

欧米人健康成人男性 12 例に本薬 100mg (カプセル剤) を 2 期クロスオーバー法にて空腹時及び高脂肪食 (約 1,000kcal、脂肪含有量 75g) 摂取直後に単回経口投与した時、本薬の C_{max} は食事により 1,630→1,330ng/mL に有意に減少し、 t_{max} は 1.29→3.75h に有意に延長した。 AUC_{0-96} は 9,200 及び 10,200ng·h/mL と同様の値を示した。SC-70303-FA の C_{max} も食事により 100→73.9ng/mL に有意に減少し、 t_{max} は 1.13→3.75h に延長した。 AUC_{0-96} は 431 及び 470ng·h/mL と同程度の値を示した。

③ 030 試験 (添付資料へ-H25)

欧米人健康成人 16 例 (男性 13 例、女性 3 例) にクロスオーバー法にて、1、5、9 及び 13 日目 (休薬期間 3 日間) に本薬 100mg を空腹時及び高脂肪食 (脂肪含量 75g 以上) 摂取後に単回経口投与した時、空腹時及び高脂肪食摂取後の本薬の C_{max} は 1,460 及び 1,550ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 8,420 及び 8,800ng·h/mL、 t_{max} は 1.9 及び 2.6h と同程度の値を示した。空腹時及び高脂肪食摂取後の SC-70303-FA 濃度の C_{max} は 64.3 及び 73.8ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 366 及び 381ng·h/mL、 t_{max} は 1.7 及び 2.7h と同程度の値を示した。

5) 特殊集団における臨床薬物動態

① 肝機能障害者における薬物動態 (012 試験、添付資料へ-H8)

欧米人健康成人 17 例 (男性 11 例、女性 6 例) 及び肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B) 18 例 (男性 12 例、女性 6 例) に本薬 400mg を 1 日目に単回経口投与、3~7 日目に 1 日 1 回反復経口投与した時、1 日目単回投与後の肝機能障害患者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ (51,400ng·h/mL) は健康成人 (31,000ng·h/mL) に比べて約 1.7 倍であり、全身クリアランス (以下、CL) /F は肝機能障害患者で 10.5L/h、健康成人で 15.2 L/h (以下同順) であり、48 時間後までの本薬の尿中排泄量 (以下、 Ae_{0-48}) は 10.3 及び 8.78mg であった。反復投与後の肝機能障害患者の AUC_{0-24} (48,800ng·h/mL) は健康成人 (33,800ng·h/mL) に比べて約 1.4 倍であり、CL/F は 8.96 及び 13.8L/h、 Ae_{0-48} は 16.9 及び 9.12mg であったが、有意差は認められなかった。単回及び反復投与時の本薬の C_{max} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は肝機能障害患者と健康成人で同様であった。SC-70303-FA について、単回投与後の肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ (5,750ng·h/mL) は健康成人 (2,470ng·h/mL) の約 2.1 倍高く、 t_{max} は 4.2 及び 2.2h、 Ae_{0-48} は 56.2 及び 23.0mg と、肝機能障害患者で高値を示した。 C_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな違いは認められなかった。また、反復投与後の肝機能障害患者の AUC_{0-24} (2,790 ng·h/mL) は健康成人 (6,120ng·h/mL) に比べて約 2.0 倍であり、 t_{max} (3.56 及び 1.82h)、 $t_{1/2}$ (7.31 及び 5.25h) 並びに Ae_{0-48} (65.4 及び 23.4mg) も肝機能障害患者で高かった。 C_{max} は 506 及び 369ng/mL であったが、有意差は認められなかった。

② 腎機能障害者における薬物動態 (034 試験、添付資料へ-H9)

欧米人腎機能障害患者 33 例 (1 群 7~9 例) 及び欧米人健康成人 31 例 (1 群 7~8 例) に本薬 100mg を空腹時単回経口投与した時、健康成人 (クレアチニンクリアランス (以下、CLcr) : >80mL/min)、軽度 (CLcr : 50~80mL/min)、中等度 (CLcr : 30~49mL/min) 及び重度の腎機能障害患者 (CLcr : <30mL/min) 並びに血液透析患者の血漿中本薬濃度は、投与 1.28~2.48 時間後に C_{max} に達し、腎機能障害患者の C_{max} は健康成人の 1.1~1.2 倍であった。重度腎機能障害患者を除く各腎機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人の 0.9~1.1 であり、重度腎機能障害患者では 1.4 倍であったが、有意差は認められなかった。 $t_{1/2}$ は重度腎機能障害患者で 6.81h、そ

の他で 3.16~4.63h であった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $Ae_{0.48}$ 比率は 0.9、0.7 及び 0.4 であり、重度腎機能障害患者における未変化体の排泄量は健康成人より有意に少なかった。

本薬 100mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（5 日目のみ空腹時投与）した時、 C_{max} は健康成人と各腎機能障害患者間で有意差は認められず、 AUC_{0-24} は重度腎機能障害患者で健康成人の 1.3 倍であったが、有意差は認められず、その他で 0.8~1.1 倍であった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $Ae_{0.24}$ 比率は、0.591、0.561 及び 0.526 であり、腎機能障害により本薬の排泄量は減少し、中等度及び重度腎機能障害患者では有意差が認められた。しかしながら、本薬の主な消失経路が腎排泄ではないため、腎機能障害による AUC の有意な上昇が認められなかったと考えられた。

一方、SC-70303-FA について、1 日 1 回 5 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、重度腎機能障害患者で健康成人に対し 2.0 及び 2.7 倍、血液透析患者で 2.1 及び 1.9 倍と有意に高かった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における $Ae_{0.24}$ 比率は、0.8、0.8 及び 0.3 であり、重度腎機能障害患者で有意に減少した。また、SC-71597 については、1 日 1 回 5 日間反復投与後の C_{max} は血液透析患者で健康成人に対し有意に高く、 AUC_{0-24} は中等度及び重度腎機能障害患者で有意に高かった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における $Ae_{0.48}$ 比率は、0.7、0.5 及び 0.4 であり、中等度及び重度腎機能障害患者において SC-71597 の尿中排泄量は有意に減少した。

6) 年齢、性別及び人種の影響 (028 試験、添付資料へ-H10)

欧米人非高齢健康男性（平均年齢 33.8 歳、25~45 歳、以下同様）、非高齢健康女性（37.2 歳、25~45 歳）、高齢健康男性 12 例（71.8 歳、68~75 歳）及び高齢健康女性（67.3 歳、65~76 歳）各 12 例に本薬 100mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した時、高齢者及び非高齢者における本薬の C_{max} （2,220 及び 1,860ng/mL、1.2 倍）、 AUC_{0-24} （16,900 及び 11,900ng·h/mL、1.5 倍）及び CL/F（6.60 及び 9.63L/h、0.7 倍）に高齢者と非高齢者間で有意差が認められたが、 t_{max} （2.06 及び 1.96h）及び $Ae_{0.24}$ （1,860 及び 1,690 μ g）には有意差が認められなかった。また、SC-70303-FA の C_{max} （115 及び 90.5ng/mL、1.3 倍）及び AUC_{0-24} （807 及び 498ng·h/mL、1.7 倍）に有意差が認められたが、 t_{max} （2.04 及び 1.69h）及び $Ae_{0.24}$ （6,240 及び 6,160 μ g）には有意差が認められなかった。本薬単回及び 5 日間反復投与後の薬物動態パラメータも同様の傾向を示した。なお、本薬及び SC-70303-FA の薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

② 白人及び黒人における薬物動態 (046 試験、添付資料へ-H11)

55 歳以上の黒人健康成人 20 例（男性 10 例、女性 10 例）及び白人健康成人 21 例（男性 12 例、女性 9 例）に本薬 100mg を空腹時単回経口投与した時、黒人及び白人の血漿中本薬濃度は投与 1.8 及び 1.62 時間後に C_{max} に達した。黒人及び白人の間で C_{max} （1,740 及び 1,970ng/mL）、 AUC_{0-24} （11,700 及び 13,400ng·h/mL）、CL/F（10.1 及び 8.77L/h）及び $t_{1/2}$ （4.3 及び 4.1h）に有意差は認められなかったが、 $Ae_{0.48}$ は 1,130 及び 1,680 μ g であり、有意差が認められた。1 日 1 回 7 日間反復投与後は、すべてのパラメータにおいて黒人と白人の間に有意差は認められなかった。SC-70303-FA について、本薬反復投与時の $t_{1/2}$ を除くすべての薬物動態パラメータにおいて黒人と白人の間に有意差は認められなかった。SC-71597 について、本薬単回投与後の t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は黒人と白人の間に有意差は認められなかったが、 $Ae_{0.48}$ は 17,900 及び

24,900 μ gであり、有意差が認められた。反復投与時の SC-71597 の薬物動態パラメータは黒人と白人の間に有意差は認められなかった。

7) 薬物相互作用

① ケトコナゾール及びフルコナゾール (027 試験、添付資料へ-H12)

欧米人健康成人男性 18 例に、2 期クロスオーバー法にて、ケトコナゾール 200mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与し、投与 7 日目に本薬を併用単回投与した時、ケトコナゾール併用投与により本薬の $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の約 5.4 倍、 C_{max} は約 1.7 倍、 Ae_{0-72} は約 4.2 倍となった。CL/F は 10.8→1.95L/h に減少し、 t_{max} は 1.72→2.53h、 $t_{1/2}$ は 3.63→9.21h に延長した。SC-70303-FA について、ケトコナゾール併用投与により $AUC_{0-\infty}$ は約 5.0 倍、 C_{max} は約 1.5 倍、 Ae_{0-72} は約 3.5 倍となった。 t_{max} は 1.59→2.03h、 $t_{1/2}$ は 3.32→11.6h に延長した。

一方、欧米人健康成人 17 例 (男性 14 例、女性 3 例) にフルコナゾール 200mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、投与 7 日目に本薬を併用単回投与した時、フルコナゾール併用投与により本薬の $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の約 2.2 倍、 C_{max} は約 1.4 倍、 Ae_{0-72} は約 2.6 倍となった。CL/F は 11.0→4.85L/h に減少し、 $t_{1/2}$ は 3.47→5.99h に延長し、 t_{max} は変化しなかった。SC-70303-FA については、フルコナゾール併用投与により $AUC_{0-\infty}$ は約 2.3 倍、 C_{max} は約 1.5 倍、 Ae は 2.1 倍にそれぞれ有意に増加した。 t_{max} は 1.41→1.53h に、 $t_{1/2}$ は 3.76→5.76h に延長した。

② エリスロマイシン及びクラリスロマイシン (042、A6141086 試験、添付資料へ-H13 及びへ-H27)

欧米人健康成人 24 例 (男性 18 例、女性 6 例) に、3 期クロスオーバー法にて、エリスロマイシン 500mg 単独 1 日 2 回、本薬 100mg 単独 1 日 1 回及びそれらの併用 7 日間反復経口投与した時、エリスロマイシン併用により本薬の AUC_{0-24} は本薬単独投与時の約 2.9 倍、 C_{max} は約 1.6 倍、 Ae_{0-24} は約 3.3 倍となった。 $t_{1/2}$ は 4.4→6.63h に延長し、CL/F は 13.0→4.35L/h に減少した。 t_{max} は単独及び併用投与後で同様であった。SC-70303-FA について、エリスロマイシン併用投与により AUC_{0-24} は約 4.1 倍、 C_{max} は約 2 倍、 Ae_{0-24} は約 3.5 倍となった。 $t_{1/2}$ は 3.25→7.17h に延長し、 t_{max} は同様の値を示した。SC-71597 について、エリスロマイシン併用投与により AUC_{0-24} 及び t_{max} は同様の値を示したが、 C_{max} は 0.63 倍に減少した。 $t_{1/2}$ は 5.02→8.68h に延長した。

一方、欧米人健康成人 12 例 (男性 9 例、女性 3 例) に本薬 100mg を単回経口投与後、4～12 日目にクラリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回反復経口投与し、10 日目に本薬 100mg を併用単回投与した時、クラリスロマイシン併用により本薬の $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の約 3.3 倍、 C_{max} は約 1.3 倍に増加し、 $t_{1/2}$ は 3.54→9.85h に延長した。 t_{max} は同様の値を示した。

③ 経口避妊薬 (044 試験、添付資料へ-H19)

妊娠していない非喫煙欧米人女性 24 例に、経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニルエストラジオール) を 28 日間単独投与した後 (第 1 期)、本薬 100mg と経口避妊薬を 1 日 1 回 11 日間併用経口反復投与した (第 2 期) 時、経口避妊薬単独及び本薬との併用投与後のエチニルエストラジオールの t_{max} 、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び CL/F は同様であった。ノルエチステロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} は本薬併用投与により約 1.2 倍と有意な上昇を示し、CL/F は 7.49→6.48L/h に減少した。

併用投与 (第 2 期) 11 日目と欧米人健康成人に本薬 100mg を単独で 1 日 1 回反復投与した

時 (004 試験) の本薬及び SC-70303-FA の C_{max} 並びに AUC_{0-24} は同様の値を示し、本薬及び SC-70303-FA の薬物動態は経口避妊薬の反復投与により影響を受けないことが示唆された。

④ 塩酸ベラパミル (031 試験、添付資料〜H20)

欧米健康人 24 例 (男性 15 例、女性 9 例) に、3 期クロスオーバー法にて、本薬 100mg 錠、塩酸ベラパミル 240mg 及びそれらの併用を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、塩酸ベラパミルの併用により本薬及び SC-70303-FA の AUC_{0-24} は約 2.0~2.1 倍、 C_{max} は約 1.4 倍、 Ae_{0-24} は約 1.8~2.0 倍になり、 $t_{1/2}$ は 4.5→7.48 及び 3.50→6.69h に延長した。また、本薬の CL/F は 9.14→4.55L/h に減少した。SC-71597 について、 AUC_{0-24} (1.1 倍) 及び C_{max} (0.9 倍) に統計学的に有意な変化がみられた。CYP3A4 阻害薬である塩酸ベラパミル併用にて本薬の代謝が阻害されたものと考えられた。

本薬との反復併用投与による R-及び S-ベラパミル並びにその代謝物 R-及び S-ノルベラパミルの薬物動態パラメータへの影響を検討した結果、R-及び S-ベラパミル並びに R-及び S-ノルベラパミルの C_{max} は塩酸ベラパミル単独投与時のそれぞれ 0.802~0.857 倍と有意に減少した。 AUC_{0-24} は併用によりいずれも減少を示したが有意差は認められなかった。

⑤ ジゴキシシン (007 試験、添付資料〜H21)

欧米健康人 24 例 (男性 12 例、女性 12 例) に、3 期クロスオーバー法にて、本薬 100mg、ジゴキシシン 200 μ g 及びそれらを併用して 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時、併用投与後の本薬及び SC-70303-FA の薬物動態パラメータは、本薬単独投与と同様の値を示したが、SC-70303-FA の C_{max} のみジゴキシシンの併用投与により約 20% 程度増加した。

⑥ シンバスタチン (036 試験、添付資料〜H22)

欧米健康成人 18 例 (男性 16 例、女性 2 例) に、3 期クロスオーバー法にて、本薬 100mg、シンバスタチン 40mg 及びそれらを併用して 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、併用投与後の本薬の薬物動態パラメータは、本薬単独投与と同様の値を示した。SC-70303-FA について、シンバスタチン併用投与により AUC_{0-24} は約 1.1 倍増加し、有意差が認められたが、 C_{max} 、 Ae_{0-48} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同様の値を示した。一方、併用投与後のシンバスタチンの AUC_{0-24} 、CL/F、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はシンバスタチンの単独投与と同様の値を示したが、 C_{max} は約 32% 減少した。

⑦ サキナビル (040 試験、添付資料〜H24)

欧米健康成人 24 例 (男性 12 例、女性 12 例) に 3 期クロスオーバー法にて、本薬 100mg を 1 日 1 回及びサキナビル 1,200mg を単独で 1 日 3 回、又はサキナビル 1,200mg を 1 日 3 回反復投与 (各処置期間最終日は 1 日 1 回投与) 時に朝投与の本薬 100mg と併用して 6 日間経口投与した時、サキナビルとの併用により、本薬の AUC_{0-24} は約 2.1 倍、 C_{max} は約 1.4 倍に増加し、 $t_{1/2}$ は 4.87→6.45h に延長した。また、 t_{max} は 2.6→3.09h に延長し、CL/F は 6.55→3.10L/h に減少した。SC-70303-FA について、 AUC_{0-24} は約 2.6 倍、 C_{max} は約 1.8 倍に増加し、 $t_{1/2}$ は 4.1→5.44h に延長したが、 t_{max} は同様の値を示した。サキナビルについて、本薬併用により AUC_{0-8} は 4,720→3,500ng \cdot h/mL に減少したが、有意差は認められず、 C_{max} は 30% 程度減少した。 $t_{1/2}$ は 9.01→9.77h に延長し、 t_{max} はサキナビル単独投与及び本薬併用投与後 2.33 及び 1.96h と大きな変化は示さなかった。CL/F は 475 及び 583L/h であった。

⑧ ミダゾラム、ワーファリン、シクロスポリン (037、032 及び 039 試験、添付資料〜H15、〜H16 及び〜H18)

ミダゾラム、ワーファリン及びシクロスポリンの薬物動態は、本薬の併用投与による影響を

受けず、また、本薬及び SC-70303-FA の薬物動態も、シクロスポリンの単回併用投与による影響を受けないことが示唆された。

⑨ セントジョンズワート (060 試験、添付資料へ-H14)

欧米健康人 18 例 (男性 11 例、女性 7 例) に本薬 100mg を単回経口投与し、試験 3~16 日目はセントジョンズワート 300mg 錠を 1 日 3 回反復経口投与、試験 17 日目の朝にセントジョンズワート及び本薬 100mg を併用経口投与した時、セントジョンズワート併用により、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は本薬単独時に比べ約 31%、 C_{max} は約 19%、 Ae_{0-48} は約 47%減少した。また、 $t_{1/2}$ は 3.3→2.33h に短縮し、 CL/F は 13.1→19.3L/h に増加したが、 t_{max} は同様の値を示した。SC-70303-FA について、 $AUC_{0-\infty}$ は約 15%、 C_{max} は約 21%、 Ae_{0-48} は約 57%減少した。 $t_{1/2}$ 及び t_{max} は同様の値を示した。SC-71597 について、 $AUC_{0-\infty}$ は約 15%、 Ae_{0-48} は約 46%減少したが、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び t_{max} は同様の値を示した。

⑩ 制酸剤及びグレープフルーツジュース (以下、GFJ) の影響 (030 試験、添付資料へ-H25)

欧米健康成人 16 例 (男性 13 例、女性 3 例) に 4 期クロスオーバー法にて、1、5、9 及び 13 日目 (休薬期間 3 日間) に本薬 100mg をそれぞれ空腹時、高脂肪食 (脂肪含量 7.5mg 以上) 摂取後、制酸剤併用及び GFJ 250mL と同時に単回経口投与した時、本薬の $AUC_{0-\infty}$ (空腹時に対する比) は、制酸剤併用群で約 0.95 倍、GFJ 併用群で 1.2 倍 (以下同様)、 C_{max} は 1.1 及び 1.3 倍であり、GFJ 併用群で有意な増加が認められた。SC-70303-FA の $AUC_{0-\infty}$ は約 0.9 及び 1.1 倍、 C_{max} は約 1.3 及び 1.4 倍であった。

8) 生物学的同等性 (海外 029 試験、添付資料へ-H26)

欧米健康成人 36 例 (男性 26 例、女性 10 例) に 6 期クロスオーバー法にて、本薬 25、50 及び 100mg カプセル剤又は錠剤を単回経口投与し、各処置間の休薬期間を 3 日間とした。25、50 及び 100mg 投与時、本薬の $AUC_{0-\infty}$ の錠剤/カプセル比は 0.984 (90%信頼区間: 0.907~1.067、以下同様)、0.998 (0.967~1.029) 及び 0.941 (0.918~0.964)、 C_{max} は 1.062 (0.923~1.222)、1.004 (0.964~1.045) 及び 1.002 (0.964~1.041) であり、本薬 25、50 及び 100mg の両製剤は生物学的に同等であると判断された。

9) 高血圧患者を対象とした試験

① 白人及び黒人の高血圧患者における薬物動態 (020 試験、添付資料ト-7 及び参考資料へ-H2)

黒人及び白人の高血圧患者に本薬 50 及び 100mg 1 日 1 回投与した時の血漿中濃度データを使用し、ポピュレーションファーマコキネティクス (以下、PPK) モデルを構築した。血液採取は投与 0 日目の投与約 1 時間後並びに第 1 及び 5 週目の種々の時間に 1 時間間隔で 2 回行い、120 例 511 サンプルのうち、濃度の欠損、不正確な投与及び吸収開始までの時間 (以下、ラグタイム) の異常な遅延等によるデータを削除した 114 例 376 サンプルについて血漿中濃度データを解析した。解析対象患者の年齢は 52.4 ± 10.6 歳 (平均 \pm 標準偏差、以下同様)、体重は 89 ± 16 kg、 CL_{cr} は 125.2 ± 40.7 L/h、AST は 20.9 ± 6.0 unit/L、ALT は 21.4 ± 11.6 unit/L であった。以上の背景因子に加え、性別 (男性 44 例、女性 70 例)、人種 (黒人 69 例、白人 45 例)、糖尿病の有無 (有 4 例、無 110 例) エストロジェン療法の有無 (有 15 例、無 99 例)、甲状腺療法の有無 (有 3 例、無 111 例)、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬併用の有無 (有 2 例、無 112 例)、プロトンポンプ阻害薬併用の有無 (有 2 例、無 112 例) を共変量として本薬の CL/F に及ぼす影響を検討し

た。

経口投与後の本薬の薬物動態は1次吸収過程を伴う1コンパートメントモデルに従うとし、NONMEMソフトウェアを用いた非線形混合効果モデルを用いて解析を行った。個体間変動及び個体内残差変動は対数正規分布に従うと仮定した。収束を容易にするために、CL/Fとみかけの分布容積(V/F)の個体間変動は完全に相関すると仮定した条件付き基本モデルを構築し、吸収に関するパラメータ(ラグタイム tlag 及び吸収速度定数 ka)の変量効果は求めなかった。解析結果より、どの共変量も本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。体重が中央値より重い患者と軽い患者を区別した血漿中本薬濃度プロットは均等にばらつき、体重の差によるプロットの偏りは認められなかった。最終モデルにより、CL/Fは7.33L/hと推定され、028試験(高齢者と非高齢者の薬物動態の比較)において報告された高齢者の値(7.36L/h)と同様であった。V/Fは53.2Lと推定された。CL/F及びV/Fの個体間変動係数(以下、CV)は21.7及び32.1%と推定され、個体内CVは57.3%と算出された。高血圧患者の血漿中濃度及びPPK解析に基づく推定値は健康成人の結果(001、004及び005試験)から得られた推定血漿中濃度推移よりも高値を示したが、これは、PPK解析に用いた患者データの年齢が52.4±10.6歳と健康人(年齢範囲19~42歳)より高齢であったためと考えられた。

② 腎機能障害を伴う高血圧患者の薬物動態 (034試験、添付資料〜H9、参考資料〜H1)

腎機能障害は本薬の定常状態時の曝露量に有意な影響を及ぼさなかった(へ項2.(1)「③腎機能障害の影響」参照)ことから、034試験で薬物動態の評価を行った腎機能障害患者を、高血圧の腎機能障害患者(血圧145/95mmHgを超える16名)及び正常血圧の腎機能障害患者(血圧145/95mmHg以下の14名)に再分類し、血圧が本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

本薬100mgを正常血圧及び高血圧の腎機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与2.1及び1.8時間後にC_{max}に達し、t_{1/2}は4.5及び5.5hであった。高血圧の腎機能障害患者における定常状態の本薬のC_{max}は、正常血圧の腎機能障害患者と比較して32%高値を示し有意差が認められた(p<0.05、分散分析)。CL/Fは28%低値を示し、AUC₀₋₂₄は39%高値を示したが、有意差は認められなかった。正常血圧及び高血圧の腎機能障害患者における平均SBP(投与前値)とCL/F(反復投与5日目)の間には、有意な相関は認められなかった。SC-70303-FAは、高血圧の腎機能障害患者の場合は正常血圧の腎機能障害患者に対して、C_{max}で30%、AUC₀₋₂₄で32%高値を示したが、有意差は認められず、t_{max}及びt_{1/2}はほぼ同様であった。SC-71597は、高血圧の場合、C_{max}は18%、AUC₀₋₂₄は23%高値を示したが、有意差は認められなかった。また、t_{max}及びt_{1/2}は同様な値を示した。

以上の結果から、正常血圧の腎機能障害患者と高血圧の腎機能障害患者の曝露量に臨床問題となる差は認められなかった。

2. 機構における審査の概略

(1) 用法・用量について

機構は、申請用法を1日1回投与としたことに関し、本薬の薬物動態と薬力学の関係を説明した上で、その妥当性について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のヒト鉍質コルチコイド受容体に対するIC₅₀値は約0.3~0.5µmol/Lであり、蛋白結合率を約60%とすると、血漿中本薬濃度300~500ng/mLに相当すると

推測される。053 試験における 1 日 1 回 100mg 投与時の血漿中濃度推移は、投与 1~9 時間後に 500ng/mL より高値を示した。010 及び 049 試験における 1 日 1 回 100mg 投与時の DBP 及び SBP のベースラインからの減少は 24 時間以上継続し、血漿中本薬濃度と有効性の間に直接的な相関は認められず、血漿中本薬濃度の半減期と薬力学的半減期はみかけ上、一致しなかった。一方、細胞可溶性画分に局在するミネラルコルチコイド受容体とアルドステロンが結合したホルモン-受容体の複合体は、核内へ移行し、DNA と結合して遺伝子の転写を活性化し、蛋白合成が開始される。アルドステロンの生理学的な効果は他のステロイドホルモンと同様に、効果を現すまでにタイムラグがあり、血漿中からアルドステロンが消失した後、時間を経ても、アルドステロンの生理学的効果は持続する。本薬のアルドステロンに対する阻害効果も本薬が血漿中から消失した後も持続し、本薬の生体中での曝露時間に一致しないと考えられる。以上より、1 日 1 回 50~200mg 投与にて 24 時間持続する降圧効果が確認されていることから、推奨する用法（1 日 1 回）の設定は適切であると考える。

機構は、1 日 1 回投与において本薬の有効性は示されていると判断し、以上の回答を了承するが、1 日 1 回投与の妥当性については専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい（ト項 2. (3) 「3 1 日 1 回投与について」参照）。

機構は、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度）及び薬物相互作用の検討でみられた AUC の上昇の程度と有効性及び安全性の成績から、本薬の用法・用量等に反映すべきと判断した曝露量の変動はなかったのかと尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

① 年齢の影響

028 試験にて、本薬 1 日 1 回 12 日間投与後の C_{max} 及び AUC の平均値は、高齢者において非高齢者と比較して 22 及び 45% 上昇した。一方、本薬臨床試験に参加した総被験者のうち 1,123 名（23%）が 65 歳以上、212 名（4%）が 75 歳以上であった。非高齢者と高齢者間に安全性及び有効性において全体的な相違はみられなかったことから、薬物動態学的な差異は臨床的に重要でないと考えられる。したがって、高齢者に対し推奨開始用量を調整する必要はないと判断した。

② 中等度肝機能障害の影響

012 試験にて、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）に本薬 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後の C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較して平均値で 3.6 及び 42% 上昇した。本薬 400mg 反復経口投与後においても、血漿中 K 濃度が 5.5mmol/L に上昇した中等度肝機能障害患者はみられず、肝機能障害は高 K 血症の要因とならないことが示された。さらに中度肝機能障害患者と健康成人間の薬物動態の差異は、非高齢者と高齢者間の差異と類似していた。したがって、軽度~中等度肝障害患者に対する推奨開始用量の調整は必要ないと判断した。

③ 腎機能障害の影響

034 試験にて、本薬 100mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後の腎機能障害者の本薬の C_{max} 及び AUC は、健康成人（ $CL_{cr} > 80\text{mL/min}$ ）と比較すると、軽度腎機能障害患者（ $CL_{cr} = 50 \sim 80\text{mL/min}$ ）で 12 及び 3% 減少し、中等度腎機能障害患者（ $CL_{cr} = 30 \sim 49\text{mL/min}$ ）で 2 及び 6% 増加し、重度腎機能障害患者（ $CL_{cr} < 30\text{mL/min}$ ）で 24 及び 38% 増加し、末期腎機能障害（血液透析患者）で 3 及び 26% 減少し、薬物動態学的観点からは、腎機能障害の程度に関係なく用量調整の必要はないことが示唆された。しかし、長期臨床試験において、 $CL_{cr} > 100\text{mL/min}$ の患者の 2.6%、 $CL_{cr} = 70 \sim 100\text{mL/min}$ の患者の 5.6%、 $CL_{cr} \leq 70\text{mL/min}$ の患者の 10.4% において、5.5mEq/L 以上の

血清 K 値の上昇がみられ、腎機能低下に伴い高 K 血症の発現率の上昇が示された。したがって、安全性の面から、CLCr<50mL/min の患者に本薬の投与は推奨できず、CLCr≥50mL/min の患者については、開始用量の調整は必要ないと判断された（ト項 2. (4) 「2) 腎障害について」参照）。

④ 薬物相互作用

主に CYP3A4 によって代謝される本薬は、CYP3A4 により代謝される薬剤を含め他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないが、CYP3A4 阻害剤により本薬の血漿中濃度は上昇した。CYP3A を強力に阻害するケトコナゾール併用により本薬の C_{max} 及び AUC の平均値は 1.7 及び 5.4 倍に増加し、AUC 増加は開始用量を調整しても正常化できなかったことから、ケトコナゾールと同程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール等）は併用投与すべきではないと判断され、禁忌とされた。一方、エリスロマイシン、フルコナゾール、サキナビル及びペラパミル等の CYP3A4 阻害作用がより弱い薬剤の併用では、本薬の C_{max} は 1.4~1.6 倍、AUC は 2.0~2.9 倍に上昇したが、本薬の開始用量を 50mg から 25mg へ減量することにより、血漿中濃度を効果的に正常化できると考え、これらの CYP3A4 阻害剤を併用する患者においては本薬開始用量を 1 日 25mg にすることが推奨される。

機構は、臨床試験における高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び薬物相互作用を有する薬剤との併用症例は限られており、安全性に関する情報を市販後に収集すべきと考える。また、CLCr<50mL/min の患者への投与は禁忌とすることから、腎機能障害患者において認められた曝露量の増加（034 試験）に起因して临床上大きな問題となる可能性は低いと判断するが、腎機能低下を伴う高血圧患者に対する注意喚起について、また、CYP3A 阻害剤の併用時に本薬開始用量を 25mg に減量することの妥当性についても専門協議における議論も踏まえ、更に検討したい。

(2) 日本人と欧米人の薬物動態比較

申請者は、欧米人を対象として実施された 001、004、005、030、031、042 及び 046 試験と日本人を対象として実施された 3 試験（400、401 及び 053 試験）の結果を比較し、以下のように考察した。日本人と欧米人の薬物動態を比較したところ、本薬の AUC は、日本人と欧米人で特に 100mg 反復投与後において良く一致した。単回投与後及び定常状態時の薬物動態パラメータに大きな違いは認められず、AUC 及び C_{max} は、両人種共に投与量が 200mg まではほぼ用量に比例して増加し、投与量が 300mg を超える付近から用量から予想される値よりも低値を示した。なお、臨床推奨用量（50~100mg）は薬物動態が線形を示す用量範囲内であった。尿中代謝物において、SC-70303-FA 及び SC-71597 の投与量に対する割合は日本人と欧米人において類似し、血漿中におけるこれらの代謝物の濃度も日本人と欧米人にて類似した。以上より、日本人及び欧米人における薬物動態に差はないものと考えられた。

機構は、健康成人における臨床推奨用量における薬物動態は国内外で類似していると判断する。なお、日本人の対象疾患患者における薬物動態は検討されていないが、020 試験における黒人及び白人の高血圧症患者（平均年齢 52.4 歳）の本薬の CL/F 及び C_{max} は、028 試験の高齢者（平均年齢：男性 71.8 歳、女性 67.3 歳）と同程度であることから、高血圧症患者と健康高齢者間で本薬の薬物動態はほぼ同様であると考えられ、また、仮に若干相違が認められたとしても、血漿中本薬濃度と薬理作用の間に直接的な相関は認められなかったことを踏まえると、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は少ないと考えられる。

(3) 食事の影響について

機構は、食事の影響試験において、食後投与時の C_{max} 及び AUC が空腹時投与に比較して、日本人ではわずかに高く、欧米人では同様か又はわずかに低く、また、 t_{max} が延長することについて考察を求めた。

申請者は、各試験の被験者個々の空腹時及び食後投与時の C_{max} 、AUC 及び t_{max} について、以下のように回答した。400 試験（日本人）では全 6 例において食事摂取後に C_{max} の有意な増加が認められたが、 C_{max} の増加は最大 25.3%、平均 16.0%であった。005 試験（欧米人）では、 C_{max} の増加は認められず、030 試験（欧米人）では 8/16 例にて平均 7.0%増加した。食事摂取による AUC の増加は 400 試験 5/6 例、005 試験 8/12 例、030 試験 10/16 例に認められ、それぞれ平均 24.0、10.8 及び 5.8%増加した。 t_{max} については、400 試験にて 50%で延長が見られたが、005 試験にて全被験者（12 例）、030 試験にて 10/16 例で延長が見られ、各被験者の食後と空腹時の差の平均値はそれぞれ 0.833、2.46 及び 0.644h であった。以上の結果より、食事の影響が日本人と欧米人において異なると判断し難く、人種差よりも個体差が大きいと考えられた。

機構は、国内 400 試験と、海外 005 及び 030 試験では食事内容も異なることから、カプセル剤を使用した 400 試験と 005 試験の違いは食事内容の違いの影響も否定できないと考える。しかし、錠剤を使用した 030 試験では日本人と同様の変化であったこと並びに日本人及び欧米人を対象とした 3 試験における被験者個々の薬物動態パラメータの変化も確認し、人種差に一定の傾向は認められないと判断した。

(4) 反復経口投与試験（053 試験）について

機構は、健康成人と軽度高血圧患者を混在させて薬物動態を検討することの妥当性について、053 試験において対象とされた軽度高血圧患者の背景及び薬物動態を健康成人と比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。053 試験では登録基準を $SBP \leq 165\text{mmHg}$ かつ $DBP \leq 95\text{mmHg}$ とし、健康成人と未治療軽症高血圧症患者を対象とした。12 例中未治療軽症高血圧症患者は 3 例、健康成人は 9 例であり、年齢、身長及び体重は、健康成人において未治療軽症高血圧患者と比較して若干低い傾向がみられたが、いずれにも大きな差はなかった。投与 1 日目及び 7 日目における薬物動態パラメータの平均値を比較したところ、未治療軽症高血圧症患者での AUC は、健康成人と比較してやや高い傾向を示し、その傾向は特に投与 1 日目において顕著であった。また、CL/F の平均値は、未治療軽症高血圧症患者で健康成人よりも低値を示す傾向が認められたが、大きな差は認められなかった。投与 1 日目における未治療軽症高血圧症患者 3 例中 2 例の血漿中本薬濃度推移は、健康成人よりもやや高い傾向を示したが、健康成人の濃度推移の範囲を大きく超えるものではなく、定常状態である投与 7 日目では、未治療軽症高血圧症患者の濃度推移はいずれも健康成人の推移の範囲内であった。以上より、健康成人と未治療軽症高血圧症患者を混在した被験者を対象に、本薬の薬物動態を検討することは問題ないとする。

機構は、本試験の症例数は少なく、健康成人と軽度高血圧患者を混在させて薬物動態を検討する妥当性が十分示せているとは言い難いとするが、単回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータの差異について患者背景による違いは示唆されなかったことから、回答を了承した。

(5) 高血圧患者における薬物動態

機構は、028 試験において、健康高齢者の C_{max} 及び AUC が健康非高齢者に比べ高値を示したことも踏まえて、PPK 解析で年齢の影響が認められなかった理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。020 試験の PPK 解析に用いた被験者の年齢の平均値は 52.4 歳であり、028 試験の非高齢者（男性：33.8±6.7 歳、女性：37.2±5.5 歳）よりも高齢な傾向があった。020 試験の PPK 解析に用いた被験者のうち、45 歳以下、46～64 歳及び 65 歳以上の被験者は、全体の 29.8%、57.9%及び 12.3%であり、46 歳以上は全被験者の約 70%、39 歳以下の被験者は全体の 10%以下であった。この PPK 解析の結果から求めた CL/F の母集団平均値は 7.33L/h と推定され、028 試験の高齢者 CL/F と同様な値 (7.36L/h) を示した。以上より、028 試験において、加齢による本薬の CL/F の低下が示唆されているのに対し、020 試験の PPK 解析において年齢が本薬の薬物動態に及ぼす有意な共変量にならなかった理由は、020 試験の被験者全体に占める高齢者の割合が高く、年齢の分布が偏っていたことによる可能性が考えられる。

機構は、020 試験の PPK 解析では、CL/F と V/F の個体間変動は完全に相関すると仮定したことの妥当性を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。予備検討では CL/F と V/F の個体間（時期間）変動を独立したパラメータとし、CL/F 及び V/F の分散成分間の相関を示す $\rho(\text{CL/F-V/F})$ を推定したところ 1.00 と算出されたものの正常に収束しなかった。それに対し、基本モデルでは $\rho(\text{CL/F-V/F})$ を推定せず 1 としたところ正常に収束した。これは、CL 及び V をそれぞれ見かけのクリアランス (CL/F) 及び見かけの分布容積 (V/F) として推定していることによる可能性がある。CL 及び V 個体間変動が非常に小さい場合は、F の個体間変動のみを推定することになるため、CL/F と V/F は相関する可能性が考えられる。また、020 試験における採血時点を投与第 1 及び 5 週目の種々の時間にそれぞれ約 1 時間間隔で 2 回ずつと計画したため、解析対象データには、CL/F 又は V/F のどちらか一方のみを決定する情報しかなく、モデルに適合するための情報が不足していたことが考えられる。なお、 $\rho(\text{CL/F-V/F})$ を 1 としたことにより共変量を見落とした可能性は低いと考えられ、仮に時間によって変動しない共変量で見落としたものがあってもその影響は小さいと考える。

機構は、020 試験における採血時点の限界から、CL/F と V/F の個体間変動は完全に相関すると仮定したことはやむを得ないと考え、また、020 試験の PPK 解析において年齢の影響が認められなかった理由も理解でき、以上の回答を了承した。

(6) メラニン親和性について

機構は、有色ラットの白色皮膚と有色皮膚における消失半減期が異なっており、本薬由来物質とメラニンの結合性が示されたことから、本薬のメラニン親和性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットにおける本薬の組織分布試験結果では、投与後 8 時間までの有色及び白色皮膚における放射能は各時点でほぼ同値であり、血漿中の放射能の推移と同様であったが、投与後 24 時間以降の血漿中及び白色皮膚の放射能はいずれも検出限界未満であった。有色皮膚では、検出限界付近ではあるものの、投与後 24 時間の時点で 3 例中 2 例、48 時間の時点では 3 例中 1 例が検出限界以上の値を示していたことから、有色皮膚中の消失半減期は白色皮膚と比べて長く、メラニンとの親和性を否定できないと判断した。しかし、有色皮膚における消失半減期は 16.1 時間であり、投与後 96 時間で放射能は検出限界以下となったことから、メラニンとの結合は不可逆的でないと考えた。さらに、メラニン含有組織である水晶体以外

の眼組織中の放射能はいずれの時点においても血漿中放射能よりも低値であり、24 時間以降は検出限界値未満になっていたことから眼への組織移行性は低く、本薬又は本薬由来物質のメラニン親和性は比較的低いものと考えられる。なお、これまでに実施された本薬の毒性試験及び臨床試験において、メラニン親和性に起因すると考えられる毒性所見及び有害事象は報告されていない。機構は、以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

1. 提出された資料の概略

第 I 相試験 26 試験（うち日本人対象：3 試験）、用量反応試験 3 試験（同：1 試験）、比較試験 5 試験、他の降圧薬との併用試験 3 試験、合併症を伴う高血圧症患者の試験 2 試験、長期試験 2 試験（同：1 試験）、原発性アルドステロン症の試験 1 試験の成績が評価資料として提出された。また、承認申請後に 4 試験（参考資料 3 試験を含む）の成績が追加提出された。以下に主要な試験成績の概略を記す。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験（添付資料へ-H1、400 試験、19■■年■■月）

日本人健康成人男性 40 例（各群 8 例：本薬 6 例、プラセボ 2 例）を対象に、本薬 50、100、200、400 及び 600mg 空腹時単回経口投与（100mg 群は 2 群に分け、クロスオーバーで食事の影響を検討）時の安全性、薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するプラセボ対照無作為割付け単盲検比較試験が実施された。（薬物動態は、へ項 1. (2) 3) 「①単回投与試験」及び「4) 食事の影響について」参照）

有害事象は、100mg 群で 1 例（2 件）認められ、100mg 空腹投与时、投与 1 週間後に ALT の軽度上昇（33→49IU/L）が認められた 1 件は、本薬との関連を否定できないとされ、他の 1 件は 100mg 食後投与时の尿中白血球数高値で、投与前から発現しており、クラミジア尿道炎と診断された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験（添付資料へ-H2、401 試験、19■■年■■月）

日本人健康成人男性 8 例（本薬群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、本薬 400mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与时の安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照無作為割付け単盲検比較試験が実施された。（薬物動態は、へ項 1. (2) 3) 「②反復投与試験」参照）

有害事象は、投与 3 日目に軽度全身倦怠感が本薬群の 1 例で認められ、本薬との関連は否定できないとされたが、4 日目に消失し再現性はなかった。臨床検査値の基準範囲からの逸脱はプラセボ群 2 例を含む全例で認めたが、生理的変動範囲内又は症例固有の変動の範囲内の変化とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 未治療軽症高血圧患者を含む日本人健康成人を対象とした反復投与試験（添付資料へ-H3、053 試験、20■■年■■月）

米国において、祖父母を 4 人とも日本人として日本で出生したハワイ在住の日本人男性である、健康成人 9 例及び未治療軽症高血圧患者 3 例を対象に、本薬 100mg 1 日 1 回 7 日間反復経

口投与時の安全性及び薬物動態を検討する非盲検試験が実施された。(薬物動態は、へ項 1 (2) 3)「②反復投与試験」参照)

有害事象は 10/12 例(肝機能異常 3 例、高血圧(高血圧悪化を含む) 3 例、下痢 2 例、排尿頻回 2 例、頭痛、高 K 血症、消化不良及び血腫各 1 例)で認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は健康成人 1 例で認められた。本症例は、44 歳男性で既往歴としてリウマチ熱及び小児期の甲殻類に対するアレルギーがあり、スクリーニング時に特記所見は無く、投与 3 日目に AST 62U/L 及び ALT 72U/L へと上昇を認められたが、その後、更に高値を示すも投与は継続され、計画通り 7 日間反復投与された。最終投与 24 時間後、AST 200U/L、ALT 523U/L、 γ -グルタミントランスペプチターゼ(以下、 γ -GTP) 311U/L であったが、加療は行われず、最終投与 61 日後には正常範囲に回復した。因果関係は多分関係ありと判断された。

4) 健康男性を対象とした単回経口投与試験(添付資料へ-H4、001 試験、19■■年■■~■■月)

欧米人健康男性 57 例(各群各 8 例(本薬 300mg 群のみ 9 例))を対象に、本薬単回経口投与時の安全性、薬物動態及び抗アルドステロン作用を検討するプラセボ対照無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。フルドロコルチゾン投与し、本薬 10、50、100、300 及び 1,000mg、スピロノラクトン 50mg、プラセボを単回経口投与した。治験薬の一部が投与されなかった本薬 300mg 群の 1 例は脱落とされた(薬物動態は、へ項 1. (2) 3)「①単回投与試験」参照)。

有害事象は 24/57 例で認められ、内訳はプラセボ群 3/8 例、本薬 10mg 群 2/8 例、50mg 群 4/8 例、100mg 群 4/8 例、300mg 群 4/9 例、1,000mg 群 5/8 例及びスピロノラクトン群 2/8 例であった。本薬群で発現した主な有害事象は頭痛 9 例及び傾眠 4 例等であった。重篤な有害事象は認められなかった。

5) 健康男性を対象とした反復投与試験(添付資料へ-H6、004 試験、19■■年■■~■■月)

欧米人健康男性 40 例(各群 8 例)を対象に、本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。本薬 100、300、1,000mg、スピロノラクトン 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回、1 日目と 3~13 日の間に経口投与し、12 日目と 13 日目にフルドロコルチゾン投与した。(薬物動態は、へ項 1. (2) 3)「②反復投与試験」参照)

有害事象は 34/40 例で認められ、内訳は、プラセボ群 7/8 例、本薬 100mg 群 6/8 例、300mg 群 6/8 例、1,000mg 群 8/8 例及びスピロノラクトン群 7/8 例であった。本薬群で発現した主な有害事象は、頭痛 5 例及びめまい 4 例等であり、重篤な有害事象は認められなかった。

6) 健康成人男性を対象とした単回投与試験、食事の影響(添付資料へ-H5、005 試験、19■■年■■~■■月)

欧米人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 100mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する食後・空腹時のクロスオーバー法(1 日目と 8 日目に、それぞれ空腹時又は摂食後に本薬単回経口投与)による非盲検無作為割付け比較試験が実施された。(薬物動態は、へ項 1 (2) 「4) 食事の影響について」参照)

有害事象は 6/12 例に 8 件(食後投与時に疲労 3 件及び頭痛 1 件、空腹時投与に頭痛、発疹、めまい及び寡動が各 1 件)認められた。重篤な有害事象は認められなかった。