割付けた〕

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。被験者数を 12 例とし、被験者が脱落した場合は補充して最低 9 例を確保することで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 2 投与方法の治験薬投与後の妥当な薬物濃度推移を有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの血漿中濃度の用量比例性を評価するため、AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に、AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（IR 錠 10mg／IR 錠 1.25mg、IR 錠 5mg／IR 錠 1.25mg、IR 錠 10mg／IR 錠 5mg）の点推定値（最小二乗平均）と両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、各投与期の治験薬投与後から次の投与期の治験薬投与までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 12 例を組入れ、全例が治験薬の投与を受け、11 例が治験実施計画書に従って試験を完了した（PH-36700/List 16.2.1.2/1）。1 例は有害事象により試験を中止した。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 12 例を SAF、試験を完了した 11 例を PKS とした（PH-36700/Section 16.2.3/1）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。PKS に関する人口統計学的特性は、PH-36700/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF）

Demographic characteristic			Finerenone administration sequence[a]						Total
			A-B-C N=2	A-C-B N=2	B-A-C N=2	B-C-A N=2	C-A-B N=2	C-B-A N=2	N=12
Sex	Male	n (%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	12 (100%)
Race	White	n (%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	12 (100%)
Age (years)		Mean / SD	30.0 / 15.6	36.0 / 9.9	39.5 / 0.7	40.5 / 3.5	31.0 / 17.0	31.0 / 17.0	34.7 / 10.2
		Median	30.0	36.0	39.5	40.5	31.0	31.0	39.5
		Range	19.0 - 41.0	29.0 - 43.0	39.0 - 40.0	38.0 - 43.0	19.0 - 43.0	19.0 - 43.0	19.0 - 43.0
Weight (kg)		Mean / SD	77.0 / 2.8	87.0 / 1.4	92.0 / 7.1	84.0 / 2.8	84.0 / 12.7	74.5 / 16.3	83.1 / 9.1
		Median	77.0	87.0	92.0	84.0	84.0	74.5	86.0
		Range	75.0 - 79.0	86.0 - 88.0	87.0 - 97.0	82.0 - 86.0	75.0 - 93.0	63.0 - 86.0	63.0 - 97.0
Height (cm)		Mean / SD	183.0 / 7.1	184.5 / 4.9	181.5 / 9.2	180.5 / 10.6	184.5 / 7.8	180.0 / 2.8	182.3 / 5.9
		Median	183.0	184.5	181.5	180.5	184.5	180.0	181.5
		Range	178.0 - 188.0	181.0 - 188.0	175.0 - 188.0	173.0 - 188.0	179.0 - 190.0	178.0 - 182.0	173.0 - 190.0
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	23.1 / 0.9	25.6 / 1.8	27.9 / 0.7	26.0 / 3.9	24.9 / 5.8	23.0 / 4.3	25.1 / 3.1
		Median	23.1	25.6	27.9	26.0	24.9	23.0	25.2
		Range	22.4 - 23.7	24.3 - 26.9	27.4 - 28.4	23.2 - 28.7	20.8 - 29.0	19.9 - 26.0	19.9 - 29.0

a: A=IR tablet 1.25 mg; B=IR tablet 10 mg; C=IR tablet 1.25 mg x 4

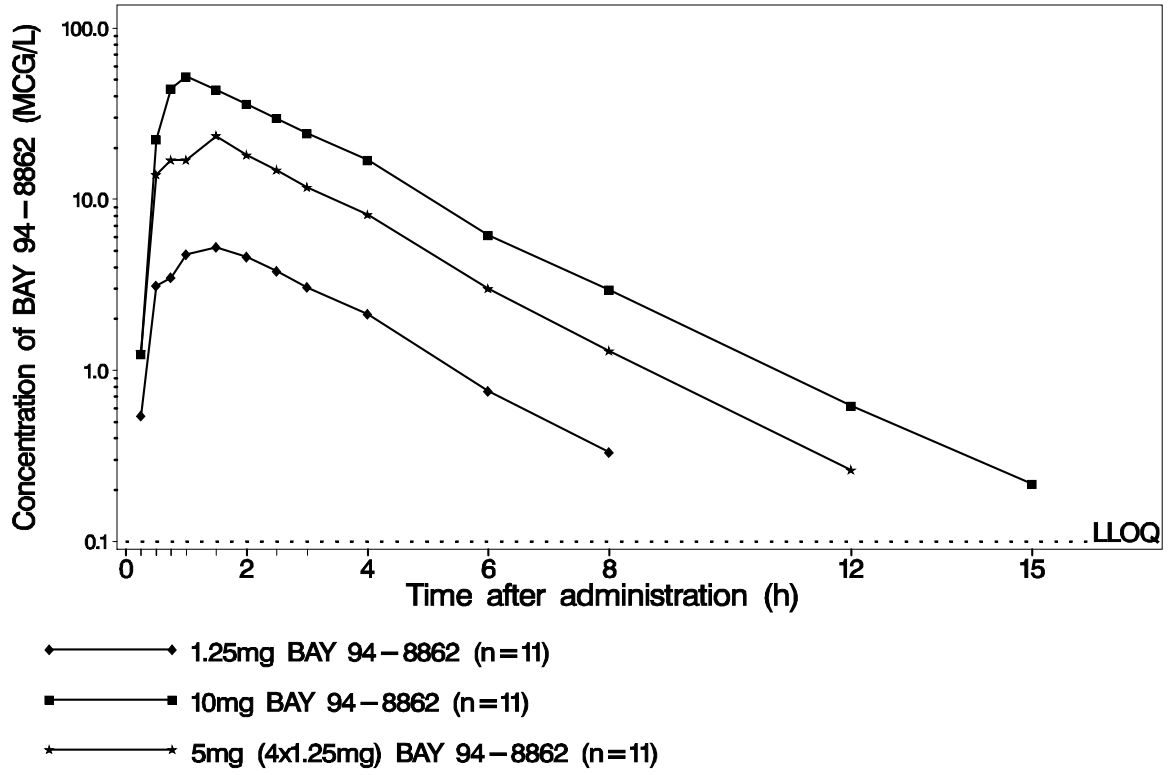
Source: PH-36700/Table 14.1/4.1

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.3.2.2.1 血漿中濃度と薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 錠 1.25mg（1.25mg 1 錠）、5mg（1.25mg 4 錠）及び 10mg（10mg 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 2.7.6.3-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。

フィネレノン IR 錠 1.25 及び 10mg 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）は同程度の値（0.500～0.750 時間）を示した。両投与方法の AUC/D が同程度であったことから AUC の用量比例性が示唆された。一方、IR 錠 5mg 投与に比べ IR 錠 10mg 投与でみられた C_{max} の上昇は用量比よりも小さかった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-36700/Figure 9-2

図 2.7.6.3-1 フィネレノン IR 錠 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）（PKS）

表 2.7.6.3-2 フィネレノン IR 錠 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）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg IR tablet fasted N=11	Finerenone 10 mg IR tablet fasted N=11	Finerenone 4x1.25 mg IR tablet fasted N=11
AUC	μg·h/L	20.68/28.7 (14.24-36.62)	166.6/34.9 (102.1-278.4)	84.00/28.5 (54.19-152.4)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.372/22.5 (1.001-1.934)	1.381/32.3 (0.8371-2.154)	1.393/30.5 (0.8887-2.622)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	16.54/28.7 (11.39-29.29)	16.66/34.9 (10.21-27.84)	16.80/28.5 (10.84-30.48)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	20.09/29.4 (13.86-36.21)	165.9/34.9 (101.8-277.3)	83.45/28.7 (53.93-151.9)
C_{max}	μg/L	9.084/47.2 (5.860-21.74)	66.15/27.9 (43.74-109.4)	39.11/30.6 (22.25-66.46)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.6027/42.7 (0.3516-1.110)	0.5486/25.3 (0.3587-0.6889)	0.6486/31.3 (0.3649-1.143)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	7.267/47.2 (4.688-17.39)	6.615/27.9 (4.374-10.94)	7.821/30.6 (4.450-13.29)
t_{max}[a]	h	0.5000 (0.5000-2.500)	0.7500 (0.5000-1.500)	0.7500 (0.5000-2.500)
$t_{1/2}$	h	1.522/12.2 (1.211-1.862)	1.846/9.7 (1.518-2.247)	1.725/13.9 (1.327-2.156)
MRT	h	2.746/12.6 (2.330-3.448)	2.910/15.8 (2.103-3.379)	2.752/19.7 (1.995-3.693)
V_Z/F	L	132.8/22.5 (91.70-184.5)	159.9/34.8 (91.69-264.8)	148.1/23.7 (91.33-201.8)
CL/F	L/h	60.45/28.7 (34.14-87.76)	60.03/34.9 (35.92-97.96)	59.52/28.5 (32.80-92.27)

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

2.7.6.3.2.2.2 統計学的評価

フィネレノン IR 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と両側 90%CI を表 2.7.6.3-3 に示す。

IR 錠 1.25mg と IR 錠 10mg の比較

フィネレノン IR 錠 10mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、IR 錠 1.25mg に比べ、それぞれ 812%及び 724%に増加した。AUC/D の幾何平均値の比（IR 錠 10mg／IR 錠 1.25mg）の点推定値は 1 に近似し、両側 90%CI は 80%～125%に含まれていたが、C_{max}/D では下限値が 80%よりやや低かった。

IR 錠 1.25mg と IR 錠 1.25mg 4 錠（5mg）の比較

フィネレノン IR 錠 5mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、IR 錠 1.25mg に比べ、それぞれ 414%及び 440%に増加した。AUC/D の幾何平均値の比（IR 錠 5mg／IR 錠 1.25mg）の点推定値は 1 に近似し、両側 90%CI は 80%～125%に含まれていた。C_{max}/D では、両側 90%CI の上限値は 125%よりやや高かった。

IR 錠 1.25mg 4 錠（5mg）と IR 錠 10mg の比較

フィネレノン IR 錠 10mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は、IR 錠 5mg に比べ、それぞれ 196%及び 165%に増加した。AUC/D の幾何平均値の比（IR 錠 10mg／IR 錠 5mg）の点推定値は 1 に近似し、両側 90%CI は 80%～125%に含まれていた。C_{max}/D では、両側 90%CI の下限値は 80%より低かった。

以上より、フィネレノン IR 錠を異なる用量で単回経口投与したとき、投与量で除した AUC が用量間で同様の値を示したことから、AUC に用量比例性があることが示唆された。

一方、IR 錠 10mg 投与時の C_{max} を IR 錠 5mg 投与時の C_{max} と比較したとき、用量比を下回る増加であったことから、C_{max} の用量比例性は示されなかった。

表 2.7.6.3-3 フィネレノン IR 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と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Para-meter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
10 mg IR tablet fasted / 1.25 mg IR tablet fasted	AUC	11	16	812.09	[721.36; 914.22]
	AUC/D	11	16	101.51	[90.17; 114.28]
	C_{max}	11	19	724.15	[630.44; 831.79]
	C_{max}/D	11	19	90.52	[78.81; 103.97]
4x1.25 mg IR tablet fasted / 1.25 mg IR tablet fasted	AUC	11	16	413.95	[367.70; 466.01]
	AUC/D	11	16	103.49	[91.93; 116.50]
	C_{max}	11	19	439.65	[382.76; 505.00]
	C_{max}/D	11	19	109.91	[95.69; 126.25]
10 mg IR tablet fasted / 4x1.25 mg IR tablet fasted	AUC	11	16	196.18	[174.26; 220.85]
	AUC/D	11	16	98.09	[87.13; 110.43]
	C_{max}	11	19	164.71	[143.40; 189.19]
	C_{max}/D	11	19	82.36	[71.70; 94.60]

Source: PH-36700/Table 14.4/4.2

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-4 に示す。

5／12 例（42%）に TEAE が認められた。すべての TEAE は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、試験期間中に回復した（PH-36700/Table 14.3.1/1、14.3.2/2）。

投与方法ごとの TEAE の発現例数は、フィネレノン IR 錠 1.25mg 投与後で 5 例（42%）、5mg 投与後で 3 例（27%）、及び IR 錠 10mg 投与後で 0 例（0%）であった。TEAE の特徴から、フィネレノンの忍容性は良好であり、投与方法間に意味のある違いは認められなかった。

最も発現割合の高かった TEAE は疲労（2 例、3 件）であり、次いで鼻咽頭炎（2 例、2 件）及び頭痛（2 例、2 件）であった。

1 例で治験薬初回投与後（IR 錠 1.25mg）に軽度の第二度房室ブロックが認められた。本事象は発現後 4 時間以内に回復したが、被験者は試験を中止した。本事象は、最終投与 1 週間後に仰臥位で再発したため、試験開始前に発現していた間欠性の第二度房室ブロックであると考えられ、治験薬と関連なしと判断された（PH-36700/Table 14.3.2/3）。

表 2.7.6.3-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary system organ class Preferred term	Finerenone 1.25 mg IR tablet fasted N=12	Finerenone 10 mg IR tablet fasted N=11	Finerenone 4x1.25 mg IR tablet fasted N=11	Total N=12
Number of subjects with any AE	5 (42%)	0 (0%)	3 (27%)	5 (42%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害				
Atrioventricular block second degree／第二度房室ブロック	1 (8%)	0	0	1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態				
Fatigue／疲労	2 (17%)	0	1 (9%)	2 (17%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (8%)	0	1 (9%)	2 (17%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Headache／頭痛	1 (8%)	0	1 (9%)	2 (17%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough／咳嗽	1 (8%)	0	0	1 (8%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害				
Thrombophlebitis／血栓性静脈炎	1 (8%)	0	0	1 (8%)

Source: PH-36700/Table 14.3.1/2.1, 14.3.1/4

すべての臨床検査値異常は軽度かつ一過性であり、その一部はベースライン時から認められた。薬剤誘発性の臨床検査値変化の徴候は認められなかった（PH-36700/Table 14.3.4/2.1）。

概して、血圧、心拍数、心電図パラメータ及び安全性に関する臨床検査に、フィネレノン投与による影響は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- フィネレノンの AUC に用量比例性が示唆されたが、C_{max} は用量比を下回る増加を示した。
- フィネレノン IR 錠 1.25、5（1.25mg 4 錠）及び 10mg を絶食下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。錠剤及び投与量間で安全性に意味のある違いは認められなかった。概して、血圧、心拍数、心電図パラメータ及び安全性に関する臨床検査に、フィネレノン投与による影響は認められなかった。

2.7.6.4 【国外試験】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（報告書番号 PH-37548）

参照項目：5.3.1.2.3 PH-37548

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象として、フィネレノン新規経口液剤のバイオアベイラビリティを即放（IR）錠と比較し（パート A：無作為化）、また、[^{14}C]フィネレノンの経口液剤を投与したときの代謝、排泄及びマスバランスを検討（パート B：非無作為化）する単施設、非盲検、非プラセボ対照、単回投与試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（スイス）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 8 月 6 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 10 月 4 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

<u>パート A</u>

- 健康成人男性被験者を対象として、フィネレノン経口液剤のバイオアベイラビリティを IR 錠と比較して評価することにより、ポリエチレングリコール（PEG）液剤に代わる新規剤形としてパート B における使用の可否を決定する。

<u>パート B</u>

[^{14}C]フィネレノン経口液剤を単回経口投与したときの

- 尿中及び糞中に排泄された放射能の経時的排泄量及び累積排泄量を測定する。
- 血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを検討する（成績は別途報告予定）。
- 全血中及び血漿中の放射能濃度を測定する。
- 血漿中のフィネレノン及び代謝物を測定する（成績は別途報告予定）。

副次目的

健康成人被験者にフィネレノンの経口液剤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。

試験方法：

本試験は、単施設、非盲検、非プラセボ対照試験であり、パート A（無作為化、2 群 2 期クロスオーバー）とパート B（非無作為化）から構成される。

パート A では、被験者を投与方法 A（IR 錠 10mg 単回投与）及び投与方法 B（経口液剤 10mg 単回投与）で構成される 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。被験者は各投与期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、10 時間以上の絶食後、治験薬を経口投与し、投与 24 時間後（第 2 日）に退院した。フォローアップ検査は第 4 日に実施した。各投与期の間に 72 時間以上の休薬期間を設けた。

パート B では、パート A で得られた経口液剤 10mg の相対的バイオアベイラビリティ及び他試験で得られた PEG 液剤の相対的バイオアベイラビリティの結果に基づき、新規剤形として経口液剤を使用することとした。被験者は治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、10 時間以上の絶食後、[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg（3.1MBq）を投与した。治験薬投与から最高 14 日間（第 15 日まで）入院し、糞尿を採取した。ただし、第 11 日以降に糞尿中の放射能の総回収率が 90%以上であった場合、又は糞尿中の総排泄率が 2 日間連続して 1%未満であった場合には、その時点で試験終了時検査を実施して退

院した。 試験スケジュールは、PH-37548/Table 7-5 を参照。 薬物動態評価用試料中の放射能及びフィネレノンの定量方法は、PH-37548/Section 9.4.1.1 を参照。
被験薬（パート A）： フィネレノン液剤：フィネレノン経口液剤（2mg/mL） **用法・用量** フィネレノン経口液剤 10mg（5mL）を投与 **投与期間** 単回投与
対照薬（パート A）： フィネレノン錠：フィネレノン IR 錠 10mg **用法・用量** フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を経口投与 **投与期間** 単回投与
被験薬（パート B）： [^{14}C]フィネレノン液剤：[^{14}C]フィネレノン 10mg（3.1MBq）を含む経口液剤（2mg/mL） **用法・用量** [^{14}C]フィネレノン 10mg（3.1MBq）を含む経口液剤 5mL を投与 **投与期間** 単回投与
選択・除外基準： 45～65 歳で体格指数（BMI）が 18～30kg/m^2 の健康成人男性。 その他の選択基準及び除外基準は、PH-37548/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。
薬物動態の評価項目： パート A 及びパート B 主要パラメータ：AUC、C_{max} 副次パラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal パート B 主要パラメータ：全血中及び血漿中の放射能の AUC(0-t_{last})、AUC、C_{max}、$t_{1/2}$ 尿及び糞中の放射能の $A_{E,ur}$ 及び $A_{E,fec}$、並びに糞尿（糞と尿の合計）中の A_E その他のパラメータ：全血中及び血漿中の放射能の%AUC(t_{last}-∞)、points terminal 全血中及び血漿中の放射能の AUC 及び AUC(0-t_{last})の全血／血漿比 代謝物のプロファイリング（別途報告予定）
安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン（血圧、心拍数）、理学的検査

被験者数：

目標被験者数

パートA：8例〔各投与順序（A-B、B-A）につき4例、2投与順序）〕

パートB：4例

設定根拠

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。被験者数をパートAでは8例（脱落した場合は補充して最低6例を確保）、パートBでは4例とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者

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

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

パートAにおけるバイオアベイラビリティの検討には、フィネレノンのAUC及びC_{max}の対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に、AUC及びC_{max}の剤形間の幾何平均値の比（液剤／IR錠）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕と両側90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与からフォローアップ検査（パートA）又は試験終了時検査（パートB）までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.1の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

パートAでは8例を組入れ、全例に治験薬を投与し、全例が試験を完了した（PH-37548/Table 14.1/1）。

パートBでは4例に治験薬を投与し、全例が試験を完了した（PH-37548/Table 14.1/13）。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

パートAでは、試験を完了した8例をSAF及びPKSとした。パートBでは、試験を完了した4例をSAF及びPKSとした（PH-37548/Section 16.2.3）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性

パートA及びパートBでの被験者の人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.4-1及び表 2.7.6.4-2に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性：パート A（SAF 及び PKS）

			A - B N=4	B - A N=4	Total N=8
Age (years)		Arithmetic mean	50.5	53.3	51.9
		Range	45 - 55	47 - 65	45 - 65
Race	White	n	4	4	8
Sex	Male	n	4	4	8
Weight (kg)		Arithmetic mean	79.8	74.1	77.0
		SD	2.3	9.7	7.2
Height (cm)		Arithmetic mean	177.8	170.5	174.1
		SD	7.1	3.4	6.5
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	25.4	25.4	25.4
		SD	2.5	2.4	2.3

A = finerenone IR tablet 10mg
B = finerenone aqueous solution 10mg
Source: PH-37548/Table 14.1/9

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性：パート B（SAF 及び PKS）

			Total N=4
Age (years)		Arithmetic mean	51.0
		Range	50 - 52
Race	White	n	4
Sex	Male	n	4
Weight (kg)		Arithmetic mean	74.6
		SD	11.6
Height (cm)		Arithmetic mean	176.3
		SD	2.2
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.0
		SD	3.2

Source: PH-37548/Table 14.1/21

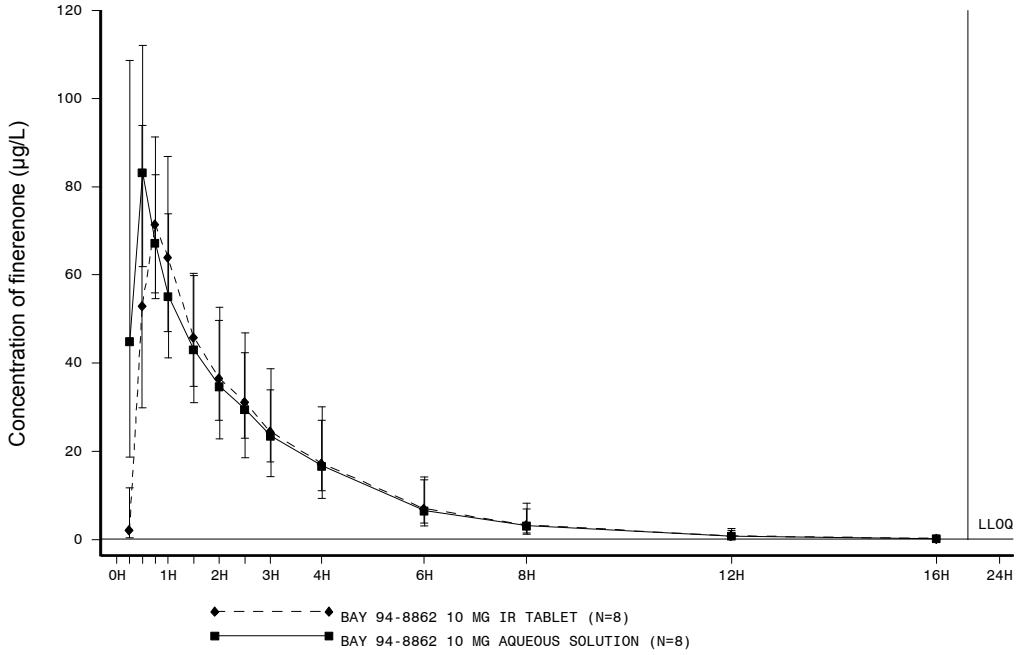
2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.4.2.2.1 パート A（経口液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験）

フィネレノンの経口液剤 10mg 及び IR 錠 10mg 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（パート A）を図 2.7.6.4-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（パート A）を表 2.7.6.4-3 に示す。また、血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の剤形間の幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（パート A）を表 2.7.6.4-4 に示す。

フィネレノンは経口液剤及び IR 錠のいずれの剤形においても速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は、IR 錠（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／IR 錠）はそれぞれ 103%及び 99.0%であった。%AUC(t_{last}-∞)はすべての被験者で 1%未満であった（PH-37548/Table 14.4/5）。

パート A で得られた IR 錠に対する経口液剤の相対的バイオアベイラビリティ（f_{rel}：103%)は、過去の試験（試験 13784）で得られている PEG 液剤の相対的バイオアベイラビリティ（f_{rel}：53%)に比べて大幅に改善していた。経口液剤が IR 錠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 のマスバランス試験で使用することとした。



LLOQ (lower limit of quatitation) = 0.1 µg/L
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-37548/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-1 フィネレノン経口液剤 10mg 及び IR 錠 10mg を単回経口投したときの血漿中フィネレノンの濃度推移：パート A（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.4-3 フィネレノン経口液剤 10mg 及び IR 錠 10mg 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：パート A〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg IR tablet N=8	Finerenone 10 mg aqueous solution N=8
AUC	µg·h/L	191/27.68 (130-266)	197/44.80 (91.1-345)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	190/27.69 (130-266)	196/44.73 (90.8-344)
C_{max}	µg/L	86.2/20.61 (60.7-109)	85.4/27.32 (51.2-105)
t_{max}[a]	hours	0.750 (0.500-1.00)	0.500 (0.250-0.750)
$t_{1/2}$	hours	2.03/13.85 (1.68-2.56)	2.02/19.36 (1.49-2.65)
CL/F	L/h	52.4/27.68 (37.6-76.7)	50.9/44.80 (29.0-110)
MRT	hours	2.89/22.52 (2.10-3.80)	2.69/24.74 (1.86-3.71)
V_z/F	L	153/17.15 (122-195)	148/25.58 (111-237)

a: median (range)
Source: PH-37548/Table 14.4/3, 14.4/4

表 2.7.6.4-4 フィネレノン経口液剤 10mg 及び IR 錠 10mg を単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} の剤形間の幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI：パート A（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	N	CV (%)	LS-mean (%)	90% confidence interval
finerenone	B / A	AUC	8	16	103.1	[88.7 ; 119.8]
		C_{max}	8	24	99.0	[79.0 ; 124.2]

CV: coefficient of variation
A: finerenone IR tablet 10mg
B: finerenone aqueous solution 10mg
Source: PH-37548/Table 14.4/6, 14.4/7

2.7.6.4.2.2.2 パートB（マスバランス試験）

パートBでは、[^{14}C]フィネレノン経口液剤を用いてフィネレノンの代謝とマスバランスを検討した（代謝物のプロファイルについては別報告書に記載）。

血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

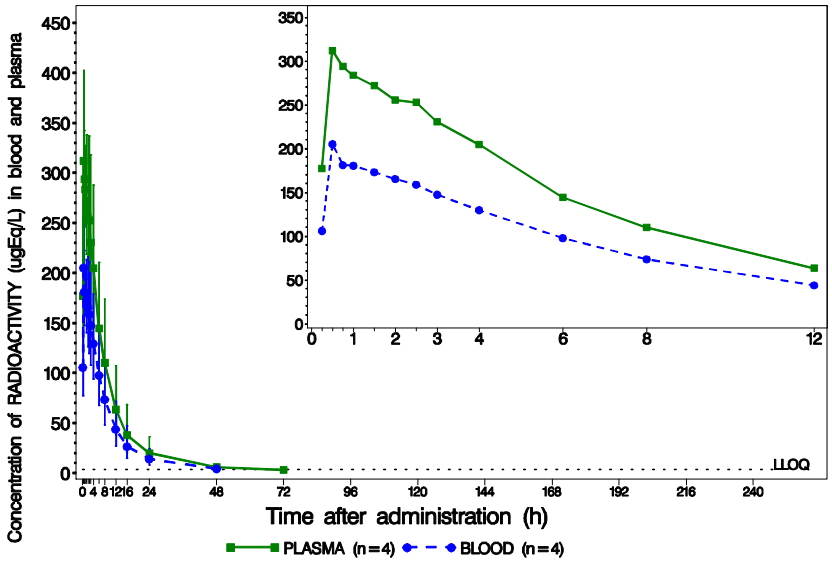
[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を単回投与したときの全血中及び血漿中の放射能の濃度推移（パート B）を図 2.7.6.4-2 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（パート B）を表 2.7.6.4-5 に、全血中及び血漿中の放射能濃度の薬物動態パラメータ（パート B）を表 2.7.6.4-6 示す。

放射能濃度の全血／血漿比

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漿中に分布することが示された。

血漿及び全血中からの放射能の消失

[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を単回投与したときの血漿中の未変化体フィネレノンの AUC は放射能 AUC の約 7%であった。血漿中放射能の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、17.4 時間であった。血漿中放射能中には未変化体より半減期が長い代謝物（試験 13875）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全血中及び血漿中から消失したことが示された。



µg Eq = µg equivalent
Note: The nominal dose of finerenone was 10 mg. The actually administered dose ranged from 9.27 to 9.36 mg finerenone.

Source: PH-37548/Figure 9-3

図 2.7.6.4-2 [^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を単回投与したときの全血中及び血漿中の放射能の濃度推移：パートB（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.4-5 [^{14}C]フィネレノン経口液剤 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：パート B〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝4）

Parameter	Unit	Geometric mean/CV% (range)
AUC	µg·h/L	192/36.42 (118-271)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	191/36.54 (117-271)
C_{max}	µg/L	87.7/17.02 (72.0-103)
t_{max}[a]	hours	0.375 (0.250-0.500)
$t_{1/2}$	hours	2.09/14.30 (1.84-2.44)
CL/F	L/h	48.7/36.18 (34.5-79.1)
MRT	hours	2.46/15.50 (1.96-2.74)
V_Z/F	L	147/35.25 (93.2-209)

Note: 10 mg was the nominal dose. The actual total amount of [^{14}C]finerenone administered ranged from 9.27 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

表 2.7.6.4-6 [^{14}C]フィネレノン 10mg 経口液剤を単回投与したときの全血中及び血漿中の放射能の薬物動態パラメータ：パート B〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝4）

Matrix	Parameter	Unit	Geometric mean/CV% (range)
Plasma	AUC	µg Eq·h/L	2820/37.34 (1660-3680)
	AUC(0-t_{last})	µg Eq·h/L	2720/38.70 (1580-3580)
	C_{max}	µg Eq/L	351/11.13 (303-397)
	$t_{1/2}$	hours	17.4/5.36 (16.3-18.4)
Blood[a]	AUC_b	µg Eq·h/L	1840/41.45 (1030-2490)
	AUC(0-t_{last})$_b$	µg Eq·h/L	1750/42.56 (964-2370)
	$C_{max,b}$	µg Eq/L	226/8.61 (199-242)
	$t_{1/2,b}$	hours	12.3/45.55 (7.28-21.0)

µg Eq = µg equivalent
Note: It was decided to exclude V_z/F and CL/F estimates based on total radioactivity from statistical evaluation (for rationale see Section 7.7.3).

a: In Sections 14 and 16, the PK parameter for total radioactivity in blood are shown without the subscript “b”.

Source: PH-37548/Table 14.4/12, 14.4/13

放射能の糞尿中排泄

[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg を単回投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率及び糞尿中総排泄率（パート B）を表 2.7.6.4-7 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（算術平均値）は 77.5%で、10 日間の観察期間中での累積排泄率は 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。排泄率の被験者間のばらつきは、尿中排泄に比べ糞中排泄で大きかった。

マスバランス

放射能の糞尿中総排泄率（算術平均値）は 101%（範囲：88.0%～106%）であった。4 例中 3 例で糞尿中総排泄率が 100%を超えたが、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。

表 2.7.6.4-7 [^{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及び糞尿中総排泄率（%）：パート B〔算術平均値／算術 SD（範囲）〕（PKS、N＝4）

Matrix	Parameter	Arithmetic mean/SD (range)
Urine	$A_{E,ur}$(0h - 12h)	55.5/10.3 (46.7-69.5)
	$A_{E,ur}$(0h - 24h)	71.2/6.64 (64.0-80.0)
	$A_{E,ur}$(0h - 48h)	77.5/4.15 (72.6-82.5)
	$A_{E,ur}$(0h - 72h)	78.6/3.50 (74.5-82.8)
	$A_{E,ur}$(0h - 96h)	79.0/3.27 (75.3-82.9)
	$A_{E,ur}$(0h -120h)	79.2/3.19 (75.6-83.0)
	$A_{E,ur}$(0h -144h)	79.3/3.14 (75.8-83.1)
	$A_{E,ur}$(0h -168h)	79.4/3.11 (75.9-83.1)
	$A_{E,ur}$(0h -192h)	79.5/3.08 (76.0-83.2)
	$A_{E,ur}$(0h -216h)	79.5/3.06 (76.1-83.2)
	$A_{E,ur}$(0h -240h)	79.6/3.04 (76.2-83.3)
Feces	$A_{E,fec}$(0h - 24h)	0.223/0.166 (0.00-0.380)
	$A_{E,fec}$(0h - 48h)	6.54/9.84 (0.700-21.3)
	$A_{E,fec}$(0h - 72h)	12.3/6.95 (7.33-22.6)
	$A_{E,fec}$(0h - 96h)	19.9/7.43 (8.84-24.8)
	$A_{E,fec}$(0h -120h)	20.3/7.23 (9.49-24.8)
	$A_{E,fec}$(0h -144h)	21.0/7.83 (9.49-26.3)
	$A_{E,fec}$(0h -168h)	21.1/7.82 (9.61-26.5)
	$A_{E,fec}$(0h -192h)	21.1/7.85 (9.63-26.7)
	$A_{E,fec}$(0h -216h)	21.2/7.92 (9.63-26.9)
	$A_{E,fec}$(0h -240h)	21.2/7.94 (9.63-26.9)
Urine+Feces	A_{E}(0h - 24h)	71.5/6.68 (64.3-80.4)
	A_{E}(0h - 48h)	84.1/13.3 (74.8-104)
	A_{E}(0h - 72h)	90.9/9.81 (84.7-105)
	A_{E}(0h - 96h)	98.9/8.86 (86.5-106)
	A_{E}(0h -120h)	99.4/8.52 (87.4-106)
	A_{E}(0h -144h)	100/8.73 (87.5-106)
	A_{E}(0h -168h)	100/8.67 (87.7-106)
	A_{E}(0h -192h)	101/8.66 (87.8-106)
	A_{E}(0h -216h)	101/8.71 (87.9-106)
	A_{E}(0h -240h)	101/8.71 (88.0-106)

Note: 10 mg was a nominal dose. The actual total amount of [^{14}C]finerenone administered ranged from 9.27 mg to 9.36 mg.

Note: $A_{E,ur}$ and $A_{E,fec}$ were calculated based on the individual dose administered.

Source: PH-37548/Table 14.4/23, 14.4/25, 14.4/27

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

本試験のパート A 及びパート B で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を、それぞれ表 2.7.6.4-8 及び表 2.7.6.4-9 に示す。

パート A では 2／8 例（25.0%）に TEAE が認められた。すべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された。また、すべての TEAE は軽度であり、投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-37548/Table 14.3.1/1）。

パート B では 2／4 例（50.0%）に TEAE が認められた。すべての TEAE が治験薬と関連なしと判断された。重症度は 1 件が軽度、1 件が中等度であった（PH-37548/Table 14.3.1/7）。

本試験で認められたすべての TEAE は非重篤であり、観察期間終了までに回復した（PH-37548/Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.4-8 TEAE の発現例数及び発現割合：パート A（SAF）

MedDRA Primary system organ class Preferred Term	Finerenone 10 mg IR tablet N=8	Finerenone 10 mg aqueous solution N=8	Total N=8
Number of subjects with any AE	1 (13%)	2 (25%)	2 (25%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態			
Fatigue／疲労	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)
Nervous system disorders／神経系障害			
Headache／頭痛	1 (13%)	0	1 (13%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	1 (13%)	1 (13%)

Source: PH-37548/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.4-9 TEAE の発現例数及び発現割合：パート B（SAF）

MedDRA Primary system organ class Preferred Term	[^{14}C]finerenone 10 mg aqueous solution N=4
Number of subjects with any AE	2 (50%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	
Abdominal pain upper／上腹部痛	1 (25%)
Nervous system disorders／神経系障害	
Headache／頭痛	1 (25%)

The nominal dose of finerenone was 10 mg. The actually administered dose ranged from 9.27 to 9.36 mg.
Source: PH-37548/Table 14.3.1/9

治験薬投与下で発現した 1.5×ULN を超える臨床検査値異常はいずれも 1 例にのみ認められた単発の事象であり、治験薬の関与はないと判断された（PH-37548/Table 14.3.4/3）。パート B では、治験薬投与下で 1.5×ULN を超える臨床検査値異常は認められなかった（PH-37548/Table 14.3.4/52）。すべての臨床検査値異常は臨床的に意味があると判断されず、有害事象として報告されなかった。

臨床的に意味のあるバイタルサインの変化及び心電図パラメータの異常は認められなかった。パート A では、3 例でいずれかの投与期に補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）のベースラインからの変化量が 30ms 超 60ms 以下であり、これらの延長は治験薬投与 1 又は 3 日後に認められた（PH-37548/Table 14.3.5/18）。パート B では、30ms を超える QTcB のベースラインからの延長は認められなかった。本試験では、QTcB のベースラインからの延長が 60ms を超える、又は QTcB が 480ms を超える被験者は認められなかった（PH-37548/Table 14.3.5/18、14.3.5/21、14.3.5/40、14.3.5/43）。

2.7.6.4.3 結論

- フィネレノンの新規剤形である経口液剤は、パート A において IR 錠 10mg と同程度のバイオアベイラビリティを示した。

- パート B において、放射能の AUC の全血／血漿比（幾何平均値）は 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 は放射能 AUC の約 7%であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は血漿中未変化体で約 2 時間であったのに対し、放射能では約 17 時間に延長したことから、血漿中には未変化体より消失が遅い代謝物が、放射能の半減期に影響を及ぼす曝露量で存在することが示された。

- パート B において、放射能の尿中及び糞中排泄率（算術平均値）は、尿中が 79.6%（範囲：76.2%～83.3%）、糞中が 21.1%（範囲：9.63%～26.9%）であった。糞尿中総排泄率（算術平均値）は 101%（範囲：88.0%～106%）であった。

- フィネレノン IR 錠 10mg 及び経口液剤 10mg の単回投与（パート A）、及び[^{14}C]フィネレノン経口液剤 10mg の単回投与（パート B）の忍容性は良好であった。

2.7.6.5 【国外試験】健康被験者を対象とした用量比例性試験：試験 15481（報告書番号 PH-37391）

参照項目：5.3.1.2.4 PH-37391

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、用量の異なるフィネレノン錠を投与したときの用量比例性を検討する単施設、無作為化、非盲検、5 群 5 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の組入れ日：2012 年 9 月 17 日 最後の被験者の完了日： 2012 年 11 月 28 日	

目的：

主要目的

健康男性被験者を対象として、用量の異なるフィネレノン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の用量比例性を検討する。

副次目的

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安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

単施設、無作為化、非盲検、非対照、5 群 5 期クロスオーバーデザインで実施し、被験者を以下に示す A～E の投与方法からなる 5 通りの投与順序（A-E-B-D-C、B-A-C-E-D、C-B-D-A-E、D-C-E-B-A、E-D-A-C-B）のいずれかに無作為に割付けた。

- 投与方法 A：フィネレノン即放（IR）錠 1.25mg、単回経口投与
- 投与方法 B：フィネレノン IR 錠 2.5mg、単回経口投与
- 投与方法 C：フィネレノン IR 錠 5mg、単回経口投与
- 投与方法 D：フィネレノン IR 錠 7.5mg、単回経口投与
- 投与方法 E：フィネレノン IR 錠 10mg、単回経口投与

治験薬投与前夜（第－1 日）から 10 時間以上の絶食後、翌朝（第 1 日）に治験薬を単回経口投与した。絶食は投与後 4 時間以上継続した。

被験者は各投与期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、投与 48 時間後（第 3 日）に退院した。各投与期の間に 72 時間以上の休薬期間を設けた。フォローアップ検査は治験薬最終投与から 10 日以内に実施した。

試験スケジュールは PH-37391/Table 7-7 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は PH-37391/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5.0、7.5 及び 10mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5.0、7.5 及び 10mg 各 1 錠を単回経口投与

選択・除外基準：

18～46 歳で体格指数が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-37391/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}

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

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

被験者数：

目標被験者数

合計 25 例（各投与順序につき 5 例、5 投与順序）

設定根拠

過去に行なわれた試験でのフィネレノンの AUC の被験者内変動に基づき、被験者数を 20 例とすることで、検出力 90%で用量比例性を検討できると判断した。主要目的を達成するためには 20 例が必要であることから、脱落を考慮に入れて目標被験者数を 25 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく、5 投与期をすべて完了した被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

血漿中フィネレノン濃度の用量比例性は、AUC 及び用量の対数変換値を用いてパワーモデルにより解析した。AUC 及び AUC(0-t_{last})と用量の対数変換値を線形回帰直線にフィッティングさせ、傾き β は混合効果モデルを用いて点推定値及びその両側 90%CI を算出した。用量比例性は、β の両側 90%CI が 0.89～1.11 に含まれる場合に成立するとした。

安全性の解析

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

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 25 例を組入れ、全例が治験薬の投与を受け、うち 24 例が治験実施計画からの重大な逸脱なく 5 投与期をすべて完了した。1 例が第 4 期終了後に有害事象により試験を中止した（PH-37391/Table 14.1/3 - 14.1/8、Section 16.2.1）。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 25 例を SAF とした。中止例 1 例を除いた 24 例が 5 投与期のすべてで妥当な薬物濃度推移を示したため、PKS とした（PH-37391/Section 16.2.3）。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。PKS に関する人口統計学的特性は、PH-37391/Table 8-2 を参照。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（SAF）

			A-E-B-D-C N=5	B-A-C-E-D N=5	C-B-D-A-E N=5	D-C-E-B-A N=5	E-D-A-C-B N=5	Total N=25
Age (years)		Arithmetic mean	37.4	39.2	39.6	29.2	33.8	35.8
		Range	29.0 - 46.0	31.0 - 44.0	31.0 - 46.0	18.0 - 46.0	22.0 - 46.0	18.0 - 46.0
Race	White	n	5	5	5	5	5	25
Sex	Male	n	5	5	5	5	5	25
Weight (kg)		Arithmetic mean	81.8	84.8	87.2	69.4	78.8	80.4
		SD	5.1	3.8	5.9	7.5	9.1	8.7
Height (cm)		Arithmetic mean	178.4	182.4	183.8	173.8	175.6	178.8
		SD	6.1	5.9	5.7	4.8	4.7	6.3
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	25.8	25.6	25.9	23.1	25.5	25.2
		SD	2.7	2.5	2.5	3.2	1.6	2.6

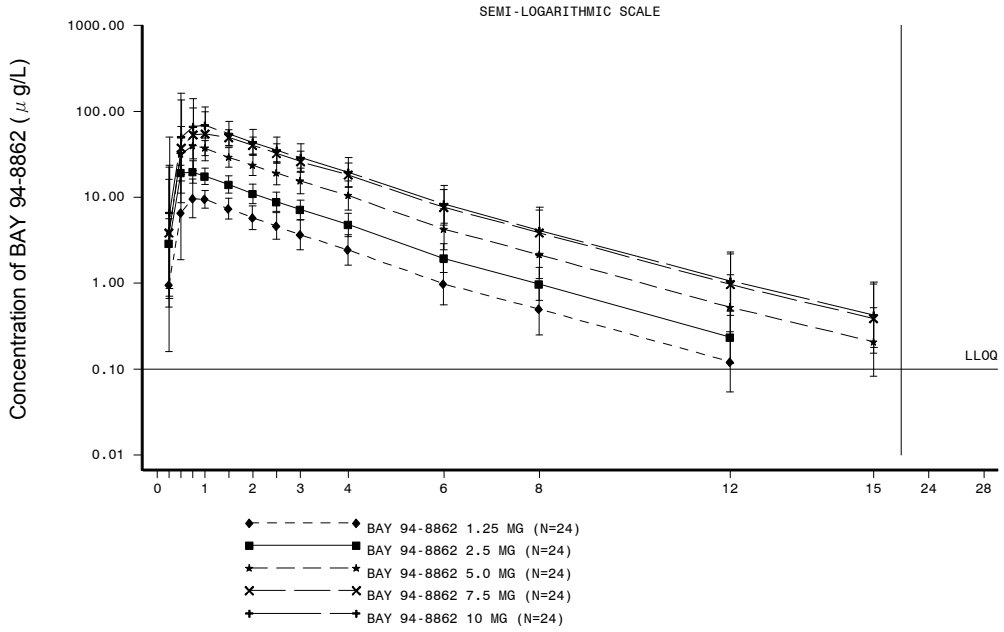
A = Finerenone 1.25mg; B = Finerenone 2.5mg; C = Finerenone 5.0mg; D = Finerenone 7.5mg; E = Finerenone 10mg
Source: PH-37391/Table 14.1/11

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.5.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

用量の異なるフィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg 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を図 2.7.6.5-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に示す。

フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg を単回経口投与したとき、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 28.4、55.6、118、193 及び 216 μg·h/L、AUC(0-t_{last})（幾何平均値）はそれぞれ 27.8、55.0、117、192 及び 215 μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 11.8、23.9、45.6、72.1 及び 82.3 μg/L であった。t_{max} は各用量で同様の範囲を示し、中央値は 0.500～0.750 時間（範囲：0.250～1.52 時間）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）も用量に依存せず、1.96～2.25 時間（範囲：1.07～6.09 時間）であった。CL/F（幾何平均値）は用量に関わらず同程度で、38.8～46.2L/h であった。MRT（幾何平均値）は 2.81～3.09 時間、V_Z/F（幾何平均値）は 121～150L であった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-37391/Figure 14.4/1

図 2.7.6.5-1 用量の異なるフィネレノン IR 錠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）

表 2.7.6.5-2 用量の異なるフィネレノン IR 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／幾何変動係数（%）（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	1.25 mg N=24	2.5 mg N=24	5.0 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)	118/31.9 (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	/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]	hours	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)
$t_{1/2}$	hours	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)
CL/F	L/h	44.0/37.0 (19.4-134)	45.0/26.1 (25.8-83.5)	42.5/31.9 (21.4-77.2)	38.8/31.9 (17.9-85.2)	46.2/40.1 (22.2-122)
MRT	hours	2.84/18.7 (1.92-5.33)	2.81/12.7 (2.21-3.87)	2.92/19.6 (2.00-4.76)	3.09/16.9 (2.43-4.49)	3.03/19.4 (2.33-6.23)
V_Z/F	L	124/19.6 (91.7-207)	131/20.5 (79.6-228)	129/24.5 (93.9-242)	121/22.7 (73.3-187)	150/47.1 (99.4-613)

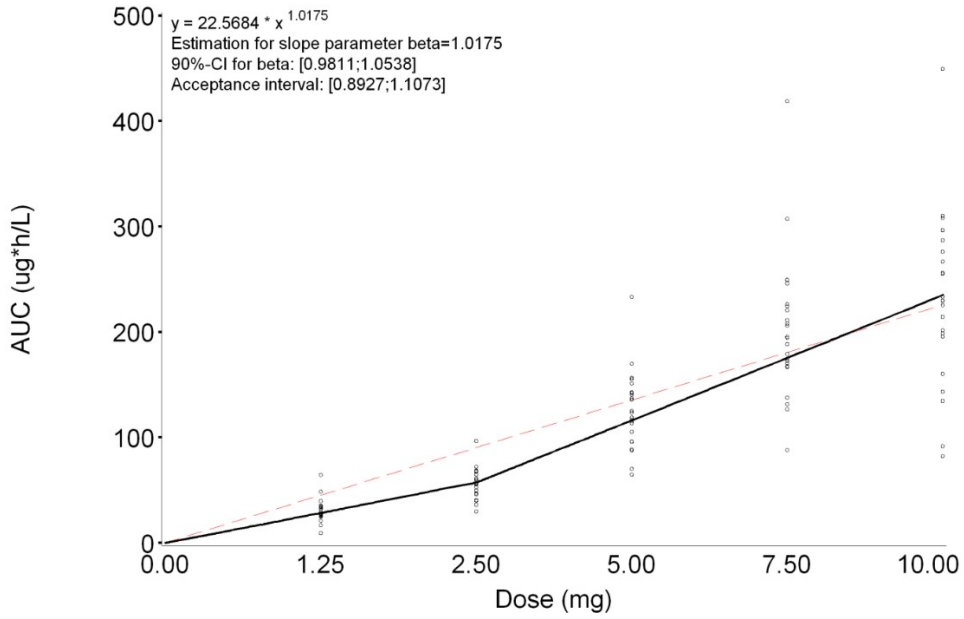
a: median (range), Source: PH-37391/Table 14.4/5

2.7.6.5.2.2.2 用量比例性

フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの AUC について、パワーモデルによる直線回帰により探索的解析を実施した用量比例性の結果を図 2.7.6.5-2 に示す。

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、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 を満たしたことから、フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg を単回経口投与したときの AUC に用量比例性があることが示唆された。

C_{max} 及び AUC(0-t_{last})についても同じく探索的解析を実施し、同様の結果が示された。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 であり、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、フィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg を単回経口投与したときの 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。



Note: The solid line is a model fit, and the dashed line displays perfect dose proportionality with beta=1.
Source: PH-37391/Figure 14.4/6

図 2.7.6.5-2 パワーモデルによる血漿中フィネレノン濃度（AUC）の直線回帰による用量比例性の解析（PKS、N＝24）

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-3 に示す。

18／25 例（72%）に TEAE が認められ、用量別では、フィネレノン IR 錠 1.25mg 投与後で 8 例（32%）、2.5mg 投与後で 7 例（28%）、5.0mg 投与後で 5 例（20%）、7.5mg 投与後で 6 例（24%）、及び 10mg 投与後で 5 例（21%）であった。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（PH-37391/Section 14.3.2）。

TEAE の最高重症度は、8 例で軽度、10 例で中等度であった。高度の TEAE は認められなかった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-37391/Table 14.3.1/1、14.3.1/2）。

発現割合が高かった TEAE は頭痛 9／25 例（36%）及び鼻咽頭炎 5 例（20%）であった。

3 例（12%）に発現した頭痛は、治験薬と関連ありと判断された。その他の TEAE は、治験薬又は試験手順と関連なしと判断された（PH-37391/Table 14.3.1/6）。

1 例が非重篤な TEAE（歯痛）により、第 4 期に試験を中止した。本事象は中等度であり治験薬と関連なしと判断され、試験終了までに回復した（PH-37391/Table 14.3.2/3）。

安全性に関する臨床検査の評価では、医学的観点から意味のある変化は認められなかった。

4 例（16%）に認められた臨床検査値の変化は TEAE として報告され、その内訳は、軽度及び中等度のＣ－反応性蛋白増加が各 1 例、軽度のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例、及び軽度のリパーゼ増加が 2 例であった（中等度のＣ－反応性蛋白増加及び軽度のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は同一被験者に発現）。臨床検査値異常はすべて治験薬及び試験手順と関連なしと判断され、試験終了までに基準値内に回復又は回復傾向にあった。

バイタルサイン及び心電図パラメータに治験薬投与の影響は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC Preferred Term	1.25 mg Finerenone N=25	2.5 mg Finerenone N=25	5.0 mg Finerenone N=25	7.5 mg Finerenone N=25	10 mg Finerenone N=24	Total N=25
Number of subjects with any AE	8 (32%)	7 (28%)	5 (20%)	6 (24%)	5 (21%)	18 (72%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Cardiovascular disorder／心血管障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Ear pain／耳痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
EYE DISORDERS／眼障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Abnormal sensation in eye／眼の異常感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)
Diarrhoea／下痢	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
Nausea／悪心	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Toothache／歯痛	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)

表 2.7.6.5-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary SOC Preferred Term	1.25 mg Finerenone N=25	2.5 mg Finerenone N=25	5.0 mg Finerenone N=25	7.5 mg Finerenone N=25	10 mg Finerenone N=24	Total N=25
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	8 (32%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	5 (20%)
Otitis externa／外耳炎	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Rhinitis／鼻炎	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Febrile infection／熱性感染症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
INVESTIGATIONS／臨床検査	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	4 (16%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)
Gamma-glutamyltransferase increased／γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)
Neck pain／頚部痛	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Pain in extremity／四肢痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Muscle tightness／筋緊張	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害	2 (8%)	3 (12%)	3 (12%)	5 (20%)	2 (8%)	9 (36%)
Dizziness／浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
Headache／頭痛	2 (8%)	3 (12%)	3 (12%)	5 (20%)	2 (8%)	9 (36%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Rash／発疹	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)

Source: PH-37391/Table 14.3.1/4

2.7.6.5.3 結論

- 探索的解析により、用量の異なるフィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5. 7.5 及び 10mg を単回経口投与したときの AUC、C_{max} 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)に用量比例性があることが示唆された。
- 健康男性被験者 25 例を対象としたフィネレノン IR 錠 1.25、2.5、5、7.5 及び 10mg の単回経口投与の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.6 【国外試験】健康被験者を対象とした用量比例性及び食事の影響試験：試験16536（報告書番号 PH-39623）

参照項目：5.3.1.2.5 PH-39623

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンを絶食下で単回経口投与したときの用量比例性、安全性及び忍容性を検討し、また、フィネレノンを単回経口投与したときの、高脂肪・高カロリー食がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討する、無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年5月24日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年7月11日

開発のフェーズ：第I相

目的：

主要目的

- フィネレノンを絶食下で単回経口投与したときの用量比例性を検討する。
- 高脂肪・高カロリー食が、フィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

フィネレノン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。

試験方法：

単施設、無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバーデザインで実施し、被験者を以下に示すA～Cで構成される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。

- 投与方法A：フィネレノン即放（IR）錠10mg 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 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20mg 1錠を高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回経口投与（食事開始から30分後に投与）

投与方法A及びBでは、前夜より10時間以上の絶食後、翌朝に治験薬を単回経口投与した。投与方法Cでは、前夜より10時間以上の絶食後、高脂肪・高カロリー朝食の摂食開始から30分後に治験薬を単回経口投与した。

被験者は各投与期の治験薬投与前日（第－1日）に入院し、治験薬投与翌日（第2日）に退院した。各投与期の間に72時間以上の休薬期間を設けた。フォローアップ検査は、治験薬最終投与の約1週間後に実施した。

試験スケジュールは、PH-39623/Table 7-3を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-39623/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10 及び 20mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠（絶食下）及び 20mg 1 錠（絶食下及び高脂肪・高カロリー朝食摂食下）を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-39623/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

18 例（各投与順序につき 6 例、3 投与順序）

設定根拠

過去の食事の影響試験及び用量比例性試験での被験者内変動に基づいて検出力を検討した結果、被験者数を 18 例（脱落した場合は、補充により最低 15 例を確保）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：比較可能な 2 つ以上（投与方法 A 及び B 又は投与方法 B 及び C）の妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

血漿中フィネレノン濃度の用量比例性は、AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の投与方法間の幾何平均値の比（20mg 絶食下／10mg 絶食下及び 20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕と両側 90%信頼区間（CI）を探索的に算出した。

安全性の解析

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

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

18 例を組入れ、全例が治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従って試験を完了した（PH-39623/Table 14.1/1）。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従って試験を完了した 18 例を SAF 及び PKS とした（PH-39623/Section 16.2.3）。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

			A-B-C N=6 (100%)	B-C-A N=6 (100%)	C-A-B N=6 (100%)	Total N=18 (100%)
Race	White	n (%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (100%)
Sex	Male	n (%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	34.0	36.7	38.3	36.3
		SD	5.1	6.7	5.3	5.7
		Range	26-41	26-44	29-44	26-44
Weight (kg)		Arithmetic mean	81.1	80.5	80.8	80.8
		SD	9.29	11.7	5.52	8.63
		Range	66.9-90.4	71.0-100	71.3-88.0	66.9-100
Height (cm)		Arithmetic mean	179	180	181	180
		SD	6.23	8.16	5.54	6.38
		Range	170-186	171-191	176-190	170-191
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	25.1	24.7	24.6	24.8
		SD	1.22	1.96	2.15	1.73
		Range	23.2-26.6	22.7-28.0	22.3-27.5	22.3-28.0

A: finerenone 10mg fasted; B: finerenone 20mg fasted; C: finerenone 20mg fed
Source: PH-39623/Table 14.1/9

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.6.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 錠（以下、「IR 錠」省略）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を図 2.7.6.6-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 に示す。

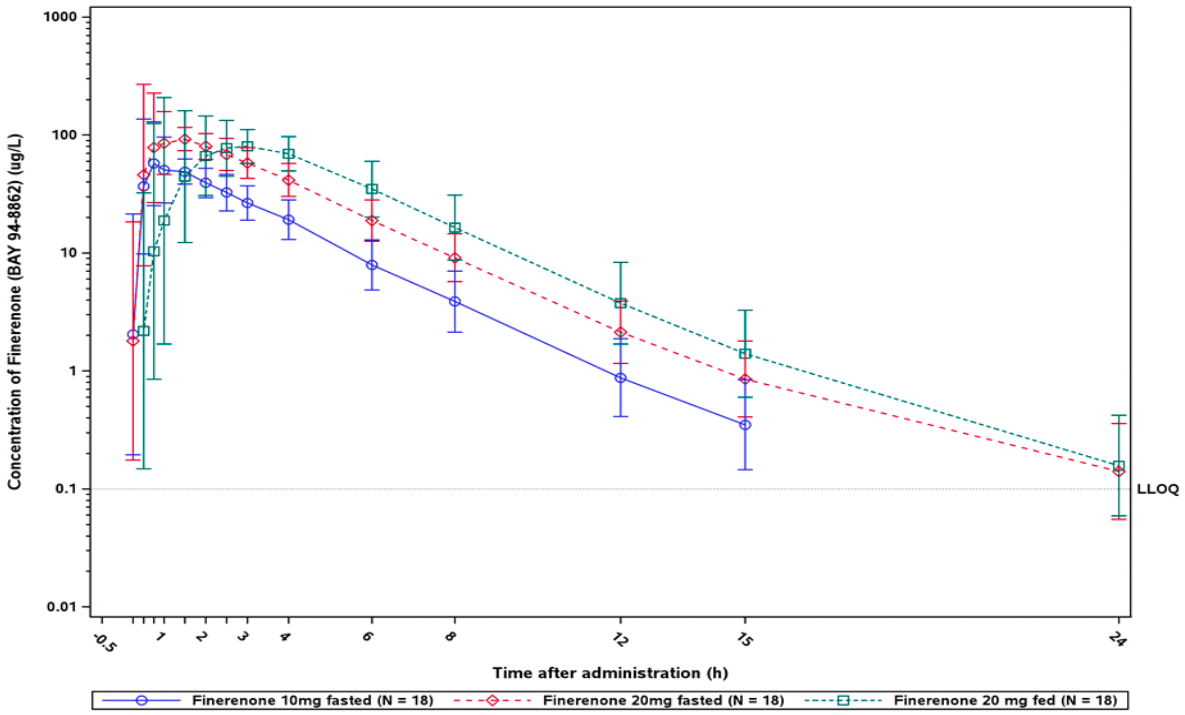
フィネレノン 10 及び 20mg を絶食下で経口投与したとき、フィネレノンは消化管から速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は約 0.75 時間（範囲：0.250～2.48 時間）であった。一方、フィネレノン 20mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したとき、吸収に遅延がみられ、t_{max}（中央値）は 2.47 時間（範囲：0.750～6.02 時間）であった。すべての投与方法で、血漿中フィネレノンは C_{max} に到達後、ほぼ単相性の消失を示した。すべての被験者の血漿中フィネレノ

ン濃度は、10mg 投与で投与 12 時間後まで、20mg（絶食下及び摂食下）投与で投与 15 時間後まで定量下限値（0.1μg/L）を上回った。

フィネレノンの C_{max} 及び AUC は用量に応じて増加した。更に、フィネレノン 10 及び 20mg を単回経口投与したときの AUC/D（幾何平均値）は、それぞれ 19.8 及び 19.7h/L×10^{-3}、C_{max}/D（幾何平均値）は、それぞれ 7.81 及び 7.27/L×10^{-3} であったことから、用量比例性が示唆された（PH-39623/Figure 14.4/7、14.4/9）。

フィネレノン 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、C_{max}（幾何平均値）は絶食下投与（145μg/L）に比べ、118μg/L に低下した。一方、AUC（幾何平均値）は絶食下投与（394μg·h/L）に比べ、摂食下投与（476μg·h/L）で増加した（PH-39623/Figure 14.4/4、14.4/8）。t_{max}（中央値）は絶食下投与（0.750 時間）に比べ、摂食下投与（2.47 時間）で 1.72 時間遅延した。

AUC 及び C_{max} の被験者間変動は中等度であり、投与方法間で同様であった〔幾何変動係数（CV%）：20.7%～34.6%〕。また、$t_{1/2}$（幾何平均値）も異なる投与方法間で同様であった（2.31～2.82 時間）。



LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1 μg/L
Source: PH-39623/Figure 9-1

図 2.7.6.6-1　フィネレノン IR 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）

表 2.7.6.6-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg fasted N=18	Finerenone 20 mg fasted N=18	Finerenone 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	/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)
CL/F	L/h	50.5/24.9 (32.5-86.7)	50.8/26.4 (29.6-71.8)	42.0/24.2 (28.5-65.0)
V_Z/F	L	168/36.3 (96.3-389)	207/42.7 (117-486)	145/15.1 (111-190)

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

2.7.6.6.2.2.2 統計学的評価

食事の影響

フィネレノン 20mg を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.6-3 に示す。

AUC の幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値は 121%であり、両側 90%CI の上限値（130%）は生物学的同等性基準に照らし合わせると、基準の上限値（125%）をわずかに上回った。この結果より、フィネレノン 20mg の AUC は、絶食下投与に比べ、高脂肪・高カロリー食摂食下投与で 21%増加することが示された。一方、C_{max} は摂食下投与により低下し、C_{max} の幾何平均値の比（20mg 摂食下／20mg 絶食下）の点推定値は 81.3%であり、両側 90%CI の下限値（70.1%）は生物学的同等性基準の下限値（80%）を下回った。

表 2.7.6.6-3 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）の点推定値と両側 90%CI（食事の影響の検討）（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-mean	90%CI
AUC	18	12.78	120.90	[112.51 ; 129.91]
AUC/D	18	12.78	120.90	[112.51 ; 129.91]
C_{max}	18	26.53	81.27	[70.14 ; 94.16]
C_{max}/D	18	26.53	81.27	[70.14 ; 94.16]

Source: PH-39623/Table 14.4/6 - 14.4/9

用量比例性

フィネレノン 10 及び 20mg を絶食下で単回経口投与したときの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（20mg 絶食下／10mg 絶食下）の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.6-4 に示す。

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 が 80%～125%の範囲内にあったことから、フィネレノン 10 及び 20mg を絶食下で投与したときの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示された。

表 2.7.6.6-4 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）の点推定値と両側 90%CI（用量比例性の検討）（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-mean	90%CI
AUC	18	12.78	198.86	[185.07 ; 213.68]
AUC/D	18	12.78	99.43	[92.54 ; 106.84]
C_{max}	18	26.53	186.03	[160.55 ; 215.54]
C_{max}/D	18	26.53	93.01	[80.28 ; 107.77]

Source: PH-39623/Table 14.4/6 - 14.4/9

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-5 に示す。

治験薬投与を受けた 6／18 例（33.3%）に TEAE が認められた。4 例（22.2%）に治験薬と関連のある TEAE が認められ、4 例（22.2%）に治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE が認められた（PH-39623/Table 14.3.1/1）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-39623/Section 14.3.2）。

TEAE の最高重症度は、軽度 4 例（22.2%）、中等度 2 例（11.1%）であった。中等度の TEAE は、フィネレノン 10mg 絶食下投与後に 1 例で認められた悪心、並びにフィネレノン 10mg 絶食下投与後及び 20mg 摂食下投与後に各 1 例で認められた頭痛であった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-39623/Table 14.3.1/2）。

治験薬と関連のある TEAE は、フィネレノン 10mg 絶食下投与後に口内乾燥、フィネレノン 10mg 絶食下投与後及び 20mg 絶食下投与後に、いずれも悪心及び頭痛が認められ、フィネレノン 20mg 摂食下投与後には認められなかった（PH-39623/Table 14.3.1/6）。

表 2.7.6.6-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred Term MedDRA version 19.1	Finerenone 10 mg fasted N=18 (100%)	Finerenone 20 mg fasted N=18 (100%)	Finerenone 20 mg fed N=18 (100%)	Total N=18 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	4 (22.2%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	6 (33.3%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	2 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
Dry mouth／口内乾燥	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)
Nausea／悪心	1 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)
Fatigue／疲労	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)
Investigations／臨床検査	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Nervous system disorders／神経系障害	2 (11.1%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
Headache／頭痛	2 (11.1%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)

Source: PH-39623/Table 14.3.1/4

安全性に関する臨床検査では、本試験で検討した様々な投与方法によるフィネレノン投与後、臨床的に意味のある変化は認められなかった。更に、バイタルサイン及び心電図パラメータに、フィネレノンの投与前後及び投与方法間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

- フィネレノン IR 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}（中央値）は 1.72 時間遅延し、C_{max}（幾何平均値）は 19%低下し、AUC（幾何平均値）は 21%増加した。
- フィネレノン IR 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 IR 錠 10 及び 20mg の絶食下投与及び 20mg の高脂肪・高カロリー食摂食下投与の安全性及び忍容性は良好であった。フィネレノンの安全性プロファイルについて、投与方法間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.7 【国外試験】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（報告書番号PH-36501）

参照項目：5.3.3.1.1 PH-36501

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンポリエチレングリコール（PEG）液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年8月13日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年12月2日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

健康男性被験者を対象として、フィネレノンPEG液剤を用量漸増して単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

フィネレノンの薬力学及び薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象として、フィネレノンPEG液剤を用量漸増して単回経口投与する、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験である。本試験は、1ステップ8例（実薬6例、プラセボ2例）の以下に示す6ステップから構成され、無作為割付けによりフィネレノンPEG液剤又はプラセボを単回経口投与した。各ステップにおいて、前夜から10時間以上の絶食後、翌朝に約240mLの水とともに治験薬を単回経口投与し、治験薬投与後4時間以上絶食を継続した。

各ステップ終了後に安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を評価し、許容可能な安全性及び忍容性であることが確認された場合に、次のステップへ移行した。

- ステップ1：フィネレノン1mg又はプラセボを単回経口投与
- ステップ2：フィネレノン2.5mg又はプラセボを単回経口投与
- ステップ3：フィネレノン5mg又はプラセボを単回経口投与
- ステップ4：フィネレノン10mg又はプラセボを単回経口投与
- ステップ5：フィネレノン20mg又はプラセボを単回経口投与
- ステップ6：フィネレノン40mg又はプラセボを単回経口投与

被験者を治験薬投与前々日（第－2日）に入院させ、第－1日に治験薬投与後と同じ項目の測定及び検査を実施した（生化学検査、血液学的検査、尿検査及び薬物動態評価のための採血は除く）。治験薬を第1日に投与し、医学的に問題のない場合、投与3日後（第4日）に退院させた。フォローアップ検査は投与から約7日後に実施した。

試験スケジュールは、PH-36501/Figure 7-1を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-36501/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

フィネレノン経口液剤：フィネレノン PEG 液剤（用時調製）

用法・用量

フィネレノン 1、2.5、5、10、20 及び 40mg を含有する PEG 液剤を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ PEG 液剤

用法・用量

フィネレノン PEG 液剤に対応するプラセボ PEG 液剤を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

18～45 歳の体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36501/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}$、$CL_R$（尿中パラメータは、40mg 投与時のみ算出）

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

薬力学の評価項目：

血圧、心拍数、1 分間心拍数、立位血圧、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）、尿量及び尿中電解質〔ナトリウム（Na）、カリウム（K）、マグネシウム（Mg）、カルシウム（Ca）、Na/K 比、log10(Na/K)、log10(10×Na/K)〕

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

被験者数：

<u>目標被験者数</u>

合計 48 例：各投与ステップ 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）、6 ステップ

<u>設定根拠</u>

フィネレノンをヒトに最初に投与する本試験では、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。経験に基づき、各ステップの被験者数を 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）とすることで、フィネレノン PEG 液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討できると判断した。

解析方法：

<u>解析対象集団</u>

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

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

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

<u>薬物動態の解析</u>

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの血漿中濃度の用量比例性は、AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用い、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的な解析を実施した。

薬力学の解析

薬力学パラメータは、絶対値、ベースライン値からの差及び投与前日との差（第 1 日と第－1 日との差）を評価した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.12.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 47 例をフィネレノン（1、2.5、5、10、20 及び 40mg）群又はプラセボ群に無作為割付けした。うち 2 例は有害事象の発現（プラセボ群）又は同意撤回（フィネレノン 2.5mg 群）により治験薬投与前に試験を中止し（PH-36501/Table 14.1/2）、治験薬の投与を受けた 45 例（フィネレノン群 34 例、プラセボ群 11 例）が試験を完了した(PH-36501/List 16.2.1.2/1)。

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 45 例を SAF、PDS 及び PKS とした（PH-36501/Table 14.1/1）。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（SAF 及び PDS）

			Placebo	Finerenone					Total
				1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	
			N=11	N=5	N=5	N=6	N=6	N=6	N=6	N=45
Sex	Male	n (%)	11 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Race	White	n (%)	11 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Age (years)		Mean / SD	33.3 / 7.8	36.0 / 6.6	28.4 / 5.6	31.3 / 4.5	32.8 / 6.9	31.8 / 4.9	41.3 / 3.2	33.6 / 6.7
		Median	36.0	37.0	25.0	31.5	33.0	30.5	41.0	34.0
		Range	20.0 - 41.0	27.0 - 45.0	24.0 - 35.0	26.0 - 38.0	23.0 - 42.0	28.0 - 41.0	37.0 - 45.0	20.0 - 45.0
Weight[a] (kg)		Mean / SD	78.5 / 8.3	78.4 / 5.5	77.0 / 7.0	81.8 / 7.8	81.7 / 8.9	82.3 / 12.4	76.7 / 13.0	79.5 / 9.0
		Median	80.0	80.0	81.0	84.0	84.5	87.5	76.5	81.0
		Range	63.0 - 89.0	70.0 - 83.0	66.0 - 83.0	68.0 - 89.0	65.0 - 90.0	61.0 - 93.0	61.0 - 95.0	61.0 - 95.0
Height (cm)		Mean / SD	183.7 / 8.9	179.2 / 5.6	180.2 / 8.1	180.5 / 6.3	181.5 / 6.3	183.2 / 9.2	175.8 / 8.5	181.0 / 7.8
		Median	182	178	184	181	183	186	176	182
		Range	168 - 198	172 - 187	167 - 186	172 - 188	170 - 189	170 - 192	163 - 189	163 - 198
BMI[a] (kg/m^2)		Mean / SD	23.3 / 2.5	24.5 / 2.0	23.7 / 1.3	25.1 / 1.7	24.8 / 1.9	24.4 / 2.0	24.8 / 3.5	24.2 / 2.2
		Median	22.4	24.2	23.7	25.6	24.3	24.8	24.0	24.2
		Range	20.1 - 28.0	21.7 - 26.5	21.9 - 25.6	22.2 - 26.6	22.5 - 27.8	21.1 - 26.9	21.3 - 29.6	20.1 - 29.6

a: Weight and BMI were measured at screening.

Source: PH-36501/Table 14.1/4.2

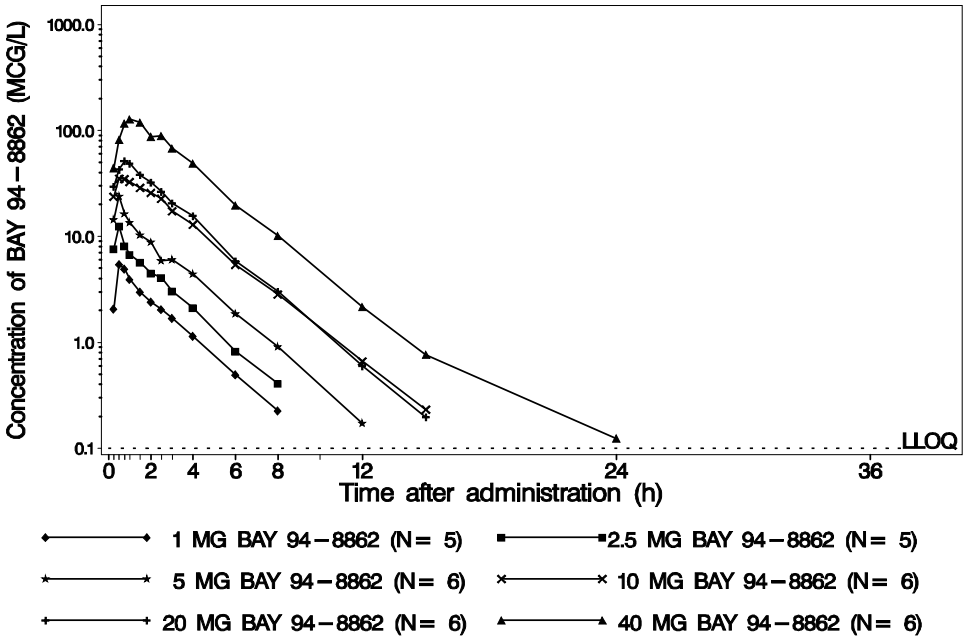
2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.7.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン PEG 液剤 1、2.5、5、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濃度推移を図 2.7.6.7-1 に、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 2.7.6.7-2 に示す。

フィネレノン PEG 液剤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。10mg 以上の用量では、t_{max} が用量に依存して遅延した。AUC 及び C_{max} は、検討した 1mg から 40mg の範囲で用量依存的に増加した。AUC/D には投与群間で変動がみられ、AUC/D（幾何平均値）の範囲は 8.05～13.2h/L×10^{-3} であった。AUC/D に用量に依存した変化がみられなかったことから、AUC の用量比例性が示唆された。C_{max}/D（幾何平均値）は、1mg の 5.42 1/L×10^{-3} から 40mg の 3.86 1/L×10^{-3} まで、用量の増加に伴って低下する傾向がみられた。C_{max} は用量比をわずかに下回って上昇するという傾向が一貫してみられた。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、1mg から 20mg の用量で 1.70～2.07 時間であった。一方、40mg では $t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.83 時間であり、わずかな延長がみられた。用量の増加に伴って t_{max} が遅延し、C_{max}/D が低下する傾向を考えると、高用量での $t_{1/2}$ の延長は、吸収が消失過程の律速段階となるフリップフロップ現象の可能性を排除できない。

フィネレノン未変化体の尿中排泄率（平均値）は、40mg の用量で 0.570%であり、フィネレノンの未変化体としての尿中排泄は主要な消失経路ではなかった。CL_R（幾何平均値）は 0.473L/h（7.9mL／分）であり、血漿中の非結合型分率（f_u：8.33%）と糸球体ろ過量（GFR：120mL／分）の積（f_u×GFR）である 10mL／分と一致したことから、フィネレノンの腎排泄の機序は、糸球体ろ過によるものと考えられる。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-36501/Figure 14.4/1.1.9

図 2.7.6.7-1 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）

表 2.7.6.7-2 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（%）（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1 mg N=5	Finerenone 2.5 mg N=5	Finerenone 5 mg N=6	Finerenone 10 mg N=6	Finerenone 20 mg N=6	Finerenone 40 mg N=6
AUC	μg·h/L	12.99/29.7 (9.819-21.20)	25.23/17.1 (20.96-31.90)	51.13/51.4 (29.10-102.7)	132.1/59.1 (82.60-362.6)	161.4/30.1 (108.2-233.5)	470.3/45.3 (229.0-757.3)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.015/35.3 (0.6866-1.753)	0.7723/14.6 (0.6197-0.9133)	0.8181/54.8 (0.4196-1.567)	1.071/62.8 (0.6082-3.073)	0.6555/25.1 (0.4817-0.9233)	0.8901/43.6 (0.4409-1.389)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	12.97/29.6 (9.809-21.12)	10.07/17.0 (8.374-12.71)	10.04/51.4 (5.703-20.09)	13.18/59.1 (8.241-36.15)	8.046/30.1 (5.397-11.67)	11.75/45.3 (5.725-18.93)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	12.54/30.9 (9.389-20.91)	24.79/17.4 (20.51-31.33)	50.32/52.9 (27.97-102.1)	131.4/59.2 (82.13-361.2)	160.7/30.0 (107.8-232.3)	469.4/45.4 (228.6-756.5)
C_{max}	μg/L	5.432/27.3 (4.427-8.462)	12.54/11.6 (10.96-13.96)	25.45/38.0 (14.52-42.86)	42.49/55.7 (21.16-90.73)	63.58/25.6 (47.92-96.44)	154.4/44.1 (92.32-317.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.4243/31.7 (0.3096-0.6996)	0.3837/10.3 (0.3539-0.4516)	0.4072/38.5 (0.2504-0.6540)	0.3444/51.8 (0.1900-0.7690)	0.2583/29.2 (0.1856-0.4140)	0.2922/48.3 (0.1777-0.6903)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	5.423/27.2 (4.423-8.428)	5.001/11.7 (4.372-5.575)	4.996/38.0 (2.845-8.384)	4.240/55.8 (2.111-9.047)	3.170/25.7 (2.391-4.814)	3.857/44.1 (2.308-7.935)
t_{max}[a]	H	0.5000 (0.5000-0.5000)	0.5000 (0.2500-0.5000)	0.5000 (0.2500-0.5000)	0.6250 (0.2500-2.000)	0.7500 (0.5000-1.500)	1.000 (0.7500-3.000)
$t_{1/2}$	h	1.702/11.7 (1.429-1.909)	1.741/19.0 (1.379-2.212)	1.874/14.2 (1.507-2.177)	2.066/23.3 (1.683-3.228)	1.776/11.2 (1.439-1.927)	2.834/41.3 (1.635-4.124)
MRT	h	2.684/8.0 (2.372-2.945)	2.547/11.8 (2.237-2.813)	2.664/12.0 (2.208-3.049)	3.054/18.7 (2.299-3.944)	2.793/12.6 (2.402-3.294)	3.161/16.9 (2.548-4.023)
V_z/F	L	189.4/24.8 (130.4-251.9)	249.6/8.8 (235.5-290.1)	269.3/42.2 (140.7-457.1)	226.1/35.1 (128.8-343.1)	318.5/27.6 (232.5-503.1)	348.0/25.8 (243.9-479.8)
CL/F	L/h	77.12/29.6 (47.35-102.0)	99.35/17.0 (78.67-119.4)	99.63/51.4 (49.79-175.4)	75.86/59.1 (27.66-121.4)	124.3/30.1 (85.71-185.3)	85.10/45.3 (52.82-174.7)
$A_{E,ur}$[b]	μg	-	-	-	-	-	227.9/56.85 (160.3-327.0)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	-	-	-	-	-	0.5695/0.1420 (0.4007-0.8171)
CL_R	L/h	-	-	-	-	-	0.4728/38.5 (0.2514-0.6999)

a: median (range)

b: arithmetic mean/SD (range)

Source: PH-36501/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.7.2.2.2 用量比例性

フィネレノン PEG 液剤 1、2.5、5、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について（表 2.7.6.7-2）、投与量で除したパラメータが用量間で同様の値を示したことから、これらのパラメータに用量比例性があることが示唆された。

2.7.6.7.2.3 薬力学の結果

フィネレノン PEG 液剤 1、2.5、5、10、20 及び 40mg を単回経口投与したときの血圧（収縮期、拡張期）、心拍数、1 分間心拍数、立位血圧、血中神経ホルモン及び尿中電解質を評価した。

2.7.6.7.2.3.1 血圧、心拍数、1 分間心拍数、立位血圧及び血中神経ホルモン

フィネレノンの単回経口投与は、投与 24 時間後まで血圧（収縮期、拡張期）、心拍数、1 分間心拍数及び血中神経ホルモン（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）に影響を及ぼさなかった（PH-36501/Figure 10-1、10-2、10-3、14.2.1/1.2.1 、 14.2.1/1.2.2 、 14.2.3/1.2.1.1 、 14.2.3/1.2.1.2 、 14.2.3/1.2.2.1 、14.2.3/1.2.2.2、14.2.3/1.2.3.1、14.2.3/1.2.3.2、14.2.3/1.2.4.1 及び 14.2.3/1.2.4.2）。

立位血圧測定法により、3 例に起立性反応が認められたが（フィネレノン PEG 液剤 20mg 投与 4 時間後の 1 例、40mg 投与 2 時間後の 1 例、プラセボ投与第－1 日の 1 例）、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ある（PH-36501/Table 14.2.2/1 及び 14.2.2/2）。

2.7.6.7.2.3.2 尿中電解質

プラセボ群と比較した場合、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、いずれも一貫した用量依存性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、薬理学的作用に関連するものではないと考えられる。他のパラメータにフィネレノンの単回経口投与による変化はみられなかった。

ANOVA 解析の結果、フィネレノンの単回経口投与は、尿中 Na/K 比、log10(Na/K)、log10(10×Na/K)に有意な影響を及ぼさなかった。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-3 に示す。

全体で 25／45 例に合計 35 件の TEAE が認められた。重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-36501/Section 14.3.2/1）。すべての TEAE は軽度で、試験期間中に回復した（PH-36501/Table 14.3.1/1, List 16.2.7/1）。

TEAE の発現割合は、プラセボ群で 6/11 例（55%）、フィネレノン 1mg 群で 3/5 例（60%）、2.5mg 群で 3/5 例（60%）、5mg 群で 3/6 例（50%）、10mg 群で 4/6 例（67%）、20mg 群で 3/6 例（50%）、及び 40mg 群で 3/6 例（50%）であった。TEAE の種類に、投与群間で意味のある違いは認められなかった。

治験薬と関連のある TEAE は 4 件認められ、その内訳は、軽度の起立性低血圧が 2 件（20mg 群及び 40mg 群）、軽度の疲労が 1 件（5mg 群）、軽度の頭痛が 1 件（20mg 群）であった（PH-36501/Table 14.3.1/3.2）。

表 2.7.6.7-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）[a]

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo	Finerenone						Total
		1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	
	N=11	N=5	N=5	N=6	N=6	N=6	N=6	N=45
Number of subjects with any AE	6 (55%)	3 (60%)	3 (60%)	3 (50%)	4 (67%)	3 (50%)	3 (50%)	25 (56%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害								
Vertigo／回転性めまい	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害								
Abdominal pain upper／上腹部痛	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Diarrhoea／下痢	1 (9%)	0	0	0	0	0	1 (17%)	2 (4%)
Salivary hypersecretion／流涎過多	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	1 (2%)
Toothache／歯痛	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／全身障害および投与局所様態								
Application site erythema／適用部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (17%)	0	1 (2%)
Fatigue[b]／疲労	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	1 (2%)
Feeling cold／冷感	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Catheter site pain／カテーテル留置部位疼痛	1 (9%)	0	0	0	1 (17%)	0	0	2 (4%)
Catheter site haematoma／カテーテル留置部位血腫	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Vessel puncture site reaction／血管穿刺部位反応	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	1 (2%)
Puncture site induration／穿刺部位硬結	0	0	0	0	0	0	2 (33%)	2 (4%)
Catheter site swelling／カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症								
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (9%)	1 (20%)	1 (20%)	0	2 (33%)	0	0	5 (11%)
INVESTIGATIONS／臨床検査								
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害								
Back pain／背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
Neck pain／頚部痛	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	1 (2%)

表 2.7.6.7-3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）a（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=11	Finerenone 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	Total N=45
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害								
Dizziness／浮動性めまい	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	1 (2%)
Headache[b]／頭痛	0	0	0	0	0	1 (17%)	0	1 (2%)
Paraesthesia／錯感覚	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES／外科および内科処置								
Mole excision／色素性母斑切除	0	0	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害								
Flushing／潮紅	0	0	0	1 (17%)	1 (17%)	0	0	2 (4%)
Orthostatic hypotension[b]／起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (17%)	1 (17%)	2 (4%)
Thrombophlebitis／血栓性静脈炎	1 (9%)	1 (20%)	0	0	0	0	0	2 (4%)

a: All adverse events were of mild intensity and had resolved at the end of the study.
b: The adverse event was considered drug-related.
Source: PH-36501/Table 14.3.1/2.1, List 16.2.7/1

治験薬投与後に臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。すべての臨床検査異常高値及び低値は軽度かつ一過性であり、その一部はベースラインから認められた。薬剤誘発性の臨床検査値変化の徴候は認められなかった。

概して、バイタルサイン及び ECG パラメータにフィネレノン投与の影響は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 健康男性被験者において、フィネレノン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。尿中電解質に、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。

- 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。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。

- フィネレノンの AUC は用量比例的に増加したが、C_{max} の上昇は用量比よりわずかに小さくなる傾向がみられた。

- 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。

- 健康男性被験者を対象にフィネレノン PEG 液剤 1、2.5、5、10、20 及び 40mg、並びに対応するプラセボを単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。安全性についてフィネレノン群とプラセボ群に意味のある違いはみられなかった。

2.7.6.8 【国外試験】健康被験者を対象とした反復投与、用量漸増試験：試験 13785（報告書番号 PH-36896）

参照項目：5.3.3.1.2 PH-36896

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンを 10 日間反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 8 月 16 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 12 月 7 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 健康男性被験者を対象として、フィネレノンを異なる用量で 10 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- 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〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の薬物動態を検討する。
- フィネレノン 20mg を 10 日間反復投与したときに、ミダゾラム（CYP3A4 基質）の単回経口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。

試験方法：

本試験は、パート A とパート B から成る。

パート A は健康男性被験者を対象に、1 ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）の以下に示す 3 ステップから構成され、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験デザインにより実施された。パート B は健康男性被験者 9 例を対象に、単施設、非盲検、非対照デザインで実施された。

パート A

- ステップ 1：フィネレノン 10mg〔即放（IR）錠 10mg 1 錠〕又はプラセボ錠を 10 日間反復（1 日 2 回）経口投与。最終投与日は薬物動態評価のため 1 回投与。
- ステップ 2：フィネレノン 20mg（IR 錠 10mg 2 錠）又はプラセボ錠を 10 日間反復（1 日 2 回）経口投与。最終投与日は薬物動態評価のため 1 回投与。
- ステップ 3：フィネレノン 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）又はプラセボ錠を 10 日間反復（1 日 1 回）経口投与。

各ステップ終了後に安全性を評価し、許容可能な安全性及び忍容性であることが確認できた場合に、次のステップへ移行した。

パート B

フィネレノン 20mg（IR 錠 10mg 2 錠）を、10 日間反復（1 日 2 回）経口投与。最終投与日は薬物動態評価のため 1 回投与。ミダゾラム 7.5mg は第－1 日、第 2 日及び第 10 日に単回経口投与。

パート A では、被験者は治験薬投与前日（第－1 日）に入院した。第 1 日にフィネレノンの投与を開始し第 10 日まで継続した。第 1 日及び第 10 日に薬物動態を検討した。

パート B では、被験者は治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、ミダゾラム 7.5mg を投与した。第 1 日から第 10 日までフィネレノン 20mg（1 日 2 回）を反復経口投与し、第 2 日及び第 10 日にミダゾラ

ムを併用投与し、薬物動態を検討した。また第 10 日にフィネレノンの薬物動態を検討した。

パート A 及びパート B 共に、被験者は医学的に問題がない場合、治験薬の最終投与から 48 時間後に退院した。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与から約 1 週間後に実施した。

試験スケジュールは PH-36896/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の定量方法は、PH-36896/Section 9.4.1.1 を参照。ミダゾラム及び 1‐水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の定量方法は、
PH-36896/Section 16.1.10 を参照。

被験薬：

フィネレノン IR 錠 10mg

用法・用量

パート A

- ステップ 1：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を 1 日 2 回（最終投与日は 1 回）で反復経口投与
- ステップ 2：フィネレノン IR 錠 10mg 2 錠を 1 日 2 回（最終投与日は 1 回）で反復経口投与
- ステップ 3：フィネレノン IR 錠 10mg 4 錠を 1 日 1 回で反復経口投与

パート B

フィネレノン IR 錠 10mg 2 錠（20mg）を 1 日 2 回（最終投与日は 1 回）で反復経口投与

投与期間（パート A 及びパート B）

10 日間

ミダゾラム 7.5mg 錠（併用薬）**の用法・用量**：

ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠を第－1 日、第 2 日及び第 10 日にそれぞれ単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

フィネレノン IR 錠 10mg に対応するプラセボ錠

用法・用量

パート A

プラセボ錠 1 又は 2 錠を 1 日 2 回（最終投与日は 1 回）、若しくは 4 錠を 1 日 1 回で反復経口投与

投与期間

10 日間

選択・除外基準：

18～45 歳の体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36896/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照

薬物動態の評価項目：

パート A：フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

主要パラメータ：

第 1 日：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$

〔$AUC(t_{last}\text{-}\infty)$が AUC の 20%を超えた場合は、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$ を主要パラメータとする〕

第 10 日：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}/D$、$C_{max,md}$、$C_{max,md}/D$

副次パラメータ：

第1日：AUC_{norm}、$AUC(0-t_{last})$、$AUC(0-t_{last})/D$、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F

第10日：$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$（主要評価項目でない場合）、MRT、PTF、C_{τ}/C_{max}、R_AC_{max}、R_{LIN}、R_AAUC、$A_{E,ur}(0-24)$（1日1回）、$A_{E,ur}(0-12)$（1日2回）、CL_R

第1日～第10日：C_{trough}

その他のパラメータ：$AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal（第1日及び第10日）

パートB：フィネレノン

第10日：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}/D$、$C_{max,md}$、$C_{max,md}/D$、$C_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、PTF、C_{τ}/C_{max}

第1日～第10日：C_{trough}

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

パートB：ミダゾラム及び1'OH-MDZ

AUC〔$AUC(t_{last}-\infty)$がAUCの20%を超えた場合は$AUC(0-t_{last})$〕、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$

第－1日、第2日、第10日：AUC比（1'OH-MDZ／ミダゾラム）

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

薬力学の評価項目（パートAのみ）：

1分間心拍数、心拍数、血圧、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、尿量

安全性の評価項目：

有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、心電図、酸素飽和度（パートBのみ）

被験者数：

目標被験者数

パートA：各ステップ12例（実薬9例、プラセボ3例）、3ステップ

パートB：9例

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行なわなかった。経験に基づき、パートAでは各ステップの被験者数を12例（実薬9例、プラセボ3例）とすることでフィネレノンを10日間反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討できると判断した。パートBでは、過去の試験の被験者内変動の結果に基づいて推定した結果、被験者数9例で（脱落で有効例が6例となっても）、ミダゾラムのAUC又はC_{max}の比（第2日／第－1日、第10日／第－1日）に対するフィネレノン反復投与の影響を検出できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を1回以上受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、治験薬投与後のいずれかで（第1日又は第10日）フィネレノンの妥当な薬物濃度推移を有する被験者。パートBでは、ミダゾラム及び1'OH-MDZ投与の第－1日、並びにミダゾラム投与の第2日又は第10日のいずれか一方で妥当な濃度推移が得られなかった場合、ミダゾラム及び1'OH-MDZの濃度データを、統計学的評価の対象から除外した。また、対応するフィネレノン濃度が妥当ではない場合、当該ミダゾラム及び1'OH-MDZの濃度データを、統計学的評価の対象から除外した。

薬力学解析対象集団（PDS）：パートAにおいて、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、治験薬投与後（第1日又は第10日）の少なくともいずれかで妥当な薬力学プロファイルが得られた被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

パートAにおける用量比例性の検討では、フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に対数データの再変換によって、投与比の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕とその両側90%信頼区間（CI）を算出した。

パートBにおけるフィネレノンがCYP3A4に及ぼす影響の検討では、ミダゾラム及び1'OH-MDZのC_{max}、AUC及び代謝物比の対数変換値を用いて、投与日を固定効果、被験者を変量効果とするANOVAにより探索的に解析した。また対数データの再変換により、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日及び第10日／第2日）の点推定値（LS-mean）とその両側90%CIを算出した。

薬力学の解析

フィネレノンの尿中電解質に対する影響は、電解質の排泄量及びナトリウム／クレアチニン、カリウム／クレアチニン、log10(10×Na/K)により評価し、投与量を固定効果、時期及び投与量と時期の交互作用を変量効果とするANOVAにより解析した。更に、各測定日（第－1日、第1日及び第10日）におけるプラセボとの差をANOVAで解析し、差の点推定値と両側95%CIを算出した。log10(10×Na/K)については、フィネレノンのプラセボに対する比及び両側95%CIを算出した。尿中マグネシウム、カリウム及びナトリウムの排泄量は投与量を固定効果とするANOVAにより解析し、差の点推定値と両側95%CIを算出した。

1分間心拍数及び血中神経ホルモンに対する影響は、ベースライン値からの差について各測定日間の差を算出し、投与量を固定効果、時期及び時期と投与量の交互作用を変量効果とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析し、点推定値及び両側95%CIを算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後に発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.13.1の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者49例を組入れ（パートA：40例、パートB：9例）、うち47例が治験薬の投与を受け、43例が試験を完了した（PH-36896/Table 14.1/2、14.1/3）。パートAでは、組入れた40例のうちフィネレノン10mg群の1例が有害事象により治験薬投与前に試験を中止し、39例が治験薬の投与を受けた〔フィネレノン10mg群（1日2回）：11例、20mg群（1日2回）：9例、40mg群（1日1回）：9例、プラセボ群：10例〕。フィネレノン10mg群の2例が有害事象により、プラセボ群の2例が同意撤回により治験薬の投与を中止し、35例が試験を完了した（フィネレノン10mg群：9例、20mg群：9例、40mg群：9例、プラセボ群：8例）。パートBでは、組入れた9例のうち1例が有害事象により治験薬投与前に試験を中止し、8例が治験薬の投与を受け試験を完了した（PH-36896/Listing 16.2.1.2/1、16.2.5/2）。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 47 例（パート A：39 例、パート B：8 例）を SAF 及び PKS とした。また、パート A の 37 例（フィネレノン 10mg 群：9 例、20mg 群：9 例、40mg 群：9 例、プラセボ群：10 例）を PDS とした（PH-36896/Table 14.1/1）。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo	Finerenone				Total
		10 mg bid	20 mg bid	40 mg od	20 mg bid + midazolam	
	N=10	N=11	N=9	N=9	N=8	N=47
Age (years)						
Mean	36.3	32.6	32.4	39.2	30.6	34.3
SD	7.2	9.2	7.8	5.4	5.6	7.6
Range	24.0 - 45.0	19.0 - 45.0	22.0 - 44.0	27.0 - 43.0	23.0 - 38.0	19.0 - 45.0
Race						
White (N)	10	11	9	9	8	47
Sex						
Male (N)	10	11	9	9	8	47
Height (cm)						
Mean	180.6	179.8	183.0	179.8	178.8	180.4
SD	7.1	4.8	7.4	4.3	7.6	6.2
Range	169.0-193.0	170.0-188.0	170.0-194.0	173.0-186.0	170.0-190.0	169.0-194.0
Weight (kg)						
Mean	78.2	76.0	82.0	79.0	75.1	78.0
SD	8.8	9.8	8.6	9.4	16.5	10.5
Range	63.0-90.0	59.0-94.0	68.0-96.0	62.0-88.0	56.0-96.0	56.0-96.0
BMI (kg/m^2)						
Mean	24.0	23.5	24.5	24.4	23.3	23.9
SD	2.0	2.9	2.2	2.7	3.8	2.7
Range	20.2-27.0	18.2-27.7	20.2-27.5	19.6-28.1	19.4-28.7	18.2-28.7

Source: PH-36896/Table 14.1/4.2

2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.8.2.2.1 フィネレノン（未変化体）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

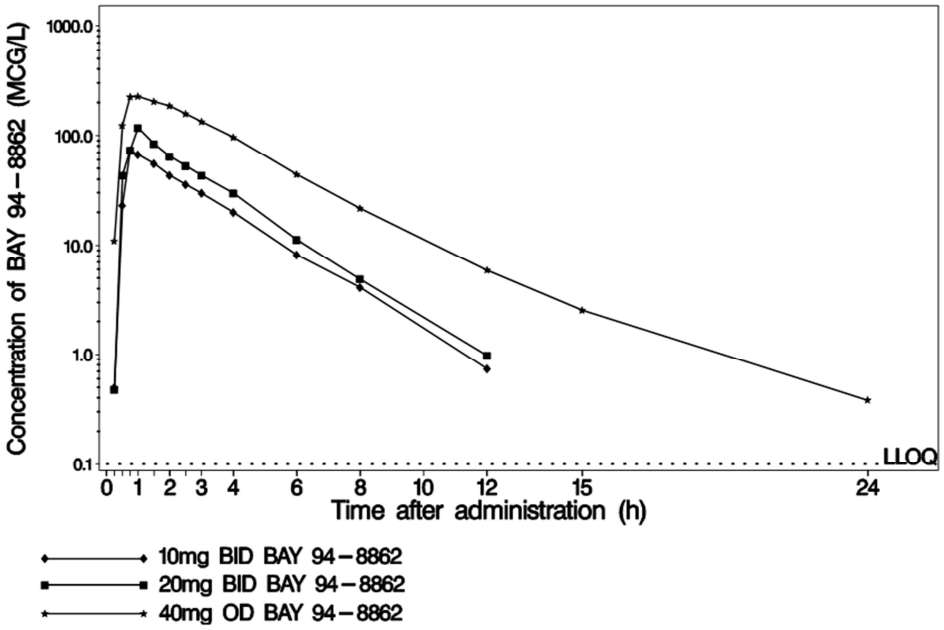
フィネレノン IR 錠 10（10mg 1 錠）、20（10mg 2 錠）及び 40mg（10mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（第 1 日初回投与後）を図 2.7.6.8-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）を表 2.7.6.8-2 に示す。

フィネレノン 10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 7.5mg を 3 回（第－1 日、第 2 日及び第 10 日）投与したときの第 10 日における血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.8-2 に、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 2.7.6.8-3 に示す。

IR 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、第 10

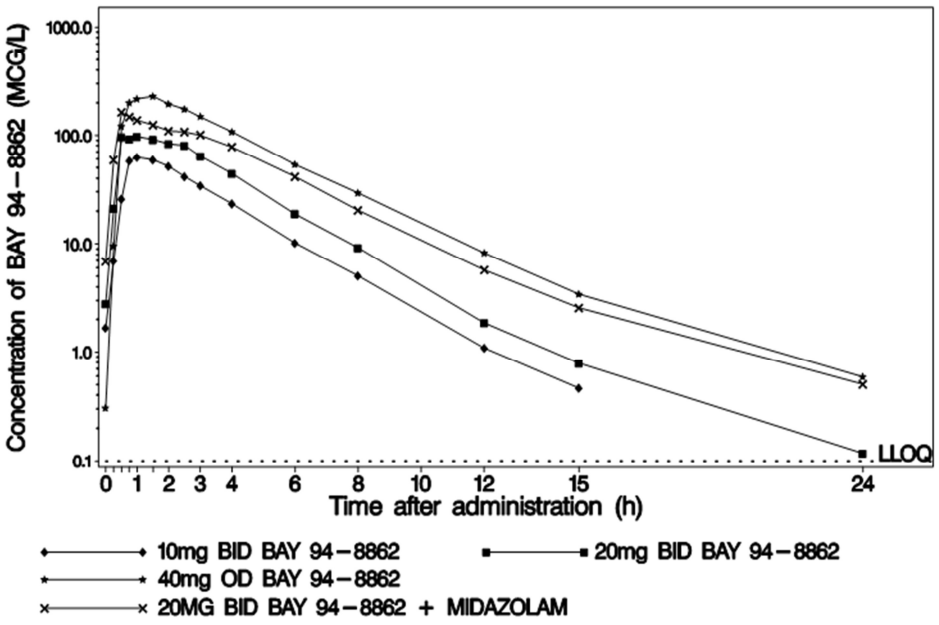
日で 2.56～3.11 時間であった。第 1 日初回投与後の AUC 及び C_{max}、並びに第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ は用量比例的に増加する傾向がみられた（2.7.6.8.2.2.3）。

フィネレノンを反復投与したとき、C_{max} に反復投与による一貫した変化はみられなかったが（血漿中フィネレノンの蓄積性を示す RAC_{max} は、1 日 2 回投与で 96.2%～119%、1 日 1 回投与で 90.0%）、反復投与後の $AUC_{\tau,md}$ は単回投与後の AUC と比べて増加する傾向がみられた（RLIN は 110%～132%）。第 10 日の C_{max} に対する C_{trough} 比（C_{τ}/C_{max}）は、1 日 2 回投与で 1.09%～1.15%、1 日 1 回投与では 0.190%であった。フィネレノン 20mg 投与時のトラフ値は、10 日間の反復投与により増加する傾向がみられた。40mg 投与時のトラフ値は 20mg 投与時に比べて低値であり、用法の違いによる影響がみられた。1 日 2 回投与では、概して夕方よりも朝のほうがトラフ値は高値を示し、投与量に応じてトラフ値は高くなった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.1.2

図 2.7.6.8-1 フィネレノン IR 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濃度推移（第 1 日初回投与後）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.1.2

図 2.7.6.8-2　フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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濃度推移（第 10 日）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）

表 2.7.6.8-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone
AUC	μg·h/L	11	208.3/34.7 (144.5-399.9)	9	318.5/21.3 (252.8-491.2)	9	928.7/62.2 (505.8-2612)
AUC_{norm}	kg·h/L	11	1.571/32.8 (1.023-3.079)	9	1.300/25.4 (0.8597-1.989)	9	1.822/53.3 (1.049-4.396)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	11	20.83/34.7 (14.45-39.99)	9	15.93/21.3 (12.64-24.56)	9	23.22/62.2 (12.65-65.31)
AUC_{τ}	μg·h/L	11	205.9/34.1 (143.3-391.6)	9	315.9/21.0 (251.9-482.7)	9	924.8/61.6 (505.3-2587)
C_{max}	μg/L	11	90.54/37.3 (54.05-165.4)	9	177.3/40.0 (82.91-271.0)	9	287.2/44.8 (169.2-570.2)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	0.6830/30.7 (0.4756-1.149)	9	0.7233/44.3 (0.3151-1.097)	9	0.5633/36.7 (0.3511-0.8838)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	11	9.054/37.3 (5.405-16.55)	9	8.863/40.0 (4.145-13.55)	9	7.179/44.8 (4.230-14.26)
$t_{1/2}$	H	11	1.779/13.7 (1.435-2.128)	9	1.685/10.9 (1.469-1.947)	9	3.044/27.5 (1.709-4.405)
MRT	h	11	2.934/11.3 (2.513-3.532)	9	2.707/15.8 (2.229-3.466)	9	3.597/27.9 (2.575-5.994)
CL/F	L/h	11	48.00/34.7 (25.01-69.20)	9	62.79/21.3 (40.72-79.10)	9	43.07/62.2 (15.31-79.09)
t_{max}[a]	h	11	0.7500 (0.5000-1.500)	9	0.5000 (0.5000-1.500)	9	0.7500 (0.5000-2.000)

a: median (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.6.8-3 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	9	232.5/32.7 (151.8-444.1)	9	420.7/27.4 (252.2-587.0)	9	1022/55.4 (491.3-2585)	8	661.0/22.4 (438.6-879.3)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	9	1.812/33.9 (1.107-3.420)	9	1.717/28.2 (1.034-2.499)	9	2.005/52.0 (1.019-5.363)	8	2.430/14.8 (1.864-3.030)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	9	23.25/32.7 (15.18-44.41)	9	21.04/27.4 (12.61-29.35)	9	25.55/55.4 (12.28-64.62)	8	33.05/22.4 (21.93-43.97)
$C_{max,md}$	μg/L	9	94.54/30.9 (56.30-138.5)	9	170.6/39.2 (93.69-269.5)	9	258.6/27.3 (151.4-352.5)	8	167.2/35.4 (116.2-305.7)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	9	0.7367/32.4 (0.3828-1.066)	9	0.6960/41.7 (0.3841-1.198)	9	0.5072/25.5 (0.3142-0.7314)	8	0.6147/16.1 (0.4998-0.8558)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	9	9.454/30.9 (5.630-13.85)	9	8.529/39.2 (4.685-13.47)	9	6.464/27.3 (3.785-8.812)	8	8.360/35.4 (5.812-15.28)
C_τ/C_{max}	%	9	1.153/76.0 (0.5124-2.946)	9	1.092/63.3 (0.5169-2.948)	8	0.1901/264.4 (0.05200-1.797)	3	0.1279/56.8 (0.08153-0.2290)
$t_{1/2}$	h	9	2.564/46.7 (1.565-5.695)	9	2.832/39.7 (1.520-4.481)	9	3.112/36.7 (1.866-6.633)	8	4.295/67.3 (2.559-16.04)
MRT_{md}	h	9	3.160/15.5 (2.562-4.050)	9	3.164/17.0 (2.549-4.163)	9	4.014/33.4 (2.813-7.366)	8	3.955/13.8 (3.294-4.683)
CL_{md}/F	L/h	9	43.01/32.7 (22.52-65.89)	9	47.54/27.4 (34.07-79.30)	9	41.08/50.0 (18.15-82.13)	8	30.26/22.4 (22.74-45.60)
PTF	%	9	481.1/20.8 (355.6-627.5)	9	480.3/30.2 (295.9-784.7)	9	313.6/27.1 (189.7-500.2)	8	291.7/26.2 (205.5-410.0)
R_ACmax (R_{A1})	%	9	118.9/25.6 (69.00-152.2)	9	96.23/46.7 (41.09-179.9)	9	90.04/36.6 (53.31-149.2)		
R_AAUC (R_{A3})	%	9	121.2/11.3 (105.9-148.0)	9	133.2/25.2 (95.16-190.3)	9	110.5/35.0 (53.45-193.0)		
R_{LIN}	%	9	119.9/11.6 (105.0-147.2)	9	132.1/25.3 (94.82-189.0)	9	110.0/35.1 (52.93-192.4)		

表 2.7.6.8-3 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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）（続き）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
CL_R	L/h	8	0.4849/23.2 (0.3669-0.6806)	9	0.4096/63.3 (0.09905-0.6681)	9	0.4742/43.5 (0.2180-0.8117)		
$t_{max,md}$[a]	h	9	0.7500 (0.5000-2.000)	9	0.7500 (0.5000-2.500)	9	1.000 (0.5000-1.500)	8	0.5000 (0.5000-1.000)
$A_{E,ur}$[b]	μg	8	118.0/32.41 (60.42-163.0)	9	190.4/79.46 (53.70-319.8)	9	561.5/357.8 (261.2-1385)		
% $A_{E,ur}$[b]	%	8	1.180/0.3241 (0.6042-1.630)	9	0.9519/0.3973 (0.2685-1.599)	9	1.404/0.8945 (0.6530-3.463)		

a: median (range)

b: arithmetic mean/SD (range)

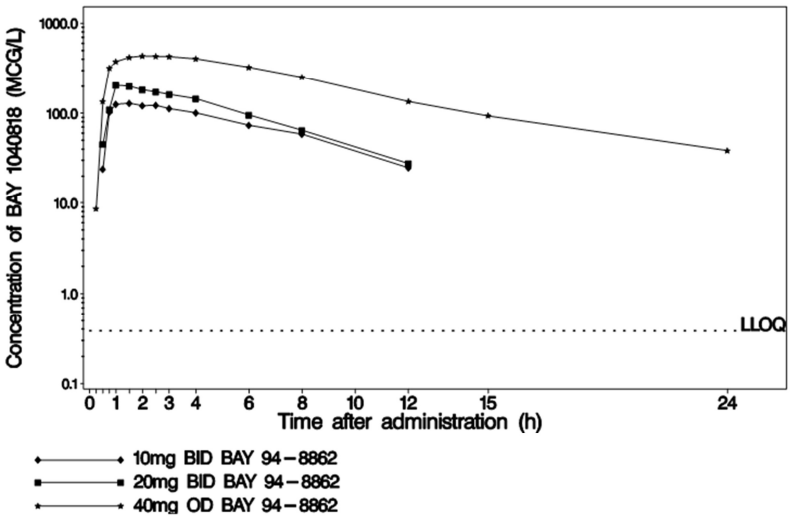
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

2.7.6.8.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 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、M-2 及び M-3 濃度の推移（第 1 日初回投与後）をそれぞれ図 2.7.6.8-3、図 2.7.6.8-5 及び図 2.7.6.8-7 に、また、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ（第 1 日初回投与後）をそれぞれ表 2.7.6.8-4、表 2.7.6.8-6 及び表 2.7.6.8-8 に示す。

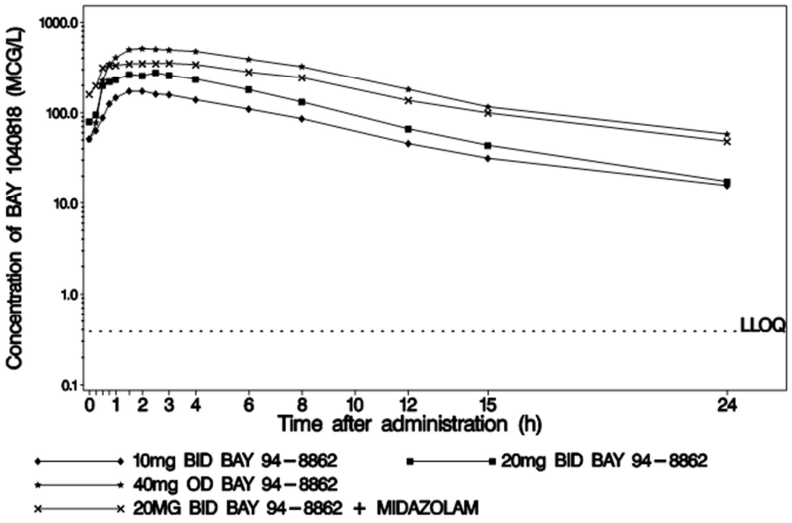
フィネレノン 10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 7.5mg を 3 回（第－1 日、第 2 日及び第 10 日）投与したときの第 10 日における血漿中 M-1、M-2 及び M-3 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.8-4、図 2.7.6.8-6 及び図 2.7.6.8-8 に示す。また、血漿中及び尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.8-5、表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-9 に示す。

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 の生成は比較的速やかであることが示された。M-2 及び M-3 の t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.50～4.00 時間及び 2.75～6.00 時間であり、未変化体と比べ遅延する傾向がみられた。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。第 1 日初回投与後の代謝物の $t_{1/2}$ は、次の投与を実施したことにより、消失相の観察期間が制限されたため算出できなかった。ANOVA の結果から、3 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。尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$、算術平均値）は M-3 が最も高く、投与量の 35.0%～45.1%であった。一方、M-1 及び M-2 の $\%A_{E,ur}$（算術平均値）は、それぞれ投与量の 0.5%以下、及び 12.8%～15.0%であった。



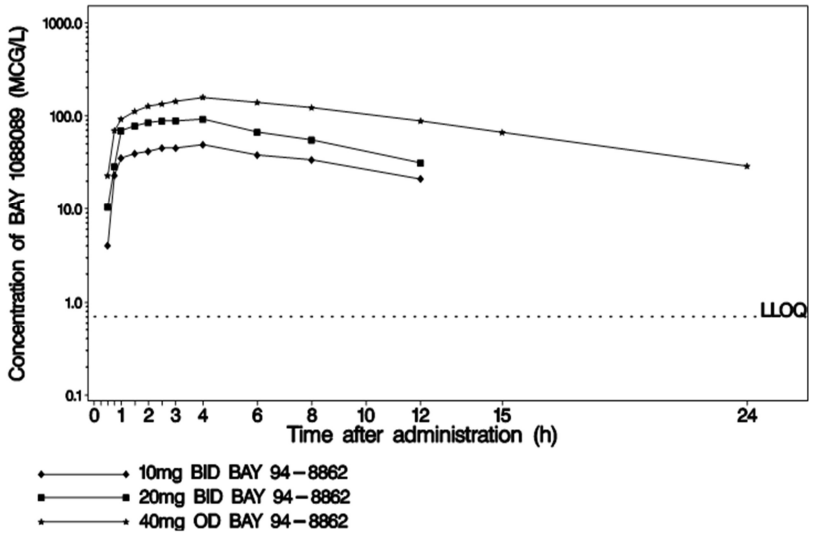
BAY 94-8862: finerenone, BAY 1040818: M-1
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.2.2

図 2.7.6.8-3 フィネレノン IR 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 濃度推移（第 1 日初回投与後）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）



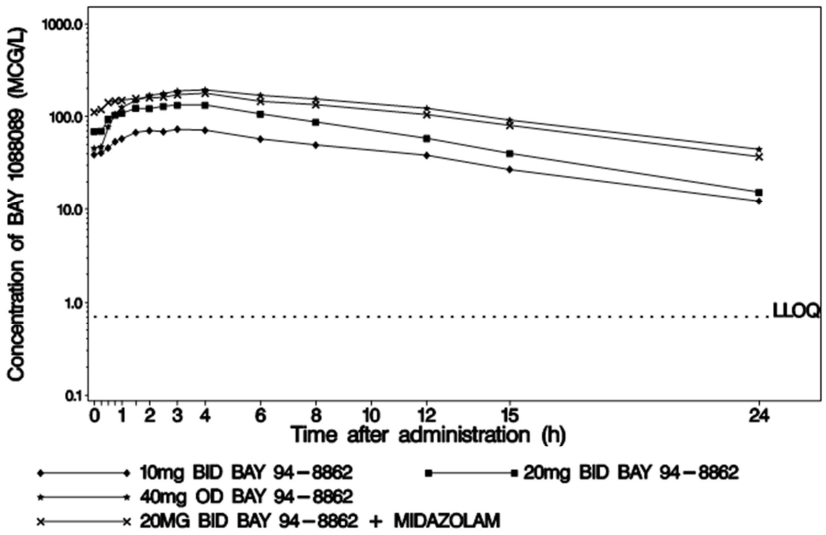
BAY 94-8862: finerenone, BAY 1040818: M-1
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.2.2

図 2.7.6.8-4 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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 M-1 濃度推移（第 10 日）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）



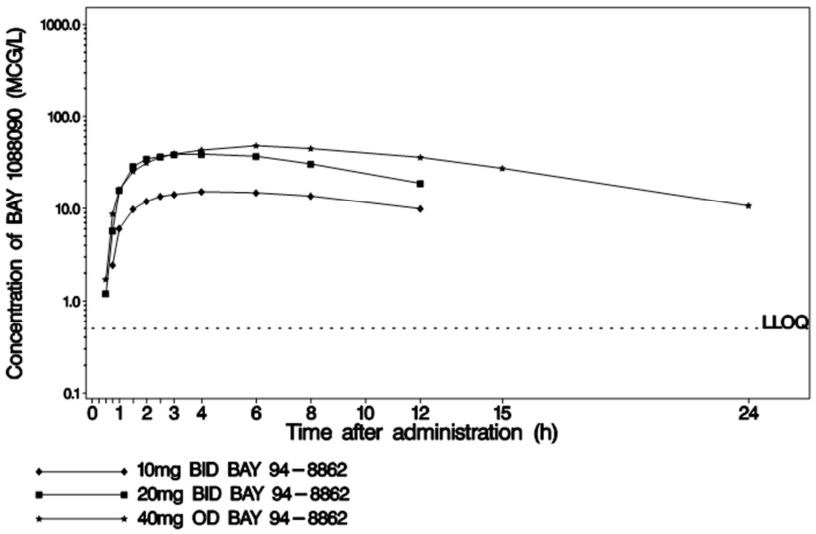
BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088089: M-2
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.3.2

図 2.7.6.8-5 フィネレノン IR 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 濃度推移（第 1 日初回投与後）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）



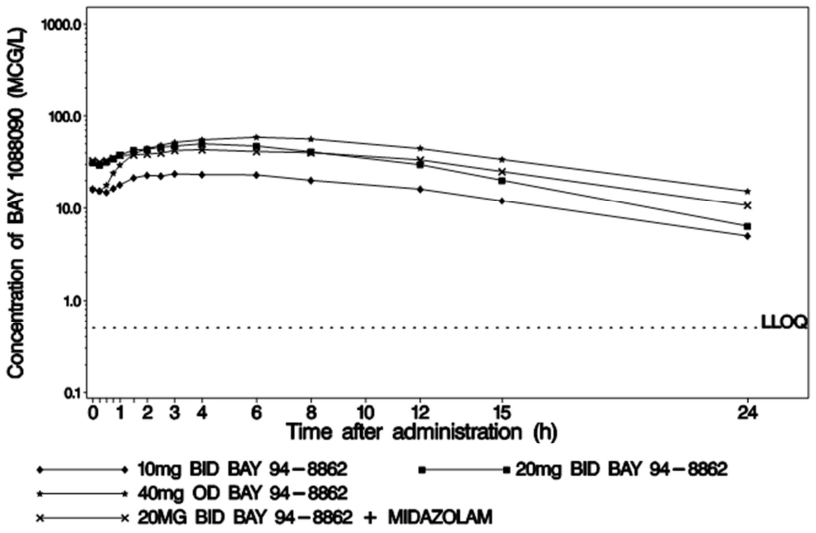
BAY 94-8862: finerenone; BAY 1088089: M-2
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.3.2

図 2.7.6.8-6 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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 M-2 濃度推移（第 10 日）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）



BAY 94-8862: finerenone; BAY 1088090: M-3
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.4.2

図 2.7.6.8-7 フィネレノン IR 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 濃度推移（第 1 日初回投与後）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS の実薬投与例、N＝37）



BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088090: M-3
Source: PH-36896/Figure 14.4/1.1.1.4.2

図 2.7.6.8-8 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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 M-3 濃度推移（第 10 日）（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS、N＝37）

表 2.7.6.8-4 フィネレノン IR 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）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	11	863.4/27.8 (590.2-1565)	9	1209/39.3 (684.8-2141)	9	4642/65.9 (1809-13170)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	11	86.80/27.8 (59.34-157.3)	9	60.79/39.3 (34.42-107.6)	9	116.7/65.9 (45.46-331.1)
AUC_{τ}	μg·h/L	10	852.3/29.0 (590.2-1565)	9	1209/39.3 (684.8-2141)	8	4075/51.8 (1809-7336)
C_{max}	μg/L	11	145.2/19.8 (113.0-183.9)	9	246.1/28.6 (169.2-341.7)	9	489.4/42.5 (299.7-849.6)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	1.101/21.5 (0.7962-1.566)	9	1.009/29.4 (0.6463-1.649)	9	0.9652/35.8 (0.6253-1.650)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	11	14.60/19.8 (11.36-18.49)	9	12.37/28.6 (8.504-17.18)	9	12.30/42.5 (7.534-21.35)
t_{max}[a]	h	11	1.000 (0.7500-3.000)	9	0.7500 (0.5000-2.500)	9	1.500 (0.5000-6.000)

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

表 2.7.6.8-5 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	9	1282/47.8 (711.3-3425)	9	2077/41.2 (939.1-2978)	9	5727/59.9 (2090-12900)	8	3210/27.7 (1986-4353)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	9	10.05/49.5 (4.863-26.51)	9	8.518/40.6 (3.871-12.13)	9	11.29/56.2 (4.360-26.92)	8	11.87/20.5 (8.486-16.66)
$AUC_{\tau,md}$/D	h/L·10^{-3}	9	128.9/47.8 (71.51-344.3)	9	104.4/41.2 (47.21-149.7)	9	143.9/59.9 (52.53-324.3)	8	161.4/27.7 (99.84-218.8)
$C_{max,md}$	μg/L	9	188.6/33.2 (111.1-377.0)	9	319.6/26.2 (219.5-460.6)	9	541.2/30.4 (350.3-803.2)	8	365.1/24.2 (264.5-510.7)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	9	1.477/36.3 (0.7598-2.919)	9	1.311/26.1 (0.9047-1.806)	9	1.067/28.7 (0.7308-1.601)	8	1.349/13.8 (1.148-1.698)
$C_{max,md}$/D	1/L·10^{-3}	9	18.96/33.2 (11.17-37.91)	9	16.06/26.2 (11.03-23.15)	9	13.60/30.4 (8.805-20.19)	8	18.35/24.2 (13.30-25.67)
C_{τ}/C_{max}	%	9	24.22/51.7 (11.69-47.89)	9	20.85/55.4 (6.284-33.77)	9	7.103/153.0 (1.280-49.43)	8	5.023/45.5 (2.685-9.191)
$t_{1/2}$	h	9	9.274/32.6 (5.441-14.33)	9	8.872/32.8 (4.257-13.70)	9	10.08/29.1 (6.359-16.39)	8	10.04/10.7 (8.495-11.69)

表 2.7.6.8-5 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）表 2.7.6.8-5 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（続き）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
CL_{md}/F	L/h	9	7.756/47.8 (2.904-13.98)	9	9.580/41.2 (6.680-21.18)	9	9.135/45.4 (5.558-20.79)	8	6.197/27.7 (4.570-10.02)
PTF	%	9	127.3/38.5 (68.84-221.0)	9	141.5/33.3 (98.05-262.8)	9	121.4/38.9 (54.56-202.6)	8	82.88/25.2 (54.44-124.9)
R_AC_{max} (R_{A1})	%	9	136.8/25.8 (95.43-226.1)	9	129.9/13.2 (107.9-157.9)	9	110.6/25.8 (64.61-167.3)		
R_AAUC (R_{A3})	%	9	155.0/19.5 (120.5-218.8)	9	171.7/27.2 (137.1-270.6)	8	136.3/22.2 (109.4-186.6)		
CL_R	L/h	8	0.03517/37.3 (0.01747-0.05348)	9	0.02982/94.4 (0.004181-0.05793)	9	0.02918/90.9 (0.007782-0.07957)		
$t_{max,md}$[a]	h	9	1.000 (0.5000-2.500)	9	1.500 (0.5000-2.500)	9	2.500 (1.000-8.000)	8	2.750 (0.7500-4.000)
$A_{E,ur}$[b]	μg	8	49.91/16.41 (17.86-69.18)	9	72.16/34.34 (12.45-120.2)	9	195.4/107.9 (57.12-376.6)		
$\%A_{E,ur}$[b]	%	8	0.5018/0.1650 (0.1796-0.6956)	9	0.3627/0.1726 (0.06259-0.6044)	9	0.4910/0.2713 (0.1436-0.9466)		

a: median (range)

b: arithmetic mean/SD (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.6.8-6 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	11	406.3/23.7 (293.3-643.9)	9	742.1/12.4 (652.1-983.0)	9	2153/15.7 (1685-2893)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	11	39.18/23.7 (28.28-62.09)	9	35.78/12.4 (31.44-47.40)	9	51.91/15.7 (40.63-69.74)
AUC_{τ}	μg·h/L	10	397.7/23.8 (293.3-643.9)	9	742.1/12.4 (652.1-983.0)	9	2140/16.6 (1685-2893)
C_{max}	μg/L	11	51.32/29.5 (33.70-80.32)	9	97.47/19.6 (75.80-132.7)	9	168.2/30.5 (93.98-235.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	0.3733/23.4 (0.2503-0.4843)	9	0.3835/19.3 (0.2961-0.5656)	9	0.3183/33.0 (0.1856-0.4719)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	11	4.949/29.5 (3.250-7.746)	9	4.700/19.6 (3.655-6.397)	9	4.056/30.5 (2.266-5.686)
t_{max}[a]	h	11	4.000 (2.500-12.00)	9	2.500 (0.7500-4.000)	9	4.000 (1.000-15.00)

a: median (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

表 2.7.6.8-7 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 M-2 の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	9	668.2/29.4 (461.3-1132)	9	1187/14.9 (980.1-1509)	9	2802/24.3 (2130-4211)	8	1699/20.1 (1164-2085)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	9	5.021/23.2 (3.760-7.317)	9	4.671/16.5 (3.875-6.419)	9	5.301/23.4 (4.116-8.085)	8	6.025/20.8 (4.659-8.877)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	9	64.44/29.4 44.49-109.2)	9	57.24/14.9 (47.26-72.74)	9	67.56/24.3 (51.36-101.5)	8	81.93/20.1 (56.11-100.5)
$C_{max,md}$	μg/L	9	76.37/23.8 (58.95-125.7)	9	140.1/15.0 (116.6-178.8)	9	194.5/17.2 (149.0-253.4)	8	179.5/16.7 (137.3-220.4)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	9	0.5739/19.9 (0.4024-0.8124)	9	0.5512/16.9 (0.4611-0.8075)	9	0.3680/21.2 (0.2227-0.4718)	8	0.6363/17.8 (0.4955-0.8957)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	9	7.365/23.8 (5.685-12.13)	9	6.755/15.0 (5.623-8.621)	9	4.690/17.2 (3.593-6.110)	8	8.653/16.7 (6.621-10.63)
C_τ/C_{max}	%	9	50.42/36.3 (28.63-74.15)	9	41.72/23.7 (28.54-57.32)	9	14.92/93.8 (5.528-62.19)	8	7.319/51.0 (3.451-12.99)
$t_{1/2}$	h	9	8.583/27.9 (5.020-12.46)	9	7.678/20.1 (4.758-9.935)	9	8.973/26.5 (6.908-16.27)	8	8.755/16.2 (6.930-10.85)
MRT_{md}	h	9	12.62/23.8 (10.11-19.52)	9	10.68/18.2 (7.442-13.11)	9	14.69/39.0 (9.492-31.35)	8	14.56/17.7 (11.51-18.28)
CL_{md}/F	L/h	9	11.02/34.9 (6.494-17.77)	9	13.11/18.3 (11.04-18.15)	9	14.80/24.3 (9.850-19.47)	8	12.20/20.1 (9.946-17.82)
PTF	%	9	158.7/28.4 (90.57-221.8)	9	185.5/22.1 (135.3-271.7)	9	109.4/86.4 (19.54-215.7)	8	52.53/23.8 (38.19-78.46)
R_ACmax (R_{A1})	%	9	158.4/27.4 (116.3-265.0)	9	143.7/14.1 (123.1-183.6)	9	115.6/20.9 (96.10-192.3)		
R_AAUC (R_{A3})	%	9	171.1/25.8 (124.7-288.5)	9	160.0/14.4 (124.0-191.5)	8	131.2/26.2 (106.5-209.0)		

表 2.7.6.8-7 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 M-2 の薬物動態パラメータ（第 10 日）〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）（続き）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
CL_R	L/h	8	2.150/37.1 (1.062-3.396)	9	2.444/31.1 (1.628-4.022)	9	1.806/27.9 (1.210-2.792)		
$t_{max,md}$[a]	h	9	2.500 (0.7500-4.000)	9	2.500 (1.000-4.000)	9	4.000 (2.500-4.000)	8	4.000 (3.000-4.000)
$A_{E,ur}$[b]	μg	8	1516/496.3 (964.5-2140)	9	3118/1362 (1822-6067)	9	5295/1692 (3332-8240)		
$\%A_{E,ur}$[b]	%	8	14.62/4.786 (9.301-20.63)	9	15.03/6.569 (8.787-29.26)	9	12.77/4.079 (8.033-19.87)		

a: median (range)

b: arithmetic mean/SD (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, Table 14.4/3.1

表 2.7.6.8-8 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	11	141.9/37.2 (68.13-252.2)	9	354.2/25.8 (251.8-538.8)	9	743.2/63.1 (185.1-1252)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	11	13.21/37.2 (6.345-23.48)	9	16.49/25.8 (11.72-25.09)	9	17.30/63.1 (4.308-29.14)
AUC_{τ}	μg·h/L	10	145.9/37.9 (68.13-252.2)	9	354.2/25.8 (251.8-538.8)	8	760.4/67.7 (185.1-1252)
C_{max}	μg/L	11	16.57/39.2 (7.920-32.29)	9	41.94/33.8 (26.51-73.46)	9	52.28/77.9 (9.959-97.23)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	0.1164/43.3 (0.05679-0.2225)	9	0.1594/27.6 (0.09997-0.2326)	9	0.09551/78.0 (0.01924-0.1879)
C_{max}/D	1/L·10^{-3}	11	1.543/39.2 (0.7375-3.006)	9	1.953/33.8 (1.234-3.420)	9	1.217/77.9 (0.2319-2.263)
t_{max}[a]	h	11	4.000 (2.500-12.00)	9	4.000 (3.000-8.000)	9	6.000 (3.000-15.00)

a: median (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, Table 14.4/3.1

表 2.7.6.8-9 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 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）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	9	245.4/19.1 (192.8-354.5)	9	495.4/25.0 (335.7-668.8)	9	940.3/46.6 (365.2-1382)	8	469.3/23.5 (299.1-588.8)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	9	1.781/25.2 (1.203-2.443)	9	1.882/22.7 (1.317-2.553)	9	1.718/40.9 (0.7057-2.629)	8	1.607/20.1 (1.280-2.159)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	9	22.85/19.1 (17.95-33.01)	9	23.07/25.0 (15.63-31.14)	9	21.89/46.6 (8.502-32.18)	8	21.85/23.5 (13.93-27.41)
$C_{max,md}$	μg/L	9	24.57/20.7 (18.70-35.41)	9	51.41/31.0 (32.09-71.71)	9	60.53/62.0 (17.51-118.6)	8	44.31/25.6 (28.21-59.14)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	9	0.1782/27.4 (0.1167-0.2440)	9	0.1953/28.7 (0.1258-0.2715)	9	0.1106/59.2 (0.03383-0.2291)	8	0.1517/21.0 (0.1222-0.2169)
$C_{max,md}/D$	$1/L \cdot 10^{-3}$	9	2.288/20.7 (1.741-3.297)	9	2.393/31.0 (1.494-3.339)	9	1.409/62.0 (0.4076-2.760)	8	20.63/25.6 (1.313-2.754)
C_τ/C_{max}	%	9	66.11/22.3 (47.12-91.51)	9	58.27/23.3 (38.13-77.21)	9	17.64/77.0 (5.494-47.54)	8	8.151/59.4 (3.548-15.58)
$t_{1/2}$	h	9	7.452/26.8 (5.158-10.98)	9	7.246/20.2 (4.681-9.121)	9	8.493/30.8 (6.732-17.89)	8	8.088/18.1 (6.431-10.91)
MRT_{md}	h	9	12.97/20.2 (10.33-18.71)	9	11.07/16.2 (8.207-13.64)	9	15.56/39.0 (10.45-34.26)	8	15.39/16.6 (12.31-19.28)
CL_{md}/F	L/h	9	29.74/20.0 (21.52-38.63)	9	31.51/19.9 (23.69-41.75)	9	45.68/46.6 (31.07-117.6)	8	45.76/23.5 (36.48-71.80)
PTF	%	9	126.0/25.4 (69.75-164.4)	9	155.9/21.2 (114.0-226.8)	9	102.5/63.7 (27.61-193.3)	8	32.05/39.1 (17.37-48.87)
R_AC_{max} (R_{A1})	%	9	150.4/29.9 (109.7-275.3)	9	122.6/23.3 (79.38-162.6)	9	115.8/38.8 (58.34-195.7)		

表 2.7.6.8-9 フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、10 及び 20mg（1 日 2 回）、40mg（1 日 1 回）を 10 日間反復経口投与したとき、並びにフィネレノン 20mg（1 日 2 回）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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及び尿中 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）（続き）

Parameter	Unit	N	10 mg bid Finerenone	N	20 mg bid Finerenone	N	40 mg od Finerenone	N	20 mg bid Finerenone + midazolam
R_AAUC (R_{A3})	%	9	172.2/30.9 (133.1-356.6)	9	139.9/17.4 (102.1-178.1)	8	117.8/27.2 (79.90-197.4)		
CL_R	L/h	8	16.08/27.4 (9.384-21.68)	9	18.73/23.8 (12.61-24.53)	9	14.76/25.4 (9.666-21.16)		
$t_{max,md}$[a]	h	9	2.750 (1.000-6.000)	9	4.000 (3.000-6.000)	9	6.000 (3.000-8.000)	8	4.000 (3.000-8.000)
$A_{E,ur}$[b]	μg	8	3885/981.5 (2280-5417)	9	9688/3050 (5424-15830)	9	15020/5521 (4866-23260)		
$\%A_{E,ur}$[b]	%	8	36.17/9.139 (21.23-50.44)	9	45.11/14.20 (25.25-73.69)	9	34.96/12.85 (11.33-54.14)		

a: median (range)

b: arithmetic mean/SD (range)

Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.1, 14.4/3.1

2.7.6.8.2.2.3 フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの用量比例性

フィネレノン IR 錠 10mg を用いて、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、M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータについて（表 2.7.6.8-2～表 2.7.6.8-9）、投与量で除した以下のパラメータが用量間で同様の値を示したことから、これらのパラメータに用量比例性があることが示された。

- フィネレノン未変化体：第 1 日の AUC 及び C_{max}、第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$
- M-1 及び M-2：第 1 日の C_{max}、第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$、
- M-3：第 1 日の C_{max} 及び $AUC(0-t_{last})$、第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$

2.7.6.8.2.2.4 ミダゾラムがフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

ミダゾラムと併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度は、パート B の第 10 日で評価した。ミダゾラムと併用投与したときのフィネレノンの $AUC_{\tau,md}$ は 661μg·h/L、$C_{max,md}$ は 167μg/L であり、パート A でフィネレノンを同一用法・用量で投与（ミダゾラム非併用）したときのフィネレノンの $AUC_{\tau,md}$（421μg·h/L）及び $C_{max,md}$（171μg/L）と比べて、AUC は高く、C_{max} は同程度であった。ミダゾラムと併用投与したときの M-1 及び M-2 の $AUC_{\tau,md}$ は、非併用時に比べて高かったが、AUC 比（代謝物／未変化体）は 4.9（M-1）、2.6（M-2）及び 0.7（M-3）となり、パート A と同程度であった。

2.7.6.8.2.2.5 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

フィネレノン 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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'OH-MDZ の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示す。

血漿中ミダゾラムの AUC〔幾何平均値（幾何 CV％）〕は、単独投与時〔130μg·h/L（30.7%）〕に比べて、フィネレノン 20mg との併用投与により増加し、第 2 日及び第 10 日でそれぞれ 138μg·h/L（30.6%）及び 157μg·h/L（26.5%）であった。第－1 日、第 2 日及び第 10 日の 1'OH-MDZ の AUC〔幾何平均値（幾何 CV%）〕は、それぞれ 37.1μg·h/L（28.5%）、32.5μg·h/L（45.4%）及び 30.3μg·h/L（35.1%）であり、ミダゾラムの AUC の増加に伴って 1'OH-MDZ の AUC は減少した。フィネレノン併用投与によるミダゾラムの AUC の増加は、1'OH-MDZ の AUC の減少を伴っていたことから、ミダゾラムの 1'OH-MDZ への代謝がフィネレノン併用により抑制されることが示唆された。

表 2.7.6.8-10 フィネレノン 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝8）

Parameter	Unit	Day -1	Day 2	Day 10
AUC	μg·h/L	130.2/30.7 (80.73-195.7)	137.7/30.6 (96.43-205.0)	157.1/26.5 (90.49-205.9)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	121.4/27.7 (78.59-164.3)	130.1/29.3 (90.78-192.0)	147.2/25.6 (87.53-198.6)
C_{max}	μg/L	46.33/47.9 (26.68-91.96)	56.72/62.8 (20.37-97.18)	43.22/43.1 (24.72-73.31)
$t_{1/2}$	h	4.222/40.5 (2.318-7.351)	4.023/28.4 (2.505-5.746)	4.011/18.2 (3.118-5.087)
t_{max}[a]	h	0.7500 (0.5000-3.000)	0.6250 (0.2500-2.000)	1.000 (0.5000-4.000)

a: median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.2, Table 14.4/3.1

表 2.7.6.8-11 フィネレノン 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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 1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS、N＝8）

Parameter	Unit	Day -1	Day 2	Day 10
AUC	μg·h/L	37.13/28.5 (24.96-57.76)	32.45/45.4 (20.72-64.46)	30.34/35.1 (18.03-47.53)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	34.23/31.9 (22.01-53.88)	29.78/47.2 (17.92-60.29)	27.69/39.1 (16.74-45.30)
C_{max}	μg/L	15.00/59.9 (5.134-28.91)	14.68/101.4 (4.782-42.56)	9.483/81.5 (3.577-21.94)
$t_{1/2}$	h	5.075/46.9 (3.069-12.15)	5.363/32.1 (3.223-8.205)	5.004/28.4 (3.791-9.020)
t_{max}[a]	h	0.7500 (0.5000-3.000)	0.6250 (0.5000-2.000)	0.8750 (0.5000-4.000)

a: median (range)
Source: PH-36896/Table 14.4/2.1.2, 14.4/3.1

統計学的評価

フィネレノン 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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'OH-MDZ の AUC 及び C_{max}、並びに代謝物と未変化体の AUC 比（1'OH-MDZ／ミダゾラム）について、ミダゾラム投与日間の幾何平均値の比（第 2 日／第－1 日、第 10 日／第－1 日及び第 10 日／第 2 日）の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.8-12 に示す。

ミダゾラムの AUC の幾何平均値の比（第 10 日／第－1 日）の点推定値は 121%（両側 90% CI：105%～139%）であり、ミダゾラムの AUC は、フィネレノン 20mg の 10 日間反復投与に併用することにより 21%増加した。一方、1'OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比（第 10 日／第－1 日）の点推定値は 81.7%（両側 90%CI：70.5%～94.7%）であり、1'OH-MDZ の AUC は 18.3%減少し

た。ミダゾラムの代謝低下傾向は、フィネレノン投与の第 2 日からみられたが、この時点での両側 90%CI は 100%を含んでいた。

以上、血漿中ミダゾラムの AUC の増加と共に 1'OH-MDZ の AUC の減少がみられたことから、フィネレノン 20mg の反復投与により CYP3A4 が弱く阻害されたことが示唆された。

表 2.7.6.8-12 フィネレノン 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）の 10 日間反復経口投与に加えてミダゾラム 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の点推定値と両側 90%CI（PKS）

			Ratio					
			Day 2 / Day -1		Day 10 / Day-1		Day 10 / Day 2	
Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% CI (%)	Estimated ratio (%)	90% CI (%)	Estimated ratio (%)	90% CI (%)
Analyte: midazolam								
AUC	8	16	105.71	[91.80 ; 121.72]	120.62	[104.75 ;138.89]	114.10	[99.09 ; 131.39]
C_{max}	8	41	122.43	[86.32 ; 173.63]	93.29	[65.78 ; 132.31]	76.20	[53.73 ; 108.07]
Analyte: 1'OH-MDZ								
AUC	8	17	87.39	[75.42 ; 101.27]	81.72	[70.52 ; 94.69]	93.50	[80.69 ; 108.34]
C_{max}	8	59	97.86	[60.64 ; 157.93]	63.21	[39.17 ; 102.00]	64.59	[40.03 ; 104.23]
AUC ratio (metabolite/parent)	8	19	82.68	[69.80 ; 97.92]	67.75	[57.20 ; 80.24]	81.94	[69.19 ; 97.05]

Source: PH-36896/Table 14.4/5.3

2.7.6.8.2.3 薬力学の結果

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バイタルサイン、1 分間心拍数、血中神経ホルモン及び尿中電解質について、プラセボ対照群間比較により評価した。

1 分間心拍数及びバイタルサイン

フィネレノン 10 及び 20mg（1 日 2 回、IR 錠 10mg 2 錠）、40mg（1 日 1 回、IR 錠 10mg 4 錠）を 10 日間反復経口投与したとき、血圧、心拍数及び 1 分間心拍数に影響を与えなかった。

血中神経ホルモン

プラセボ群と比較して、フィネレノンを 10 日間反復投与したときの血漿レニン活性（10 及び 20mg 群）、血清アルドステロン（20 及び 40mg 群）に上昇が認められた。これらの上昇は、最終投与後 48 時間以内に元に戻った。これらの結果から、フィネレノンがレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を活性化したことが示され、フィネレノンは検討した用法・用量で薬力学的作用を示すことが示唆された。

尿中電解質

フィネレノン IR 錠投与による尿中ナトリウム／クレアチニン比の変化は、第 1 日と第 10 日を比較したときにみられ、40mg（1 日 1 回）投与時にのみ、プラセボと比べて顕著に減少した（PH-36896/Table 16.1.9.1/1.4）。しかし、尿中ナトリウム濃度やナトリウム排泄量に影響はみられなかった。

フィネレノン投与により尿中カリウム濃度及び尿中カリウム／クレアチニン比は影響を受けたことが示唆されたが、尿中カリウム排泄量への影響は認められなかった（PH-36896/Table 16.1.9.1/1.4）。尿中カリウム濃度の低下は、フィネレノン 10 及び 20mg の第 1 日初回投与後にみられ、尿中カリウム／クレアチニン比の減少は 40mg 反復投与後にみられた。フィネレノン投与では、第 1 日初回投与後のプラセボで補正した尿中ナトリウム／カリウム比はすべての用量で増加したが、反復投与後には増加はみられなかった。

以上から、フィネレノン 10、20 及び 40mg の 10 日間反復経口投与による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。24 時間の尿中ナトリウム、カリウム及びマグネシウム排泄量についても、フィネレノン投与の影響はみられなかった。

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-13 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-14 に、重篤な TEAE を発現した症例一覧を表 2.7.6.8-15 に示す。

全体で 29／47 例に TEAE が認められ、パート A では 24／39 例、パート B では 5／8 例であった。

死亡は認められなかった（PH-36896/Section 14.3.2）。

重篤な TEAE は 2 例に 2 件認められ、内訳はフィネレノン 10mg 群で失神、プラセボ群で外耳道の外骨腫が各 1 例 1 件であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。重篤な TEAE の個別症例の詳細は PH-36896/Section 15.1 及び 15.2 を参照。失神はフィネレノン 10mg 初回投与 4 時間後に発現し、被験者の試験中止に至った。本事象に関連するフォローアップ検査時に実施された傾斜台試験中に、両腕のミオクロニー単収縮を伴う失神が再発した。本結果に基づき、当該被験者は体位性頻脈症候群と診断された。外耳道の外骨腫は、「最終投与後 30 日以内の入院は重篤な AE とする」という決まりに基づき、重篤な TEAE とされた。これは被験者が予定された手術を試験参加前に治験責任（分担）医師に知らせなかったことによるものであった。

投与中止に至った TEAE は 3 例に 3 件認められ、内訳はフィネレノン 10mg 群で失神（重篤）、頬部腫脹、及びプラセボ群で眼充血が各 1 例 1 件であり、すべて治験薬と関連なしと判断された（PH-36896/Table 14.3.2/2、14.3.2/3）。

TEAE の重症度は概して軽度であり、治験薬と関連のある TEAE はすべて軽度であった。中等度の TEAE として、フィネレノン 10mg 群で歯感染、失神、及びフィネレノン 20mg 群で頭痛が各 1 例認められた。高度 TEAE は、外耳道の外骨腫がプラセボ群で 1 例認められた（PH-36896/Table 14.3.1/3.1、14.3.1/3.2）。

フィネレノン群で認められた治験薬と関連のある TEAE は、心室性頻脈及び頻脈（10mg 群の同一被験者 1 例に各 1 件）、腹部不快感（20mg＋ミダゾラム群の 1 例に 1 件）、並びに頭痛（20mg＋ミダゾラム群の 1 例に 1 件）であった。心室性頻脈は、第 10 日のフィネレノン 10mg 最終投与 81 分後、すなわち血漿中フィネレノン濃度が高い時点で発現した（当該被験者の $t_{max,md}$ は 0.75 時間）。当該被験者では、同様の事象である頻脈（医師報告名：wide complex tachycardia）が第 10 日のフィネレノン 10mg 最終投与 30 分前、すなわち血漿中フィネレノン濃度が低い時点に認められ、治験薬と関連ありと判断された。心室性頻脈及び頻脈はいずれも発現期間が短く、自然に回復し、当該被験者による症状の訴えはなかった。また、当該被験者では、心電図に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

臨床検査値異常は特定の被験者でのみ認められ、安全性上の懸念は認められなかった。ANOVA の結果より、フィネレノンの反復投与はいずれの用量でも、血清カリウム、マグネシウム及びカルシウムに影響を及ぼさなかった。一方、血清ナトリウムに対しては、フィネレノン 10 及び 20mg 群で統計学的に有意な影響が認められた。しかし、いずれの投与群でもプラセボ群との差は小さく、臨床的に意味のある差ではなかった。

フィネレノン投与 4 時間後までの仰臥位の心拍数及び血圧に、投与の影響は認められなかった。また、臨床的に意味のある ECG パラメータの異常は認められなかった。フィネレノン群の 2 例で、補正 QT 間隔（Bazett 法）が 450ms 超 480ms 以下となったが、これらは単発の事象であり、臨床的に意味があるとは判断されなかった。フィネレノン群で補正 QT 間隔（Fridericia 法）が 450ms を超えた被験者は認められなかった。

パート B では、ミダゾラム投与 4 時間後までの酸素飽和度から、臨床的に意味のある酸素飽和度低下は認められなかった。

表 2.7.6.8-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred Term	Placebo N=10	Finerenone 10 mg bid N=11	Finerenone 20 mg bid N=9	Finerenone 40 mg od N=9	Finerenone 20 mg bid + midazolam N=8	Midazolam alone N=8	Total N=47
Number of subjects with any AE	5 (50%)	7 (64%)	8 (89%)	4 (44%)	5 (63%)	0 (0%)	29 (62%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害							
Angina pectoris／狭心症	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Palpitations／動悸	1 (10%)	0	1 (11%)	0	0	0	2 (4%)
Sinus tachycardia／洞性頻脈	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Tachycardia／頻脈	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Ventricular tachycardia／心室性頻脈	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害							
Exostosis of external ear canal／外耳道の外骨腫	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
EYE DISORDERS／眼障害							
Ocular hyperaemia／眼充血	1 (10%)	0	1 (11%)	0	2 (25%)	0	4 (9%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Abdominal discomfort／腹部不快感	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (2%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	0	1 (11%)	0	0	1 (2%)
Dyspepsia／消化不良	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Toothache／歯痛	0	2 (18%)	0	0	0	0	2 (4%)
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)

表 2.7.6.8-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred Term	Placebo	Finerenone 10 mg bid	Finerenone 20 mg bid	Finerenone 40 mg od	Finerenone 20 mg bid + midazolam	Midazolam alone	Total
	N=10	N=11	N=9	N=9	N=8	N=8	N=47
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態							
Application site erythema／適用部位紅斑	0	0	2 (22%)	0	0	0	2 (4%)
Application site pruritus／適用部位そう痒感	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Discomfort／不快感	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
Fatigue／疲労	0	1 (9%)	1 (11%)	0	0	0	2 (4%)
Injection site haematoma／注射部位血腫	0	0	2 (22%)	0	0	0	2 (4%)
Catheter site pain／カテーテル留置部位疼痛	2 (20%)	0	1 (11%)	1 (11%)	0	0	4 (9%)
Catheter site haematoma／カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Vessel puncture site reaction／血管穿刺部位反応	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症							
Folliculitis／毛包炎	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Herpes virus infection／ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	1 (11%)	0	1 (13%)	0	2 (4%)
Tooth infection／歯感染	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Oral herpes／口腔ヘルペス	0	0	1 (11%)	1 (11%)	0	0	2 (4%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症							
Arthropod bite／節足動物咬傷	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
Subcutaneous haematoma／皮下血腫	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)

表 2.7.6.8-13 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred Term	Placebo N=10	Finerenone 10 mg bid N=11	Finerenone 20 mg bid N=9	Finerenone 40 mg od N=9	Finerenone 20 mg bid + midazolam N=8	Midazolam alone N=8	Total N=47
INVESTIGATIONS／臨床検査							
Lipase increased／リパーゼ増加	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Maximal voluntary ventilation increased／最大随意換気量増加	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害							
Myalgia／筋肉痛	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Disturbance in attention／注意力障害	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Headache／頭痛	3 (30%)	0	1 (11%)	1 (11%)	1 (13%)	0	6 (13%)
Paraesthesia／錯感覚	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Syncope／失神	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害							
Nervousness／神経過敏	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
Restlessness／落ち着きのなさ	0	0	3 (33%)	0	0	0	3 (6%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Epistaxis／鼻出血	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害							
Swelling face／顔面腫脹	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害							
Haematoma／血腫	0	0	1 (11%)	0	0	0	1 (2%)
Thrombophlebitis／血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (2%)

Source: PH-36896/Table 14.3.1/2.1

表 2.7.6.8-14 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred Term	Placebo	Finerenone 10 mg bid	Finerenone 20 mg bid	Finerenone 40 mg od	Finerenone 20 mg bid + midazolam	Midazolam alone	Total
	N=10	N=11	N=9	N=9	N=8	N=8	N=47
Number of subjects with any AE	2 (20%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	5 (11%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害							
Tachycardia／頻脈	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
Ventricular tachycardia／心室性頻脈	0	1 (9%)	0	0	0	0	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害							
Abdominal discomfort／腹部不快感					1 (13%)		1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態							
Discomfort／不快感	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
INVESTIGATIONS／臨床検査							
Maximal voluntary ventilation increased／最大随意換気量増加	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害							
Headache／頭痛	2 (20%)	0	0	0	1 (13%)	0	3 (6%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害							
Nervousness／神経過敏	1 (10%)	0	0	0	0	0	1 (2%)

Source: PH-36896/Table 14.3.1/2.2

表 2.7.6.8-15 重篤な TEAE を発現した症例一覧（SAF）

Subject/ dose group	Age	MedDRA PT (Ver. 13.1)	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
[redacted]/ Placebo	3[redacted]	EXOSTOSIS OF EXTERNAL EAR CANAL／外耳道の外骨腫	22NOV20[redacted]/ 23NOV20[redacted]	1	SEVERE	NO	NONE	RESOLVED
[redacted]/ Finerenone 10 mg bid	1[redacted]	SYNCOPE／失神	31AUG20[redacted]/ 31AUG20[redacted]	0	MODERATE	NO	OTHER, STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY	RESOLVED

Source: PH-36896/Table 14.3.1/1, 14.3.2/2

2.7.6.8.3 結論

- フィネレノンを 10 日間反復経口投与したとき、血漿中フィネレノンの C_{max} に一貫性のある変化はみられなかったが、初回投与後の AUC に比べ反復投与後の $AUC_{\tau,md}$ が増加する傾向がみられた。反復投与後、M-1 は血漿中で最も高濃度で存在した代謝物で、その $AUC_{\tau,md}$ は未変化体の 4.9～5.6 倍であった。M-2 も未変化体より高濃度で存在し、その $AUC_{\tau,md}$ は、2.7～2.9 倍であったが、M-3 の $AUC_{\tau,md}$ は未変化体と同程度（0.9～1.2 倍）であった。

- 血漿中フィネレノン濃度及び代謝物の薬物動態パラメータに用量比例性がみられた。

- 尿中へは M-3 が最も多く排泄され、尿中排泄率はフィネレノン投与量の 35.0%～45.1%を占め、次いで M-2 が 12.8%～15.0%、M-1 は 0.5%以下であった。未変化体の尿中排泄率は 0.952%～1.40%であった。

- フィネレノンはミダゾラムの代謝にわずかに影響を及ぼした。フィネレノン 20mg 反復投与によるミダゾラム及び 1'OH-MDZ の AUC の変化から、フィネレノンは CYP3A4 の弱い阻害薬であることが示された。このことは、パート A で、CYP3A4 の基質であるフィネレノンが 20mg の反復投与により弱い自己阻害を受け、R_{LIN} が 132%となったこととも一致している。

- 健康被験者にフィネレノン 10、20 及び 40mg を反復投与したとき、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化され、血清アルドステロン及び血漿レニン活性の可逆的な上昇がみられた。このことから、フィネレノンは 10、20 及び 40mg の反復投与により健康被験者において作用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、1 分間心拍数及びバイタルサインに臨床的に意味のある影響を与えず、尿中電解質に対する影響も限られていた。また、血清中電解質に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

- 健康男性被験者において、フィネレノン IR 錠 10mg を用いた 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）の 10 日間の反復経口投与は、安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6.9 【国外試験】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（報告書番号 A62502）

参照項目：5.3.3.1.3 A62502

2.7.6.9.1 試験計画の概要

試験の標題：

中国人健康成人男性被験者を対象として、フィネレノン錠を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（シンガポール）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年9月12日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年10月28日

開発のフェーズ：第I相

目的：

主要目的

中国人健康成人男性被験者を対象として、フィネレノン錠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。

副次目的

中国人健康成人男性被験者におけるフィネレノン及び3種の代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）及びBAY 1088090（M-3）〕の薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、中国人健康成人男性被験者を対象として、フィネレノン即放（IR）錠の用量を漸増し、単回経口投与する、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験である。本試験は、1ステップ12例（実薬9例、プラセボ3例）の以下に示す3ステップから構成され、無作為割付けによりフィネレノン又はプラセボを単回経口投与した。治験薬は、一晩（10時間以上）絶食後、朝に単回経口投与した。次のステップへの移行に際しては、前のステップの第2日までに得られた安全性データを盲検下で評価し、移行の可否を決定した。

- ステップ1：フィネレノン1.25mg（IR錠 1.25mg 1錠）又はプラセボ錠を単回経口投与
- ステップ2：フィネレノン10mg（IR錠10mg 1錠）又はプラセボ錠を単回経口投与
- ステップ3：フィネレノン40mg（IR錠10mg 4錠）又はプラセボ錠を単回経口投与

被験者は治験薬投与前々日（第－2日）に入院し、第－1日にバイタルサイン、心電図検査、血液検査、血液生化学検査及び尿検査を実施し、第1日に治験薬の投与を受けた。被験者は、治験薬投与2日後（第3日）に退院し、第4日に来院により既定の検査を受けた。フォローアップ検査は、治験薬投与から約7日後に実施した。

試験スケジュールは、A62502/Figure 7-1を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物（M-1、M-2及びM-3）の定量方法は、A62502/Section 9.4.1.1を参照。

被験薬：

フィネレノンIR錠1.25及び10mg

用法・用量

ステップ1：フィネレノンIR錠1.25mg 1錠（1.25mg）を単回経口投与

ステップ 2：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠（10mg）を単回経口投与

ステップ 3：フィネレノン IR 錠 10mg 4 錠（40mg）を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠

用法・用量

ステップ 1 及び 2：プラセボ錠 1 錠を単回経口投与

ステップ 3：プラセボ錠 4 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

21～45 歳の体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の中国人健康成人男性。

その他の選択基準及び除外基準は、A62502/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

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

副次パラメータ：AUC(0-48)、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}(t_1-t_2)$、$A_{E,ur}$、CL_R

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

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数

合計 36 例：各投与ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）、3 ステップ

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各投与ステップの被験者数を 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）とすることで、中国人健康成人男性被験者にフィネレノン IR 錠を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬の投与を受け、データの妥当性に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン及び代謝物の血漿中濃度の用量比例性は、AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値を用い、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に検討した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（10／1.25mg、40／1.25mg 及び 40／10mg）の点推定値と両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析
治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 試験対象集団

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 57 例を組入れ、治験薬の投与を受けた 36 例（フィネレノン群 27 例、プラセボ群 9 例）が試験を完了した（A62502/Table 14.1/1、14.1/3）。

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受け、試験を完了した被験者 36 例を SAF 及び PKS とした（A62502/Table 14.1/1）。

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 人口統計学的特性(SAF)

		Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 mg N=9	Placebo N=9	Total N=36
Age (years)	Arithmetic mean	32.9	33.0	31.7	33.0	32.6
	Range	24 - 42	25 - 44	22 - 43	22 - 45	22 - 45
Race	Asian (Chinese)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	36 (100%)
Sex	Male	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	36 (100%)
Weight (kg)	Arithmetic mean	67.8	72.0	64.4	68.5	68.2
	SD	6.4	7.9	6.7	8.5	7.6
Height (cm)	Arithmetic mean	173.7	173.7	170.2	169.3	171.7
	SD	4.8	5.3	5.8	4.8	5.4
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	22.5	24.0	22.2	23.9	23.1
	SD	1.6	3.2	1.5	3.1	2.5
Alcohol use	Abstinent	7 (78%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	34 (94%)
	Light	2 (22%)	0	0	0	2 (6%)
Smoking history	Current	1 (11%)	0	1 (11%)	3 (33%)	5 (14%)
	Former	1 (11%)	1 (11%)	2 (22%)	0	4 (11%)
	Never	7 (78%)	8 (89%)	6 (67%)	6 (67%)	27 (75%)

Source: A62502/Table 14.1/8

2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.9.2.2.1 フィネレノン

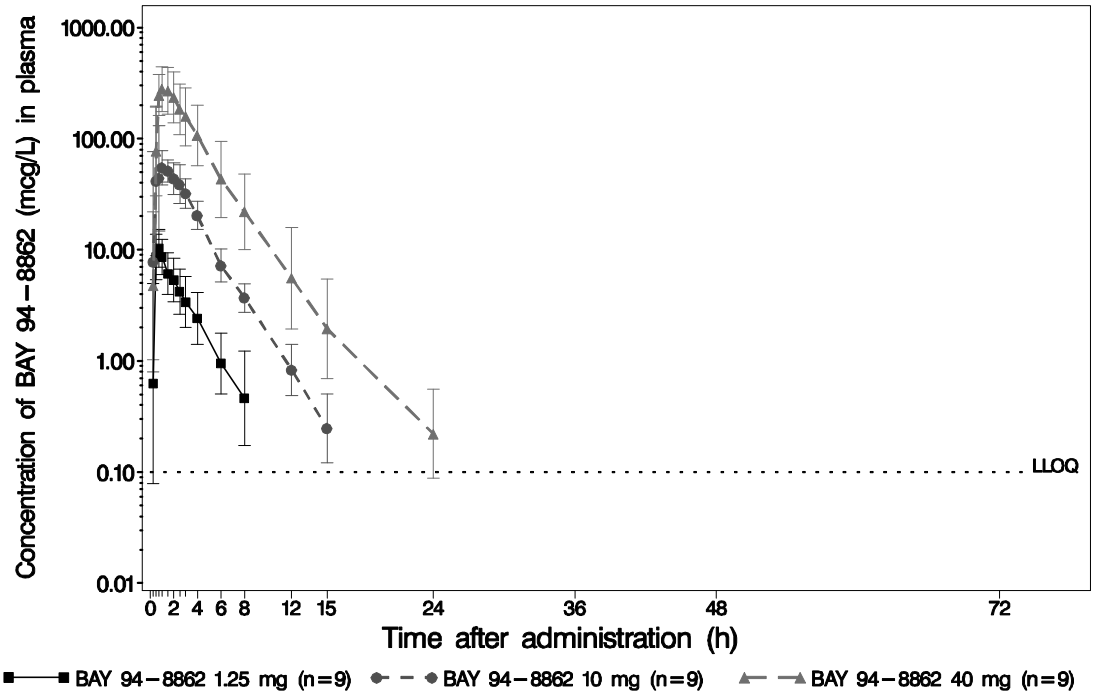
2.7.6.9.2.2.1.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 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を図 2.7.6.9-1 に、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 2.7.6.9-2 に示す。

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 の幾何平均値は 3 用量で類似しており（AUC/D：20.8～25.2h/L×10^{-3}、C_{max}/D：8.10～9.14/L×10^{-3}）、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値も 3 用量で類似していた（AUC_{norm}：1.43～1.62kg×h/L、$C_{max,norm}$：0.519～0.618kg/L）。AUC/D 及び C_{max}/D の被験者間変動は、低～中等度であった〔幾何変動係数（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。

フィネレノンの尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）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。尿中排泄量 $A_{E,ur}$ の算術平均値は用量にほぼ比例して増加し、1.25mg 投与で 11.2μg、10mg 投与で 77.0μg、40mg 投与で 385μg であった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.100 µg/L
Source: A62502/Figure 14.4/1

図 2.7.6.9-1 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 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）

表 2.7.6.9-2 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）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）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 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)	385/141 (153-516)
CL_R	L/h	0.389/25.5 (0.243-0.553)	0.350/31.8 (0.265-0.668)	0.351/39.7 (0.160-0.535)

a: median (range)
b: arithmetic mean / SD (range)
Source: A62502/Table 14.4/5, 14.4/9

2.7.6.9.2.2.1.2 用量比例性

フィネレノンの AUC 及び C_{max} について、AUC/D 及び C_{max}/D が用量間で同様の値を示したことから、AUC 及び C_{max} に用量比例性があることが示唆された（表 2.7.6.9-2）。

2.7.6.9.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

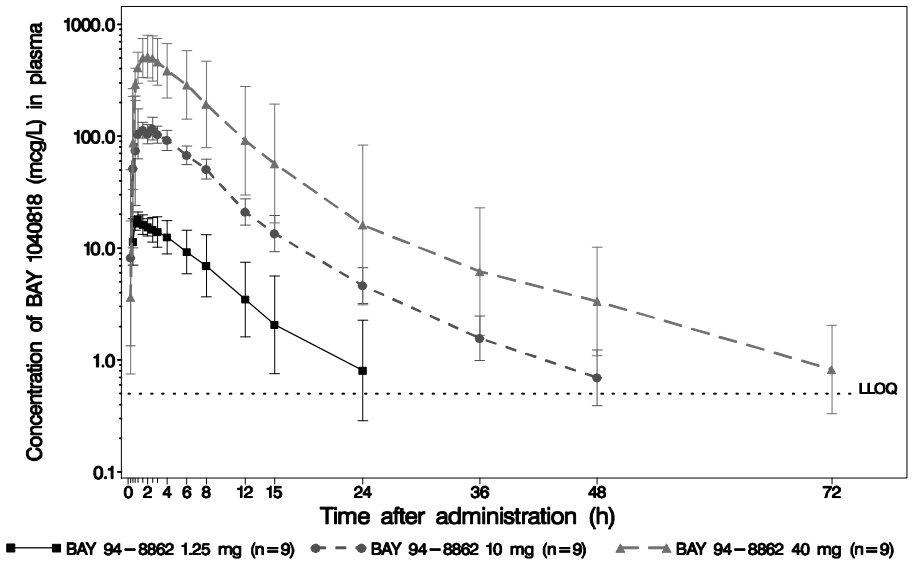
血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

中国人健康成人男性被験者にフィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.9-2、図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に、また、M-1、M-2 及び M-3 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-4 及び表 2.7.6.9-5 に示す。

フィネレノン 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したとき、M-1 が血漿中に最も高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）はフィネレノンの 4.2～5.5 倍であった。M-2 及び M-3 もフィネレノンより高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）はフィネレノンのそれぞれ 3.5～4.5 倍及び 1.1～1.4 倍であった。

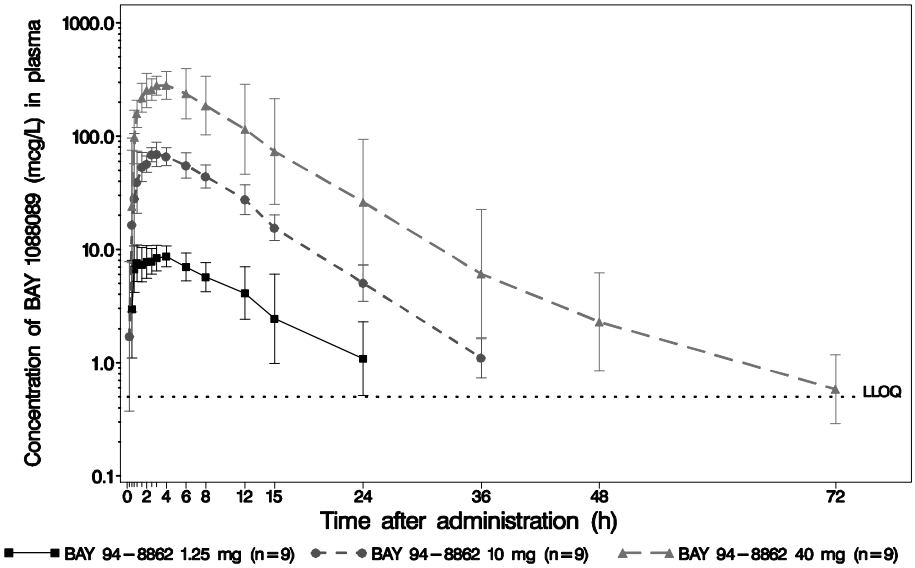
フィネレノン 1.25、10 及び 40mg を単回経口投与したときの M-1 の t_{max}（中央値）は 1.00～2.00 時間であり、フィネレノンの 0.750～1.50 時間と同程度であったことから、M-1 の生成は速やかであることが示された。M-1 に比べて M-2 及び M-3 の生成は遅延し、t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.50～3.00 時間及び 4.00～6.00 時間であった。フィネレノンの $t_{1/2}$（幾何平均値）が 1.88～2.34 時間であるのに対して、M-1、M-2 及び M-3 の $t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 5.36～8.64 時間、5.66～7.70 時間及び 4.68～7.05 時間であり、フィネレノンと比べて延長傾向にあった。

フィネレノン 1.25mg の単回経口投与では尿中 M-1 は検出されず、10 及び 40mg 単回経口投与後の M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は投与量の 0.3%～0.4%であった。M-1 とは対照的に、M-2 及び M-3 の尿中排泄率（算術平均値）は高く、フィネレノン（1%未満）に対して、それぞれ投与量の 11%～12%及び 31%～39%であった。



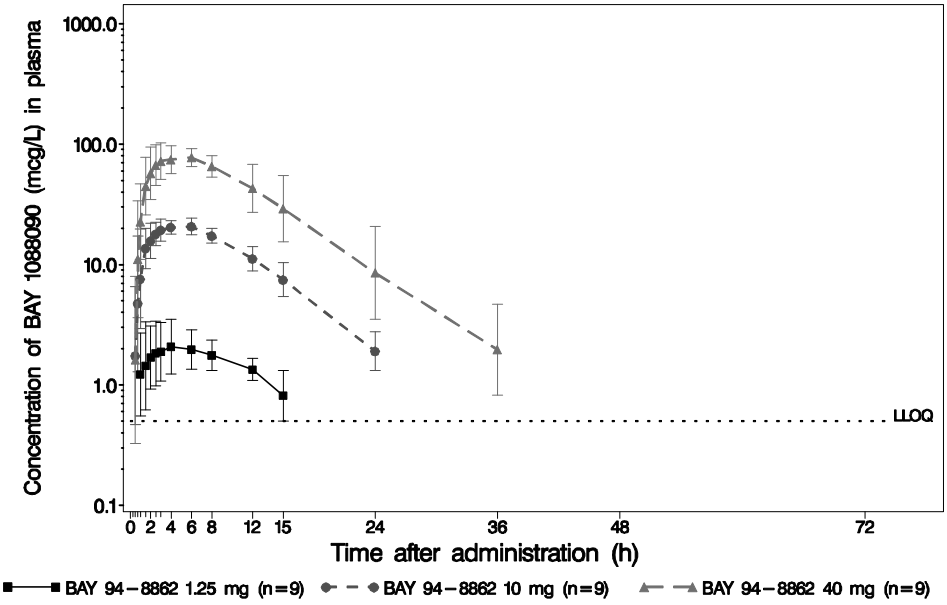
BAY 94-8862: finerenone, BAY 1040818: M-1, LLOQ = 0.500 µg/L
Source: A62502/Figure 14.4/6

図 2.7.6.9-2 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移〔片対数目盛り、幾何平均値（幾何 SD）〕（PKS）



BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088089: M-2, LLOQ = 0.500 µg/L
Source: A62502/Figure 14.4/7

図 2.7.6.9-3 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-2 濃度推移〔片対数目盛り、幾何平均値（幾何 SD）〕（PKS）



BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088090: M-3, LLOQ = 0.500 μg/L
Source: A62502/Figure 14.4/8

図 2.7.6.9-4 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-3 濃度推移〔片対数目盛り、幾何平均値（幾何 SD）〕（PKS）

表 2.7.6.9-3 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 mg N=9
AUC	μg·h/L	146/52.8 (67.4-278)	988/19.1 (819-1470)	4230/67.6 (1030-8330)
AUC_{norm}	kg·h/L	7.95/52.8 (3.38-14.6)	7.11/17.8 (5.56-10.5)	6.82/62.8 (1.70-12.1)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	118/52.8 (54.2-223)	99.3/19.1 (82.3-148)	106/67.6 (25.8-209)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	139/53.2 (64.5-268)	980/19.1 (809-1460)	4210/67.6 (1020-8250)
C_{max}	μg/L	19.2/18.0 (15.0-26.1)	142/14.4 (113-168)	572/34.8 (333-856)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.04/20.4 (0.754-1.40)	1.02/10.4 (0.835-1.16)	0.923/28.2 (0.552-1.31)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	15.4/18.0 (12.1-21.0)	14.2/14.4 (11.4-16.9)	14.4/34.8 (8.36-21.5)
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)
MRT	h	7.86/40.6 (4.13-14.0)	8.08/15.9 (6.62-10.8)	8.17/38.7 (3.30-11.7)
V_z/F	L	65.7/13.8 (51.9-77.1)	125/17.0 (86.3-149)	117/28.4 (81.7-166)
CL/F	L/h	8.50/52.8 (4.48-18.4)	10.1/19.1 (6.75-12.2)	9.40/67.6 (4.78-38.8)
$A_{E,ur}$[b]	μg	Not calculated	26.6/11.0 (16.5-42.9)	154/46.3 (71.6-213)
CL_R	L/h	Not calculated	0.0254/48.8 (0.0145-0.0525)	0.0351/62.5 (0.0138-0.111)

a: median (range)
b: arithmetic mean / SD (range)
Source: A62502/Table 14.4/6, 14.4/10

表 2.7.6.9-4 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 mg N=9
AUC	μg·h/L	118/30.1 (66.6-159)	769/17.3 (606-986)	3510/53.7 (1070-6300)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.14/28.5 (3.21-8.02)	5.31/16.2 (3.98-6.19)	5.43/50.1 (1.70-8.50)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	90.9/30.1 (51.4-123)	74.1/17.3 (58.4-95.1)	84.6/53.7 (25.8-152)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	106/27.6 (61.5-146)	761/17.5 (594-976)	3500/53.8 (1060-6290)
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)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.483/21.4 (0.299-0.630)	0.517/11.4 (0.446-0.625)	0.480/21.8 (0.312-0.606)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	7.15/24.7 (4.57-10.2)	7.22/13.3 (5.88-9.24)	7.49/23.8 (4.73-9.12)
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 (2.97-9.57)	5.66/15.7 (4.65-7.39)	7.70/48.8 (3.15-14.7)
MRT	h	10.6/36.7 (5.22-16.2)	9.12/12.9 (7.75-11.3)	10.1/33.5 (4.59-14.0)
V_z/F	L	96.6/23.5 (69.4-129)	110/23.8 (73.2-148)	131/49.1 (71.0-295)
CL/F	L/h	11.0/30.1 (8.15-19.5)	13.5/17.3 (10.5-17.1)	11.8/53.8 (6.58-38.8)
$A_{E,ur}$[b]	μg	154/33.7 (99.2-208)	1230/235 (979-1590)	4680/742 (3370-5840)
CL_R	L/h	1.29/23.4 (1.01-1.84)	1.55/20.5 (1.07-2.22)	1.33/44.6 (0.753-3.15)

a: median (range)
b: arithmetic mean / SD (range)
Source: A62502/Table 14.4/7, 14.4/11

表 2.7.6.9-5 フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 mg N=9
AUC	μg·h/L	37.0/15.8 (30.9-46.0)[c]	271/17.2 (221-355)	1100/15.8 (837-1370)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.87/18.6 (1.43-2.51)[c]	1.80/24.2 (1.27-2.62)	1.64/14.7 (1.29-2.01)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	27.6/15.8 (23.0-34.3)[c]	25.2/17.2 (20.6-33.1)	25.6/15.8 (19.5-31.8)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	24.1/35.8 (11.9-35.8)	262/17.9 (214-350)	1090/15.7 (834-1360)
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)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.113/46.7 (0.0512-0.240)	0.144/18.8 (0.108-0.199)	0.126/25.6 (0.0812-0.202)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	1.67/46.3 (0.783-3.85)	2.01/15.0 (1.53-2.51)	1.96/22.8 (1.45-3.06)
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)
MRT	h	12.3/37.7 (6.37-20.3)[c]	9.79/11.8 (8.07-11.4)	10.5/29.6 (5.30-14.4)
V_z/F	L	369/44.2 (160-613)[c]	268/17.3 (224-361)	307/21.5 (220-466)
CL/F	L/h	36.3/15.8 (29.2-43.4)[c]	39.7/17.2 (30.2-48.6)	39.1/15.8 (31.4-51.3)
$A_{E,ur}$[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 14.4/8, 14.4/12

用量比例性

代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC 及び C_{max} について、AUC/D 及び C_{max}/D が各用量間で同様の値を示したことから、AUC 及び C_{max} に用量比例性があることが示唆された（表 2.7.6.9-3～表 2.7.6.9-5）。

2.7.6.9.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-6 に示す。

全体で 6／36 例（16.7%）に TEAE が認められた。このうち 4 例（11.1%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた（A62502/Table 14.3.1/6）。最も発現割合が高かった TEAE は頭痛 3 例（8.3%）であった。頭痛はすべてがフィネレノン 1.25mg 群に発現しており、治験薬と関連ありと判断された。1 例の頭痛は中等度であった。その他の TEAE はすべて軽度であった（A62502/Table 14.3.1/5）。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（A62502/Section 14.3.2）。

治験薬と関連のある TEAE は 4 例に 6 件認められ、フィネレノン 1.25mg 群の 1 例に軽度の悪心、嘔吐、及び中等度の頭痛が各 1 件、2 例に軽度の頭痛各 1 件、並びにフィネレノン 40mg 群の 1 例に血中カリウム増加が 1 件であった（A62502/Table 14.3.1/6, 14.3.1/2）。

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノンの用量増加にかかわらず上昇しなかった。

TEAE は、転帰が軽快であった毛包炎を除いて、すべて試験終了までに回復した（A62502/Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.9-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo N=9	Finerenone 1.25 mg N=9	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 40 mg N=9	Total N=36
Subjects (%) with any such AE	0	4 (44.4%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (16.7%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	2 (22.2%)	0	0	2 (5.6%)
Diarrhoea／下痢	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.8%)
Nausea／悪心	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.8%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.8%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	1 (11.1%)	0	1 (2.8%)
Folliculitis／毛包炎	0	0	1 (11.1%)		1 (2.8%)
Investigations／臨床検査	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (5.6%)
Blood potassium increased／血中カリウム増加	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.8%)
Red blood cells urine positive／尿中赤血球陽性	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.8%)
White blood cells urine positive／尿中白血球陽性	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.8%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	3 (33.3%)	0	0	3 (8.3%)
Headache／頭痛	0	3 (33.3%)	0	0	3 (8.3%)

Source: A62502/Table 14.3.1/4

治験薬投与下で認められた臨床検査値異常は、ほぼすべてが軽度かつ一過性で、臨床的に意味のあるものではなかった。薬剤誘発性の臨床検査値の変化の徴候は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数及び 1 分間心拍数）に臨床的に意味のあるフィネレノン投与の影響は認められなかった。

心電図所見（特に補正 QT 間隔の解析）に、フィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）単回投与による予測できない、又は好ましくない影響は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- 中国人健康成人被験者を対象にフィネレノン 1.25mg（IR 錠 1.25mg 1 錠）、10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

- 中国人健康成人被験者ではバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数及び 1 分間心拍数）に臨床的に意味のあるフィネレノン投与の影響は認められなかった。

- 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 の被験者間変動は低～中程度であった（幾何 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（1.88～2.34 時間）。

- フィネレノンの尿中排泄率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。

- フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加した。

- 血漿中には M-1 が最も高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）はフィネレノンの 4.2～5.5 倍であった。M-2 及び M-3 もフィネレノンより高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）はフィネレノンのそれぞれ 3.5～4.5 倍及び 1.1～1.4 倍であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はすべての代謝物でフィネレノンと比べて長く、M-1 は 2.9～3.7 倍、M-2 は 3.0～3.3 倍及び M-3 は 2.5～3.0 倍であった。

- フィネレノン 1.25mg の単回経口投与では尿中 M-1 は検出されず、10 及び 40mg 単回経口投与後の M-1 の尿中排泄率（算術平均値）は低かった。M-1 とは対照的に、M-2 及び M-3 の尿中排泄率（算術平均値）は高く、フィネレノン（1%未満）に対して、M-2 は投与量の 11%～12%、M-3 は 31%～39%であった。

2.7.6.10 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験：試験 15171（報告書番号 PH-36979）

参照項目：5.3.3.1.4 PH-36979

2.7.6.10.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象として、フィネレノンの単回及び反復経口投与後の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 2 月 22 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 31 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

日本人健康成人男性被験者を対象に、フィネレノン即放（IR）錠 10mg を用いて 10、20 及び 40mg を単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

日本人健康成人男性被験者におけるフィネレノンの薬力学及び薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、単回及び反復投与による用量漸増試験である。本試験は、1 ステップ 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）の以下に示す 3 ステップから構成され、無作為割付けによりフィネレノン又はプラセボを経口投与した。朝投与では前夜より 10 時間以上の絶食後、1 日 2 回投与の夜投与では、夕食 2 時間後に水 250mL と共に経口投与した。

ステップ 1：フィネレノン IR 錠 10mg（IR 錠 10mg 1 錠）又は対応するプラセボ錠を 10 日間の反復経口投与（1 日 2 回）。ただし、第 1 日及び第 10 日は、10mg を 1 日 1 回経口投与

ステップ 2：フィネレノン 20mg（IR 錠 10mg 2 錠）又は対応するプラセボ錠を 10 日間の反復経口投与（1 日 2 回）。ただし、第 1 日及び第 10 日は、20mg を 1 日 1 回経口投与

ステップ 3：フィネレノン 40mg（IR 錠 10mg 4 錠）又は対応するプラセボ錠を 10 日間の反復経口投与（1 日 1 回）

スクリーニングは、治験薬の初回投与前 4 週間以内に実施した。被験者を治験薬初回投与の 2 日前（第－2 日）に実施医療機関に入院させ、治験薬投与の前日（第－1 日）に、薬物動態評価のための採血を除き、治験薬投与日と同じ検査、測定を実施した。第 1 日に治験薬の投与を行い、第 2 日の朝、高度の有害事象又は重篤な有害事象が無いことを確認した上で第 2 日から第 10 日まで反復投与を実施した（第 10 日は朝投与のみ）。

治験責任（分担）医師が入院期間中に実施した観察、検査に基づいて医学的に問題なしと判断した場合、治験薬最終投与の 2 日後（第 12 日）に、被験者を実施医療機関から退院させた。フォローアップ検査は治験薬最終投与から 8±1 日後に実施した。

試験スケジュールは、PH-36979/Table 7-1 及び 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の定量法は、PH-36979/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10mg

用法・用量

ステップ 1 及び 2

第 1 日及び第 10 日：10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 20mg（IR 錠 10mg 2 錠）を 1 日 1 回経口投与

第 2 日～第 9 日：10mg（IR 錠 10mg 1 錠）及び 20mg（IR 錠 10mg 2 錠）を 1 日 2 回経口投与

ステップ 3

第 1 日～第 10 日：40mg（IR 錠 10mg 4 錠）を 1 日 1 回経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：10 日間

対照薬：

プラセボ錠：フィネレノン錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

ステップ 1 及び 2

第 1 日及び第 10 日：プラセボ錠 1 錠及びプラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回経口投与

第 2 日～第 9 日：プラセボ錠 1 錠及びプラセボ錠 2 錠を 1 日 2 回経口投与

ステップ 3

第 1 日～第 10 日：プラセボ錠 4 錠を 1 日 1 回経口投与

投与期間

単回投与

反復投与：10 日間

選択・除外基準：

年齢が 20～45 歳で体格指数（BMI）が 17.6～26.4kg/m^2 の日本人健康成人男性。その他の選択基準及び除外基準は、PH-36979/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン、代謝物 M-1、M-2 及び M-3（代謝物の評価は 40mg 投与時のみ）

主要パラメータ

第 1 日：C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D
第 10 日：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}/D$、$C_{max,md}$、$C_{max,md}/D$

副次パラメータ

第 1 日：AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F
第 10 日：$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、$C(24)/C_{max}$、R_AC_{max}、R_{LIN}、R_AAUC
$A_{E,ur}(0\text{-}24)$、CL_R（いずれもステップ 3 のみ算出）

その他のパラメータ

$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$（第 1 日）、points terminal、$C_{trough}$

薬力学の評価項目：

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）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図、臨床検査

被験者数：

目標被験者数

各投与ステップ（1～3）12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）、計 36 例

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各投与ステップの被験者数を 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例、計 36 例）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、第 1 日又は第 10 日でのいずれかで 1 つ以上の有効な薬物動態プロファイルを示したすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、第 1 日又は第 10 日でのいずれかで 1 つ以上の有効な薬力学プロファイルを示したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン及び代謝物（40mg 投与時のみ）の血漿中濃度の用量比例性は、C_{max}、C_{max}/D、AUC、AUC/D（第 1 日）、$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}/D$（第 10 日）の対数変換値を用い、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの投与量比とその両側 90%信頼区間（CI）を探索的に算出した。

薬力学の解析

血中神経ホルモンのベースライン値からの変化量について、投与量を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を探索的に実施した。更に、第 10 日におけるベースライン値からの変化量について、フィネレノン投与時とプラセボ投与時との差について点推定値〔最小二乗平均（LS-Mean）〕及び 95%CI を探索的に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終フォローアップ検査時点までに新たに発現した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.10.2 成績

2.7.6.10.2.1 試験対象集団

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した 64 例のうち、28 例がスクリーニング不適格であった（PH-36979/Table 14.1/4）。36 例を無作為割付けし、27 例にフィネレノンを、9 例にプラセボを投与した。36 例のうち、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ため、35 例が試験を完了した（PH-36979/Table 14.3.1/2、14.1/5）。

2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた全 36 例を SAF、PKS 及び PDS とした（PH-36979/Table 14.1/2）。

2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 人口統計学的特性（SAF、PDS 及び PKS）

	Finerenone 10 mg BID N = 9	Finerenone 20 mg BID N = 9	Finerenone 40 mg OD N = 9	Placebo N = 9	Total N = 36
Sex [n (%)]					
Male	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	36 (100)
Race [n (%)]					
Asian	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	36 (100)
Age (years)					
Mean	26.8	27.3	24.1	27.0	26.3
SD	6.1	4.9	3.3	1.7	4.3
Range	20 – 39	22 – 35	20 – 28	25 – 29	20 – 39
Weight (kg)					
Mean	69.3	67.8	60.3	64.3	65.4
SD	10.8	8.5	8.0	10.4	9.7
Range	48.7 – 82.0	55.2 – 80.7	49.7 – 73.7	51.1 – 81.2	48.7 – 82.0
Height (cm)					
Mean	170.7	172.9	167.6	170.2	170.4
SD	5.9	7.6	4.5	4.3	5.8
Range	159.2 – 178.3	162.4 – 186.8	159.8 – 172.4	163.8 – 175.9	159.2 – 186.8
BMI (kg/m^2)					
Mean	23.7	22.6	21.5	22.1	22.5
SD	2.8	2.3	2.8	3.0	2.7
Range	19.0 – 26.1	18.8 – 25.4	17.9 – 25.3	18.8 – 26.2	17.9 – 26.2
History of cigarette smoking (n (%))					
Current	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	7 (19.4)
Former	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	10 (27.8)
Never	2 (22.2)	4 (44.4)	7 (77.8)	6 (66.7)	19 (52.8)
Any other tobacco smoking type (n (%))					
Never	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
Alcohol consumption (n (%))					
Abstinent	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	9 (100.0)	35 (97.2)
Light	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.8)

Source: PH-36979/Table 14.1/10 - 14.1/12

2.7.6.10.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.10.2.2.1 フィネレノン

2.7.6.10.2.2.1.1 血漿中濃度（単回及び反復投与）

日本人健康成人男性被験者に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を図 2.7.6.10-1 に、第 1 日及び第 10 日の血漿中濃度推移、並びに反復投与期間中のトラフ濃度を図 2.7.6.10-2 に示す。

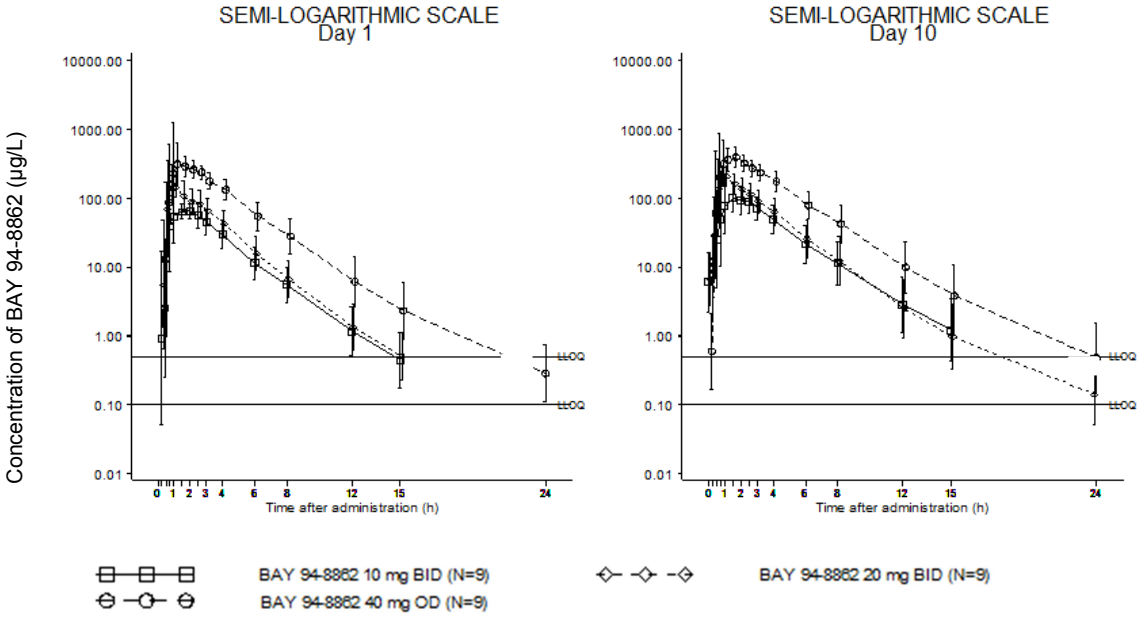
健康成人男性被験者にフィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を単回（第 1 日）及び反復経口投与（第 10 日）したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 に示す。

フィネレノン 10、20 及び 40mg の単回投与（第 1 日）後の血漿中フィネレノン濃度の t_{max}（中央値）は 0.75～1 時間で、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.0～2.6 時間であった。AUC（幾何平均値）は、279μg·h/L（10mg）、445μg·h/L（20mg）、1,220μg·h/L（40mg）であり、C_{max}（幾何平均値）は、123μg/L（10mg）、213μg/L（20mg）、483μg/L（40mg）であった。いずれのパラメータも投与量に応じて増加した。

血漿中フィネレノン濃度のトラフ値に変化がなかったことから、投与期間中に定常状態に達していることが示された〔第 10 日のトラフ値（幾何平均値）：5.98μg/L（10mg）、6.63μg/L（20mg）、0.596μg/L（40mg）〕（PH-36979/Table 14.4/1）。

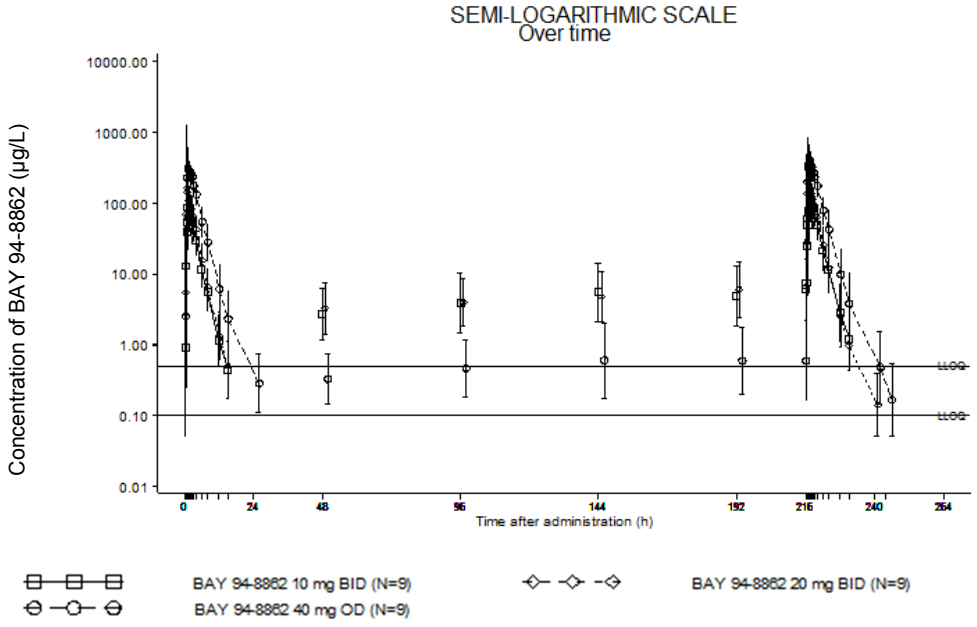
反復投与後（第 10 日）では、t_{max}（中央値）が 0.75～1 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.5～2.8 時間であった。反復投与（第 10 日）後の AUC_{τ}（幾何平均値）は、421μg·h/L（10mg）、653μg·h/L（20mg）、1,630μg·h/L（40mg）であり、C_{max}（幾何平均値）は、145μg/L（10mg）、274μg/L（20mg）、519μg/L（40mg）であった。反復投与（第 10 日）後の AUC_{τ} に基づいて算出した「反復投与後 $AUC_{\tau,md}$／単回投与後 AUC」比〔R_{LIN}（幾何平均値）〕は、133%～151%であった。R_AC_{max}（幾何平均値）は 107%（1 日 1 回）～128%（1 日 2 回）であった。

反復投与（第 10 日）後 24 時間までのフィネレノンの尿中排泄率は、投与量の 1.59%であった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-36979/Figure 9-5

図 2.7.6.10-1 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）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.4/1

図 2.7.6.10-2 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及びトラフ濃度（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.10-2 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）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%）（PKS）

Dose		10 mg BID		20 mg BID		40 mg OD	
Day (n)	Unit	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)
AUC	(μg·h/L)	279 / 35.0	-	445 / 36.8	-	1220 / 34.5	-
AUC/D	(h/L·10^{-3})	27.9 / 35.0	-	22.3 / 36.8	-	30.6 / 34.5	-
AUC_{norm}	(kg·h/L)	1.91 / 34.3	-	1.50 / 32.5	-	1.83 / 44.6	-
AUC_{τ}[a]	(μg·h/L)	275 / 34.0	-	440 / 36.5	-	1220 / 34.4	-
$AUC_{\tau,md}$[a]	(μg·h/L)	-	421 / 50.2	-	653 / 35.3	-	1630 / 32.1
$AUC_{\tau,md}/D$[a]	(h/L·10^{-3})	-	42.1 / 50.2	-	32.6 / 35.3	-	40.7 / 32.1
$AUC_{\tau,md,norm}$[a]	(kg·h/L)	-	2.89 / 48.7	-	2.20 / 34.8	-	2.44 / 41.7
C_{max} ($C_{max,md}$)	(μg/L)	123 / 39.3	145 / 47.4	213 / 30.8	274 / 19.5	483 / 49.8	519 / 36.9
C_{max}/D ($C_{max,md}/D$)	(1/L·10^{-3})	12.3 / 39.3	14.5 / 47.4	10.7 / 30.8	13.7 / 19.5	12.1 / 49.8	13.0 / 36.9
$C_{max,norm}$ ($C_{max,md,norm}$)	(kg/L)	0.843 / 43.2	0.992 / 49.4	0.718 / 28.0	0.920 / 17.5	0.723 / 57.4	0.776 / 43.3
t_{max}[b]	(h)	1.00 (0.5-2.5)	1.00 (0.5-2.5)	0.75 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-2.0)	0.75 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$	(h)	2.06 / 23.6	2.47 / 26.3	1.97 / 21.8	2.52 / 31.6	2.64 / 20.3	2.82 / 12.0
CL/F	(L/h)	35.8 / 35.0	23.7 / 50.2	44.9 / 36.8	30.6 / 35.3	32.7 / 34.5	24.6 / 32.1
R_AAUC	(%)	-	153 / 22.5	-	148 / 24.8	-	133 / 13.7
R_{LIN}	(%)	-	151 / 22.3	-	147 / 24.7	-	133 / 13.7
$R_A C_{max}$	(%)	-	118 / 37.3	-	128 / 32.8	-	107 / 43.2
CL_R	(L/h)	-	-	-	-	-	0.363 / 50.6
$A_{E,ur}$[c]	(%)	-	-	-	-	-	1.59 ± 0.548

a) τ: 12 hours for 10 mg BID and 20 mg BID, 24 hours for 40 mg OD, b) t_{max}: median (min - max), c) $A_{E,ur}$ (%): arithmetic mean ± arithmetic SD
R_AAUC = $AUC_{\tau,md}$ Day 10/AUC_{τ} Day 1, R_{LIN} = $AUC_{\tau,md}$ Day 10/AUC Day 1, $R_A C_{max}$ = $C_{max,md}$ Day 10/C_{max} Day 1
Source: PH-36979/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.10.2.2.1.2 用量比例性

健康成人男性被験者にフィネレノンを経口投与したときの血漿中フィネレノンのバイオアベイラビリティの用量比例性を ANOVA により解析した結果を、表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-3 フィネレノンを経口投与したときの血漿中フィネレノンのバイオアベイラビリティの用量比例性（PKS、N＝27）

Parameter	Unit	LS-mean	90%CI Lower limit	90%CI Upper limit
AUC(0-t_{last})/D	h/L			
20mg BID / 10mg BID		0.7977	0.5760	1.105
40mg OD / 10mg BID		1.098	0.7925	1.520
40mg OD / 20mg BID		1.376	0.9935	1.905
AUC/D	h/L			
20mg BID / 10mg BID		0.7975	0.5759	1.104
40mg OD / 10mg BID		1.096	0.7916	1.518
40mg OD / 20mg BID		1.374	0.9926	1.903
C_{max}/D	/L			
20mg BID / 10mg BID		0.8675	0.5999	1.254
40mg OD / 10mg BID		0.9820	0.6791	1.420
40mg OD / 20mg BID		1.132	0.7829	1.637
$AUC_{\tau,md}$/D	h/L			
20mg BID / 10mg BID		0.7750	0.5393	1.114
40mg OD / 10mg BID		0.9671	0.6730	1.390
40mg OD / 20mg BID		1.248	0.8683	1.793

Source: PH-36979/Table 14.4/6

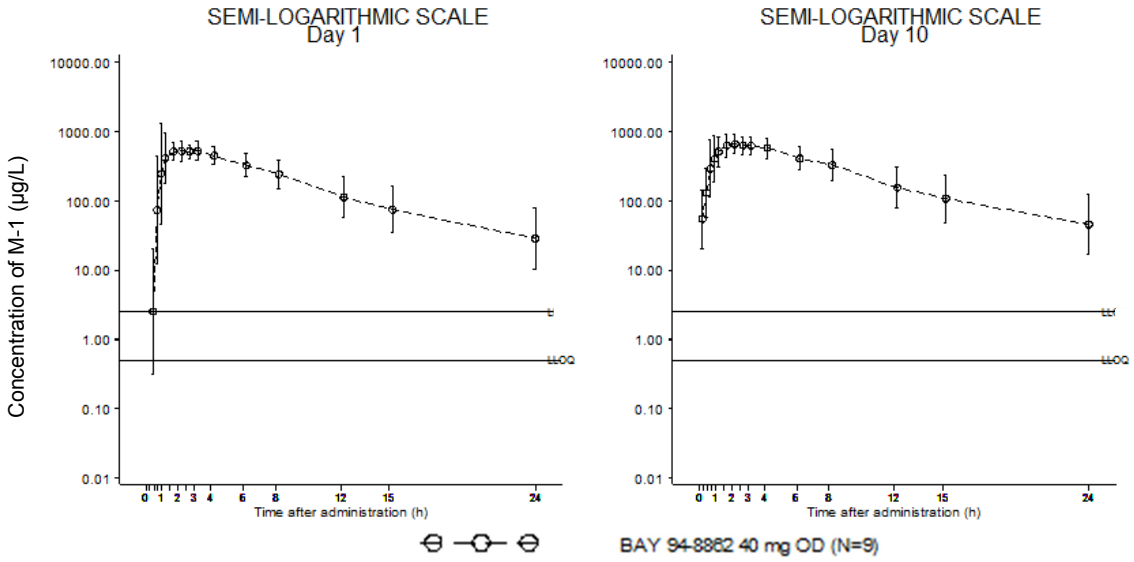
2.7.6.10.2.2.2 代謝物（M-1、M-2、M-3）

2.7.6.10.2.2.2.1 血漿中濃度（単回及び反復投与）

健康成人男性被験者にフィネレノン 40mg 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 M-1 濃度推移、並びに第 1 日及び第 10 日の血漿中 M-1 濃度推移及び反復投与期間中のトラフ濃度を図 2.7.6.10-3 及び図 2.7.6.10-4 に示す。血漿中 M-2 については、図 2.7.6.10-5 及び図 2.7.6.10-6 に、血漿中 M-3 については、図 2.7.6.10-7 及び図 2.7.6.10-8 に示す。フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中及び尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.10-4 に示す。

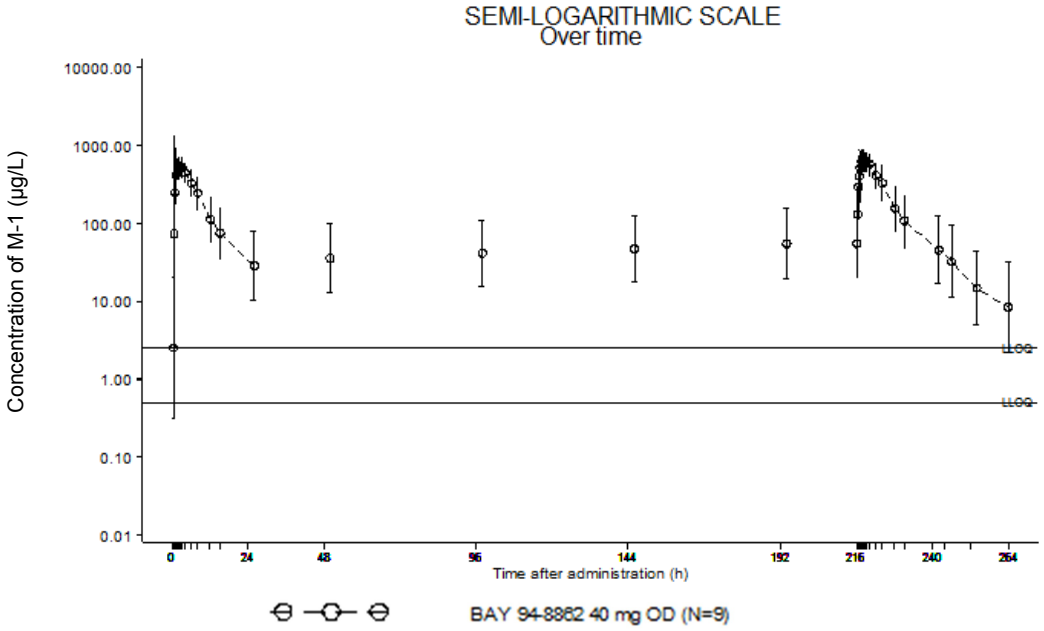
フィネレノン 40mg を単回投与（第 1 日）したときの M-1、M-2 及び M-3 の血漿中濃度の t_{max}（中央値）は、それぞれ 2、3 及び 6 時間で、$t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 5.9、7.1 及び 6.6 時間であった。AUC（幾何平均値）はそれぞれ 4,840、3,660 及び 1,050 μg·h/L であり、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 624、271 及び 71.3 μg/L であった。トラフ値に変化がなかったことから、代謝物の血漿中濃度は投与期間中に定常状態に達していたことが示された〔反復投与（第 10 日）における M-1、M-2 及び M-3 のトラフ値（幾何平均値）は、それぞれ 54.6、50.8 及び 12.1 μg/L〕（PH-36979/Table 14.4/1）。R_{LIN}（幾何平均値）（反復投与後 $AUC_{\tau,md}$／単回投与後 AUC）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。

反復投与（第 10 日）後 24 時間までの M-1、M-2 及び M-3 の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 0.559%、16.2%及び 36.9%であった。



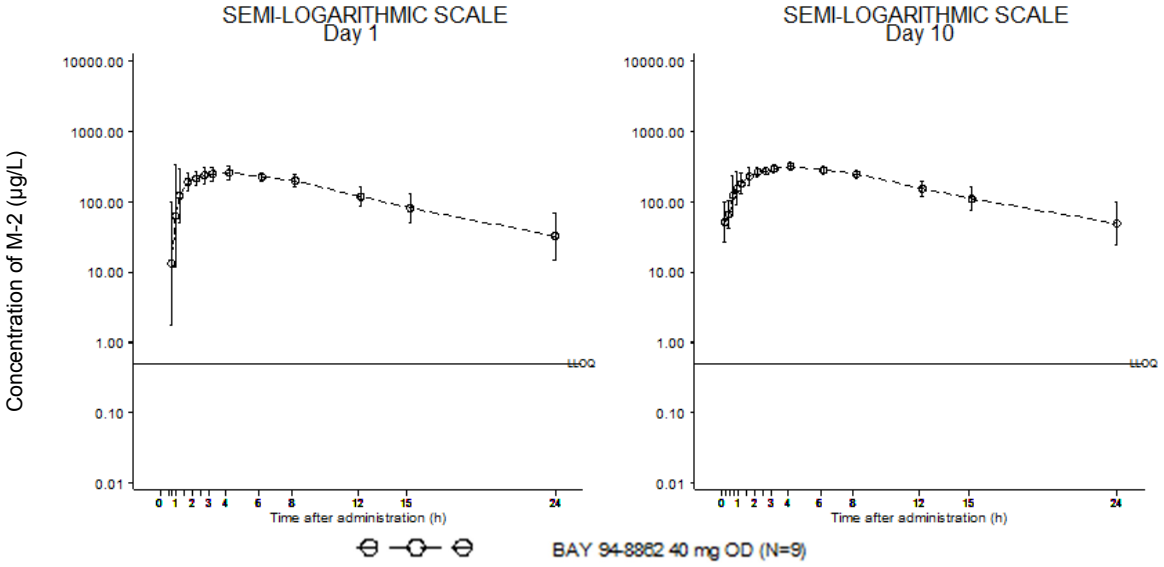
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 9-7

図 2.7.6.10-3 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



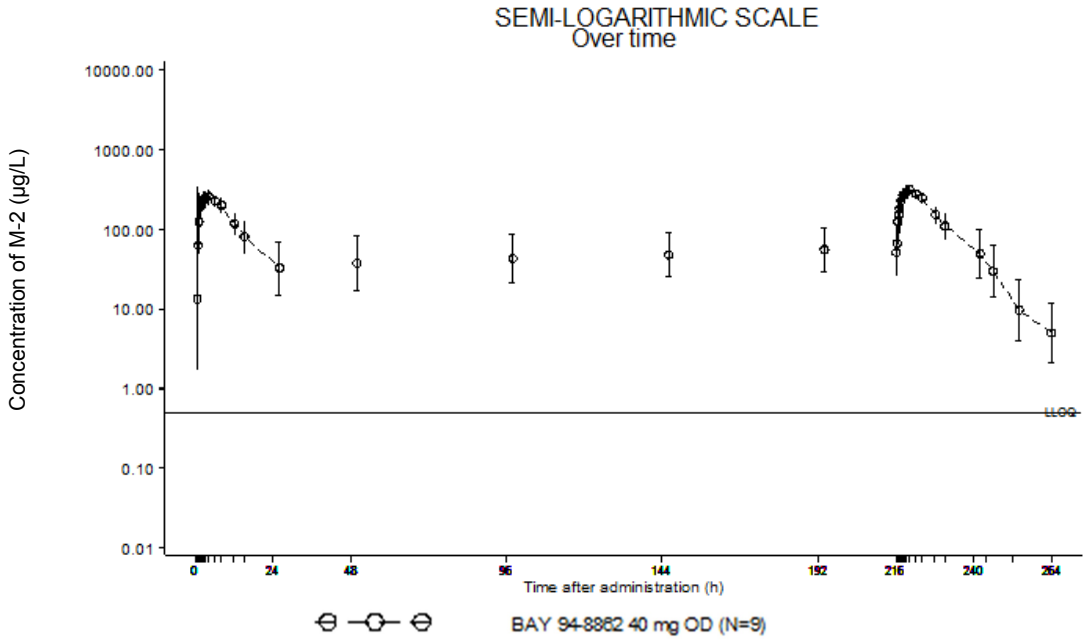
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.4/1

図 2.7.6.10-4 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-1 濃度推移及びトラフ濃度（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



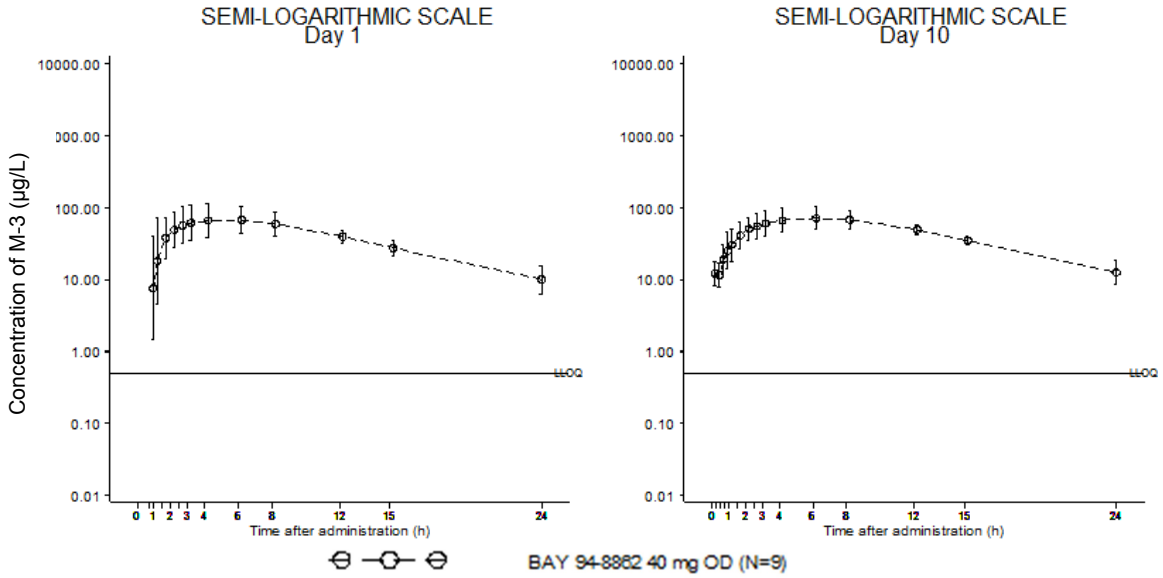
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 9-9

図 2.7.6.10-5 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-2 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



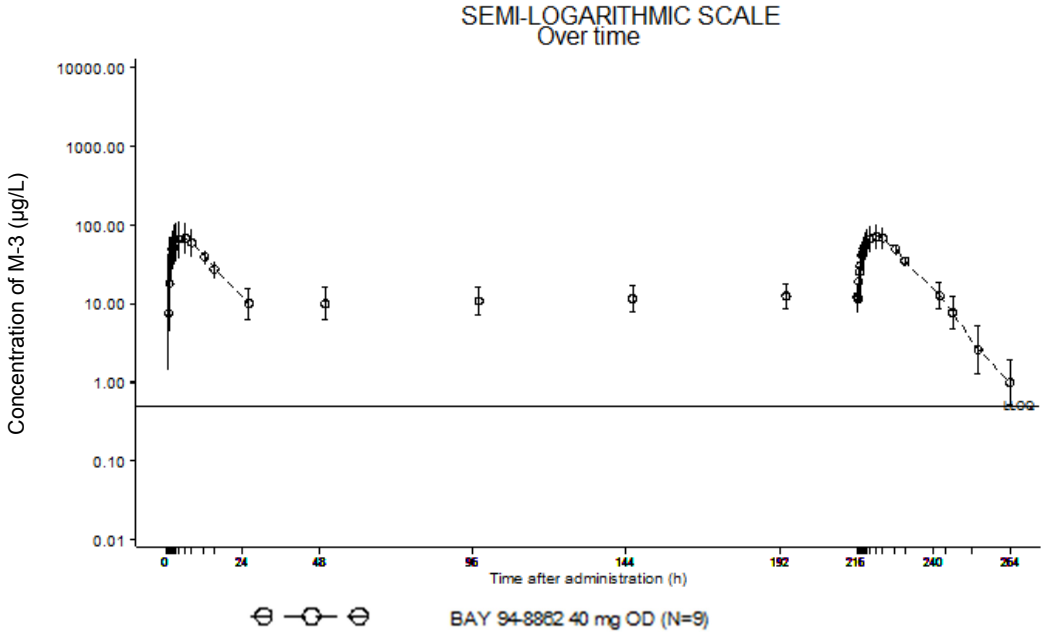
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.4/1

図 2.7.6.10-6 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-2 濃度推移及びトラフ濃度（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 9-11

図 2.7.6.10-7 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-3 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.4/1

図 2.7.6.10-8 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中 M-3 濃度推移及びトラフ濃度（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.10-4 フィネレノン 40mg を単回（第 1 日）及び反復（1 日 1 回）経口投与（第 10 日）したときの血漿中及び尿中 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%）（PKS）

Analyte		BAY 1040818 (M-1)		BAY 1088089 (M-2)		BAY 1088090 (M-3)	
Day (n)	Unit	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)	Day 1 (N=9)	Day 10 (N=9)
AUC	(μg·h/L)	4840 / 46.8	-	3660 / 31.1	-	1050 / 15.7	-
AUC/D	(h/L·10^{-3})	122 / 46.8	-	88.2 / 31.1	-	24.6 / 15.7	-
AUC_{norm}	(kg·h/L)	7.28 / 56.9	-	5.27 / 39.6	-	1.47 / 13.0	-
AUC_{τ}	(μg·h/L)	4540 / 42.3	-	3120 / 17.4	-	903 / 28.0	-
$AUC_{\tau,md}$	(μg·h/L)	-	5960 / 48.3	-	3990 / 17.1	-	1030 / 19.0
$AUC_{\tau,md}/D$	(h/L·10^{-3})	-	150 / 48.3	-	96.1 / 17.1	-	23.9 / 19.0
$AUC_{\tau,md,norm}$	(kg·h/L)	-	8.97 / 56.7	-	5.75 / 25.4	-	1.43 / 15.4
C_{max} ($C_{max,md}$)	(μg/L)	624 / 28.7	718 / 26.8	271 / 21.3	317 / 12.7	71.3 / 52.3	72.9 / 34.2
C_{max}/D ($C_{max,md}/D$)	(1/L·10^{-3})	15.7 / 28.7	18.0 / 26.8	6.53 / 21.3	7.65 / 12.7	1.66 / 52.3	1.70 / 34.2
$C_{max,norm}$ ($C_{max,md,norm}$)	(kg/L)	0.939 / 31.3	1.08 / 28.5	0.391 / 14.0	0.458 / 9.90	0.0993 / 41.4	0.102 / 26.2
t_{max} [a]	(h)	2.0 (0.75-3.0)	2.0 (1.0-2.5)	3.0 (0.75-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	6.0 (3.0-8.0)	6.0 (4.0-8.0)
$t_{1/2}$	(h)	5.91 / 20.6	9.29 / 19.8	7.10 / 51.7	7.10 / 13.2	6.61 / 49.0	6.41 / 16.1
CL/F	(L/h)	8.22 / 46.8	6.67 / 48.3	11.3 / 31.1	10.4 / 17.1	40.7 / 15.7	41.9 / 19.0
R_AAUC	(%)	-	131 / 15.7	-	128 / 12.7	-	114 / 12.8
R_{LIN}	(%)	-	123 / 15.7	-	109 / 15.7	-	97.3 / 7.27
$R_A C_{max}$	(%)	-	115 / 12.3	-	117 / 13.9	-	102 / 20.0
CL_R	(L/h)	-	0.0366 / 54.9	-	1.65 / 16.3	-	15.3 / 18.2
$A_{E,ur}$ [b]	(%)	-	0.559 ± 0.117	-	16.2 ± 3.16	-	36.9 ± 6.02

a) t_{max}: median (min - max), b) $A_{E,ur}$ (%): arithmetic mean ± arithmetic SD

R_AAUC: $AUC_{\tau,md}$ Day 10/AUC_{τ} Day 1, R_{LIN}: $AUC_{\tau,md}$ Day 10/AUC Day 1, $R_A C_{max}$: $C_{max,md}$ Day 10/C_{max} Day 1

Source: PH-36979/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.10.2.3 薬力学の結果

2.7.6.10.2.3.1 血中ホルモン（血漿レニン活性、ノルアドレナリン、アンジオテンシンⅡ、血清アルドステロン）

日本人健康成人男性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）を反復経口投与したときの血漿レニン活性、アンジオテンシンⅡ、ノルアドレナリン及び血清中アルドステロン濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-9、図 2.7.6.10-10、図 2.7.6.10-11 及び図 2.7.6.10-12 に示す。

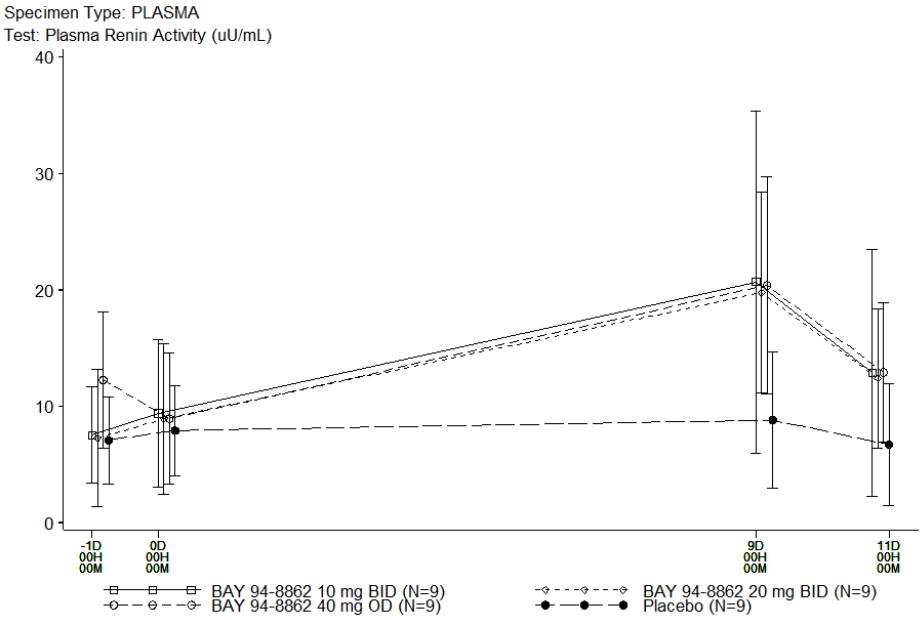
第 10 日における血漿レニン活性は、プラセボ投与後に比べフィネレノン投与後で増加し、投与終了後（第 12 日）には元に戻った。反復投与（第 10 日）における増加の程度は、10mg、20mg 及び 40mg でほとんど同様であった（PH-36979/Table 14.2/1）。

反復投与（第 10 日）における血漿中アンジオテンシンⅡ濃度は、プラセボ投与後に比べフィネレノン投与後で上昇し、投与終了後（第 12 日）にはベースラインに戻った。第 10 日における上昇は、40mg に比べ 10mg 及び 20mg でより顕著であった（PH-36979/Table 14.2/1）。

血漿中ノルアドレナリン濃度は、フィネレノン 10、20mg 及びプラセボ投与後に低下し、40mg 投与後で上昇した（PH-36979/Figure 14.2/1）。

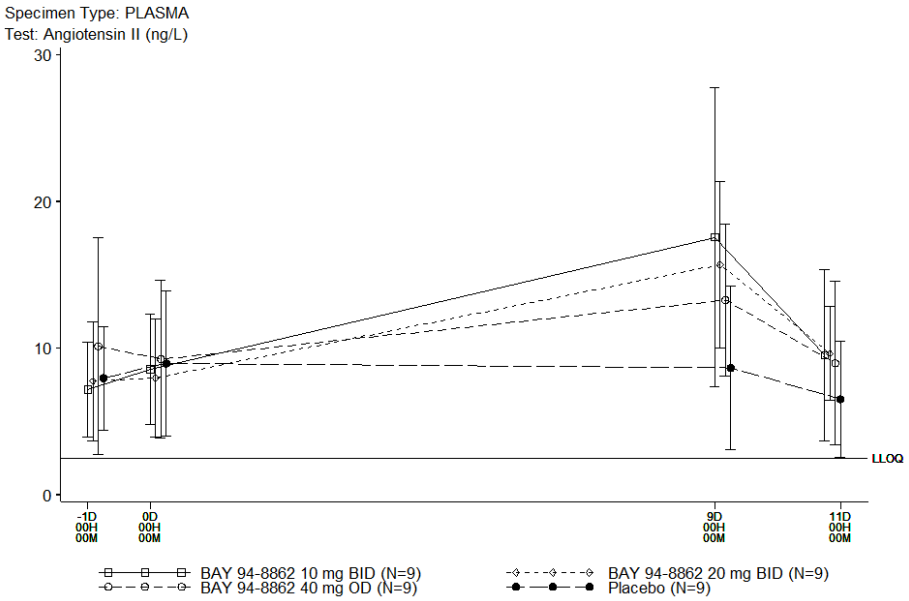
血清中アルドステロン濃度は、フィネレノン投与前、並びにプラセボの投与前及び投与後の測定値に、多くの定量下限（LLOQ）未満の値があったため、平均値の算出は行なわなかった（PH-36979/Table 14.2/1）。

以上の結果から、フィネレノン投与により血中神経ホルモンがある程度増加し、投与終了後元に戻る傾向が認められた。



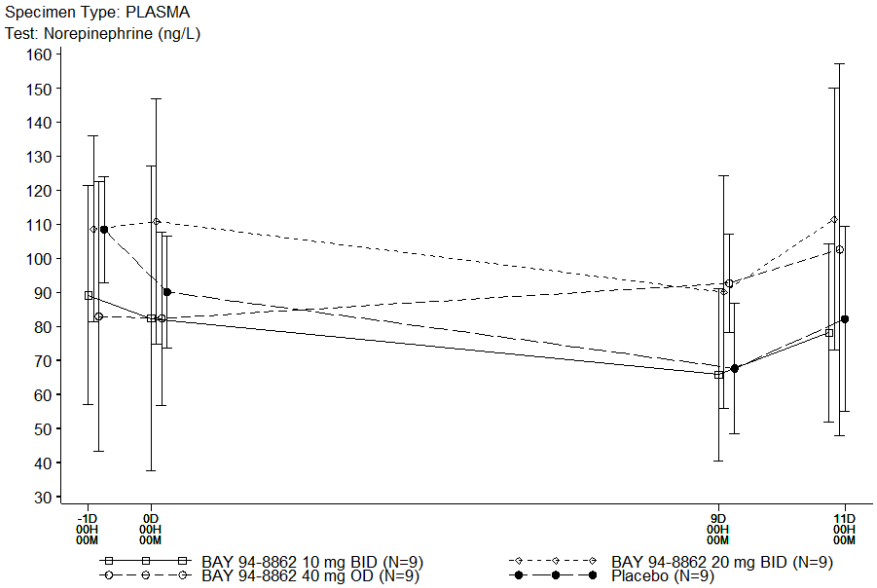
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.2/1

図 2.7.6.10-9 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血漿レニン活性推移（算術平均値／SD）（PDS）



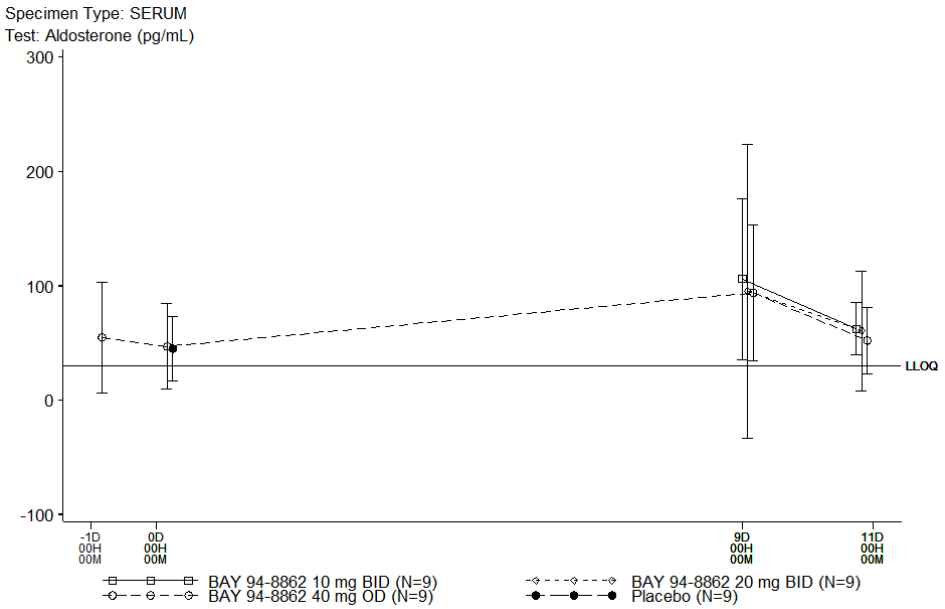
BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.2/1
MEANS WERE CALCULATED ONLY IF AT LEAST 2/3 OF THE INDIVIDUAL DATA WERE MEASURED AND WERE ABOVE THE LIMIT OF QUANTITATION (LLOQ = 2.5ng/L), VALUES BELOW LLOQ WERE SET TO 0.5 x LLOQ FOR THE CALCULATION OF SUMMARY STATISTICS.

図 2.7.6.10-10 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血漿中アンジオテンシンⅡ濃度推移（算術平均値／SD）（PDS）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.2/1

図 2.7.6.10-11 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血漿中ノルアドレナリン濃度推移（算術平均値／SD）（PDS）



BAY 94-8862: finerenone
Source: PH-36979/Figure 14.2/1
MEANS WERE CALCULATED ONLY IF AT LEAST 2/3 OF THE INDIVIDUAL DATA WERE MEASURED AND WERE ABOVE THE LIMIT OF QUANTITATION (LLOQ = 30pg/mL), VALUES BELOW LLOQ WERE SET TO 0.5 x LLOQ FOR THE CALCULATION OF SUMMARY STATISTICS.

図 2.7.6.10-12 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血清中アルドステロン濃度推移（算術平均値／SD）（PDS）

フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血漿ノルアドレナリン、血漿レニン活性及び血漿アンジオテンシンⅡのベースライン補正値のプラセボとの差の点推定値及び 95%CI を表 2.7.6.10-5 に示す。

表 2.7.6.10-5 フィネレノン 10mg（1 日 2 回）、20mg（1 日 2 回）及び 40mg（1 日 1 回）を反復経口投与したときの血漿ノルアドレナリン、血漿レニン活性及び血漿アンジオテンシンⅡのベースライン補正値のプラセボとの差の点推定値及び 95%CI（PDS、N＝36）

Parameter	Finerenone treatment	Difference “active-placebo”	95% Confidence limits	
			Lower	Upper
Norepinephrine (ng/L)	10 mg BID	1.531	-19.46	22.52
	20 mg BID	14.336	-7.08	35.76
	40 mg OD	28.420	7.43	49.41
Plasma renin activity (ng/mL/h)	10 mg BID	10.537	1.60	19.47
	20 mg BID	10.046	1.13	18.96
	40 mg OD	10.658	1.74	19.57
Angiotensin II (ng/L)	10 mg BID	8.794	3.44	14.15
	20 mg BID	7.525	2.17	12.88
	40 mg OD	3.814	-1.55	9.18

Source: PH-36979/Table 14.2/2

2.7.6.10.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.10-6 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.10-7 に示す。

全体で 15／36 例（41.7%）に 23 件の TEAE が認められた。このうち 14 件の TEAE は治験薬と関連ありと判断された（10mg BID 群 2 件、20mg BID 群 5 件、40mg OD 群 4 件及びプラセボ群 3 件）。すべての TEAE は軽度であり、試験終了までに回復した。TEAE 又は治験薬と関連のある TEAE の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件（筋肉痛）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（PH-36979/Section 14.3.2、Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.10-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

	Placebo	Finerenone			Total
MedDRA primary system organ class Preferred Term MedDRA version 15.0	N=9	10 mg BID N=9	20 mg BID N=9	40 mg OD N=9	N=36
Number of subjects with any AE	4 (44%)	5 (56%)	2 (22%)	4 (44%)	15 (42%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Diarrhoea／下痢	0	0	0	1 (11%)	1 (3%)
Epigastric discomfort／心窩部不快感	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
INVESTIGATIONS／臨床検査					
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11%)	1 (11%)	2 (6%)
Aspartate aminotransferase increased／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11%)	1 (11%)	2 (6%)
Blood alkaline phosphatase increased／血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
Blood potassium increased／血中カリウム増加	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
Blood triglycerides increased／血中トリグリセリド増加	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
Blood urea increased／血中尿素増加		1 (11%)			1 (3%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	2 (22%)	0	1 (11%)	1 (11%)	4 (11%)
Gamma-glutamyltransferase increased／γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
Lipase increased／リパーゼ増加	1 (11%)	1 (11%)	1 (11%)	0	3 (8%)
White blood cell count increased／白血球数増加	0	0	1 (11%)	0	1 (3%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害					
Myalgia／筋肉痛	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害					
Depressed mood／抑うつ気分	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Upper respiratory tract inflammation／上気道の炎症	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Urticaria／蕁麻疹	0	0	0	1 (11%)	1 (3%)

Source: PH-36979/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.10-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

	Placebo	Finerenone			Total
MedDRA primary system organ class Preferred Term MedDRA version 15.0	N=9	10 mg BID N=9	20 mg BID N=9	40 mg OD N=9	N=36
Number of subjects with any AE	3 (33%)	1 (11%)	2 (22%)	4 (44%)	10 (28%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Diarrhoea／下痢	0	0	0	1 (11%)	1 (3%)
Epigastric discomfort／心窩部不快感	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
INVESTIGATIONS／臨床検査					
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11%)	1 (11%)	2 (6%)
Aspartate aminotransferase increased／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11%)	0	1 (3%)
Blood potassium increased／血中カリウム増加	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
Blood triglycerides increased／血中トリグリセリド増加	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (11%)	1 (11%)	2 (6%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	1 (11%)	0	1 (3%)
White blood cell count increased／白血球数増加	0	0	1 (11%)	0	1 (3%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害					
Myalgia／筋肉痛	1 (11%)	0	0	0	1 (3%)
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害					
Depressed mood／抑うつ気分	0	1 (11%)	0	0	1 (3%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Urticaria／蕁麻疹	0	0	0	1 (11%)	1 (3%)

Source: PH-36979/Table 14.3.1/6

臨床検査について、軽度で一過性の基準値からの逸脱は複数認められたものの、臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。基準値からの逸脱は TEAE として報告された。血清カリウムが上昇したプラセボ群の 1 例を除いて、血清ナトリウム、カリウム及びマグネシウムに、臨床的に意味のある投与の影響は認められなかった。血清カルシウムには投与の影響がみられたが、臨床的に意味のある変化ではなかった。顕著な ECG 所見及び補正 QT 間隔延長作用、並びに臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.6.10.3 結論

フィネレノンには、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）を上昇させる傾向が認められた。この上昇は、フィネレノンの投与中止により元に戻る傾向が認められた。

フィネレノンの吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 0.75～1 時間であった。全身曝露量は、用量比例的に増加した。$t_{1/2}$は、2.0～2.8 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、R_AC_{max} は 118%～128%であり、R_{LIN} は、147%～151%であった。

日本人健康成人男性被験者において、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）を単回及び 10 日間反復投与したときの、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.11 【国外試験】中国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験：試験 16537（報告書番号 PH-40466）

参照項目：5.3.3.1.5 PH-40466

2.7.6.11.1 試験計画の概要

試験の標題：

中国人健康男性被験者を対象として、フィネレノン錠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する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（中国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 8 月 30 日 最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 12 月 8 日	

目的：

主要目的

中国人健康男性被験者におけるフィネレノン錠の薬物動態を検討する。

副次目的

中国人健康男性被験者におけるフィネレノン錠の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、中国人健康男性被験者を対象として、フィネレノン即放（IR）錠を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与、並行群間試験である。本試験は、以下に示す 2 用量について、各群 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）を無作為割付けし、フィネレノン又はプラセボを 10 日間反復経口投与した。前夜より 10 時間以上の絶食後、治験薬を朝に経口投与した。

用量 1：フィネレノン IR 錠 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間反復経口投与

用量 2：フィネレノン IR 錠 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回、10 日間反復経口投与

被験者は治験薬投与の前日（第－1 日）に入院し、第 1 日に治験薬の単回投与を受け、第 2 日～第 10 日に 1 日 1 回の反復経口投与を受けた。被験者は、入院継続が必要と考えられる有害事象がない場合、治験薬の最終投与の翌日（第 11 日）に退院した。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与から約 7 日後に実施した。

試験スケジュールは、PH-40466/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-40466/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10 及び 20mg

用法・用量

用量 1：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与
用量 2：フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与

投与期間

10 日間

対照薬：

プラセボ錠：フィネレノン IR 錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

用量1及び2：プラセボ錠1錠を1日1回、10日間反復経口投与

投与期間

10日間

選択・除外基準：

18～45歳の体格指数（BMI）が19.0～24kg/m^2の中国人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-40466/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

第1日：C_{max}、AUC、C_{max}/D、AUC/D、$C_{max,norm}$、AUC_{norm}

第10日：$C_{max,md}$、$AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$/D、$AUC_{\tau,md}$/D、$C_{max,md,norm}$、$AUC_{\tau,md,norm}$

追加のパラメータ

第1日：AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、CL/F、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}

第10日：CL_{md}/F、MRT_{md}、$t_{1/2,md}$、$t_{max,md}$、R_AAUC、$R_A C_{max}$、R_{LIN}、C(24)/$C_{max,md}$

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）

被験者数：

目標被験者数

合計24例：各群12例（実薬9例、プラセボ3例）、2群

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去の経験から、各群の被験者数を12例（実薬9例、プラセボ3例）とすることで、フィネレノンIR錠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できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

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

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、治験薬投与後（第1日又は第10日）のいずれかで1つ以上の有効な薬物動態プロファイルを示したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン血漿中濃度の用量比例性の検討では、第1日における薬物動態パラメータ（C_{max}/D、$C_{max,norm}$、AUC/D及びAUC_{norm}）及び第10日における薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,md}$/D、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md}$/D及び$C_{max,md,norm}$）の対数変換値を用いて、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（20／10mg）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕と両側90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与3日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.1の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.11.2 成績

2.7.6.11.2.1 試験対象集団

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

同意取得した中国人健康男性 122 例のスクリーニングを行い、適格となった 24 例をフィネレノン 10mg 群 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）、又はフィネレノン 20mg 群 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）に無作為割付けした。全 24 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（PH-40466/ Table 14.1/3）。

2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 24 例を SAF とした。フィネレノンの投与を受けた 18 例を PKS とした（PH-40466/ Table 14.1/1）。

2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示す。被験者（PKS）の人口統計学的特性は、PH-40466/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.11-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter			Placebo N=6 (100%)	Finerenone 10 mg N=9 (100%)	Finerenone 20 mg N=9 (100%)	Total N=24 (100%)
Sex	Male	n	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)
Race	Asian	n	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	24 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	28.8	25.1	31.9	28.6
		SD	8.1	4.6	8.5	7.5
		Range	22-44	19-34	22-43	19-44
Weight (kg)		Arithmetic mean	60.47	62.59	67.14	63.77
		SD	5.85	4.57	5.46	5.74
		Range	53.4-70.1	56.4-71.0	59.3-74.2	53.4-74.2
Height (cm)		Arithmetic mean	167.00	170.11	170.67	169.54
		SD	3.39	5.90	5.67	5.30
		Range	163.0-172.5	162.0-181.5	161.5-178.0	161.5-181.5
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	21.65	21.64	23.02	22.16
		SD	1.23	1.36	0.89	1.31
		Range	19.9-23.6	19.2-23.7	21.6-23.9	19.2-23.9

Source: PH-40466/Table 14.1/8

2.7.6.11.2.2 薬物動態の結果

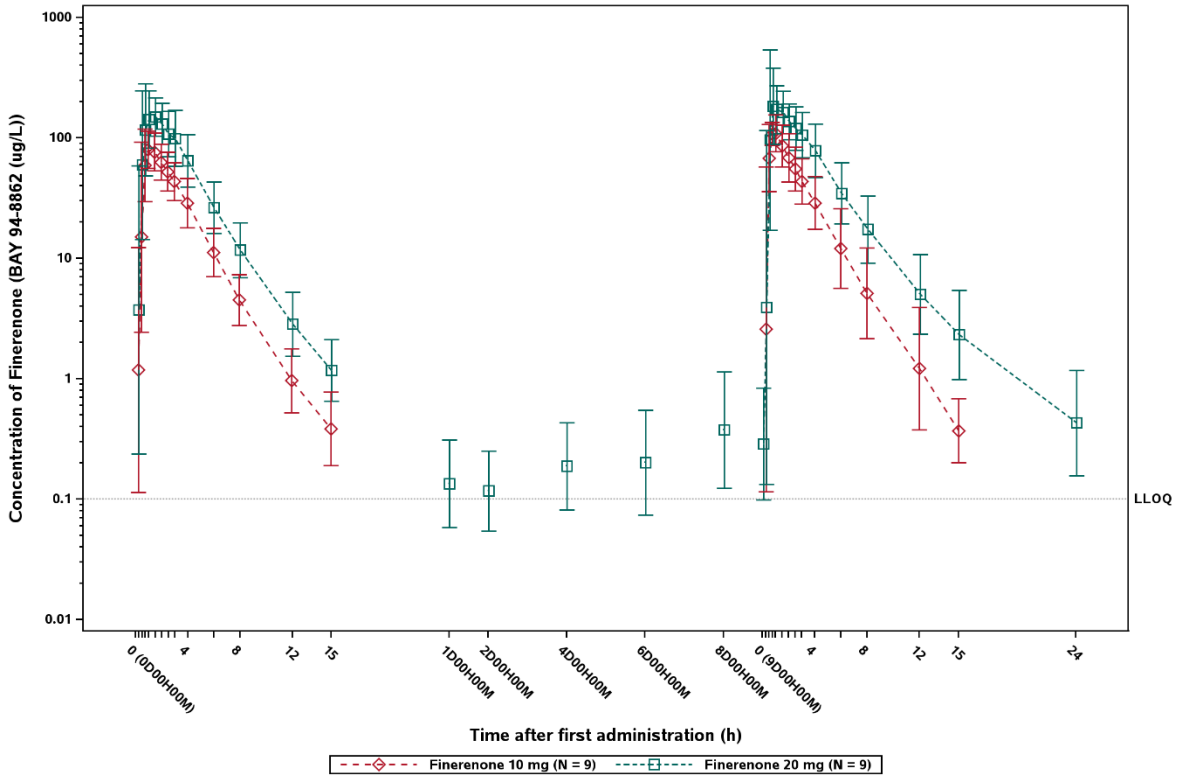
2.7.6.11.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度

中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.11-1 に示す。

フィネレノン IR 錠は速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は、フィネレノン IR 錠 10 及び 20mg 共に、単回投与後（第 1 日）で 1.00 時間、反復投与後（第 10 日）で 0.750 時間であった。t_{max} の個別値の範囲は、単回投与後で 0.750～1.50 時間（10mg）及び 0.500～3.00 時間（20mg）、反復投与後で 0.250～1.00 時間（10mg）及び 0.500～1.50 時間（20mg）であった。反復投与後（第

10 日）の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 1.99 時間（10mg）及び 3.37 時間（20mg）であった。血漿中フィネレノン濃度は、全被験者で、両用量の単回及び反復投与後少なくとも 15 時間まで定量下限値（0.1μg/L）を上回っていた（PH-40466/Table 14.4/2）。

フィネレノン IR 錠 20mg を反復投与したときのトラフ濃度（幾何平均値）は初回投与後の 0.133μg/L（第 2 日）から 0.374μg/L（第 9 日）の範囲にあった。第 9 日のトラフ濃度が第 10 日のトラフ濃度（0.286μg/L）と同程度であったことから、第 10 日までには定常状態に達していることが示された（PH-40466/Table 14.4/2）。なお、フィネレノン IR 錠 10mg を反復投与したとき、トラフ濃度が定量できたのは 2 例のみであった。



BAY 94-8862: finerenone
LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1 µg/L
Source: PH-40466/Figure 14.4/1

図 2.7.6.11-1 フィネレノン IR 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）

2.7.6.11.2.2.2 薬物動態パラメータ

中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-3 に示す。

フィネレノン IR 錠 10 及び 20mg を単回投与したとき、t_{max}（中央値）は両用量共に 1.00 時間であり、C_{max}（幾何平均値）は 91.7μg/L（10mg）及び 212μg/L（20mg）、AUC（幾何平均値）は 268μg·h/L（10mg）及び 599μg·h/L（20mg）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.09 時間（10mg）

及び 2.60 時間（20mg）であり、20mg 投与時の方がわずかに長かったが、$t_{1/2}$ の個別値の範囲は、10mg 投与時で 1.70～3.89 時間及び 20mg 投与時で 1.79～3.19 時間と重なっていた。

フィネレノン IR 錠 10 及び 20mg を 10 日間反復投与したとき、第 10 日の t_{max}（中央値）は両用量共に 0.750 時間であり、$C_{max,md}$（幾何平均値）は 135μg/L（10mg）及び 236μg/L（20mg）、$AUC_{\tau,md}$（幾何平均値）は 328μg·h/L（10mg）及び 724μg·h/L（20mg）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 1.99 時間（10mg）及び 3.37 時間（20mg）であり、20mg 投与時の方が長かった。

反復投与後（第 10 日）の AUC 及び C_{max} は単回投与後（第 1 日）に比べてわずかに大きく、蓄積率（比）R_AAUC（幾何平均値）は 1.22（10mg）及び 1.21（20mg）、蓄積率（比）R_AC_{max}（幾何平均値）は 1.48（10mg）及び 1.11（20mg）であった。反復投与後（第 10 日）の $AUC_{\tau,md}$ と単回投与後（第 1 日）の AUC から算出した線形係数 R_{LIN}（幾何平均値）は 1.22（10mg）及び 1.21（20mg）であった。以上より、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。

血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の被験者間変動は低～中等度であり、IR 錠 10 及び 20mg 投与における幾何変動係数（CV%）は、AUC でそれぞれ 34.5%及び 35.6%、$AUC_{\tau,md}$ で 45.8%及び 49.1%、C_{max} で 30.6%及び 27.8%、$C_{max,md}$ で 31.0%及び 41.2%であった。

フィネレノン IR 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、CL/F（幾何平均値：27.6～37.4L/h）及び MRT（幾何平均値：2.76～3.60h）は、両用量共に、単回及び反復投与後で同様であった。

概して、単回及び反復投与後の AUC 及び C_{max} は投与量に応じて増加した（用量比例性に関する ANOVA の結果は 2.7.6.11.2.2.3 項を参照）。

表 2.7.6.11-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 20 mg N=9
AUC	μg·h/L	268 / 34.5 (169 - 521)	599 / 35.6 (273 - 983)
AUC/D	10^{-3}·h/L	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)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	267 / 34.5 (169 - 520)	597 / 35.7 (272 - 981)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	10^{-3}·h/L	26.7 / 34.5 (16.9 - 52.0)	29.9 / 35.7 (13.6 - 49.1)
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$	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	10^{-3}/L	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 and range

Source: PH-40466/Table 14.4/5

表 2.7.6.11-3 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg N=9	Finerenone 20 mg N=9
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	328 / 45.8 (222 - 790)	724 / 49.1 (247 - 1050)
$AUC_{\tau,md}/D$	10^{-3}·h/L	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)
$C_{max,md}/D$	10^{-3}/L	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}[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		1.22 / 28.5 (0.894 - 2.21)	1.21 / 24.0 (0.905 - 1.77)
R_AC_{max}		1.48 / 26.0 (1.07 - 2.30)	1.11 / 37.7 (0.721 - 1.97)
R_{LIN}		1.22 / 28.5 (0.894 - 2.21)	1.21 / 24.0 (0.905 - 1.77)

a: median and range, b: n=2, c: n=8

Source: PH-40466/Table 14.4/5

2.7.6.11.2.2.3 用量比例性

中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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第 1 日及び第 10 日における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（20／10mg）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.11-4 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（PH-40466/Figure 14.4/6、14.4/12、14.4/9、14.4/15）。更に、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（20／10mg）の点推定値は 0.87～1.16 で、両側 90%CI はすべて 1 を含むことから、フィネレノン IR 錠 10 及び 20mg を単回、並びに反復投与したときの AUC 及び C_{max} は、おおむね用量比例的に増加することが示唆された。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 0.93～1.24 で、両側 90%CI はすべて 1 を含み、同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.11-4 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（20／10mg）の点推定値及び 90%CI（PKS、N＝18）

Day	Parameter	LS-mean	90%CI
1	AUC/D	1.12	[0.84; 1.48]
	AUC_{norm}	1.20	[0.92; 1.56]
	C_{max}/D	1.16	[0.91; 1.47]
	$C_{max,norm}$	1.24	[0.98; 1.57]
10	$AUC_{\tau,md}/D$	1.11	[0.76; 1.60]
	$AUC_{\tau,md,norm}$	1.19	[0.82; 1.72]
	$C_{max,md}/D$	0.87	[0.65; 1.16]
	$C_{max,md,norm}$	0.93	[0.70; 1.25]

Source: PH-40466/Table 14.4/6

2.7.6.11.2.3 安全性の結果

本試験で認められたTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.11-5 に示す。

死亡、重篤な TEAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（PH-40466/Section 14.3.2）。

全体として、17／24 例（70.8%）に TEAE が認められ、その内訳は、プラセボ群で 4／6 例（66.7%）、フィネレノン 10mg 群 7／9 例（77.8%）及びフィネレノン 20mg 群で 6／9 例（66.7%）であった。

フィネレノン錠の投与を受けた 11／18 例（61.1%）に治験薬と関連のあるTEAEが認められ、その内訳は、フィネレノン 10mg 群で 5／9 例（55.6%）、フィネレノン 20mg 群で 6／9 例（66.7%）であった（PH-40466/Table 14.3.1/6）。治験薬と関連のある TEAE は、軽度の浮動性めまい 1 件を除いて SOC が「臨床検査」の項目であり、いずれも軽度であった（PH-40466/Table 14.3.1/5, 14.3.1/6）。最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、4 例（22.2%）に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった（PH-40466/Table 14.3.1/5, 14.3.1/6）。

プラセボ群では、1 例（16.7%）に認められた 1 件の軽度 TEAE（尿中血陽性）が、治験薬と関連ありと判断された（PH-40466/Table 14.3.1/6）。

全体として、治験薬と関連のある TEAE はすべて軽度であり、1 件を除き試験終了までに処置なしで回復した。フィネレノン 10mg 群の 1 例で投与 5 日目に認められたＣ－反応性蛋白増加は、治験薬と関連ありと判断され、本転帰は被験者が追跡不能となったため、未回復と報告された（PH-40466/Table 14.3.1/2）。

全体として、試験手順と関連のある TEAE は 4 例に認められ、それぞれアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心電図高電位、浮動性めまい及び網状赤血球百分率増加であった（PH-40466/Table 14.3.1/2）。

安全性に関する臨床検査では、本試験で検討したフィネレノン IR 錠の異なる投与方法で、臨床的に意味のある変化は認められなかった。更に、バイタルサイン及び心電図パラメータに、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.6.11-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 20.1	Placebo N=6 (100%)	Finerenone 10 mg N=9 (100%)	Finerenone 20 mg N=9 (100%)	Total N=24 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	4 (66.7%)	7 (77.8%)	6 (66.7%)	17 (70.8%)
Cardiac disorders／心臓障害	1 (16.7%)	0	0	1 (4.2%)
Bundle branch block right／右脚ブロック	1 (16.7%)	0	0	1 (4.2%)
Investigations／臨床検査	3 (50.0%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)	15 (62.5%)
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	5 (20.8%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)
Blood potassium increased／血中カリウム増加	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)
Blood urine present／尿中血陽性	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	2 (8.3%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (8.3%)
Electrocardiogram high voltage／心電図高電位	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
Protein urine present／尿中蛋白陽性	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)
Reticulocyte percentage increased／網状赤血球百分率増加	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)
Urinary sediment present／尿沈渣陽性	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
Urine ketone body present／尿中ケトン体陽性	0	1 (11.1%)	0	1 (4.2%)
White blood cells urine positive／尿中白血球陽性	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (8.3%)
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (8.3%)

One subject was counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: PH-40466/Table 14.3.1/4

2.7.6.11.3 結論

- 中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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安全性及び忍容性は良好であった。

- 中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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 IR 錠 10 及び 20mg 投与時の R_{LIN}（幾何平均値）は、それぞれ 1.22 及び 1.21 であった。

- 中国人健康男性被験者にフィネレノン IR 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線形性があることが示唆された。

2.7.6.12 【国外試験】腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 14509（報告書番号 PH-36810）

参照項目：5.3.3.3.1 PH-36810

2.7.6.12.1 試験計画の概要

試験の標題：

腎機能障害患者、並びに年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者を対象として、フィネレノンの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 4 月 1 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 5 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 軽度から重度の腎機能障害患者、並びに年齢、体重及び性別の分布を調整した健康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代謝物の薬物動態を検討する。

副次目的

- フィネレノンの安全性、忍容性及び薬力学を検討する。

試験方法：

本試験は、軽度から重度の腎機能障害患者を対象として、フィネレノン即放（IR）錠 10mg を単回経口投与したときのフィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学について、年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者と比較する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察試験である。

被験者を、スクリーニング時（治験薬投与 2～14 日前）のクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）値に基づいて、以下の 4 群（各群 8 又は 9 例）に層別化した。治験薬投与前夜から 10 時間以上の絶食後、翌朝に治験薬を単回経口投与した。絶食は、治験薬投与後 4 時間以上継続した。

Group	Number of subjects [a]	Creatinine clearance (CL_{CR}) (mL/min)	Renal function
1	8	>80	Normal (healthy subjects)
2	8	50 - 80	Mild renal impairment
3	8	30 - <50	Moderate renal impairment
4	9[b]	<30	Severe renal impairment [c]

Renal function groups according to European Medicines Agency (EMA) guidance[1]

a Per group of 8 subjects, at least 2 men and 2 women were to be included. Mean age and body weight in Group 1 (control group) and Groups 2 - 4 were not allowed to vary by more than ±10 years and ±10 kg, respectively.

b Group 4 was to include approximately 2 subjects with CL_{CR} < 20 mL/min.

c Subjects of Group 4 were not allowed to be on dialysis from 4 weeks prior to the enrollment visit to end of study.

[1] European Meicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impired Renal Function (CHMP/EWP/225/02), December 2004

被験者は投与前日（第－1 日）に入院し、翌日（第 1 日）に治験薬の投与を受け、医学的に問題のない場合、投与 4 日後（第 5 日）に退院した。フォローアップ検査は治験薬投与から 7～14 日後に実施した。

試験スケジュールは、PH-36810/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン、BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）の総濃度及び非結合型濃度の定量方法は、PH-36810/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～79 歳の体格指数が 18～34kg/m^2 の白人

腎機能障害患者

- 治験薬投与 2～14 日前に測定した CL_{CR} が 80mL／分以下の軽度から重度の腎機能障害患者
- 腎機能障害の症状が安定している患者

健康被験者

- 腎機能障害患者に比べて、年齢が±10 歳、体重が±10kg の範囲にある健康成人

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36810/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

- 主要パラメータ：AUC、C_{max}、AUC_u、$C_{max,u}$、AUC_{norm}、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,norm}$、$C_{max,u,norm}$
- 副次パラメータ：$t_{1/2}$、f_u、AUC/D、AUC(0-t_{last})、C_{max}/D、t_{max}、MRT、CL/F、CL_u/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、%$A_{E,ur}$、CL_R
- その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学の評価項目：

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、血漿プラスミノーゲン活性化阻害薬－1（PAI-1）、尿量、尿中クレアチニン、尿中電解質〔ナトリウム（Na）、カリウム（K）、マグネシウム（Mg）〕

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

被験者数：

目標被験者数

32 例：各群 8 例、4 群

設定根拠

腎機能障害患者群（3 群）及び健康被験者群（1 群）の各群の被験者数を 8 例とすることにより、軽度から重度の腎機能障害患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代謝物の薬物動態を検討できると判断した。被験者数を 32 例とすることにより、CL_{CR} の標準偏差とその残差の標

準偏差をそれぞれ 34.32mL／分及び 0.474kg･h/L と仮定して、CL_{CR} とフィネレノンの AUC_{norm} の関係を直線回帰解析したときの傾きの差に基づき、検出力 80%で AUC_{norm} に及ぼす腎機能の影響を確認できる。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、妥当な薬力学プロファイルが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

腎機能障害患者間の薬物動態の比較は、総フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$、並びに非結合型フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC_u、$AUC_{u,norm}$、$C_{max,u}$ 及び $C_{max,u,norm}$ の対数変換値を用いて、腎機能を要因とする分散分析（ANOVA）により検討した。更に、腎機能障害患者と健康被験者の薬物動態を比較するため、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（軽度腎障害／健康被験者、中等度腎障害／健康被験者、及び重度腎障害／健康被験者）の点推定値と両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学の解析

腎機能障害患者の血中神経ホルモンに対するフィネレノン単回投与の影響は、腎機能を要因とする探索的 ANOVA 及び探索的共分散分析（ANCOVA）により評価した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬単回投与後から 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.12.2 成績

2.7.6.12.2.1 試験対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

被験者 33 例（健康被験者群、軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群：各 8 例、重度腎機能障害患者群：9 例）にフィネレノン IR 錠 10mg（以下、「IR 錠 10mg」省略）を単回経口投与し、全例が試験を完了した。なお、重度腎機能障害患者群では、当初女性が 1 例であったため、追加で女性 1 例を割付けた（PH-36810/Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.12.2.1.2 解析対象集団

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 33 例を SAF、PDS 及び PKS とした（PH-36810/Table 14.1/1）。

2.7.6.12.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 人口統計学的特性（SAF、PKS 及び PDS）

		Normal renal function (healthy subjects) N=8	Mild renal impairment N=8	Moderate renal impairment N=8	Severe renal impairment N=9	Total N=33
Age (years)	Arithmetic mean	63.1	61.0	64.3	63.1	62.9
	Range	37 - 79	44 - 75	35 - 79	54 - 73	35 - 79
Race	White	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	33 (100%)
Sex	Female	2 (25%)	3 (38%)	4 (50%)	2 (22%)	11 (33%)
	Male	6 (75%)	5 (63%)	4 (50%)	7 (78%)	22 (67%)
Weight (kg)	Arithmetic mean	81.08	75.75	79.99	81.48	79.63
	SD	7.33	13.04	10.95	16.74	12.27
Height (cm)	Arithmetic mean	175.4	172.3	173.4	174.4	173.9
	SD	4.6	10.1	7.6	7.3	7.4
BMI (kg/m^2)	Arithmetic mean	26.38	25.43	26.63	26.71	26.30
	SD	2.51	2.54	3.67	4.51	3.33

Source: PH-36810/Table 14.1/8

2.7.6.12.2.2 薬物動態の結果

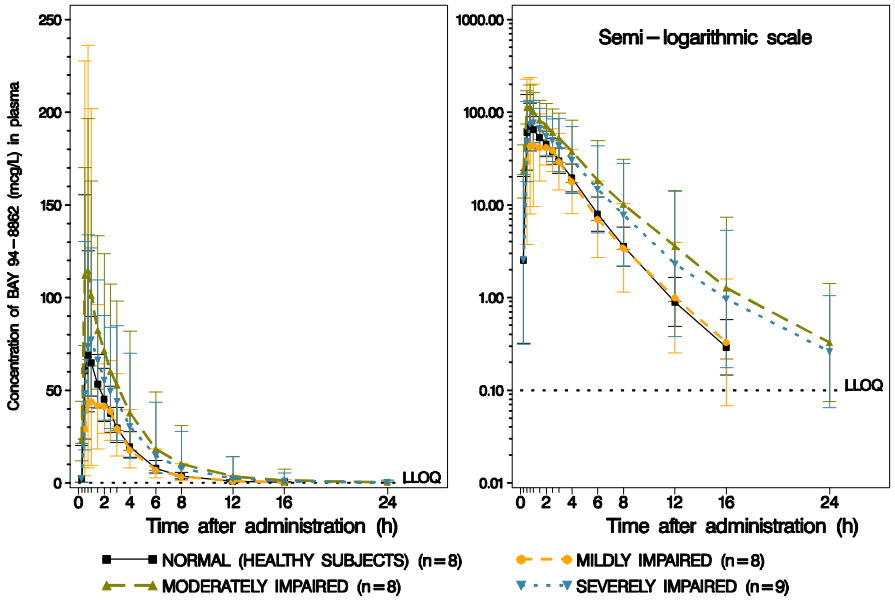
2.7.6.12.2.2.1 総フィネレノン及び非結合型フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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濃度推移を図 2.7.6.12-1 に、血漿中非結合型フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.12-2 に示す。また、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 2.7.6.12-2 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 2.7.6.12-3 に示す。

中等度腎機能障害患者の 1 例のフィネレノンの曝露量が他の中等度及び重度腎機能障害患者に比べて非常に高かったが、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、本項における血漿中濃度の図及び薬物動態パラメータの表は、当該被験者を含めた 33 例の結果を示した。なお、当該被験者を除いた 32 例に基づく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は、PH-36810/Table 9-10、血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータは、PH-36810/Table 9-11 を参照。

フィネレノンの CL_R は CL_{CR} が高いほど高く、両パラメータの個別値は、直線回帰に適合していたと考えられた（PH-36810/Figure 14.4/53）。

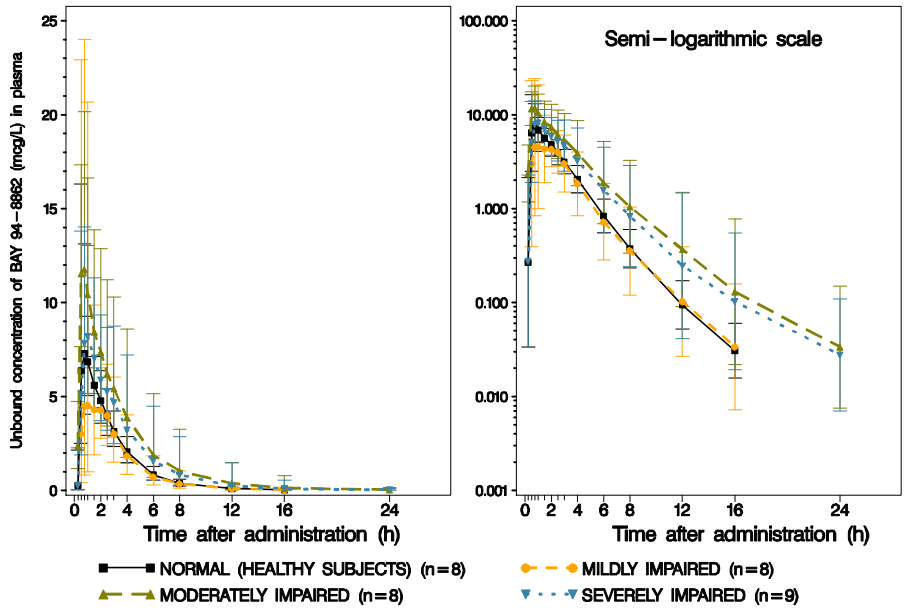
腎機能障害は、血漿中フィネレノンの f_u に影響を及ぼさなかった。腎機能障害の重症度により層別化した 4 群の f_u（幾何平均値）は 10.3%～10.6%であり、健康被験者群と重度腎機能障害患者群で同じ（10.6%）であった。したがって、4 群間でフィネレノンの曝露量を比較する場合、総フィネレノンと非結合型フィネレノンは同様の結果を示すと考えられた。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ (lower limit of quantification) = 0.100 µg/L

Source: PH-36810/Figure 9-1

図 2.7.6.12-1 フィネレノン IR 錠 10mg 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（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 94-8862: finerenone

Source: PH-36810/Figure 9-2

図 2.7.6.12-2 フィネレノン IR 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濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.12-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
Plasma					
AUC	μg·h/L	218/25.9 (138-296)	221/58.7 (88.1-440)	411/74.5 (114-1230)	317/83.3 (60.0-773)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.76/28.3 (1.20-2.66)	1.65/58.8 (0.670-3.17)	3.26/75.6 (1.01-9.81)	2.54/97.5 (0.408-5.87)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	21.8/25.9 (13.8-29.6)	22.1/58.7 (8.81-44.0)	41.1/74.5 (11.4-123)	31.7/83.3 (6.00-77.3)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	217/25.9 (138-295)	219/58.5 (87.5-435)	410/74.8 (113-1230)	315/83.9 (59.0-771)
C_{max}	μg/L	95.5/32.3 (67.4-146)	105/49.1 (58.3-235)	123/53.1 (51.8-256)	88.4/58.1 (24.7-166)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.772/32.4 (0.512-1.20)	0.785/55.5 (0.355-1.55)	0.971/48.3 (0.456-2.05)	0.710/66.8 (0.168-1.40)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	9.55/32.3 (6.74-14.6)	10.5/49.1 (5.83-23.5)	12.3/53.1 (5.18-25.6)	8.84/58.1 (2.47-16.6)
t_{max}[a]	h	0.625 (0.500-2.00)	0.625 (0.500-3.00)	0.625 (0.500-0.750)	0.750 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	2.21/14.7 (1.89-2.76)	2.26/29.2 (1.32-3.47)	3.00/30.9 (1.83-4.83)	2.78/45.8 (1.28-4.56)
MRT	h	2.85/19.1 (2.29-4.15)	2.94/36.3 (2.24-6.65)	3.81/35.9 (2.29-6.81)	3.87/37.5 (2.48-6.63)
CL/F	L/h	45.9/25.9 (33.8-72.4)	45.3/58.7 (22.7-114)	24.3/74.5 (8.15-87.4)	31.6/83.3 (12.9-167)
V_z/F	L	146/25.1 (94.3-201)	148/39.9 (92.0-322)	105/48.0 (56.8-265)	127/44.8 (79.0-308)
Urine					
$A_{E,ur}$[b]	μg	81.0/30.8 (39.3-128)	48.2/22.9 (23.4-85.1)	76.6/61.5 (6.06-212)	37.5/22.0 (7.94-65.9)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	0.810/0.308 (0.393-1.28)	0.482/0.229 (0.234-0.851)	0.766/0.615 (0.0606-2.12)	0.375/0.220 (0.0794-0.659)
CL_R	L/h	0.347/21.4 (0.284-0.484)	0.197/53.1 (0.0721-0.326)	0.133/51.0 (0.0530-0.245)	0.0931/121.1 (0.0156-0.190)

a: median (range)

b: arithmetic mean / SD (range)

Source: PH-36810/Table 14.4/9, 14.4/41

表 2.7.6.12-3 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
AUC_u	µg·h/L	23.0/23.5 (16.4-30.3)	22.8/55.9 (9.21-45.8)	42.3/76.7 (11.5-127)	33.7/78.7 (6.81-78.0)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.186/26.4 (0.142-0.280)	0.170/54.8 (0.0700-0.330)	0.335/79.1 (0.101-1.02)	0.270/92.4 (0.0463-0.593)
$C_{max,u}$	µg/L	10.1/31.6 (7.35-15.5)	10.8/44.4 (6.23-22.1)	12.6/52.7 (5.19-26.5)	9.40/53.9 (2.81-17.4)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0815/32.0 (0.0559-0.127)	0.0810/50.1 (0.0398-0.148)	0.0999/49.6 (0.0457-0.212)	0.0755/62.2 (0.0191-0.147)
CL_u/F	L/h	435/23.5 (330-611)	439/55.9 (218-1090)	237/76.7 (78.7-873)	297/78.7 (128-1470)
f_u	%	10.6/6.4 (9.41-11.9)	10.3/5.8 (9.43-11.2)	10.3/6.6 (9.03-11.0)	10.6/6.3 (9.62-11.4)

Source: PH-36810/Table 14.4/9, 14.4/10

統計学的評価

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（軽度腎障害／健康被験者、中等度腎障害／健康被験者、重度腎障害／健康被験者）の点推定値と両側 90%CI をそれぞれ表 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-5 に示す。表には外れ値を除いた 32 例の結果を示すが、33 例による解析でも同様の結果が得られている。33 例に基づく血漿中総フィネレノンの解析結果は PH-36810/Table 9-21 に、血漿中非結合型フィネレノンの解析結果は PH-36810/Table 9-22 を参照。

総フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（軽度腎障害／健康被験者）の点推定値は、いずれもほぼ 100%であったことから、軽度腎機能障害患者及び健康被験者の曝露量は同程度であり、軽度腎機能障害が総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。非結合型フィネレノンでも同様の結果であった。

総フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（中等度腎障害／健康被験者）の点推定値は、いずれも 100%を超えていた。AUC 及び AUC_{norm} の両側 90%CI は 100%を上回り、中等度腎機能障害患者は、健康被験者に比べて高い AUC を示すことが示唆された。非結合型フィネレノンでも同様の結果であった。

総フィネレノンの AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均値の比（重度腎障害／健康被験者）の点推定値はいずれも 100%を超えていたが、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の点推定値は 100%を下回っていた。すべての薬物動態パラメータの両側 90%CI は 100%を含んでいた。非結合型フィネレノンでも同様の結果であった。

米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス[2]に従って、腎機能障害の程度による層別解析を追加で実施したところ、同様の結果が得られた。中等度腎機能障害患者群（CL_{CR}：30～59mL／分）と重度腎機能障害患者群（CL_{CR}：15～29mL／分）では、健康被験者群に比べて非結合型フィネレノンの曝露量が増加した。33 例で解析した結果、健康被験者群に比べて、AUC_u は中等度及び重度腎機能障害患者群でそれぞれ 51.0%及び 39.6%増加し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 12.7%上昇及び 5.8%低下した（PH-36810/Table 14.4/161 及び 14.4/163）。外れ値を除外した 32 例では、AUC_u はそれぞれ 33.3%及び 39.6%増加し、$C_{max,u}$ はそれぞれ 3.5%上昇及び 5.8%低下した（PH-36810/Table 14.4/165 及び 14.4/167）。

結論として、中等度及び重度の腎機能障害患者では、フィネレノンの AUC_u はそれぞれ 57.1%及び 46.5%増加したが、$C_{max,u}$ は影響を受けなかった。フィネレノンの CL_R は CL_{CR} と強い相関を示したが、CL/F に対する CL_R の割合は非常に小さい（<1%）ため、腎機能障害がフィネレノンの腎排泄に及ぼす影響を考慮する必要はない。中等度及び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、フィネレノン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。

2) Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (Draft Guideline), March 2010

表 2.7.6.12-4 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総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と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	µg·h/L	8/8	59	101.19	[63.38 ; 161.57]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	64	93.69	[56.74 ; 154.72]
	C_{max}	µg/L	8/8	47	109.74	[74.90 ; 160.78]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	51	101.60	[67.74 ; 152.39]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	µg·h/L	7/8	59	161.41	[99.45 ; 261.98]
	AUC_{norm}	kg·h/L	7/8	64	158.11	[94.07 ; 265.73]
	C_{max}	µg/L	7/8	47	115.39	[77.70 ; 171.34]
	$C_{max, norm}$	kg/L	7/8	51	113.02	[74.29 ; 171.95]
Severely impaired / normal renal function	AUC	µg·h/L	9/8	59	145.37	[92.26 ; 229.06]
	AUC_{norm}	kg·h/L	9/8	64	144.31	[88.63 ; 234.97]
	C_{max}	µg/L	9/8	47	92.56	[63.86 ; 134.17]
	$C_{max, norm}$	kg/L	9/8	51	91.89	[61.97 ; 136.26]

Source: PH-36810/Table 14.4/69 - 14.4/72

表 2.7.6.12-5 フィネレノン IR 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の幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	µg·h/L	8/8	57	98.94	[62.81 ; 155.85]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	63	91.61	[56.19 ; 149.36]
	$C_{max,u}$	µg/L	8/8	44	107.29	[74.76 ; 153.98]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	48	99.34	[67.55 ; 146.09]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	µg·h/L	7/8	57	157.11	[98.16 ; 251.45]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	7/8	63	153.89	[92.78 ; 255.24]
	$C_{max,u}$	µg/L	7/8	44	112.31	[77.27 ; 163.24]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	7/8	48	110.01	[73.80 ; 163.98]
Severely impaired / normal renal function	AUC_u	µg·h/L	9/8	57	146.51	[94.21 ; 227.84]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	9/8	63	145.44	[90.44 ; 233.88]
	$C_{max,u}$	µg/L	9/8	44	93.29	[65.67 ; 132.53]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	9/8	48	92.61	[63.66 ; 134.72]

Source: PH-36810/Table 14.4/133 - 14.4/136

2.7.6.12.2.2.2 総及び非結合型の代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の血漿中濃度と薬物動態パラメータ

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 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.12-3、図 2.7.6.12-5 及び図 2.7.6.12-7 に、血漿中非結合型 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.12-4、図 2.7.6.12-6 及び図 2.7.6.12-8 に示す。また、血漿中総 M-1 及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-6 に、血漿中非結合型 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-7 に示す。血漿中総 M-2 及び尿中 M-2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-8 に、血漿中非結合型 M-2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-9 に示す。血漿中総 M-3 及び尿中 M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-10 に、血漿中非結合型 M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-11 に示す。

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、総 M-1 が血漿中に最も高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）は未変化体の 5.6～7.6 倍であった。M-2 及び M-3 も未変化体より高濃度で存在し、その AUC（幾何平均値）は未変化体のそれぞれ 2.7～3.6 倍及び 1.4～5.4 倍であった。

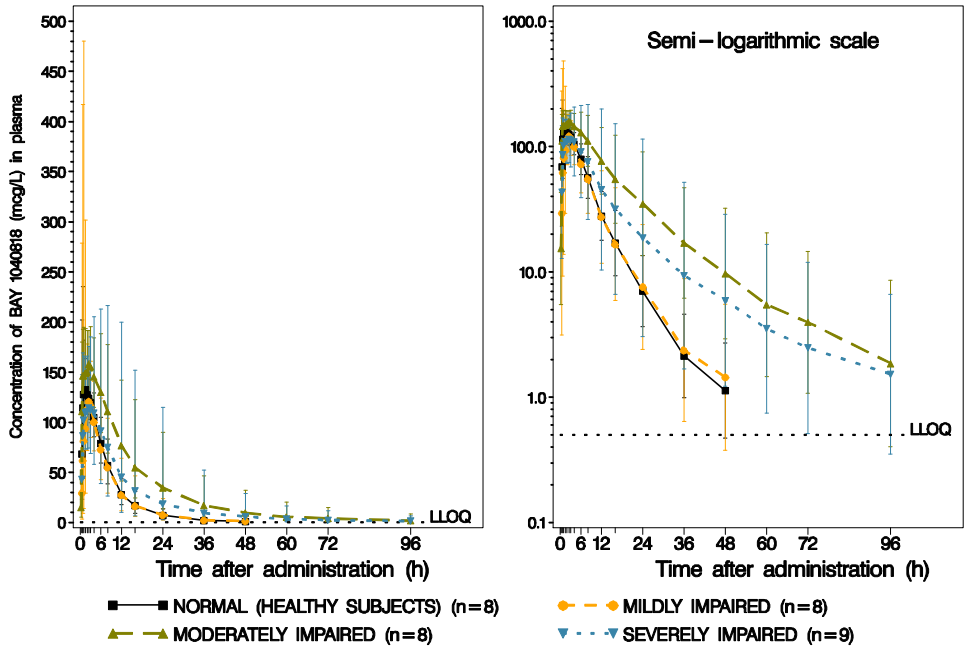
健康被験者群及び軽度腎機能障害患者群における総 M-1 の t_{max}（中央値）は、0.750～1.00 時間であり、未変化体の 0.625 時間と同程度であったことから、これら被験者での M-1 の生成は速やかであることが示された。一方、中等度及び重度の腎機能障害患者群では M-1 の生成は遅延し、t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.25 及び 2.50 時間であった。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者群における総 M-2 及び総 M-3 の t_{max}（中央値）は、未変化体及び総 M-1 に比べてかなり遅延し、それぞれ 3.26～8.00 時間及び 6.00～16.0 時間であった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、未変化体（2.21～3.00 時間）と比べて、すべての代謝物で延長し、総 M-1、総 M-2 及び総 M-3 でそれぞれ 10.5～21.3 時間、6.18～14.8 時間及び 5.68～16.3 時間であった。

尿中 M-1、M-2 及び M-3 の CL_R は CL_{CR} が大きいほど高く、いずれの代謝物も、両パラメータの個別値は直線回帰に適合していたと考えられた（PH-36810/Figure 14.4/66、14.4/79 及び 14.4/92）。

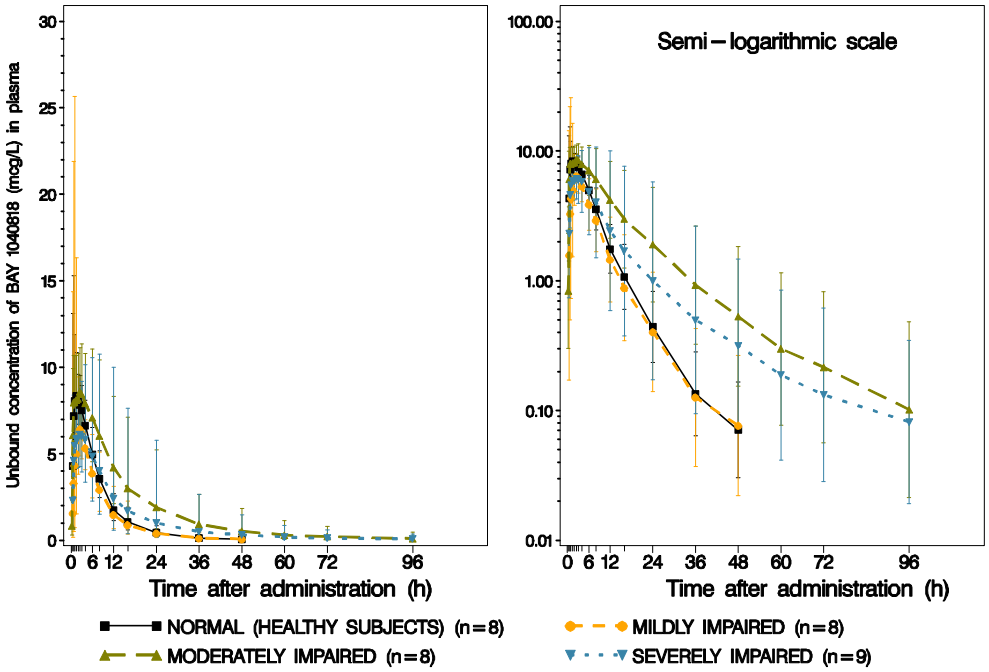
腎機能障害は、血漿中代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の f_u に影響を及ぼさなかった。腎機能障害の程度で層別化した 4 群の f_u（幾何平均値）は、M-1 で 5.31%～6.30%、M-2 で 13.4%～16.3%及び M-3 で 79.5%～86.5%であった。したがって、4 群間で代謝物の曝露量を比較する場合、総代謝物と非結合型代謝物は同様の結果を示すと考えられた。



BAY 1040818: M-1, LLOQ = 0.500 µg/L

Source: PH-36810/Figure 9-3

図 2.7.6.12-3 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-1 濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD） (PKS)



BAY 1040818: M-1

Source: PH-36810/Figure 9-4

図 2.7.6.12-4 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-1 濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD） (PKS)

表 2.7.6.12-6 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-1 及び尿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
Plasma					
AUC	μg·h/L	1220/34.3 (694-2070)	1270/60.9 (502-2960)	3120/77.0 (1090-12700)	2050/131.3 (213-7180)
AUC_{norm}	kg·h/L	9.92/41.4 (5.09-19.9)	9.56/61.5 (3.84-21.4)	24.9/78.1 (9.64-102)	16.6/147.4 (1.46-54.8)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	123/34.3 (69.8-208)	128/60.9 (50.5-298)	314/77.0 (110-1280)	206/131.3 (21.4-722)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	1210/34.2 (689-2050)	1250/60.7 (492-2880)	3000/69.1 (1080-10300)	1970/129.1 (207-6770)
C_{max}	μg/L	159/22.3 (110-197)	165/15.3 (138-206)	181/17.9 (135-247)	136/47.6 (53.3-219)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.29/27.6 (0.809-1.64)	1.24/16.8 (1.05-1.70)	1.45/9.6 (1.18-1.63)	1.10/49.6 (0.364-1.70)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	16.0/22.3 (11.1-19.8)	16.6/15.3 (13.9-20.7)	18.2/17.9 (13.5-24.8)	13.7/47.6 (5.36-22.0)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.500-3.00)	1.00 (0.500-3.00)	2.25 (0.750-16.0)	2.50 (0.750-6.00)
$t_{1/2}$	h	10.5/46.6 (5.64-18.0)	11.7/61.1 (5.30-23.6)	21.3/32.9 (14.1-38.0)	20.7/67.1 (5.89-39.9)
MRT	h	9.16/28.5 (6.59-15.6)	9.94/52.1 (5.31-22.9)	19.5/55.8 (10.7-59.1)	17.7/79.6 (4.26-33.3)
CL/F	L/h	8.15/34.3 (4.81-14.3)	7.83/60.9 (3.36-19.8)	3.19/77.0 (0.783-9.13)	4.85/131.3 (1.39-46.7)
V_z/F	L	123/23.3 (78.4-170)	132/26.0 (92.2-180)	98.0/49.1 (42.9-185)	144/68.5 (48.3-396)
Urine					
$A_{E,ur}$[b]	μg	27.4/13.5 (16.0-54.1)	14.8/7.50 (4.49-25.4)	32.1/34.0(0.993-111)	16.6/9.42(3.26-31.5)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	0.276/0.136 (0.161-0.544)	0.149/0.0754 (0.0451-0.255)	0.323/0.341(0.00999-1.11)	0.167/0.0947(0.0328-0.317)
CL_R	L/h	0.0205/31.5 (0.0155-0.0376)	0.0101/107.8 (0.00156-0.0207)	0.00615/107.7 (0.000914-0.0138)	0.00686/168.5 (0.000482-0.0300)

a: median (range)

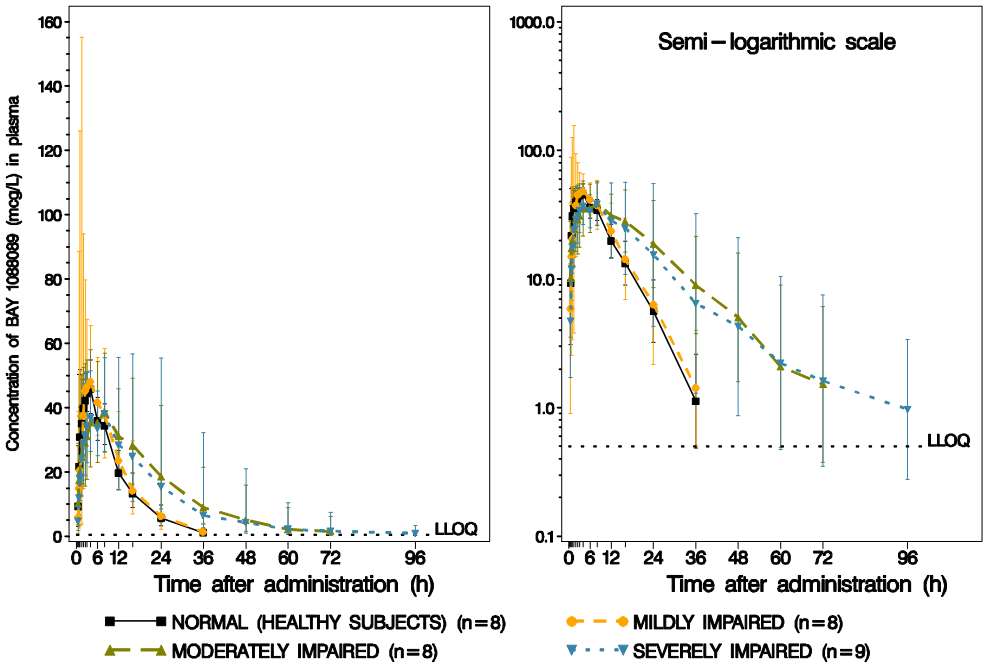
b: arithmetic mean / SD (range)

Source: PH-36810/Table 14.4/11, 14.4/42

表 2.7.6.12-7 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
AUC_u	μg·h/L	76.9/33.6 (45.8-121)	67.5/51.0 (32.0-154)	170/82.4 (50.7-650)	110/118.6 (13.5-358)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.625/40.8 (0.336-1.17)	0.508/49.5 (0.245-1.11)	1.36/83.4 (0.448-5.23)	0.885/133.4 (0.0924-2.74)
$C_{max,u}$	μg/L	10.0/28.7 (6.51-13.8)	8.76/15.2 (7.18-10.6)	9.90/21.0 (7.22-13.8)	7.26/39.3 (3.38-10.9)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0813/33.1 (0.0497-0.119)	0.0659/9.9 (0.0544-0.0736)	0.0789/14.4 (0.0631-0.0970)	0.0586/40.2 (0.0231-0.0838)
CL_u/F	L/h	129/33.6 (82.4-217)	147/51.0 (64.6-311)	58.4/82.4 (15.3-196)	90.7/118.6 (27.8-736)
f_u	%	6.30/14.7 (5.28-7.56)	5.31/13.6 (4.34-6.37)	5.45/12.8 (4.65-6.47)	5.35/12.0 (4.36-6.34)

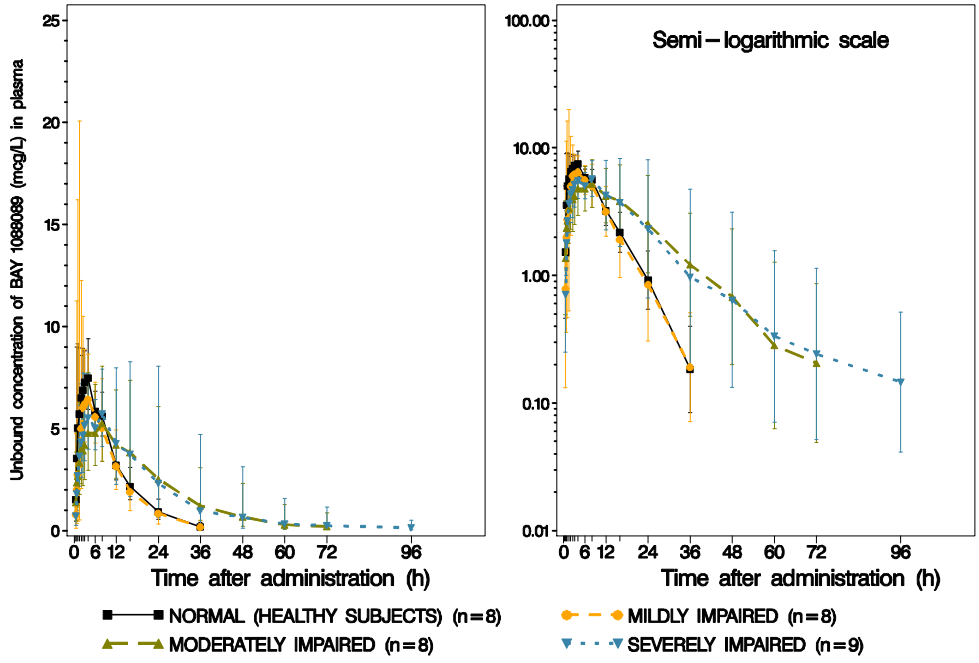
Source: PH-36810/Table 14.4/11, 14.4/12



BAY 1088089: M-2, LLOQ = 0.500 µg/L

Source: PH-36810/Figure 9-5

図 2.7.6.12-5 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-2 濃度推移〔左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値（幾何 SD）、PKS〕



BAY 1088089: M-2

Source: PH-36810/Figure 9-6

図 2.7.6.12-6 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-2 濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.12-8 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-2 及び尿中 M-2 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
Plasma					
AUC	μg·h/L	594/20.5 (413-721)	702/38.5 (346-1230)	1230/56.0 (536-3470)	1130/75.0 (313-2910)
AUC_{norm}	kg·h/L	4.63/23.0 (3.35-6.38)	5.06/43.6 (2.54-9.49)	9.40/59.2 (4.55-26.8)	8.76/83.5 (2.05-21.3)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	57.3/20.5 (39.8-69.5)	67.7/38.5 (33.4-118)	119/56.0 (51.7-335)	109/75.0 (30.2-280)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	585/21.3 (394-715)	695/38.6 (341-1220)	1180/48.3 (528-2700)	1090/70.8 (307-2500)
C_{max}	μg/L	47.1/14.7 (36.0-58.8)	56.1/20.1 (35.7-67.4)	48.0/25.3 (30.9-65.8)	47.7/22.0 (27.3-55.9)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.367/10.6 (0.321-0.431)	0.405/22.5 (0.248-0.512)	0.367/22.1 (0.248-0.505)	0.369/12.3 (0.316-0.460)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	4.54/14.7 (3.48-5.67)	5.41/20.1 (3.45-6.50)	4.63/25.3 (2.98-6.34)	4.60/22.0 (2.63-5.39)
t_{max}[a]	h	4.00 (3.00-8.00)	3.26 (1.50-8.00)	8.00 (2.00-24.0)	8.00 (2.00-24.0)
$t_{1/2}$	h	6.18/17.7 (4.91-7.73)	7.51/50.1 (3.91-14.8)	14.8/46.7 (8.02-35.2)	14.2/74.2 (4.34-32.3)
MRT	h	10.6/19.2 (8.21-14.7)	11.0/38.1 (6.30-19.2)	22.1/58.9 (12.0-68.1)	21.2/74.2 (6.48-52.6)
CL/F	L/h	17.5/20.5 (14.4-25.1)	14.8/38.5 (8.44-29.9)	8.43/56.0 (2.99-19.3)	9.16/75.0 (3.57-33.2)
V_z/F	L	156/13.5 (129-192)	160/20.0 (127-233)	180/39.5 (133-420)	188/22.6 (142-269)
Urine					
$A_{E,ur}$[b]	μg	1120/276 (750-1600)	786/196 (530-1050)	548/210 (258-851)	384/192 (96.7-656)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	10.8/2.66 (7.23-15.5)	7.58/1.89 (5.11-10.1)	5.28/2.02 (2.48-8.21)	3.71/1.86 (0.933-6.32)
CL_R	L/h	1.83/17.3 (1.36-2.33)	1.09/38.1 (0.551-1.62)	0.432/33.3 (0.252-0.627)	0.303/25.0 (0.193-0.386)

a: median (range)

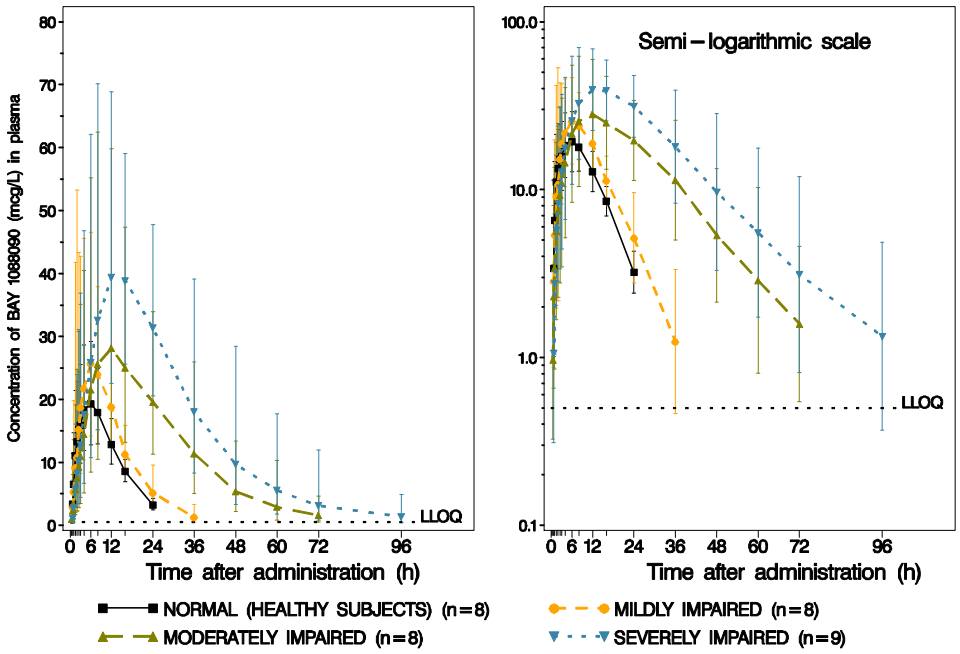
b: arithmetic mean / SD (range)

Source: PH-36810/Table 14.4/13, 14.4/43

表 2.7.6.12-9 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-2 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
AUC_u	μg·h/L	96.8/19.7 (69.4-128)	93.8/33.0 (51.2-152)	166/63.0 (56.4-444)	170/72.0 (53.0-428)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	0.755/22.5 (0.489-1.01)	0.677/35.1 (0.375-1.08)	1.27/65.5 (0.479-3.43)	1.32/80.7 (0.348-3.14)
$C_{max,u}$	μg/L	7.68/19.5 (5.15-9.26)	7.50/21.3 (5.25-9.42)	6.50/21.6 (4.97-8.48)	7.16/22.0 (4.54-9.07)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.0599/16.8 (0.0469-0.0734)	0.0542/17.8 (0.0364-0.0627)	0.0497/16.5 (0.0383-0.0624)	0.0554/12.4 (0.0441-0.0670)
CL_u/F	L/h	107/19.7 (80.8-149)	111/33.0 (68.0-202)	62.3/63.0 (23.3-184)	61.0/72.0 (24.2-196)
f_u	%	16.3/14.0 (13.8-19.7)	13.4/11.0 (11.3-15.0)	13.5/18.1 (10.5-17.4)	15.0/13.2 (11.7-17.3)

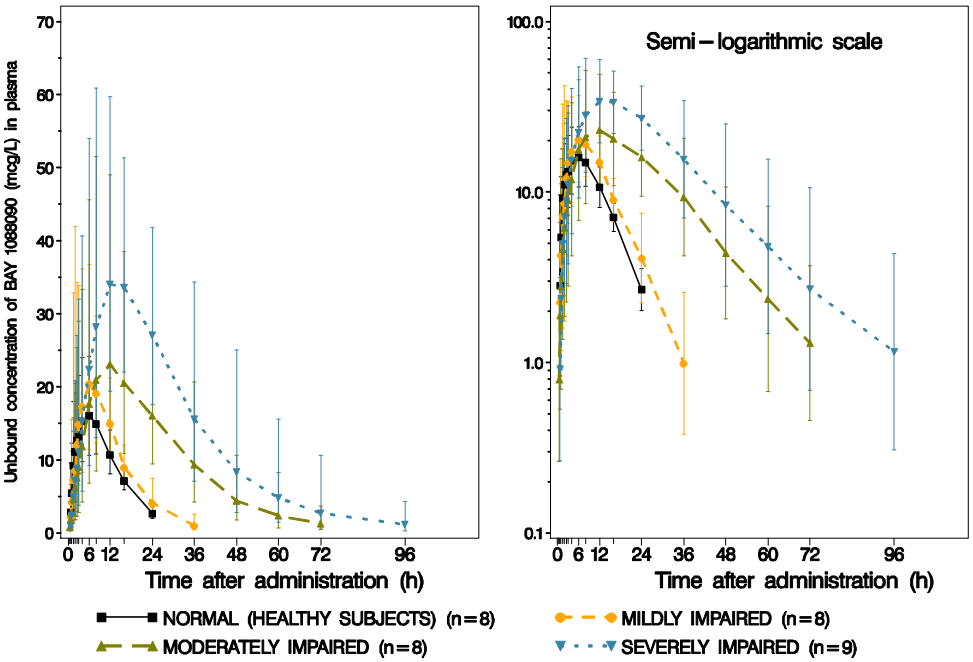
Source: PH-36810/Table 14.4/13, 14.4/14



BAY 1088090: M-3, LLOQ = 0.500 µg/L

Source: PH-36810/Figure 9-7

図 2.7.6.12-7 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-3 濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088090: M-3

Source: PH-36810/Figure 9-8

図 2.7.6.12-8 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-3 濃度推移（左図：線形目盛り、右図：片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.12-10 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-3 及び尿中 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
Plasma					
AUC	μg·h/L	301/24.8 (181-391)	442/25.9 (284-531)	1090/38.1 (755-2280)	1730/27.3 (1170-2410)
AUC_{norm}	kg·h/L	2.26/20.9 (1.62-2.91)	3.08/28.2 (2.04-4.95)	8.05/50.1 (4.59-19.8)	12.9/40.8 (7.41-26.5)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	28.0/24.8 (16.9-36.4)	41.2/25.9 (26.4-49.4)	101/38.1 (70.3-213)	161/27.3 (109-224)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	288/26.4 (169-383)	434/26.3 (276-523)	1030/41.8 (683-2260)	1630/26.4 (1120-2370)
C_{max}	μg/L	20.2/42.8 (8.62-31.7)	29.8/57.0 (11.6-55.2)	33.5/70.4 (10.4-77.5)	47.8/52.9 (23.2-99.3)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.152/37.8 (0.0770-0.257)	0.207/52.4 (0.0777-0.391)	0.247/74.1 (0.0775-0.635)	0.357/49.7 (0.164-0.629)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	1.88/42.8 (0.802-2.96)	2.77/57.0 (1.08-5.14)	3.12/70.4 (0.968-7.22)	4.45/52.9 (2.16-9.25)
t_{max}[a]	H	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (4.00-24.0)	12.0 (6.00-36.1)	16.0 (6.00-36.0)
$t_{1/2}$	h	5.68/17.3 (4.56-7.69)	5.91/24.3 (3.98-8.93)	14.2/55.2 (7.18-37.8)	16.3/57.2 (7.96-37.7)
MRT	h	11.8/18.3 (9.16-16.4)	12.7/32.7 (7.93-19.9)	27.2/53.9 (14.3-76.1)	30.2/55.8 (13.5-72.0)
CL/F	L/h	35.7/24.8 (27.4-59.3)	24.3/25.9 (20.2-37.8)	9.85/38.1 (4.70-14.2)	6.22/27.3 (4.46-9.17)
V_z/F	L	293/39.0 (202-658)	207/37.5 (125-348)	202/71.5 (81.3-629)	146/60.5 (72.4-310)
Urine					
$A_{E,ur}$[b]	μg	4740/465 (3890-5170)	4470/616 (3580-5350)	4100/1060 (2270-5400)	4050/1050 (2500-5250)
$\%A_{E,ur}$[b]	%	44.2/4.33 (36.2-48.1)	41.6/5.74 (33.3-49.8)	38.2/9.85 (21.2-50.3)	37.7/9.74 (23.3-48.9)
CL_R	L/h	15.7/17.2 (12.4-21.5)	10.0/30.2 (6.76-18.0)	3.81/37.8 (1.96-5.95)	2.40/36.3 (1.35-4.48)

a: median (range)

b: arithmetic mean / SD (range)

Source: PH-36810/Table 14.4/15, 14.4/44

表 2.7.6.12-11 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV% （範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Normal renal function (healthy subjects) CL_{CR} >80 mL/min N=8	Mild renal impairment CL_{CR} 50 - 80 mL/min N=8	Moderate renal impairment CL_{CR} 30 - <50 mL/min N=8	Severe renal impairment CL_{CR} <30 mL/min N=9
AUC_u	μg·h/L	250/25.3 (156-336)	352/21.5 (250-425)	894/35.5 (602-1670)	1490/32.4 (934-2240)
$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	1.88/23.2 (1.39-2.62)	2.45/24.4 (1.68-3.81)	6.60/47.5 (3.85-14.5)	11.2/45.3 (5.92-25.1)
$C_{max,u}$	μg/L	16.8/43.3 (7.40-29.4)	23.7/54.7 (9.50-44.3)	27.5/70.7 (8.43-67.0)	41.3/54.5 (20.6-96.3)
$C_{max,u,norm}$	kg/L	0.127/39.5 (0.0661-0.238)	0.165/50.0 (0.0637-0.314)	0.203/74.0 (0.0628-0.549)	0.309/52.0 (0.146-0.610)
CL_u/F	L/h	42.9/25.3 (31.9-69.0)	30.5/21.5 (25.2-43.0)	12.0/35.5 (6.43-17.9)	7.19/32.4 (4.79-11.5)
f_u	%	83.2/6.1 (77.2-92.5)	79.5/6.7 (72.7-88.7)	82.0/5.4 (73.1-86.4)	86.5/7.4 (78.0-96.9)

Source: PH-36810/Table 14.4/15, 14.4/16

統計学的評価

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 M-1 及び非結合型 M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（軽度腎障害／健康被験者、中等度腎障害／健康被験者、及び重度腎障害／健康被験者）の点推定値と両側 90%CI をそれぞれ表 2.7.6.12-12 及び表 2.7.6.12-13 に示す。同様に、血漿中総 M-2 及び非結合型 M-2 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI をそれぞれ表 2.7.6.12-14 及び表 2.7.6.12-15 に、血漿中総 M-3 及び非結合型 M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI をそれぞれ表 2.7.6.12-16 及び表 2.7.6.12-17 に示す。表には外れ値を含む 33 例の結果を示す。

総 M-1 の AUC（幾何平均値）は、軽度腎機能障害患者群では健康被験者群と同程度であったが、中等度及び重度の腎機能障害患者群では、健康被験者群に比べてそれぞれ 156%及び 68.1%増加した。外れ値を除いた場合、総 M-1 の AUC（幾何平均値）は中等度腎機能障害患者で 109%増加した（PH-36810/Table 14.4/77）。

総 M-2 の AUC（幾何平均値）は、軽度腎機能障害患者群では健康被験者群と同程度であったが、中等度及び重度の腎機能障害患者群では、健康被験者群に比べてそれぞれ 107%及び 90.6%増加した。外れ値を除いた場合、総 M-2 の AUC（幾何平均値）は中等度腎機能障害患者で 78.6%増加した（PH-36810/Table 14.4/85）。

総 M-3 の AUC（幾何平均値）は、腎機能の低下に伴って増加し、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 47.1%、263%及び 474%増加した。外れ値を除いた場合、中等度腎機能障害患者群の総 M-3 の AUC（幾何平均値）は、健康被験者群に比べて 371%増加し、外れ値の影響はみられなかった（PH-36810/Table 14.4/93）。

表 2.7.6.12-12 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	80	104.06	[57.36 ; 188.81]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	86	96.35	[51.34 ; 180.82]
	C_{max}	μg/L	8/8	29	103.79	[81.47 ; 132.24]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	30	96.10	[74.78 ; 123.51]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	80	255.79	[140.99 ; 464.09]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	86	250.88	[133.68 ; 470.81]
	C_{max}	μg/L	8/8	29	114.20	[89.64 ; 145.50]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	30	112.01	[87.15 ; 143.95]
Severely impaired / normal renal function	AUC	μg·h/L	9/8	80	168.10	[94.22 ; 299.90]
	AUC_{norm}	kg·h/L	9/8	86	166.87	[90.51 ; 307.66]
	C_{max}	μg/L	9/8	29	85.47	[67.54 ; 108.15]
	$C_{max, norm}$	kg/L	9/8	30	84.84	[66.49 ; 108.27]

Source: PH-36810/Table 14.4/73 - 14.4/76

表 2.7.6.12-13 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	75	87.79	[49.68 ; 155.11]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	80	81.28	[44.59 ; 148.16]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	28	87.56	[69.42 ; 110.43]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	28	81.07	[64.38 ; 102.08]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	75	221.51	[125.36 ; 391.40]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	80	217.25	[119.19 ; 396.00]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	28	98.89	[78.41 ; 124.73]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	28	96.99	[77.03 ; 122.14]
Severely impaired / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	9/8	75	142.65	[82.04 ; 248.05]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	9/8	80	141.62	[79.02 ; 253.80]
	$C_{max,u}$	μg/L	9/8	28	72.53	[57.89 ; 90.88]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	9/8	28	72.00	[57.55 ; 90.08]

Source: PH-36810/Table 14.4/137 - 14.4/140

表 2.7.6.12-14 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-2 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	51	118.16	[78.47 ; 177.93]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	56	109.40	[70.20 ; 170.51]
	C_{max}	μg/L	8/8	21	119.19	[100.02 ; 142.04]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	18	110.36	[95.21 ; 127.93]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	51	207.11	[137.54 ; 311.87]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	56	203.13	[130.33 ; 316.58]
	C_{max}	μg/L	8/8	21	101.97	[85.57 ; 121.52]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	18	100.01	[86.28 ; 115.93]
Severely impaired / normal renal function	AUC	μg·h/L	9/8	51	190.61	[128.05 ; 283.73]
	AUC_{norm}	kg·h/L	9/8	56	189.22	[122.94 ; 291.24]
	C_{max}	μg/L	9/8	21	101.23	[85.37 ; 120.04]
	$C_{max, norm}$	kg/L	9/8	18	100.50	[87.06 ; 116.01]

Source: PH-36810/Table 14.4/81 - 14.4/84

表 2.7.6.12-15 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-2 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	51	96.86	[64.45 ; 145.59]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	55	89.69	[57.95 ; 138.80]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	21	97.71	[81.81 ; 116.71]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	16	90.47	[79.12 ; 103.45]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	51	171.84	[114.33 ; 258.27]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	55	168.53	[108.90 ; 260.82]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	21	84.60	[70.84 ; 101.05]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	16	82.98	[72.57 ; 94.88]
Severely impaired / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	9/8	51	175.50	[118.11 ; 260.76]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	9/8	55	174.22	[113.97 ; 266.33]
	$C_{max,u}$	μg/L	9/8	21	93.21	[78.43 ; 110.77]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	9/8	16	92.53	[81.23 ; 105.40]

Source: PH-36810/Table 14.4/145 - 14.4/148

表 2.7.6.12-16 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総 M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	29	147.07	[115.20 ; 187.75]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	37	136.17	[100.80 ; 183.94]
	C_{max}	μg/L	8/8	56	147.31	[94.47 ; 229.70]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	54	136.39	[88.66 ; 209.84]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC	μg·h/L	8/8	29	362.58	[284.01 ; 462.88]
	AUC_{norm}	kg·h/L	8/8	37	355.61	[263.25 ; 480.37]
	C_{max}	μg/L	8/8	56	165.69	[106.26 ; 258.36]
	$C_{max, norm}$	kg/L	8/8	54	162.50	[105.63 ; 250.01]
Severely impaired / normal renal function	AUC	μg·h/L	9/8	29	574.49	[453.11 ; 728.39]
	AUC_{norm}	kg·h/L	9/8	37	570.31	[425.78 ; 763.91]
	C_{max}	μg/L	9/8	56	236.39	[153.51 ; 364.02]
	$C_{max, norm}$	kg/L	9/8	54	234.67	[154.40 ; 356.67]

Source: PH-36810/Table 14.4/89 - 14.4/92

表 2.7.6.12-17 フィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N/N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Mild renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	29	140.52	[110.16 ; 179.26]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	37	130.11	[96.08 ; 176.18]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	56	140.75	[90.22 ; 219.60]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	55	130.32	[84.48 ; 201.04]
Moderate renal impairment / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	8/8	29	357.22	[280.02 ; 455.68]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	8/8	37	350.35	[258.72 ; 474.42]
	$C_{max,u}$	μg/L	8/8	56	163.24	[104.63 ; 254.68]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	8/8	55	160.10	[103.78 ; 246.98]
Severely impaired / normal renal function	AUC_u	μg·h/L	9/8	29	597.07	[471.28 ; 756.45]
	$AUC_{u,norm}$	kg·h/L	9/8	37	592.73	[441.47 ; 795.81]
	$C_{max,u}$	μg/L	9/8	56	245.68	[159.45 ; 378.53]
	$C_{max,u,norm}$	kg/L	9/8	55	243.89	[160.04 ; 371.67]

Source: PH-36810/Table 14.4/153 - 14.4/156

2.7.6.12.2.3 薬力学の結果

2.7.6.12.2.3.1 血中神経ホルモン

フィネレノン投与は、血漿 PAI-1 のベースライン値からの変化量に影響を及ぼしたが、血漿レニン活性に影響はみられなかった。血漿 PAI-1 の第 1 日におけるベースライン値からの変化量は、第－1 日の変化量と比べて若干減少したが、臨床的に意味のある差ではなかった。

血漿レニン活性及び PAI-1 に対するフィネレノン投与の影響について、腎機能障害の程度による差はなく、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者群では、ベースライン値からの変化量にフィネレノン投与による影響はみられなかった（PH-36810/Table 14.2/3、14.2/4）。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。

2.7.6.12.2.3.2 尿中電解質

いくつかの尿中電解質パラメータではフィネレノン投与による影響がみられたが、いずれも明らかな又は臨床的に意味のある変化ではなかった。いずれの尿中電解質パラメータにおいても、

フィネレノン投与による影響に、腎機能障害の程度による臨床的に意味のある差はみられなかった（PH-36810/Table 14.2/35、16.1.9.1/31）。

2.7.6.12.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.12-18 に示す。

死亡、重篤な TEAE、他の重要な TEAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（PH-36810/Section 14.3.2）。

6／33 例（18%）に合計 9 件の TEAE が認められ、すべて軽度であった（PH-36810/Table 14.3.1/5）。腎機能低下に伴う TEAE 発現割合の上昇は認められなかった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-36810/Table 14.3.1/2）。

軽度腎機能障害患者群の 1 例に認められた軽度の悪心及び嘔吐、並びに軽度腎機能障害患者群の他の 1 例に認められた軽度の頭痛は、治験薬と関連ありと判断された（PH-36810/Table 14.3.1/6）。腎機能低下に伴う、治験薬と関連のある TEAE の発現割合の上昇は認められなかった。

表 2.7.6.12-18 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

	Normal renal function (healthy subjects) N=8	Mild renal impairment N=8	Moderate renal impairment N=8	Severe renal impairment N=9	Total N=33
Subjects with any AE	0	4 (50%)	1 (13%)	1 (11%)	6 (18%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (13%)	1 (13%)	0	2 (6%)
Nausea／悪心	0	1 (13%)	1 (13%)	0	2 (6%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (13%)	0	0	1 (3%)
Investigations／臨床検査	0	1 (13%)	0	1 (11%)	2 (6%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (13%)	0	1 (11%)	2 (6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	1 (13%)	0	0	1 (3%)
Neck pain／頚部痛	0	1 (13%)	0	0	1 (3%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	3 (38%)	0	0	3 (9%)
Headache／頭痛	0	2 (25%)	0	0	2 (6%)
Syncope／失神	0	1 (13%)	0	0	1 (3%)

Source: PH-36810/Table 14.3.1/4

臨床検査値異常は、ほぼすべて腎疾患や糖尿病などの原疾患に起因すると考えられた。その他の臨床検査値で基準値上限を超えたものはすべて軽度かつ一過性であり、臨床的に意味のあるものではなかった。薬剤誘発性の臨床検査値の変化の徴候は認められなかった。

重度腎機能障害患者群で心拍数が増加（投与日と投与前日との差が約 10bpm）したことを除き、バイタルサインに対し、腎機能で層別化した 4 群間で一貫したフィネレノンの影響は認められなかった。

また、腎機能で層別化した 4 群のいずれでも、心電図所見（特に補正 QT 間隔の解析）に対するフィネレノンの予測できない、又は好ましくない影響は認められなかった。

2.7.6.12.3 結論

- 健康被験者及び軽度から重度の腎機能障害患者にフィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したとき、腎機能で層別化した 4 群のいずれにおいても、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 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に臨床的に意味のある差異はみられなかった。

- 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。

- EMA のガイダンスに従って、腎機能障害の程度による層別解析を実施した結果、中等度（CL_{CR}：30～50mL／分）及び重度（CL_{CR}：＜30mL／分）の腎機能障害患者群では、薬理活性のある非結合型フィネレノンの AUC_u（外れ値を除外した幾何平均値）が健康被験者群に比べてそれぞれ 57.1%及び 46.5%増加した。追加で実施した FDA のドラフトガイダンスに準じた腎機能分類での解析でも、同様の結果が得られた。

- 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。

- 総 M-1 及び総 M-2 の AUC 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。中等度及び重度の腎機能障害患者群では、総 M-1 の AUC（外れ値を除外した幾何平均値）は健康被験者群に比べて 109%及び 68.1%増加し、総 M-2 は 78.6%及び 90.6%増加した。総 M-3 の AUC（幾何平均値）は、腎機能の低下に伴って増加し、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 47.1%、263%及び 474%増加し、外れ値の影響はなかった。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。

- 健康被験者及び軽度から重度の腎機能障害患者にフィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。腎機能で層別化した 4 群間で、バイタルサインに一貫性のある又は臨床的に意味のある差異は認められなかった。

2.7.6.13 【国外試験】健康被験者を対象とした薬物動態試験：試験 14508（報告書番号 PH-36801）

参照項目：5.3.3.3.2 PH-36801

2.7.6.13.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康被験者を対象として、年齢及び性別がフィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 2 月 11 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 31 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

非高齢及び高齢の健康男女被験者を対象として、年齢及び性別がフィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較試験である。

年齢及び性別に基づいて被験者を以下の各群 12 例 4 群に割付け、12 例中 9 例にフィネレノン即放（IR）錠 10mg、3 例にプラセボを投与した。

- 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（73 歳以上の被験者を 4～6 例含む）
- 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
- 4 群：年齢が 65～80 歳の高齢健康女性被験者（73 歳以上の被験者を 4～6 例含む）

被験者は治験薬投与前日（第－1 日）の午後に入院し、第 1 日に治験薬の投与を受け、投与 72 時間後に医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与から 1 週間以内に実施した。

被験者は前日の午後 10 時以降絶食とし、翌日午前 8 時に治験薬を投与した。

試験スケジュールは、PH-36801/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の定量方法は、PH-36801/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

プラセボ錠：フィネレノン IR 錠 10mg に対応するプラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳（非高齢被験者）及び 65～80 歳（高齢被験者）で体格指数（BMI）が 18～32kg/m^2 の白人健康男性及び妊娠可能性のない女性。非高齢女性被験者は、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。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36801/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

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

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

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

薬力学の評価項目：

1 分間心拍数、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）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値

被験者数：

目標被験者数

合計 48 例：各群 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去に実施した試験の結果から、AUC 及び C_{max} の幾何変動係数（CV%）はそれぞれ 36%及び 29%であると想定した。各群の被験者数が 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）の時、被験者の年齢別群間比及び性別群間比を r とすると、両側 90%信頼区間（CI）は[r / 1.333, r × 1.333] 及び[r / 1.263, r × 1.263]と想定されるため、評価の精度は十分に担保されていると考える。このことから本試験の目的を達成できると判断した（被験者が脱落した場合は、補充により実薬 7 例を確保する）。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：PD データの妥当性に重大な影響を及ぼす可能性のある、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了したすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：PK データの妥当性に重大な影響を及ぼす可能性のある、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン及び代謝物の 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分散分析（ANOVA）により解析した。更に、以下の幾何平均値の比の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕及び両側 90%CI を探索的に算出した。

- 高齢男性／非高齢男性
- 高齢女性／非高齢女性
- 非高齢女性／非高齢男性
- 高齢女性／高齢男性

また、被験者全体を対象とした解析で性差（両側有意水準 0.05）が認められなかった場合、男性及び女性被験者それぞれについて、年齢で比較した解析（高齢／非高齢）を実施した。

同様に、被験者全体を対象とした解析で年齢差（両側有意水準 0.05）が認められなかった場合、非高齢及び高齢被験者それぞれについて、性別で比較した解析（女性／男性）を実施した。

薬力学の解析

血中神経ホルモン及び 1 分間心拍数のベースラインからの変化量について、年齢、性別、測定時点及び年齢と性別間の交互作用を固定効果とする ANOVA により解析した。更に、年齢及び性別ごとに変化量の点推定値（LS-mean）と両側 95%CI を探索的に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、同意取得後から最終フォローアップ検査時点までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.14.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 試験対象集団

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

48 例を年齢及び性別により 4 群に分け、以下に示すプラセボ投与又はフィネレノン投与のいずれかに無作為に割付け、12 例にプラセボ、36 例にフィネレノン IR 錠 10mg（以下、「IR 錠 10mg」省略）を投与した。治験薬の投与を受けた全 48 例が試験を完了した（PH-36801/List 16.2.1.2/1）。

- 1 群：非高齢男性(フィネレノン投与：9 例、プラセボ投与：3 例)
- 2 群：高齢男性(フィネレノン投与：9 例、プラセボ投与：3 例)
- 3 群：非高齢女性(フィネレノン投与：9 例、プラセボ投与：3 例)
- 4 群：高齢女性(フィネレノン投与：9 例、プラセボ投与：3 例)

2.7.6.13.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受け、試験を完了した 48 例を PDS、PKS 及び SAF とした（PH-36801/Table 14.1/1）。

2.7.6.13.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

被験者の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 人口統計学的及びベースラインの特性（SAF、PKS 及び PDS）

			Young Men/ Placebo N=3	Young Men/ Finerenone N=9	Elderly Men /Placebo N=3	Elderly Men/ Finerenone N=9	Young Women/ Placebo N=3	Young Women/ Finerenone N=9	Elderly Women/ Placebo N=3	Elderly Women/ Finerenone N=9	Total N=48
Age (years)		Arithmetic mean	40.7	34.4	70.3	70.1	43.7	43.1	71.7	68.7	54.7
		Range	37.0 - 43.0	20.0 - 44.0	67.0 - 74.0	66.0 - 77.0	43.0 - 44.0	42.0 - 44.0	69.0 - 73.0	65.0 - 73.0	20.0 - 77.0
Race	White	n	3	9	3	9	3	9	3	9	48
Sex	Women	n					3	9	3	9	24
	Men	n	3	9	3	9					24
Weight[a] (kg)		Arithmetic mean	70.0	85.4	76.0	83.7	70.7	74.7	64.3	67.9	76.0
		SD	4.4	6.0	6.2	9.7	7.2	12.8	2.1	8.2	11.0
Height (cm)		Arithmetic mean	178.3	179.3	178.3	173.9	166.0	170.7	163.0	161.3	171.3
		SD	4.2	5.8	4.0	5.7	13.5	8.1	4.0	5.7	9.1
BMI[a] (kg/m^2)		Arithmetic mean	22.1	26.6	23.9	27.6	25.7	25.5	24.3	26.1	25.8
		SD	2.3	2.5	2.2	1.7	1.7	2.8	2.0	2.6	2.6
eGFR[b] (mL/min)		Arithmetic mean	89.4	116.2	64.0	76.7	98.6	94.8	51.9	62.8	84.7
		SD	8.0	14.1	5.7	16.8	18.0	17.7	9.4	8.0	24.3

a: Weight and BMI are measured at Screening.

b: eGFR (Cockroft/Gault)

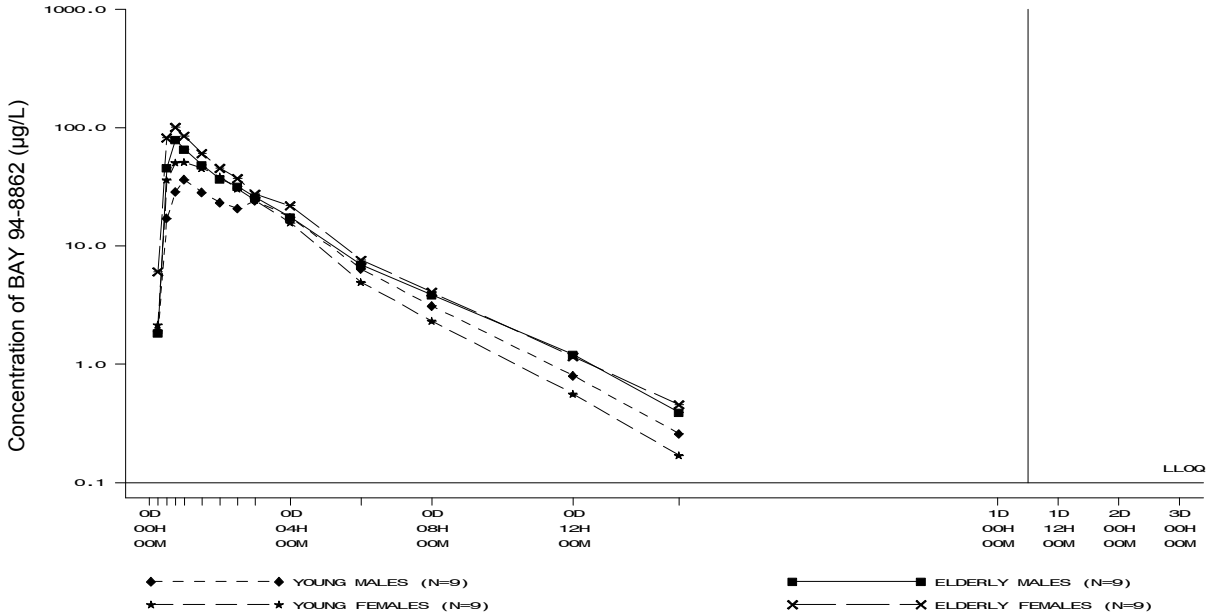
Source: PH-36801/Table 14.1/4.1

2.7.6.13.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.13.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンを単回投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移を図 2.7.6.13-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-2 に示す。

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。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、年齢の影響による増加は小さくなった（AUC_{norm}：27%、$C_{max,norm}$：31%）（表 2.7.6.13-7）。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、高齢被験者でわずかに延長した（非高齢男性：1.96 時間、高齢男性：2.23 時間、非高齢女性：2.00 時間、高齢女性：2.29 時間）。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.100 µg/L
Source: PH-36801/Figure 14.4/1.1.7

図 2.7.6.13-1 フィネレノン IR 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）（PKS）

表 2.7.6.13-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
AUC	μg·h/L	165.4/21.4 (122.5-213.0)	199.0/13.5 (159.1-247.4)	166.6/39.3 (109.4-396.9)	248.8/33.0 (173.1-410.1)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.410/19.2 (1.090-1.887)	1.655/17.7 (1.286-2.251)	1.227/40.2 (0.9173-3.215)	1.678/27.7 (1.203-2.646)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	16.54/21.4 (12.25-21.30)	19.90/13.5 (15.91-24.74)	16.66/39.3 (10.94-39.69)	24.88/33.0 (17.31-41.01)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	164.5/21.3 (122.1-211.8)	197.8/13.5 (158.0-247.0)	166.0/39.3 (109.1-396.3)	247.6/33.0 (172.2-407.6)
C_{max}	μg/L	79.97/25.1 (58.33-118.2)	99.49/19.9 (62.90-122.4)	68.05/55.2 (31.55-139.2)	124.8/26.1 (74.28-165.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.6817/27.2 (0.4316-0.9255)	0.8274/22.3 (0.5849-1.175)	0.5011/46.6 (0.3092-1.128)	0.8419/22.6 (0.5794-1.277)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	7.997/25.1 (5.833-11.82)	9.949/19.9 (6.290-12.24)	6.805/55.2 (3.155-13.92)	12.48/26.1 (7.428-16.58)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.50-4.00)	0.500 (0.50-1.00)	0.750 (0.50-2.50)	0.500 (0.50-1.00)
$t_{1/2}$	h	1.964/9.4 (1.729-2.372)	2.232/10.6 (1.842-2.739)	1.996/17.9 (1.591-2.922)	2.294/17.2 (1.736-2.961)
MRT	h	2.987/27.5 (2.148-5.433)	2.960/14.4 (2.209-3.576)	2.726/15.3 (2.093-3.410)	2.746/18.4 (2.064-3.465)
V_z/F	L	171.3/26.6 (134.8-269.7)	161.8/8.9 (148.8-195.5)	172.8/27.8 (106.2-231.8)	133.0/30.2 (71.38-183.5)
CL/F	L/h	60.46/21.4 (46.95-81.64)	50.26/13.5 (40.42-62.86)	60.03/39.3 (25.20-91.41)	40.20/33.0 (24.39-57.76)

a: median (range)

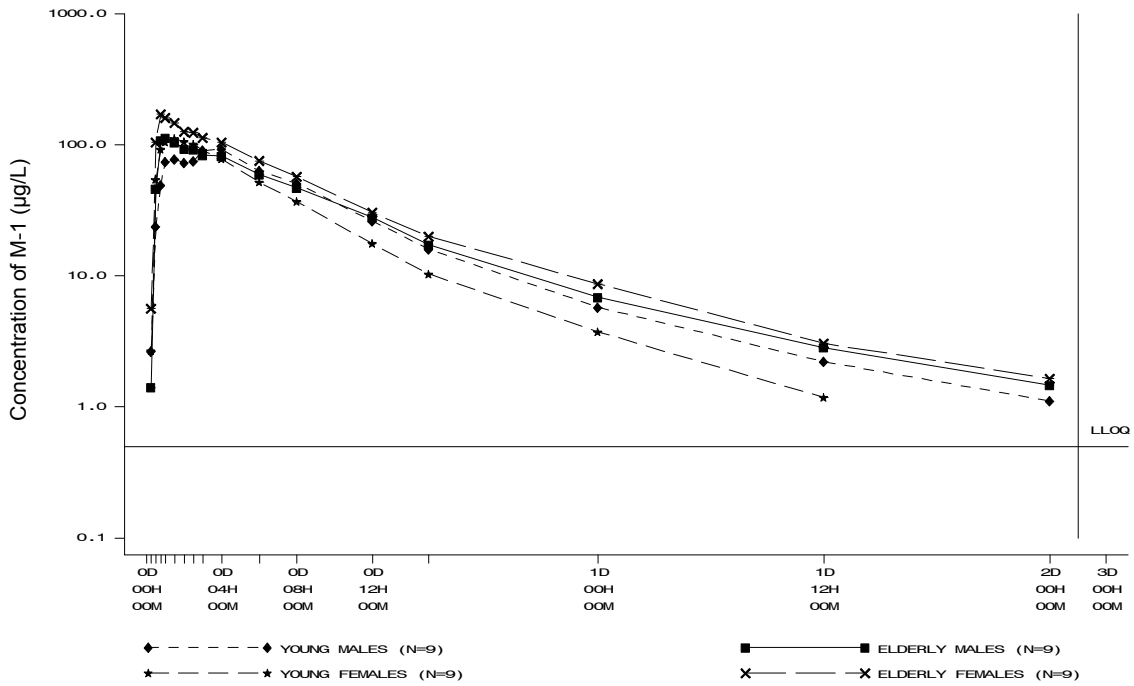
Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.13.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンを単回投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.13-2、図 2.7.6.13-3 及び図 2.7.6.13-4 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.13-3、表 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-5 に示す。

M-1 は血漿中に最も多く存在する代謝物であり、年齢別及び性別の各群における M-1 の AUC（幾何平均値）は、未変化体の 5.2～6.2 倍〔metabolic ratio（代謝物／未変化体）〕であった。M-2 及び M-3 も同様に、未変化体に比べ曝露量が増加し、metabolic ratio は M-2 で 2.7～3.2、M-3 で 1.3～1.5 であった。

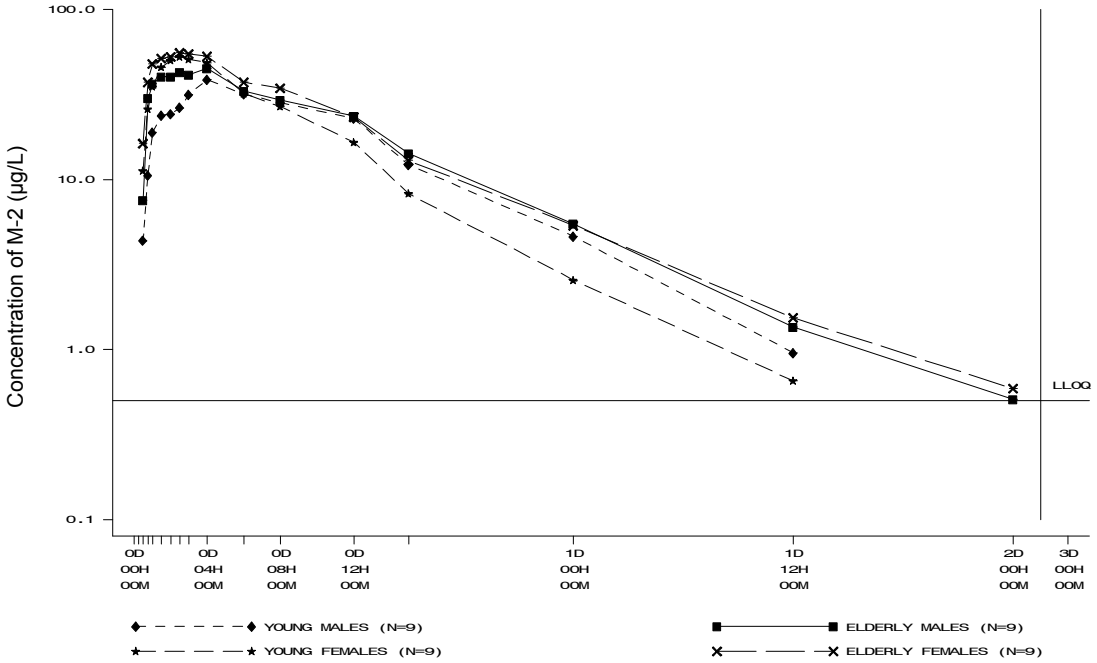
M-1 の t_{max}（中央値）は 0.750～1.00 時間であり、未変化体（中央値：0.500～0.750 時間）と同様であったことから、M-1 の生成が速やかであることが示された。M-2 及び M-3 の t_{max} は、未変化体及び M-1 に比べて明らかに遅延した（M-2：2.50～4.00 時間、M-3：4.00～6.00 時間）。代謝物の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、未変化体（1.96～2.29 時間）に比べて延長した（M-1：7.81～12.5 時間、M-2：5.52～7.29 時間、M-3：4.41～5.80 時間）。



LLOQ = 0.500 µg/L

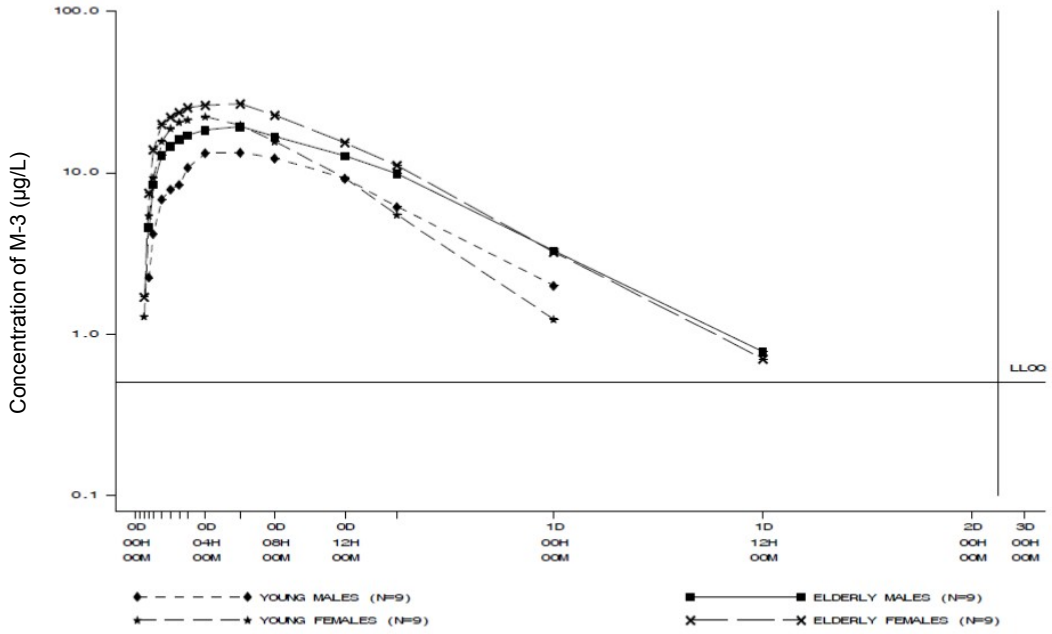
Source: PH-36801/Figure 14.4/1.2.7

図 2.7.6.13-2 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-1 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS）



LLOQ = 0.500 µg/L
Source: PH-36801/Figure 14.4/1.3.7

図 2.7.6.13-3 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-2 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS）



LLOQ = 0.500 µg/L
Source: PH-36801/Figure 14.4/1.4.7

図 2.7.6.13-4 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-3 の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS）

表 2.7.6.13-3 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
AUC	μg·h/L	1021/38.9 (475.1-1640)	1033/21.6 (777.1-1458)	862.4/67.5 (480.9-3823)	1326/36.0 (833.1-2439)
AUC_{norm}	kg·h/L	8.753/38.8 (4.108-13.85)	8.635/25.3 (5.730-12.31)	6.384/72.1 (3.771-31.13)	8.989/32.6 (5.863-15.02)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	102.7/38.9 (47.77-164.9)	103.8/21.6 (78.12-146.6)	86.70/67.5 (48.35-384.3)	133.3/36.0 (83.76-245.2)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	1007/38.6 (471.1-1623)	1015/21.6 (761.8-1438)	847.2/65.3 (473.1-3568)	1306/35.5 (826.1-2388)
C_{max}	μg/L	139.2/28.3 (80.08-215.8)	122.3/26.1 (81.88-161.9)	131.9/32.3 (91.15-197.3)	187.3/17.3 (142.3-236.1)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.193/28.3 (0.6924-1.931)	1.022/22.2 (0.7491-1.367)	0.9763/29.7 (0.6478-1.607)	1.270/17.9 (1.022-1.633)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	14.00/28.3 (8.051-21.69)	12.29/26.1 (8.232-16.28)	13.26/32.3 (9.164-19.84)	18.84/17.3 (14.31-23.74)
t_{max}[a]	h	0.750 (0.50-4.00)	0.750 (0.50-1.50)	1.00 (0.50-2.50)	0.750 (0.50-1.50)
$t_{1/2}$	h	10.86/34.9 (5.870-18.31)	12.53/22.2 (9.027-16.99)	7.814/49.8 (4.358-23.08)	12.33/44.5 (5.827-19.57)
MRT	h	9.604/27.5 (6.587-16.30)	10.80/25.2 (7.222-16.77)	7.813/45.6 (5.492-23.22)	10.18/31.4 (6.626-14.35)
V_z/F	L	152.6/17.6 (119.2-181.1)	174.1/17.9 (126.7-205.4)	130.0/28.0 (86.65-200.1)	133.5/25.3 (100.4-202.2)
CL/F	L/h	9.740/38.9 (6.064-20.94)	9.631/21.6 (6.822-12.80)	11.53/67.5 (2.602-20.68)	7.502/36.0 (4.078-11.94)

a: median (range)

Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.13-4 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-2 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
AUC	μg·h/L	521.1/17.0 (396.8-663.5)	588.2/20.0 (378.5-723.5)	515.7/25.4 (356.5-730.1)	663.6/31.8 (381.8-912.2)
AUC_{norm}	kg·h/L	4.284/17.0 (3.291-5.359)	4.717/27.2 (2.628-6.698)	3.662/20.8 (3.027-5.703)	4.316/28.2 (2.828-6.529)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	50.25/17.0 (38.27-63.98)	56.72/20.0 (36.50-69.77)	49.73/25.4 (34.38-70.41)	64.00/31.8 (36.82-87.97)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	511.8/17.3 (383.7-659.5)	579.3/20.5 (368.0-718.5)	507.6/25.8 (345.6-713.3)	655.6/32.1 (373.1-902.6)
C_{max}	μg/L	41.90/15.3 (34.19-59.70)	46.29/10.7 (41.97-59.50)	55.75/30.9 (29.10-81.78)	58.95/24.4 (36.88-78.59)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.3445/14.6 (0.2770-0.4491)	0.3713/14.8 (0.2914-0.4509)	0.3959/22.3 (0.2273-0.4676)	0.3834/18.2 (0.2775-0.5305)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	4.041/15.3 (3.298-5.757)	4.464/10.7 (4.047-5.738)	5.376/30.9 (2.806-7.887)	5.685/24.4 (3.557-7.579)
t_{max}[a]	h	3.00 (0.75-8.00)	4.00 (1.50-4.00)	3.00 (0.75-8.00)	2.50 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$	h	5.821/22.7 (4.400-8.438)	6.591/20.4 (4.454-8.389)	5.522/38.5 (3.955-13.41)	7.291/22.2 (5.844-12.28)
MRT	h	10.48/23.3 (8.308-15.50)	10.83/19.8 (7.381-13.87)	8.455/33.6 (6.507-19.53)	10.26/24.2 (7.498-16.52)
V_z/F	L	167.1/21.4 (100.5-209.6)	167.6/13.8 (124.4-193.4)	160.2/30.1 (107.6-274.7)	164.4/30.9 (112.9-268.5)
CL/F	L/h	19.90/17.0 (15.63-26.13)	17.63/20.0 (14.33-27.39)	20.11/25.4 (14.20-29.09)	15.63/31.8 (11.37-27.16)

a: median (range)

Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.13-5 フィネレノン IR 錠 10mg を単回投与したときの血漿中 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Young men N=9	Elderly men N=9	Young women N=9	Elderly women N=9
AUC	μg·h/L	208.1/19.0 (159.1-276.1)	302.7/30.6 (180.1-491.3)	253.4/24.6 (163.0-349.5)	384.8/15.9 (302.7-482.4)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.652/19.4 (1.238-2.159)	2.344/25.8 (1.526-3.328)	1.738/18.9 (1.230-2.409)	2.417/15.0 (2.027-3.206)
AUC/D	$(h/L)\cdot10^{-3}$	19.38/19.0 (14.82-25.71)	28.18/30.6 (16.77-45.75)	23.60/24.6 (15.18-32.55)	35.84/15.9 (28.19-44.92)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	199.2/20.1 (152.0-271.1)	295.1/31.4 (171.7-482.9)	245.3/27.4 (144.1-345.4)	376.6/16.3 (299.2-478.8)
C_{max}	μg/L	14.73/26.6 (8.377-21.85)	19.82/45.4 (9.665-32.14)	22.73/49.4 (7.138-33.91)	27.83/33.2 (14.31-44.84)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.1169/26.9 (0.06552-0.1750)	0.1535/38.1 (0.08190-0.2268)	0.1559/42.8 (0.05384-0.2084)	0.1747/31.7 (0.1026-0.2756)
C_{max}/D	$(1/L)\cdot10^{-3}$	1.372/26.6 (0.780-2.035)	1.846/45.4 (0.900-2.993)	2.117/49.4 (0.665-3.158)	2.591/33.2 (1.333-4.175)
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	5.409/14.9 (4.501-7.081)	5.798/17.4 (4.365-7.910)	4.409/35.7 (3.522-10.43)	5.540/19.5 (4.071-7.744)
MRT	h	11.05/18.7 (9.085-15.21)	11.88/17.7 (8.255-14.99)	8.922/28.6 (7.357-18.21)	10.77/19.9 (8.166-15.48)
V_z/F	L	402.7/28.2 (258.7-689.4)	296.8/43.6 (169.2-600.5)	269.6/54.2 (172.4-991.4)	223.1/29.3 (154.1-391.8)
CL/F	L/h	51.61/19.0 (38.90-67.48)	35.48/30.6 (21.86-59.62)	42.38/24.6 (30.72-65.87)	27.91/15.9 (22.26-35.47)

a: median (range)

Source: PH-36801/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.13.2.2.3 統計学的評価

フィネレノンの薬物動態パラメータを性別ごとに年齢間で比較したとき、及び年齢ごとに性別間で比較したときの幾何平均値の比（高齢男性／非高齢男性、高齢女性／非高齢女性、非高齢女性／非高齢男性及び高齢女性／高齢男性）の点推定値（LS-mean）及び両側 90％CI を表 2.7.6.13-6 に、被験者全体を年齢間及び性別間で比較したときの幾何平均値の比（高齢／非高齢及び女性／男性）の点推定値（LS-mean）及び両側 90%CI を表 2.7.6.13-7 に示す。

フィネレノン

ANOVA による解析の結果、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 AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（高齢／非高齢）の両側 90%CI がすべて 100%を上回っていたことから、高齢被験者ではフィネレノンの曝露量が一貫して増加することが示唆された（表 2.7.6.13-6）。

ANOVA による解析では、性別は血漿中フィネレノンの主要パラメータに影響を及ぼさなかったことが示唆された。男性被験者で年齢の影響を検討したとき、血漿中フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（高齢男性／非高齢男性）の両側 90%CI は 100%を含んでいたことから、男性被験者では年齢の影響は認められなかった。一方、女性被験者では、これらパラメータの幾何平均値の比（高齢女性／非高齢女性）の両側 90%CI が、すべて 100%を上回っていたことから、女性被験者ではフィネレノンの曝露量に対する年齢の影響が示唆された。

性別の影響を年齢で比較したとき、非高齢者では $C_{max,norm}$ を除く主要パラメータの幾何平均値の比（非高齢女性／非高齢男性）の両側 90%CI は、100%を含んでいた。$C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（非高齢女性／非高齢男性）の両側 90%CI は、100%を下回っていた。高齢者では、AUC を除く主要パラメータの幾何平均値の比（高齢女性／高齢男性）の両側 90%CI は、100%を含んでいた。AUC の幾何平均値の比（高齢女性／高齢男性）の両側 90%CI は、100%を上回っていた。C_{max} に及ぼす性別の影響は、年齢（高齢又は非高齢）により異なり、非高齢被験者では男性の方が高く、高齢被験者では女性の方が高かった。

M-1

ANOVA による解析の結果、M-1 の主要パラメータに年齢の影響は認められなかった（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。

M-1 の C_{max} では、性別の影響（p＝0.0398）が認められた（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、男性に比べて女性で 20%上昇した。

M-1 の C_{max} 及び $C_{max,norm}$ に年齢と性別の交互作用が認められた（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。C_{max} 及び $C_{max,norm}$ に及ぼす性別の影響は、年齢（高齢又は非高齢）により異なり、非高齢被験者では男性の方が高く、高齢被験者では女性の方が高かった。また、性別により年齢（高齢又は非高齢）の影響が異なり、男性被験者では非高齢被験者より高齢被験者で低く、女性被験者では非高齢被験者より高齢被験者で高かった。

M-2

ANOVA による解析の結果、M-2 の AUC に年齢の影響（p＝0.0250）が認められた（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。M-2 の AUC は、非高齢被験者に比べて高齢被験者で 21%増加した。M-2 の C_{max} に性別の影響（p＝0.0008）が認められた（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。M-2 の C_{max} は、男性被験者に比べて女性被験者で 30%上昇した。

M-2 の AUC の幾何平均値の比（高齢男性／非高齢男性）の両側 90%CI は 100%を含んでおり、男性被験者では年齢の影響は認められなかった。一方、幾何平均値の比（高齢女性／非高齢女性）の両側 90%CI は 100%を上回っていたことから、女性被験者では年齢の影響が示唆された。

M-2 の C_{max} の幾何平均値の比（非高齢女性／非高齢男性及び高齢女性／高齢男性）の両側 90% CI は 100%を上回っていたことから、高齢及び非高齢被験者における性別の影響が示唆された。

M-2 の AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ に年齢及び性別の影響は認められなかったことから、体重は年齢及び性別に対する影響に寄与することが示された。

M-3

ANOVA による解析の結果、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、AUC（$p=0.0072$）、C_{max}（$p=0.0046$）及び $C_{max,norm}$（$p=0.0772$）に性別の影響が認められた（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.1）。

M-3 の AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均値の比（高齢男性／非高齢男性、及び高齢女性／非高齢女性）の両側 90%CI は 100%を上回っていたことから、男性及び女性被験者における年齢の影響が示唆された。

M-3 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（非高齢女性／非高齢男性、及び高齢女性／高齢男性）の両側 90%CI が 100%を上回っていたことから、高齢及び非高齢被験者における性別の影響が示唆された。一方、M-3 の $C_{max,norm}$ では、幾何平均値の比（非高齢女性／非高齢男性）のみ両側 90%CI が 100%を上回っていたことから、非高齢被験者でのみ性別の影響が示唆された。

表 2.7.6.13-6 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（LS-mean）及び両側 90%CI（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Finerenone	Elderly men / young men	AUC	18	28	120.30	[96.33 ; 150.24]
		AUC_{norm}	18	27	117.36	[94.63 ; 145.54]
		C_{max}	18	34	124.42	[95.72 ; 161.72]
		$C_{max,norm}$	18	31	121.37	[95.31 ; 154.56]
	Elderly women / young women	AUC	18	28	149.35	[119.59 ; 186.52]
		AUC_{norm}	18	27	136.78	[110.29 ; 169.63]
		C_{max}	18	34	183.46	[141.15 ; 238.46]
		$C_{max,norm}$	18	31	168.02	[131.94 ; 213.96]
	Young women / young men	AUC	18	28	100.72	[80.65 ; 125.78]
		AUC_{norm}	18	27	86.99	[70.15 ; 107.88]
		C_{max}	18	34	85.10	[65.47 ; 110.61]
		$C_{max,norm}$	18	31	73.50	[57.72 ; 93.60]
	Elderly women / elderly men	AUC	18	28	125.04	[100.12 ; 156.16]
		AUC_{norm}	18	27	101.39	[81.76 ; 125.74]
		C_{max}	18	34	125.48	[96.54 ; 163.10]
		$C_{max,norm}$	18	31	101.75	[79.90 ; 129.57]

表 2.7.6.13-6 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（LS-mean）及び両側 90%CI（PKS）（続き）

Analyte	Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
M-1	Elderly men / young men	AUC	18	43	101.13	[72.69 ; 140.69]
		AUC_{norm}	18	44	98.65	[70.27 ; 138.49]
		C_{max}	18	27	87.84	[71.33 ; 108.16]
		$C_{max,norm}$	18	25	85.69	[70.44 ; 104.23]
	Elderly women / young women	AUC	18	43	153.73	[110.51 ; 213.87]
		AUC_{norm}	18	44	140.79	[100.29 ; 197.65]
		C_{max}	18	27	142.05	[115.36 ; 174.92]
		$C_{max,norm}$	18	25	130.09	[106.95 ; 158.25]
	Young women / young men	AUC	18	43	84.45	[60.70 ; 117.48]
		AUC_{norm}	18	44	72.94	[51.96 ; 102.40]
		C_{max}	18	27	94.73	[76.93 ; 116.64]
		$C_{max,norm}$	18	25	81.82	[67.26 ; 99.53]
	Elderly women / elderly men	AUC	18	43	128.37	[92.28 ; 178.59]
		AUC_{norm}	18	44	104.10	[74.15 ; 146.14]
		C_{max}	18	27	153.20	[124.41 ; 188.64]
		$C_{max,norm}$	18	25	124.22	[102.12 ; 151.11]
M-2	Elderly men / young men	AUC	18	24	112.87	[93.32 ; 136.51]
		AUC_{norm}	18	24	110.11	[91.38 ; 132.67]
		C_{max}	18	22	110.47	[93.12 ; 131.05]
		$C_{max,norm}$	18	18	107.77	[93.65 ; 124.02]
	Elderly women / young women	AUC	18	24	128.69	[106.40 ; 155.65]
		AUC_{norm}	18	24	117.86	[97.81 ; 142.01]
		C_{max}	18	22	105.73	[89.13 ; 125.43]
		$C_{max,norm}$	18	18	96.83	[84.15 ; 111.43]
	Young women / young men	AUC	18	24	98.96	[81.82 ; 119.69]
		AUC_{norm}	18	24	85.47	[70.94 ; 102.99]
		C_{max}	18	22	133.04	[112.15 ; 157.83]
		$C_{max,norm}$	18	18	114.92	[99.86 ; 132.24]
	Elderly women / elderly men	AUC	18	24	112.83	[93.29 ; 136.46]
		AUC_{norm}	18	24	91.49	[75.93 ; 110.24]
		C_{max}	18	22	127.34	[107.34 ; 151.06]
		$C_{max,norm}$	18	18	103.26	[89.73 ; 118.82]
M-3	Elderly men / young men	AUC	18	23	145.46	[121.22 ; 174.56]
		AUC_{norm}	18	20	141.90	[121.07 ; 166.33]
		C_{max}	18	39	134.57	[99.32 ; 182.33]
		$C_{max,norm}$	18	35	131.28	[99.86 ; 172.58]
	Elderly women / young women	AUC	18	23	151.86	[126.55 ; 182.24]
		AUC_{norm}	18	20	139.08	[118.66 ; 163.02]
		C_{max}	18	39	122.41	[90.34 ; 165.85]
		$C_{max,norm}$	18	35	112.10	[85.27 ; 147.37]
	Young women / young men	AUC	18	23	121.79	[101.49 ; 146.15]
		AUC_{norm}	18	20	105.19	[89.75 ; 123.30]
		C_{max}	18	39	154.33	[113.91 ; 209.11]
		$C_{max,norm}$	18	35	133.31	[101.40 ; 175.25]
	Elderly women / elderly men	AUC	18	23	127.15	[105.95 ; 152.58]
		AUC_{norm}	18	20	103.10	[87.96 ; 120.85]
		C_{max}	18	39	140.38	[103.61 ; 190.20]
		$C_{max,norm}$	18	35	113.84	[86.59 ; 149.65]

Source: PH-36801/Table 14.4/4

表 2.7.6.13-7 被験者全体で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（LS-mean）及び両側 90%CI（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Finerenone	Elderly / young	AUC	36	28	134.04	[114.55 ; 156.85]
		AUC_{norm}	36	27	126.70	[108.81 ; 147.52]
		C_{max}	36	34	151.08	[125.51 ; 181.86]
		$C_{max,norm}$	36	31	142.80	[120.37 ; 169.42]
M-1	Elderly / young	AUC	36	43	124.69	[98.73 ; 157.47]
		AUC_{norm}	36	44	117.85	[92.72 ; 149.80]
		$C_{max,norm}$	36	25	105.58	[91.92 ; 121.27]
	Women / men	AUC	36	43	104.12	[82.44 ; 131.50]
		AUC_{norm}	36	44	87.14	[68.55 ; 110.76]
		C_{max}	36	27	120.46	[103.98 ; 139.56]
		$C_{max,norm}$	36	25	100.82	[87.78 ; 115.80]
M-2	Elderly / young	AUC	36	24	120.52	[105.36 ; 137.87]
		AUC_{norm}	36	24	113.92	[99.85 ; 129.97]
		$C_{max,norm}$	36	18	102.16	[92.50 ; 112.82]
	Women / men	AUC_{norm}	36	24	88.43	[77.51 ; 100.89]
		C_{max}	36	22	130.16	[115.35 ; 146.87]
		$C_{max,norm}$	36	18	108.93	[98.63 ; 120.30]
M-3	Elderly / young	AUC_{norm}	36	20	140.48	[125.56 ; 157.18]
		$C_{max,norm}$	36	35	121.31	[99.98 ; 147.20]
	Women / men	C_{max}	36	39	147.19	[118.75 ; 182.46]
		$C_{max,norm}$	36	35	123.19	[101.52 ; 149.47]

Source: PH-36801/Table 14.4/4
The ratio of ‘elderly (men and women)/young (men and women)’ was calculated only when the factor of 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%.

2.7.6.13.2.3 薬力学の結果

2.7.6.13.2.3.1 1分間心拍数及び血中神経ホルモン

ANOVA及びANCOVAによる解析の結果、1分間心拍数に年齢又は性別の影響は認められなかった（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.2、16.1.9.1/1.5）。

血漿レニン活性に年齢又は性別の影響は認められなかった（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.3）。血漿レニン活性に、フィネレノン投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.6）。

血漿アンジオテンシンⅡ及び血清アルドステロンの測定値のほとんどが定量下限値未満であったため（PH-36801/Table 14.2/2.1）、これらについては ANOVA 及び ANCOVA は実施しなかった（PH-36801/Table 16.1.9.1/1.3、16.1.9.1/1.6）。

2.7.6.13.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.13-8 に示す。

全体で 25／48 例に合計 41 件の TEAE が認められた。このうち 3 例に中等度の TEAE が認められ、その内訳は背部痛（非高齢男性フィネレノン投与時）、頭痛（高齢女性プラセボ投与時）、失神寸前の状態〔疼痛を伴う静脈穿刺後の低血圧（74/41mmHg）〕（高齢女性フィネレノン投与時）であった。これらを除く TEAE はすべて軽度であった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-36801/Table 14.3.1/1、List 16.2.7/1）。

死亡、重篤な TEAE 及び他の重要な TEAE は認められなかった（PH-36801/Section 14.3.2）。

治験薬と関連のある TEAE は 2 例（非高齢男性フィネレノン投与時及び非高齢女性フィネレノン投与時の各 1 例）に認められた軽度の頭痛であった（PH-36801/Table 14.3.1/2.2）。

基準値上限を超える臨床検査値異常は、すべて軽度かつ一過性であり、臨床的に意味のあるものではなかった。薬剤誘発性の臨床検査値変化の徴候は認められなかった。

フィネレノン投与はバイタルサイン（血圧、心拍数等）に影響を及ぼさなかった。

本試験で検討した 4 群のいずれでも、心電図所見（特に補正 QT 間隔解析）に、フィネレノン投与による予測できない、又は好ましくない影響は認められなかった。

表 2.7.6.13-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Young men / placebo N=3	Young men / Finerenone N=9	Elderly men / placebo N=3	Elderly men / Finerenone N=9	Young women / placebo N=3	Young women / Finerenone N=9	Elderly women / placebo N=3	Elderly women / Finerenone N=9	Total N=48
Number of subjects with any AE	2 (67%)	5 (56%)	1 (33%)	4 (44%)	1 (33%)	5 (56%)	2 (67%)	5 (56%)	25 (52%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS／耳および迷路障害									
Ear pain／耳痛	1 (33%)	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	2 (4%)
Dysacusis／聴覚不全	1 (33%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
EYE DISORDERS／眼障害									
Ocular hyperaemia／眼充血	0	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態									
Application site erythema／適用部位紅斑	0	3 (33%)	0	0	0	1 (11%)	0	0	4 (8%)
Application site irritation／適用部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	1 (2%)
Injection site haematoma／注射部位血腫	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (33%)	0	2 (4%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症									
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (11%)	0	0	1 (2%)
INVESTIGATIONS／臨床検査									
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	1 (2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia／関節痛	0	1 (11%)	0	0	1 (33%)	0	0	0	2 (4%)
Back pain／背部痛	0	1 (11%)	0	0	0	2 (22%)	1 (33%)	0	4 (8%)
Myalgia／筋肉痛	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Sensation of heaviness／重感	0	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (2%)

表 2.7.6.13-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Young men / placebo N=3	Young men / Finerenone N=9	Elderly men / placebo N=3	Elderly men / Finerenone N=9	Young women / placebo N=3	Young women / Finerenone N=9	Elderly women / placebo N=3	Elderly women / Finerenone N=9	Total N=48
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害									
Headache／頭痛	1 (33%)	1 (11%)	0	0	1 (33%)	1 (11%)	1 (33%)	2 (22%)	7 (15%)
Hyperaesthesia／知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (2%)
Presyncope／失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (2%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS／生殖系および乳房障害									
Dysmenorrhoea／月経困難症	0	0	0	0	0	1 (11%)	0	0	1 (2%)
Metrorrhagia／不正子宮出血	0	0	0	0	0	1 (11%)	0	0	1 (2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Bronchial obstruction／気管支閉塞	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Nasal congestion／鼻閉	0	0	1 (33%)	0	0	0	0	0	1 (2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害									
Hyperhidrosis／多汗症	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Pruritus／そう痒症	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)
Skin irritation／皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	1 (11%)	1 (2%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害									
Hot flush／ほてり	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (2%)

Source: PH-36801/Table 14.3.1/2.1

2.7.6.13.3 結論

- 健康被験者にフィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与したとき、1 分間心拍数、血圧及び血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅡ及び血清アルドステロン）の薬力学に意味のある影響は認められなかった。

- 血漿中フィネレノンの AUC（p＝0.0035）、AUC_{norm}（p＝0.0129）、C_{max}（p＝0.0007）及び $C_{max,norm}$（p＝0.0013）は年齢の影響を受けた。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、年齢の影響による増加は小さくなった（AUC_{norm}：27%、$C_{max,norm}$：43%）。

- 性別は血漿中フィネレノンの AUC、AUC_{norm}、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ に影響を及ぼさなかった。

- AUC に基づいて算出した metabolic ratio（代謝物／未変化体）は、M-1 で 5.2～6.2、M-2 で 2.7～3.2、M-3 で 1.3～1.5 であった。M-1 の t_{max} は 0.750～1.00 時間であり、未変化体（0.500～0.750 時間）と同様であったが、M-2（2.50～4.00 時間）及び M-3（4.00～6.00 時間）の t_{max} は遅延した。代謝物の $t_{1/2}$ は、未変化体（1.96～2.29 時間）に比べて延長し、M-1 で 7.81～12.5 時間、M-2 で 5.52～7.29 時間、M-3 で 4.41～5.80 時間であった。

- 高齢及び非高齢被験者に対するフィネレノン IR 錠 10mg の単回経口投与は、安全で良好な忍容性を示した。年齢及び性別による 4 群間の安全性に、意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.14 【国外試験】肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験：試験 14510（報告書番号 PH-38432）

参照項目：5.3.3.3.3 PH-38432

2.7.6.14.1 試験計画の概要

試験の標題：

肝機能障害患者及び健康被験者を対象として、フィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 25 日 最後の被験者の完了日： 2014 年 9 月 16 日	

目的：

主要目的

以下の被験者を対象として、フィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態を検討する。

- 軽度〔Child-Pugh 分類（CP-A）〕及び中等度（CP-B）の肝機能障害患者
- 肝機能障害患者と年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者

副次目的

フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、肝機能障害患者（CP 分類別）と年齢、体重及び性別の分布を調整した健康被験者を対象として、フィネレノンを単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する単施設、非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察試験である。

本試験は、各群 9 例からなる 3 群（CP-A 患者群、CP-B 患者群、及び年齢、体重、性別の分布を調整した健康被験者群）で実施した。

CP-A 患者群から試験を開始し、当該患者 2～4 例以上の薬物動態データを評価した後、CP-B 患者群に対するフィネレノン投与量を決定した。肝機能障害患者の最後の被験者の最終採血の完了後、健康被験者を募集した。

被験者は投与前日（第－1 日）の午前中に来院、第－1 日の夕方から入院し第 4 日の午前中に退院、翌第 5 日に再来院した。フォローアップ検査は、治験薬投与から約 7 日後に実施した。治験薬は、一晩（10 時間以上）絶食後に単回経口投与した。

試験スケジュールは、PH-38432/Table 7-2、7-3 及び 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中の総フィネレノン、非結合型フィネレノン及び代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の定量方法は、PH-38432/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：即放（IR）錠 5mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 5mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

健康被験者及び肝機能障害患者：年齢が 18～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2の白人男女

肝機能障害患者：

- 肝生検、腹腔鏡検査、超音波検査又は肝硬度測定により病理組織学的に肝硬変と診断された患者
- Child-Pugh 分類 A 又は B である肝機能障害患者
- 直近 2 ヵ月間で肝疾患症状が安定している患者

健康被験者：

- 年齢及び体重（算術平均値）が肝機能障害患者 2 群と比べ、それぞれ±10 歳及び±10kg の範囲にある健康被験者
- 肝機能障害患者と性別の構成割合を調整した健康男女

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38432/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2、M-3）

主要パラメータ：f_u、AUC、AUC_u、AUC_{norm}、C_{max}、$C_{max,u}$、$C_{max,norm}$（フィネレノン）

追加パラメータ：AUC/D、$AUC(0-t_{last})$、C_{max}/D、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、$A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$%、CL_R、CL_u/F（フィネレノン）

AUC、AUC/D、AUC_{norm}、$AUC(0-t_{last})$、C_{max}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、$A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$%、CL_R（M-1、M-2、M-3）

安全性の評価項目：

バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

合計 27 例（各群 9 例）

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。FDA のガイダンス「肝機能障害患者における薬物動態」で要求されている被験者数は 8 例以上であり、過去の経験から、肝機能障害患者群及び健康被験者群で、各群 9 例とすることで本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、かつ妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの薬物動態パラメータ（AUC、AUC_u、C_{max}、$C_{max,u}$、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、f_u）及び代謝物の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、AUC_{norm}、$C_{max,norm}$）の対数変換値を用いて、対照（健康被験者）に対する CP-A 患者、及び健康被験者に対する CP-B 患者の薬物動態を比較するために、被験者群を固定効果とした分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者及び CP-B 患者／健康被験者）及びその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 の基本語（PT）及び器

官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.14.2 成績

2.7.6.14.2.1 試験対象集団

2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

27 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（PH-38432/Table 14.1/3）。

2.7.6.14.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受け試験を完了した 27 例を SAF 及び PKS とした（PH-38432/Table 14.1/2）。

2.7.6.14.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を、表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

	Child Pugh A N=9 (100%)	Child Pugh B N=9 (100%)	Healthy subjects N=9 (100%)	Total N=27 (100%)
Sex				
Male	6 (66.7%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	20 (74.1%)
Female	3 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	7 (25.9%)
Race				
White	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	27 (100.0%)
Ethnicity				
Not hispanic or latino	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	27 (100.0%)
Age (years)				
Arithmetic mean	63.4	59.1	61.9	61.5
Range	50-75	49-73	49-74	49-75
Weight (kg)				
Arithmetic mean	85.9	83.5	85.3	84.9
SD	17.7	16.6	10.5	14.7
Height (cm)				
Arithmetic mean	176.0	175.7	176.3	176.0
SD	9.49	6.82	6.02	7.30
BMI (kg/m²)				
Arithmetic mean	27.4	26.9	27.3	27.2
SD	3.45	4.70	1.96	3.42

Source: PH-38432/Table 14.1/8

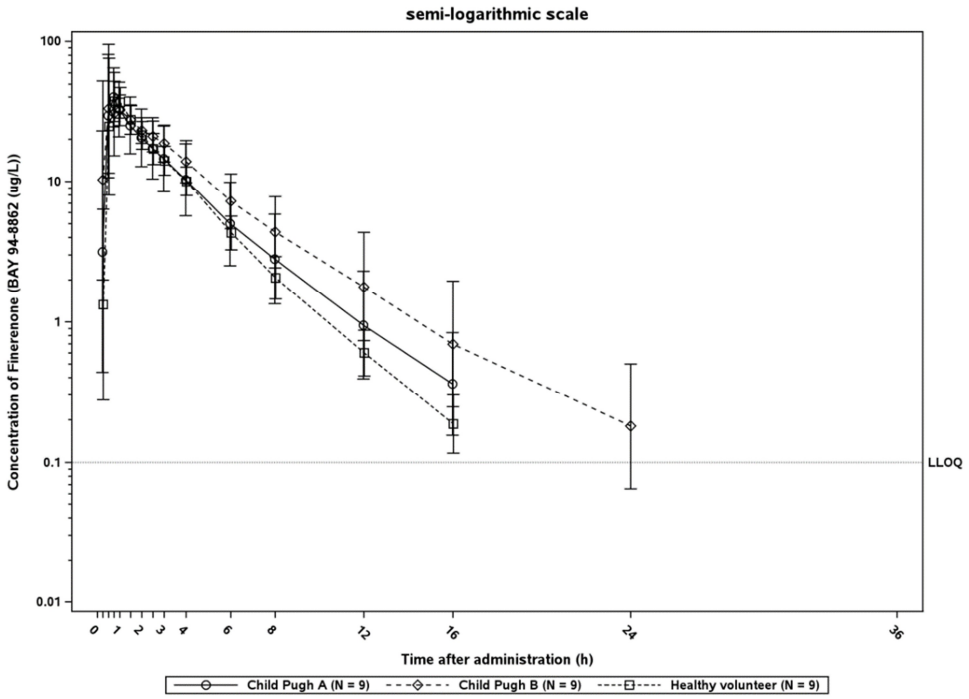
2.7.6.14.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.14.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

肝機能障害患者及び健康被験者にフィネレノン IR 錠 5mg（以下、「IR 錠 5mg」省略）を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノンの濃度推移を図 2.7.6.14-1 に、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 2.7.6.14-2 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 2.7.6.14-3 に示す。

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、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。このことより、肝機能障害はフィネレノンの吸収に影響を及ぼさないと考えられた。血漿中フィネレノンは、すべての被験者群で C_{max} 到達後ほぼ単相性の消失を示し、投与 16 時間後まで定量下限（LLOQ）を上回り、肝機能障害患者で消失に遅延が認められた。



LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1 µg/L; BAY 94-8862: finerenone

Source: PH-38432/Figure 14.4/2

図 2.7.6.14-1 フィネレノン IR 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（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

血漿中総フィネレノンの AUC（幾何平均値）は、肝機能障害の程度に応じて増加し、健康被験者で 108μg·h/L であったのに対し、CP-A 患者で 118μg·h/L、CP-B 患者で 150μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はすべての被験者群間で同程度であった（CP-A 患者：45.9μg/L、CP-B 患者：47.2μg/L、健康被験者：47.6μg/L）。体重及び投与量で標準化したパラメータも被験者群間で同様の結果であった。被験者間のばらつきは、健康被験者に比べ肝機能障害患者で大きかった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能障害の程度に応じて延長し、健康被験者で 2.29 時間、CP-A 患者で 2.71 時間、CP-B 患者で 3.18 時間であった。t_{max}（中央値）は、肝機能障害患者で 0.500 時間（範囲：CP-A 患者で 0.50～1.00 時間、CP-B 患者で 0.25～2.50 時間）、健康被験者で 0.750 時間（範囲：0.50～1.00 時間）であったことから、絶食下での吸収は速やかであることが示された。CL/F（幾何平均値）は、健康被験者で最も大きく（46.1L/h）、CP-B 患者で最も小さかった（33.4L/h）。V_Z/F（幾何平均値）は、CP-A 患者で最も大きく（166L）、健康被験者で最も小さかった（152L）。

血漿中フィネレノンの非結合型分率は、CP-A 患者（11.1%）及び健康被験者（11.5%）に比べ、CP-B 患者（12.9%）でわずかに高かった。全体として、血漿中非結合型フィネレノンの曝露量（AUC_u）の幾何平均値は、健康被験者（12.4μg·h/L）に比べ肝機能障害患者（CP-A 患者：13.0μg·h/L、CP-B 患者：19.3μg·h/L）で高値を示した。$C_{max,u}$（幾何平均値）は、すべての被験者群で同程度であった（CP-A 患者：5.09μg/L、CP-B 患者：6.07μg/L、健康被験者：5.46μg/L）。CL_u/F は、健康被験者で最も大きく（402L/h）、CP-B 患者で最も小さかった（259L/h）。

表 2.7.6.14-2 フィネレノン IR 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）

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(0-t_{last})	μg·h/L	116/52.3 (52.3 - 249)	148/31.1 (87.9 - 212)	108/18.2 (90.1 - 145)
AUC/D	h/L·10^{-3}	23.5/52.5 (10.6 - 50.6)	30.0/31.1 (17.7 - 42.8)	21.7/18.3 (18.1 - 29.2)
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)
CL/F	L/h	42.5/52.5 (19.8 - 94.8)	33.4/31.1 (23.4 - 56.6)	46.1/18.3 (34.2 - 55.2)
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}/D	/L·10^{-3}	9.18/47.0 (3.91 - 20.5)	9.44/33.6 (5.58 - 14.5)	9.52/26.3 (6.90 - 14.7)
$C_{max,norm}$	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)
$t_{1/2}$	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)
$A_{E,ur}$	mg	0.0495/54.6 (0.0131 - 0.0866)	0.0524/68.7 (0.000390 - 0.105)	0.0359/36.0 (0.0161 - 0.0552)
$\%A_{E,ur}$	%	0.989/54.6 (0.262 - 1.73)	1.05/68.7 (0.00781 - 2.09)	0.718/36.0 (0.321 - 1.10)
CL_R	L/h	0.351/46.0 (0.179 - 0.601)	0.193/337 (0.00387 - 0.538)	0.310/33.5 (0.177 - 0.445)

a: median (range)

Urine was collected over 72h following administration.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$, and geom. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38432/Table 14.4/16, 14.4/20, 14.4/25, 14.4/70

表 2.7.6.14-3 フィネレノン IR 錠 5mg 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）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
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)
CL_u/F	L/h	384/53.4 (172 - 938)	259/25.0 (193 - 396)	402/24.1 (271 - 584)
$C_{max,u}$	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)
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)

Source: PH-38432/Table 14.4/10, 14.4/29

フィネレノンの累積尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）の算術平均値は、健康被験者（0.718%）に比べ、肝機能障害患者（CP-A 患者：0.989%、CP-B 患者：1.05%）で大きかった。CL_R（幾何平均値）は、健康被験者（0.310L/h）と CP-A 患者（0.351L/h）で同程度であったが、CP-B 患者（0.193L/h）でやや小さかった。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。

2.7.6.14.2.2.1.1 統計学的評価

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）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.14-4 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（CP-A 患者／健康被験者、CP-B 患者／健康被験者）の点推定値と両側 90%CI を、表 2.7.6.14-5 に示す。

血漿中総フィネレノン

総フィネレノンの AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値は、いずれも 1.08 であり、両側 90%CI が 1 を含んでいた。同様に、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ についても、両側 90%CI が 1 を含んでいた。

AUC 及び AUC_{norm} の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は、それぞれ 1.38 及び 1.34 であり、AUC の両側 90%CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-B 患者の AUC は健康被験者に比べ大きいことが示唆された。一方、C_{max} 及び $C_{max,norm}$ では、両側 90%CI が 1 を含んでいた。

血漿中非結合型フィネレノン

非結合型フィネレノンの AUC_u、$C_{max,u}$ 及び f_u の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値は、それぞれ 1.05、0.93 及び 0.97 であり、いずれも両側 90%CI が 1 を含んでいた。

AUC_u の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は、1.55 であり、両側 90%CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-B 患者の AUC_u は健康被験者に比べ大きいことが示唆された。一方、$C_{max,u}$ では、両側 90%CI が 1 を含んでいた。

f_uの幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は、1.12 であり、両側 90%CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-B 患者の f_uは、健康被験者に比べて高いことが示唆された。

表 2.7.6.14-4 血漿中総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）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Geom. CV%	Ratio	Geom. LS-mean	90%CI
AUC	36.2	CP-A/healthy subjects	1.0838	[0.8169; 1.4379]
		CP-B/healthy subjects	1.3827	[1.0422; 1.8344]
AUC_{norm}	37.2	CP-A/healthy subjects	1.0765	[0.8052; 1.4394]
		CP-B/healthy subjects	1.3354	[0.9988; 1.7855]
C_{max}	36.4	CP-A/healthy subjects	0.9643	[0.7256; 1.2816]
		CP-B/healthy subjects	0.9910	[0.7457; 1.3172]
$C_{max,norm}$	31.0	CP-A/healthy subjects	0.9579	[0.7502; 1.2229]
		CP-B/healthy subjects	0.9572	[0.7497; 1.2221]

CP-A: Child-Pugh A; CP-B: Child-Pugh B

Source: PH-38432/Table 14.4/30 - 14.4/33

表 2.7.6.14-5 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）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Geom. CV%	Ratio	Geom. LS-mean	90%CI
AUC_u	36.1	CP-A/healthy subjects	1.0472	[0.7894; 1.3892]
		CP-B/healthy subjects	1.5517	[1.1697; 2.0584]
$C_{max,u}$	40.1	CP-A/healthy subjects	0.9318	[0.6825; 1.2720]
		CP-B/healthy subjects	1.1122	[0.8147; 1.5183]
f_u	11.4	CP-A/healthy subjects	0.9662	[0.8814; 1.0592]
		CP-B/healthy subjects	1.1222	[1.0237; 1.2302]

CP-A: Child-Pugh A; CP-B: Child-Pugh B

Source: PH-38432/Table 14.4/46 - 14.4/48

2.7.6.14.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.14-2、図 2.7.6.14-3 及び図 2.7.6.14-4 に、血漿中及び尿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.14-6、表 2.7.6.14-7 及び表 2.7.6.14-8 に示す。

M-1

血漿中 M-1 の曝露量は肝機能障害の程度に応じて増加し、AUC は健康被験者で 653μg·h/L であったのに対し、CP-A 患者で 697μg·h/L、CP-B 患者で 724μg·h/L であった。しかし、C_{max}は肝機能障害の程度に応じて低下し、健康被験者で 82.1μg/L であったのに対し、CP-A 患者で 67.4μg/L、CP-B 患者で 55.6μg/L であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能障害により延長し、健康被験者で 9.35 時間であったのに対し、CP-A 患者で 11.2 時間、CP-B 患者で 11.4 時間であっ

た。t_{max}（中央値）は、健康被験者で 0.80 時間（範囲：0.50～2.50 時間）、CP-A 患者で 1.00 時間（範囲：0.50～2.50 時間）、CP-B 患者で 1.00 時間（範囲：0.25～4.00 時間）であった。

尿中 M-1 の%$A_{E,ur}$（算術平均値）は、肝機能障害の影響を受けず、0.294%（健康被験者）～0.392%（CP-A 患者）であった。CL_R（幾何平均値）も同様に肝機能障害の影響を受けず、0.0210L/h（CP-B 患者）～0.0265L/h（CP-A 患者）であった。

M-2

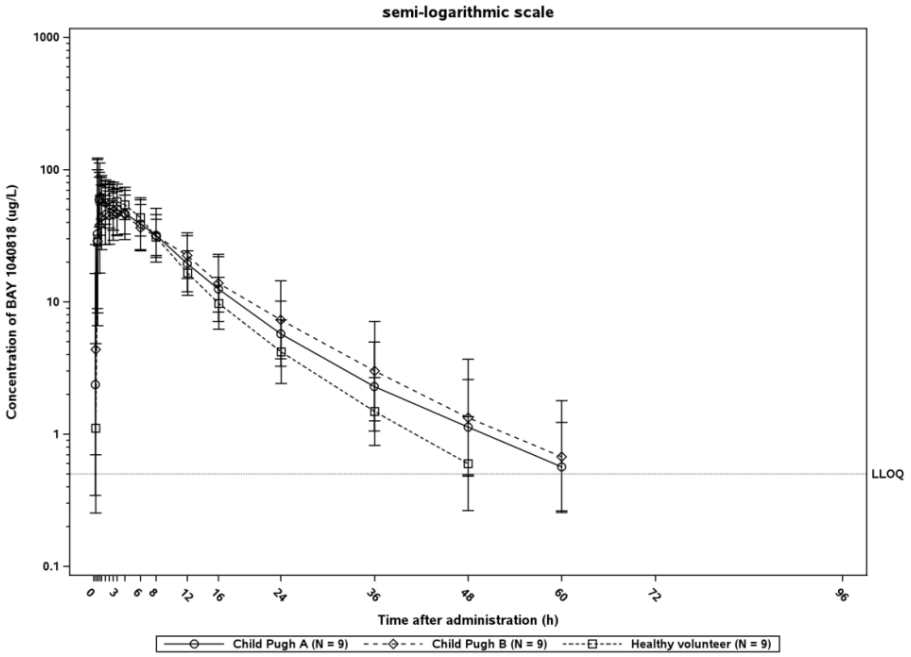
血漿中 M-2 の曝露量は、肝機能障害の程度に応じて増加し、AUC は健康被験者で 310μg·h/L であったのに対し、CP-A 患者で 458μg·h/L、CP-B 患者で 549μg·h/L であった。しかし、C_{max}は健康被験者で 22.0μg/L であったのに対し、CP-A 患者、CP-B 患者でそれぞれ 26.6μg/L、25.1μg/L であり同程度であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能障害により延長し、健康被験者で 6.32 時間であったのに対し、CP-A 患者で 8.26 時間、CP-B 患者で 10.2 時間であった。t_{max}（中央値）は、健康被験者で 3.00 時間（範囲：0.75～4.00 時間）、CP-A 患者で 4.00 時間（範囲：0.75～12.0 時間）、CP-B 患者で 4.00 時間（範囲：3.00～12.0 時間）であった。

尿中 M-2 の%$A_{E,ur}$（算術平均値）は、肝機能障害の影響を受けず、12.3%（健康被験者）～13.5%（CP-A 患者）であった。しかし、CL_R（幾何平均値）は、肝機能障害により低下する傾向がみられ、健康被験者で 2.00L/h、CP-A 患者で 1.47L/h、CP-B 患者で 1.12L/h であった。

M-3

血漿中 M-3 の曝露量は、肝機能障害の程度に応じて増加し、AUC は健康被験者で 137μg·h/L であったのに対し、CP-A 患者で 146μg·h/L、CP-B 患者で 172μg·h/L であった。しかし、C_{max}は肝機能障害の程度に応じて低下し、健康被験者で 7.85μg/L であったのに対し、CP-A 患者で 7.10μg/L、CP-B 患者で 7.06μg/L であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、肝機能障害により延長し、健康被験者で 6.57 時間であったのに対し、CP-A 患者で 8.70 時間、CP-B 患者で 10.7 時間であった。t_{max}（中央値）は、健康被験者で 6.00 時間（範囲：4.00～12.0 時間）、CP-A 患者で 8.00 時間（範囲：6.00～12.0 時間）、CP-B 患者で 8.00 時間（範囲：6.00～16.0 時間）であった。

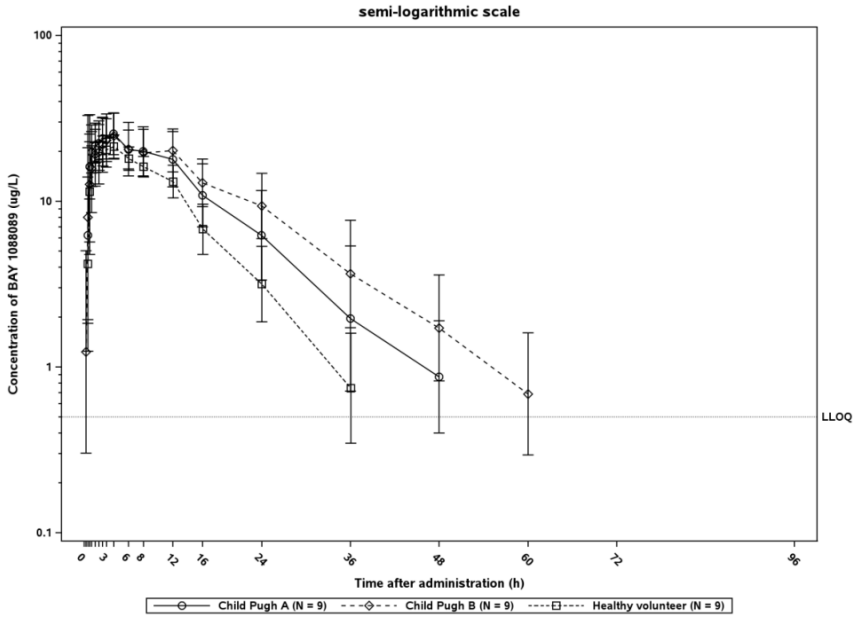
尿中 M-3 の%$A_{E,ur}$（算術平均値）は、肝機能障害の影響を受けず、33.9%（健康被験者）～29.0%（CP-B 患者）であった。しかし、CL_R（幾何平均値）は肝機能障害により低下する傾向がみられ、健康被験者で 13.5L/h、CP-A 患者で 11.8L/h、CP-B 患者で 9.09L/h であった。



LLOQ = 0.5 µg/L; BAY 1040818: M-1

Source: PH-38432/Figure 14.4/3

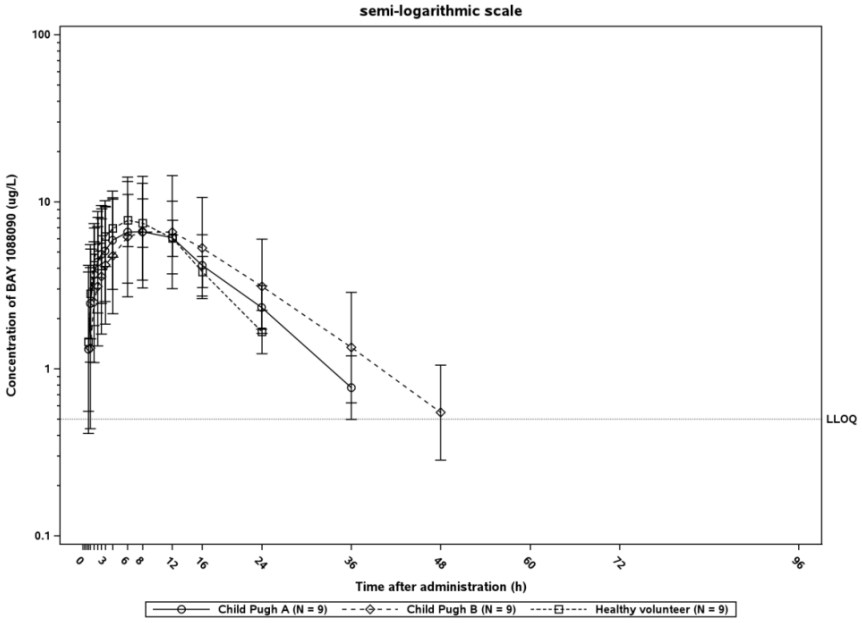
図 2.7.6.14-2 フィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



LLOQ = 0.5 µg/L; BAY 1088089: M-2

Source: PH-38432/Figure 14.4/4

図 2.7.6.14-3 フィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-2 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



LLOQ = 0.5 µg/L; BAY 1088090: M-3

Source: PH-38432/Figure 14.4/5

図 2.7.6.14-4 フィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中 M-3 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.14-6 フィネレノン IR 錠 5mg を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	µg·h/L	697/45.1 (443 - 1400)	724/46.0 (379 - 1620)	653/32.5 (433 - 1080)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	685/45.1 (430 - 1380)	708/45.3 (367 - 1520)	644/32.7 (427 - 1060)
AUC/D	h/L·10^{-3}	140/45.1 (89.1 - 281)	146/46.0 (76.2 - 325)	131/32.5 (87.1 - 216)
AUC_{norm}	kg·h/L	11.8/31.7 (7.83 - 21.2)	11.9/54.3 (6.13 - 34.1)	11.1/35.0 (7.30 - 21.2)
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)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	13.5/42.2 (7.02 - 25.1)	11.2/46.0 (6.28 - 20.6)	16.5/20.7 (12.8 - 23.7)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.14/28.9 (0.733 - 1.85)	0.916/39.4 (0.551 - 1.45)	1.40/21.8 (1.02 - 2.07)
$t_{1/2}$	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)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.50-2.50)	1.00 (0.25-4.00)	0.80 (0.50-2.50)
$A_{E,ur}$	mg	0.0152/63.8 (0.00 – 0.0263)	0.0110/92.2 (0.00 – 0.0240)	0.0114/64.8 (0.00 – 0.0189)
$\%A_{E,ur}$	%	0.392/26.3[b] (0.256 – 0.528)	0.333/45.2[c] (0.163 – 0.482)	0.294/28.2[b] (0.152 – 0.380)
CL_R	L/h	0.0265/51.3[b] (0.0129 – 0.0573)	0.0210/88.8[c] (0.00812 – 0.0592)	0.0214/51.3[b] (0.0118 – 0.0402)

a: median (range); b: N=7; c: N=6

Urine was collected over 72h following administration.

Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$, and geom. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38432/Table 14.4/17, 14.4/21, 14.4/26, 14.4/71

表 2.7.6.14-7 フィネレノン IR 錠 5mg を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	μg·h/L	458/30.5 (281 - 775)	549/27.7 (355 - 858)	310/18.7 (221 - 418)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	446/31.3 (276 - 769)	536/28.1 (349 - 851)	300/19.5 (211 - 413)
AUC/D	h/L·10^{-3}	88.3/30.5 (54.2 - 149)	106/27.7 (68.6 - 166)	59.7/18.7 (42.7 - 80.6)
AUC_{norm}	kg·h/L	7.43/29.2 (4.64 - 9.80)	8.66/27.0 (5.31 - 11.6)	5.06/18.3 (3.97 - 6.85)
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)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	5.12/28.7 (3.45 - 7.85)	4.84/32.9 (2.74 - 8.32)	4.25/18.0 (3.34 - 5.34)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.431/18.8 (0.356 - 0.645)	0.396/16.1 (0.288 - 0.473)	0.360/11.7 (0.293 - 0.434)
$t_{1/2}$	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)
t_{max}[a]	h	4.00 (0.75-12.0)	4.00 (3.00-12.0)	3.00 (0.75-4.00)
$A_{E,ur}$	mg	0.702/30.5 (0.367 - 1.01)	0.658/43.1 (0.286 - 1.06)	0.639/25.3 (0.378 - 0.845)
$\%A_{E,ur}$	%	13.5/30.5 (7.08 - 19.5)	12.7/43.1 (5.53 - 20.4)	12.3/25.3 (7.29 - 16.3)
CL_R	L/h	1.47/23.2 (1.09 - 2.13)	1.12/58.2 (0.532 - 2.34)	2.00/16.2 (1.54 - 2.48)

a: median (range)
Urine was collected over 72h following administration.
Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$, and geom. mean/CV% (range) for CL_R
Source PH-38432/Table 14.4/18, 14.4/22, 14.4/27, 14.4/72

表 2.7.6.14-8 フィネレノン IR 錠 5mg を単回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〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	μg·h/L	146/43.2 (87.3 - 248)	172/74.7 (49.2 - 474)	137/23.3[b] (94.2 - 186)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	132/49.9 (68.6 - 238)	154/88.3 (34.7 - 465)	119/25.2 (84.1 - 167)
AUC/D	h/L·10^{-3}	27.2/43.2 (16.3 - 46.1)	32.0/74.7 (9.17 - 88.3)	25.5/23.3[b] (17.5 - 34.6)
AUC_{norm}	kg·h/L	2.29/40.5 (1.37 - 4.06)	2.62/64.1 (0.738 - 4.55)	2.18/28.9[b] (1.35 - 3.43)
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)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	1.32/71.2 (0.562 - 3.21)	1.31/88.9 (0.407 - 4.70)	1.46/37.1 (0.773 - 2.22)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.111/66.2 (0.0582 - 0.265)	0.108/73.8 (0.0328 - 0.240)	0.124/39.4 (0.0746 - 0.220)
$t_{1/2}$	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)
t_{max}[a]	h	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-16.0)	6.00 (4.00-12.0)
$A_{E,ur}$	mg	1.77/27.2 (1.06 - 2.52)	1.56/22.5 (1.06 - 2.10)	1.82/17.8 (1.39 - 2.36)
$\%A_{E,ur}$	%	32.9/27.2 (19.7 - 46.9)	29.0/22.5 (19.7 - 39.2)	33.9/17.8 (25.9 - 44.0)
CL_R	L/h	11.8/21.3 (8.59 - 17.0)	9.09/65.0 (3.49 - 28.7)	13.5/17.4 (9.63 - 16.3)

a: median (range); b: N=8
Urine was collected over 72h following administration.
Arithm. mean/CV% (range) for $A_{E,ur}$ and $\%A_{E,ur}$, and geom. mean/CV% (range) for CL_R
Source PH-38432/Table 14.4/19, 14.4/23, 14.4/28, 14.4/73

2.7.6.14.2.2.2.1 統計学的評価

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 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（CP-A 患者／健康被験者、CP-B 患者／健康被験者）の点推定値及び両側 90％CI をそれぞれ表 2.7.6.14-9、表 2.7.6.14-10 及び表 2.7.6.14-11 に示す。

M-1

M-1 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値はそれぞれ 1.07 及び 0.82 であり、いずれの両側 90%CI も 1 を含んでいた。

M-1 の AUC の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は 1.11 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいた。

M-1 の C_{max} の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は 0.68 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-B 患者の M-1 の C_{max} は健康被験者に比べ低いことが示唆された。

M-2

M-2 の AUC の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値は 1.48 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-A 患者の M-2 の AUC は健康被験者に比べ大きいことが示唆された。

M-2 の C_{max} の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値は 1.20 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいた。

M-2 の AUC の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は 1.77 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいなかったことから、CP-B 患者の M-2 の AUC は健康被験者に比べ大きいことが示唆された。

M-2 の C_{max} の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値は 1.14 であり、両側 90% CI が 1 を含んでいた。

M-3

M-3 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（CP-A 患者／健康被験者）の点推定値はそれぞれ 1.07 及び 0.90 であり、いずれの両側 90%CI も 1 を含んでいた。

M-3 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（CP-B 患者／健康被験者）の点推定値はそれぞれ 1.26 及び 0.90 であり、いずれの両側 90%CI も 1 を含んでいた。

表 2.7.6.14-9 血漿中 M-1 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）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Geom. CV%	Ratio	Geom. LS-mean	90%CI
AUC	41.5	CP-A/healthy subjects	1.0674	[0.7738; 1.4724]
		CP-B/healthy subjects	1.1093	[0.8042; 1.5302]
AUC_{norm}	41.2	CP-A/healthy subjects	1.0602	[0.7705; 1.4590]
		CP-B/healthy subjects	1.0714	[0.7786; 1.4743]
C_{max}	37.7	CP-A/healthy subjects	0.8204	[0.6116; 1.1005]
		CP-B/healthy subjects	0.6775	[0.5051; 0.9088]
$C_{max,norm}$	30.7	CP-A/healthy subjects	0.8149	[0.6396; 1.0383]
		CP-B/healthy subjects	0.6544	[0.5136; 0.8338]

Source: PH-38432/Table 14.4/34 - 14.4/37

表 2.7.6.14-10 血漿中 M-2 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）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Geom. CV%	Ratio	Geom. LS-mean	90%CI
AUC	26.1	CP-A/healthy subjects	1.4784	[1.2023; 1.8180]
		CP-B/healthy subjects	1.7724	[1.4413; 2.1795]
AUC_{norm}	25.2	CP-A/healthy subjects	1.4685	[1.2022; 1.7938]
		CP-B/healthy subjects	1.7118	[1.4014; 2.0910]
C_{max}	27.2	CP-A/healthy subjects	1.2045	[0.9711; 1.4940]
		CP-B/healthy subjects	1.1380	[0.9175; 1.4114]
$C_{max,norm}$	15.8	CP-A/healthy subjects	1.1964	[1.0545; 1.3575]
		CP-B/healthy subjects	1.0991	[0.9687; 1.2470]

Source: PH-38432/Table 14.4/38 - 14.4/41

表 2.7.6.14-11 血漿中 M-3 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）の点推定値及び両側 90%CI（PKS、N＝27）

Parameter	Geom. CV%	Ratio	Geom. LS-mean	90%CI
AUC[a]	50.8	CP-A/healthy subjects	1.0679	[0.7164; 1.5919]
		CP-B/healthy subjects	1.2564	[0.8429; 1.8729]
AUC_{norm}[a]	46.6	CP-A/healthy subjects	1.0527	[0.7275; 1.5231]
		CP-B/healthy subjects	1.2042	[0.8323; 1.7423]
C_{max}	67.3	CP-A/healthy subjects	0.9045	[0.5525; 1.4810]
		CP-B/healthy subjects	0.8987	[0.5489; 1.4714]
$C_{max,norm}$	60.7	CP-A/healthy subjects	0.8985	[0.5718; 1.4118]
		CP-B/healthy subjects	0.8680	[0.5523; 1.3639]

a: for AUC and AUC_{norm}, N=26 including 9 CP-A, 9 CP-B and 8 healthy subjects

Source: PH-38432/Table 14.4/42 - 14.4/45

2.7.6.14.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.14-12 に示す。

全体で 3／27 例（11.1%）に各 1 件の TEAE が認められた。TEAE が認められた被験者は、すべて CP-B 患者であった。

本試験で認められた TEAE は、腹水の悪化（worsening of ascites：Investigator's term）、嘔吐及び頭痛であった。中等度と判断された腹水を除くすべての TEAE は軽度であった。すべての TEAE は、治験薬と関連なしと判断され、試験終了までに回復した（PH-38432/Table 14.3.1/2）。

死亡及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-38432/Table 14.3.2/1, 14.3.2/3）。

本試験では重篤な有害事象として CP-B 患者 1 例に既往症である腹水の悪化が 1 件認められた。当該患者には、本事象（2014 年 ■ 月 31 日発現）より前の治験薬投与 1 日後にも腹水の悪化（worsening of ascites：Investigator's term）が発現（2014 年 月 28 日）している。患者は当初呼吸困難を訴え、前日の尿量が少量となっていたことから利尿薬が投与され、穿刺が実施された。その後尿量は正常化し腹水が回復したため、治験実施計画書に規定された日に実施医療機

関から退院した。本事象（2014 年 月 28 日発現）は、中等度で治験薬と関連のない TEAE として報告された。その後、治験薬投与 4 日後に再び腹水が悪化し入院が必要となったことから、本事象（2014 年 月 31 日発現）は高度の重篤な有害事象と判断された。また、「治験薬投与後 3 日以内の発現」という TEAE の定義期間を過ぎてからの発現であったため、本事象は TEAE に含めなかった。本事象は治験薬と関連なし、治験実施計画書で規定された手順（治験薬投与前の利尿薬の投与中止）と関連ありと判断され、観察期間終了までに回復した（PH-38432/Table 14.3.2/2）。

健康被験者 1 例で第 1 日の治験薬投与後に 2:1 房室ブロックが認められ、臨床的に意味のある異常と判断された。当該被験者では、治験薬投与直前に完全房室ブロック（intermitted atrioventricular block Ⅲ：Investigator's term）が認められていた。完全房室ブロックは軽度の有害事象として報告され、試験期間中注意深く当該被験者の経過観察を行った。最終的に、完全房室ブロックは偶発的なもので、治験薬と関連なしと判断された（PH-38432/Table 14.3.1/2, 14.3.1/7）。

表 2.7.6.14-12 TEAE の発現例数と発現割合（SAF）

MedDRA Primary SOC Preferred Term MedDRA version 17.1	Child Pugh A N=9 (100%)	Child Pugh B N=9 (100%)	Healthy subjects N=9 (100%)	Total N=27 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	0	3 (33.3%)	0	3 (11.1%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	2 (22.2%)	0	2 (7.4%)
Ascites／腹水	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)
Headache／頭痛	0	1 (11.1%)	0	1 (3.7%)

Source: PH-38432/Table 14.3.1/4

安全性に関する臨床検査では、医学上意味のある変化は認められなかった。バイタルサインに肝機能障害患者群と健康被験者群の間で違いは認められなかった。心電図パラメータに治験薬投与の影響は認められなかった。

2.7.6.14.3 結論

- CP-B 患者にフィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したとき、フィネレノンの見かけの経口クリアランスが減少し、健康被験者と比べ総フィネレノンの曝露量（AUC）が 38%増加、非結合型フィネレノンの曝露量（AUC_u）が 55%増加し、$t_{1/2}$も延長した。一方、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。

- CP-A 患者は、フィネレノン IR 錠 5mg を単回経口投与したときの総及び非結合型フィネレノンの AUC 及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。

- 健康被験者、並びに CP-A 及び CP-B 患者において、フィネレノン IR 錠 5mg の単回経口投与は安全で忍容性も良好であった。

2.7.6.15 【国外試験】健康被験者を対象とした酸化アルミニウム・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（報告書番号 PH-36593）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-36593

2.7.6.15.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合懸濁液の単回投与、及びオメプラゾールの 4 日間前投与が、フィネレノン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 11 月 16 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 1 月 10 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

以下の併用投与が、フィネレノン単回経口投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

- 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）との併用投与
- オメプラゾールを 4 日間反復前投与後にオメプラゾールとフィネレノンとの併用投与

副次目的

- フィネレノンの安全性、忍容性及び薬力学を評価する。

試験方法：

単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバーデザインで実施し被験者を以下に示す A～C の投与方法で構成される 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。

- 投与方法 A（フィネレノン）：第 1 日に絶食下でフィネレノン即放（IR）錠 10mg を単回経口投与
- 投与方法 B（フィネレノン＋オメプラゾール）：第－4 日～第－1 日にオメプラゾール錠 20mg 2 錠を 1 日 1 回反復経口投与した後、翌日（第 1 日）に絶食下でオメプラゾール錠 20mg 2 錠を単回経口投与し、その 2 時間後にフィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与
- 投与方法 C（フィネレノン＋酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液）：第 1 日に絶食下で酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL を単回経口投与し、直後にフィネレノン IR 錠 10mg を単回経口投与

被験者はフィネレノン投与前日に入院し、翌日（第 1 日）に治験薬の投与を受けた（投与方法 A 及び C）。投与方法 B では、被験者は第－4 日～第－1 日に来院してオメプラゾール錠 20mg 2 錠の投与を受け、第 1 日にフィネレノン IR 錠 10mg 及びオメプラゾール錠 20mg 2 錠の投与を受けた。被験者は医学的に問題がない場合、フィネレノン投与 48 時間後に退院した。

フィネレノンは、前夜より 10 時間以上の絶食後翌朝経口投与した。フィネレノン投与の間には、96 時間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは PH-36593/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-36593/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン：IR 錠 10mg（投与方法 A、B 及び C）

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

オメプラゾール：オメプラゾール錠 20mg（投与方法 B）

用法・用量

オメプラゾール錠 20mg 2 錠（40mg）を 1 日 1 回、4 日間経口投与した後、5 日目（第 1 日）のフィネレノン投与 2 時間前に 40mg を経口投与

投与期間

5 日間

併用薬：

酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液（投与方法 C）

用法・用量

酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL をフィネレノン投与直前に単回経口投与

選択・除外基準：

年齢が 18～46 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36593/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン

主要パラメータ：AUC、C_{max}

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

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

薬力学の評価項目：

心拍数、血圧

安全性の評価項目：

バイタルサイン、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

12 例

設定根拠

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去に実施した試験では、AUC 及び C_{max} の被験者内変動がそれぞれ 12.18%及び 21.27%であり、この成績に基づいて薬物相互作用の影響を評価するためには、被験者数が 12 又は 10 例であれば検出可能と判断し、目標被験者数を 12 例とした。脱落した場合は補充し 10 例を確保することで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、2 回以上の治験薬投与を受け、妥当な薬力学プロファイルを示した被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、2 回以上の治験薬投与を受け、妥当な薬物動態プロファイルを有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、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（LS-mean）と、両側 90%信頼区間（CI）を探索的に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、各投与期の治験薬投与後から次の投与期の治験薬投与までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.13.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.15.2 成績

2.7.6.15.2.1 試験対象集団

2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳

13 例を 6 投与順序のいずれかに無作為に割付けし、うち 12 例（各群 2 例）に治験薬を投与した。A-C-B 群に割付けた 1 例は、同意撤回したため第 1 期のみ治験薬を投与した。A-B-C 群に割付けた 1 例は、第 2 期終了後に同意撤回し、この時点で試験を中止した。10 例が治験実施計画書に従って試験を完了した（PH-36593/List 16.2.1.2/1）。

2.7.6.15.2.1.2 解析対象集団

治験薬を投与した 12 例を SAF とし、第 1 期のみ治験薬を投与して中止した 1 例を除く 11 例を PKS 及び PDS とした。このうちの 1 例は第 2 期終了後に試験を中止したため、薬力学及び薬物動態プロファイルは最初の 2 期分のみ得られ、投与方法 C（フィネレノン＋酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液）のデータは得られなかった（PH-36593/List 16.2.3/1）。

2.7.6.15.2.1.3 人口統計学的特性

SAF の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-1 に示す。PKS の人口統計学的特性は、PH-36593/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.15-1 人口統計学的特性（SAF）

			A-B-C N=2	A-C-B N=2	B-A-C N=2	B-C-A N=2	C-A-B N=2	C-B-A N=2	Total N=12
Sex	Male	n (%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	12 (100%)
Race	White	n (%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	12 (100%)
Age (years)		Mean / SD	38.5 / 9.2	26.0 / 2.8	33.0 / 0.0	39.0 / 2.8	34.5 / 2.1	28.5 / 12.0	33.3 / 6.9
		Median	38.5	26.0	33.0	39.0	34.5	28.5	33.0
		Range	32.0 – 45.0	24.0 – 28.0	33.0 – 33.0	37.0 – 41.0	33.0 – 36.0	20.0 – 37.0	20.0 – 45.0
Weight (kg)		Mean / SD	94.5 / 0.7	82.0 / 2.8	89.5 / 2.1	64.0 / 5.7	79.0 / 11.3	83.0 / 4.2	82.0 / 10.8
		Median	94.5	82.0	89.5	64.0	79.0	83.0	85.0
		Range	94.0 – 95.0	80.0 – 84.0	88.0 – 91.0	60.0 – 68.0	71.0 – 87.0	80.0 – 86.0	60.0 – 95.0
Height (cm)		Mean / SD	181.0 / 1.4	183.0 / 9.9	182.5 /10.6	171.0 / 1.4	178.5 / 2.1	183.0 / 0.0	179.8 / 6.3
		Median	181.0	183.0	182.5	171.0	178.5	183.0	180.0
		Range	180.0 – 182.0	176.0 – 190.0	175.0 – 190.0	170.0 – 172.0	177.0 – 180.0	183.0 – 183.0	170.0 – 190.0
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	28.9 / 0.6	24.7 / 3.5	27.0 / 2.5	21.9 / 2.3	24.8 / 3.0	24.8 / 1.3	25.3 / 2.9
		Median	28.9	24.7	27.0	21.9	24.8	24.8	25.5
		Range	28.4 – 29.3	22.2 – 27.1	25.2 – 28.7	20.3 – 23.5	22.7 – 26.9	23.9 – 25.7	20.3 – 29.3

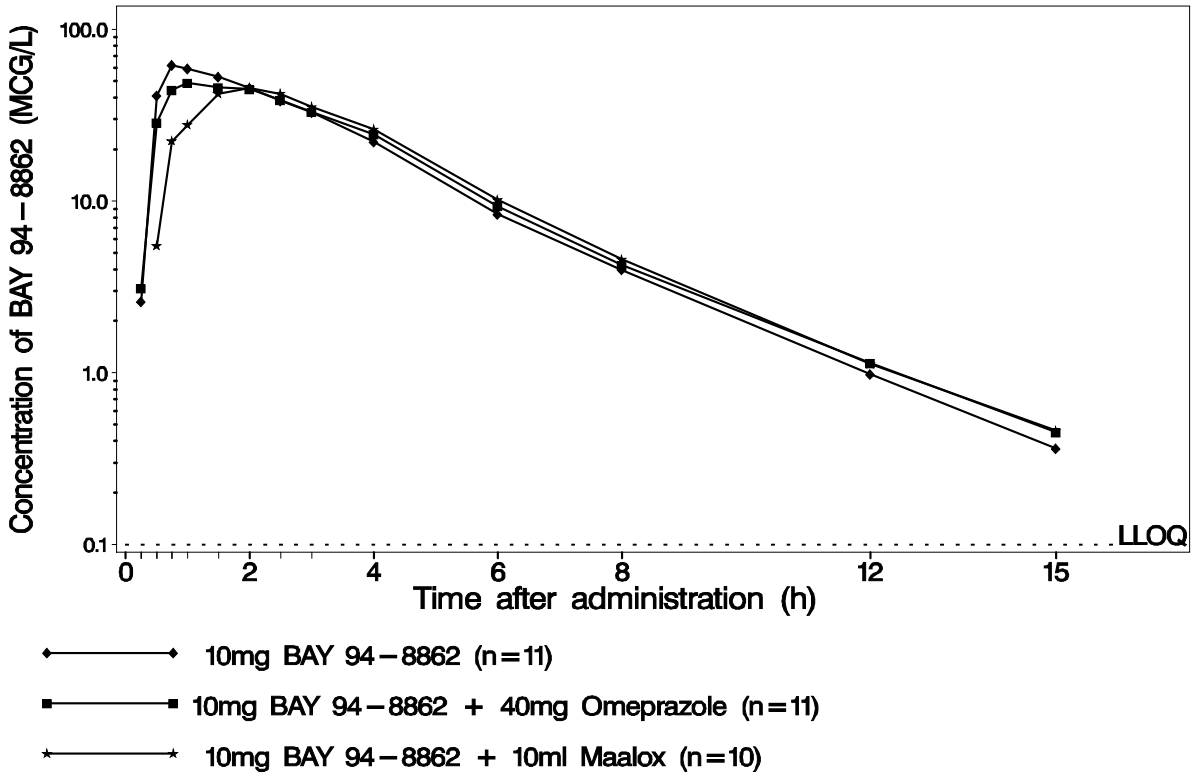
A = finerenone; B = finerenone + omeprazole; C = finerenone + aluminum oxide/magnesium hydroxide

Source: PH-36593/Table 14.1/4.2

2.7.6.15.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.15.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 錠 10mg（以下、「IR 錠 10mg」省略）1 錠単独投与時、オメプラゾール錠 20mg 2 錠（40mg）（以下、「錠 20mg 2 錠」省略）との併用投与時、又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL（以下、「10mL」省略）との併用投与時の血漿中フィネレノンの濃度推移を図 2.7.6.15-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-2 に示す。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation

Source: PH-36593/Figure 9-6

図 2.7.6.15-1 フィネレノン IR 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濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値）（PKS）

表 2.7.6.15-2 フィネレノン IR 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）

Parameter	Unit	Finerenone 10 mg IR tablet N=11	Finerenone 10 mg IR tablet ＋ omeprazole 40 mg N=11	Finerenone 10 mg IR tablet ＋ Maalox 10 mL N=10
AUC	μg·h/L	216.4/37.7 (101.8-342.0)	225.4/38.4 (129.1-397.2)	213.7/38.8 (120.3-375.9)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.754/42.5 (0.8861-3.010)	1.827/40.9 (1.124-3.178)	1.707/40.8 (1.046-3.308)
AUC/D	$h/L \cdot 10^3$	21.64/37.7 (10.18-34.20)	22.55/38.4 (12.91-39.72)	21.37/38.8 (12.03-37.59)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	215.6/37.7 (101.3-341.5)	224.5/38.4 (128.6-395.8)	212.9/38.8 (120.0-375.2)
C_{max}	μg/L	80.80/37.2 (45.84-143.8)	80.40/31.6 (42.32-129.3)	64.67/27.5 (48.27-104.0)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.6549/44.3 (0.3473-1.266)	0.6517/33.3 (0.3682-1.138)	0.5165/33.4 (0.2896-0.9149)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^3$	8.080/37.2 (4.584-14.38)	8.040/31.6 (4.232-12.93)	6.467/27.5 (4.827-10.40)
t_{max}[a]	h	0.7500 (0.2500-2.000)	0.5000 (0.5000-3.000)	1.125 (0.5000-2.500)
$t_{1/2}$	h	2.150/21.6 (1.579-2.872)	2.240/18.8 (1.856-3.168)	2.780/44.1 (1.739-6.465)
MRT	h	3.030/14.9 (2.361-3.669)	3.183/29.4 (2.078-5.378)	3.480/21.7 (2.585-4.937)
CL/f	L/h	46.21/37.7 (29.24-98.18)	44.36/38.4 (25.18-77.44)	46.79/38.8 (26.60-83.13)

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

2.7.6.15.2.2.2 統計学的評価

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）〕の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.15-3 に示す。

酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用投与はフィネレノンの AUC 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 は事前に規定した基準 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 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。C_{max} 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%に完全には含まれていなかったが、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用投与でフィネレノンの AUC に影響はなかったことから、フィネレノンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.15-3 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）〕の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Ratio	Parameter	N	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Finerenone 10 mg IR tablet + omeprazole 40 mg / Finerenone 10 mg IR tablet alone	AUC	11	104.52	[92.60 ; 117.96]
	C_{max}	11	98.81	[80.66 ; 121.04]
Finerenone 10 mg IR tablet + Maalox 10 mL / Finerenone 10 mg IR tablet alone	AUC	10	102.20	[90.11 ; 115.91]
	C_{max}	10	81.16	[65.71 ; 100.24]

Source: PH-36593/Table 14.4/4

2.7.6.15.2.3 薬力学の結果

健康被験者へのフィネレノン単独投与時、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変化はみられなかった。

2.7.6.15.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.15-4 に示す。

TEAE は、フィネレノン単独投与後で 2／12 例（17%）、フィネレノンとオメプラゾール併用投与後で 5／11 例（45%）、及びフィネレノンと酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液併用投与後で 4／10 例（40%）に認められた。投与方法あたりの被験者数が少なかったことと TEAE の特徴から、異なる投与方法間で意味のある違いは認められなかった。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-36593/Section 14.3.2）。1 例に認められた 3 件の中等度の TEAE を除いて、すべての TEAE は軽度であった（PH-36593/Table 14.3.1/3.1）。追跡不能であった 1 件の毛包炎を除いて、すべての TEAE は回復した（PH-36593/Table 14.3.1/1）。

5 例に合計 9 件のフィネレノンと関連のある TEAE が認められた。このうち 7 件は頭痛、1 件は眼の異常感、1 件は眼乾燥であった（PH-36593/Table 14.3.1/1）。

表 2.7.6.15-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Finerenone 10 mg IR tablet N=12	Finerenone 10 mg IR tablet + omeprazole 40 mg N=11	Finerenone 10 mg IR tablet + Maalox 10 mL N=10	Omeprazole 40 mg alone N=11	Total N=12
Number of subjects with any AE	2 (17%)	5 (45%)	4 (40%)	4 (36%)	9 (75%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS／血液およびリンパ系障害					
Leukocytosis／白血球増加症	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
EYE DISORDERS／眼障害					
Abnormal sensation in eye／眼の異常感	0	0	1 (10%)	0	1 (8%)
Dry eye／眼乾燥	0	0	1 (10%)	0	1 (8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	1 (9%)	0	1 (9%)	2 (17%)
Diarrhoea／下痢	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
Dyspepsia／消化不良	0	0	0	1 (9%)	1 (8%)
Faeces hard／硬便	0	0	1 (10%)	0	1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態					
Chills／悪寒	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
Fatigue／疲労	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
Malaise／倦怠感	0	0	0	1 (9%)	1 (8%)
Pyrexia／発熱	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Folliculitis／毛包炎	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
Rhinitis／鼻炎	0	0	1 (10%)	0	1 (8%)
Gastrointestinal infection／消化管感染	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
INVESTIGATIONS／臨床検査					
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
Lipase increased／リパーゼ増加	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS／代謝および栄養障害					
Decreased appetite／食欲減退	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)
Headache／頭痛	1 (8%)	3 (27%)	2 (20%)	1 (9%)	5 (42%)
Sciatica／坐骨神経痛	0	0	0	1 (9%)	1 (8%)
Tremor／振戦	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)

表 2.7.6.15-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Finerenone 10 mg IR tablet N=12	Finerenone 10 mg IR tablet + omeprazole 40 mg N=11	Finerenone 10 mg IR tablet + Maalox 10 mL N=10	Omeprazole 40 mg alone N=11	Total N=12
PSYCHIATRIC DISORDERS／精神障害					
Insomnia／不眠症	0	0	0	2 (18%)	2 (17%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough／咳嗽	0	0	1 (10%)	0	1 (8%)
Rhonchi／低音性連続性ラ音	0	0	1 (10%)	1 (9%)	1 (8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Night sweats／寝汗	0	1 (9%)	0	0	1 (8%)

Maalox: aluminum oxide/magnesium hydroxide
Source: PH-36593/Table 14.3.1/2.1 and List 16.2.7/1

臨床検査では、治験薬投与後に臨床的に意味のある異常値は認められなかった。1 例でフィネレノンとオメプラゾール併用投与後にＣ－反応性蛋白増加（32.6×ULN）が認められたが、併発した消化管感染によるものと考えられた。臨床検査値の異常高値及び低値はすべて軽度かつ一過性であり、その一部はベースライン時から認められた。薬剤誘発性の臨床検査値変化の徴候は認められなかった。

概して、バイタルサイン及び心電図パラメータに、フィネレノンの単独投与又はオメプラゾール若しくは酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液との併用投与の影響は認められなかった。

2.7.6.15.3 結論

- 健康被験者へのフィネレノン IR 錠 10mg 単独投与時、オメプラゾール錠 40mg との併用投与時、又は酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 10mL との併用投与時の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧に影響を及ぼさなかった。

- オメプラゾール錠 40mg の前投与及び同時投与は、フィネレノンの C_{max} 及び AUC 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 AUC に影響を及ぼさなかった。C_{max} にはやや低下がみられたが、臨床的には意味のない程度であった。

健康被験者へのフィネレノン IR 錠 10mg 単独投与時、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 10mL との併用投与時の安全性及び忍容性は良好であった。