(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-523559
(P2024-523559A)
(43)公表日　令和6年6月28日(2024.6.28)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4725(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ	*5/42 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/42	

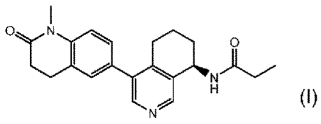
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全135頁）

(21)出願番号　特願2023-579554(P2023-579554)
(86)(22)出願日　令和4年6月24日(2022.6.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月20日(2024.2.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/073148
(87)国際公開番号　WO2022/272300
(87)国際公開日　令和4年12月29日(2022.12.29)
(31)優先権主張番号　63/290,364
(32)優先日　令和3年12月16日(2021.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/214,521
(32)優先日　令和3年6月24日(2021.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

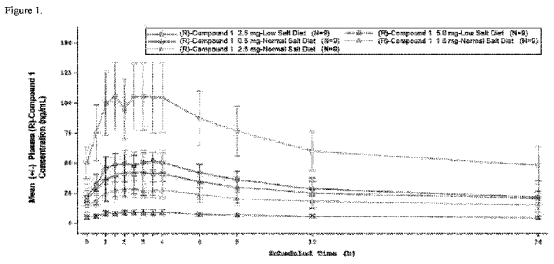
(71)出願人　523483441
シンコア・ファーマ・インコーポレイテッド
ＣｉｎＣｏｒ　Ｐｈａｒｍａ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国４５２０８オハイオ州シンシナティ、メドペース・ウェイ５３７５
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ボンド，メアリー
アメリカ合衆国１９３８２ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、ラデック・コート５２８
最終頁に続く

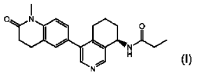
(54)【発明の名称】　アルドステロン合成酵素阻害剤を使用する方法

(57)【要約】
本開示は、それを必要とする被験者の、ヒトアルドステロン合成酵素を阻害する、高血圧を治療する、又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、有効量の（Ｒ）－化合物１を被験者に投与することを含み、（Ｒ）－化合物１が：式（Ｉ）
【化１】

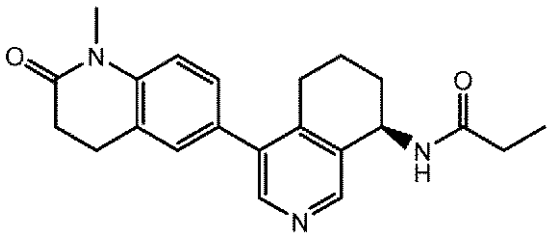

(I)

である方法を提供する。




(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
≧１３０／８０ｍｍＨｇの平均座位血圧を有するヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、０．１～１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１：
【化１】



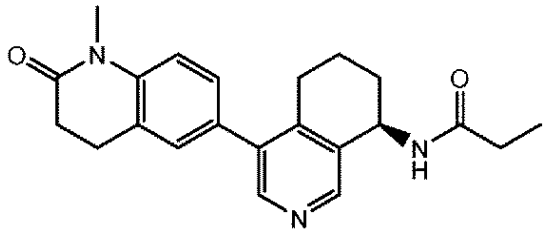
(R)-化合物1

を前記ヒトに投与することを含む方法。
【請求項２】
前記ヒトが、前記（Ｒ）－化合物１を投与する前に、安定なバックグラウンドの高血圧レジメン中である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記安定なバックグラウンドの高血圧レジメンが、≧３つの降圧剤を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記降圧剤のうちの１つが利尿薬である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、４週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、１２週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、４週間の治療後に、座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインの平均低下がもたらされる、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、１２週間の治療後に、座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインの平均低下がもたらされる、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、約４週間の治療後に、＜１３０／８０ｍｍＨｇの座位血圧（ＢＰ）がもたらされる、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与により、約１２週間の治療後に、＜１３０／８０ｍｍＨｇの座位血圧（ＢＰ）がもたらされる、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
約０．５ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
約１ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３】
約２ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
約３ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
約４ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
約５ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
約６ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
約７ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
約８ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
約９ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
約１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を前記ヒトに投与することを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
（Ｒ）－化合物１の量が、単回用量で前記ヒトに投与される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
（Ｒ）－化合物１の量が、分割用量、例えば、２回用量、３回用量、又は４回用量で前記ヒトに投与される、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記（Ｒ）－化合物が、前記ヒトが絶食状態にある間に投与される、請求項１～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記（Ｒ）－化合物１の前記投与が、前記ヒトにおいて臨床的に重篤な有害事象をもたらすことがない、請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記ヒトが、少なくとも１８歳である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
高血圧が治療される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
原発性アルドステロン症が治療される、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
約０．１～約２０ｍｇの化合物１と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。
【請求項３０】
約０．１～約１０ｍｇの（Ｒ）－化合物１と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む請

求項２９に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２１年６月２４日に提出された米国仮特許出願第６３／２１４，５２１号及び２０２１年１２月１６日に提出された米国仮特許出願第６３／２９０，３６４号の利益を請求し、これらの全体を参照により本明細書に組み込むものとする。
【０００２】
本開示は、高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する化合物及び方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
アルドステロンは、様々な心血管疾患及び腎疾患に関係しているホルモンである。アルドステロンは、人間における主要な鉱質コルチコイドであり、アルドステロン合成酵素により副腎皮質で合成される。アルドステロンは、レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系（ＲＡＡＳ）の重要な構成要素であり、鉱質コルチコイド受容体（ＭＲ）のアゴニズムを通じて体液及び電解質の恒常性の重要な調節因子として機能する。末端器官に対するアルドステロンの効果は、直接相互作用とは独立したメカニズム（非ゲノム又は非受容体媒介効果）に加えて、ＭＲとの直接相互作用（ゲノム効果）を介して起こることが示されている。
【０００４】
血圧（ＢＰ）は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥＩ）、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、直接的レニン阻害剤、又はＭＲアンタゴニスト（ＭＲＡ）によりＲＡＡＳの活性を部分的に阻害することにより大幅に低下する。これらの薬剤の作用機序は、アルドステロンレベルの低下と関連する。これらの影響は、アルドステロンレベルが正常な場合と不適切に上昇した場合の両方で発生することが実証されている。高血圧の多くの患者は、心臓、腎臓、及び血管の損傷を促進する不適切な高アルドステロン濃度を有する。アルドステロン合成の阻害は、ＢＰの低下及びＢＰ依存性の標的臓器損傷の軽減の有望な標的となる。うっ血性心不全、急性心筋梗塞、及び心不全又は急性心筋梗塞以外の冠動脈疾患患者において、血漿アルドステロンと長期生存との間の関連が実証されてきた。したがって、アルドステロンの遮断は、ＢＰを下げるだけでなく、標的臓器の損傷を軽減する手段にもなる。したがって、アルドステロンの合成を直接的に阻害することは、ＢＰの低下並びに末端器官損傷に対するゲノム及び非ゲノムの影響の軽減のための有望な目標である。
【０００５】
アルドステロン合成酵素阻害剤（ＡＳＩ）の開発に影響を与えている課題の１つは、アルドステロン合成酵素を選択的に阻害し、コルチゾールの合成に影響を与えないことが難しいことである。コルチゾールの合成経路は、１１β－ヒドロキシラーゼ（シトクロムＰ４５０ファミリー１１サブファミリーＢメンバー１［ＣＹＰ１１Ｂ１］遺伝子によってコードされる）により触媒され、アルドステロン合成酵素（ＣＹＰ１１Ｂ２遺伝子によってコードされる）と高い配列相同性を共有する。１１β－ヒドロキシラーゼの好ましくない阻害により、コルチゾールレベルの抑制、ストレス及び免疫応答の低下、一部の代謝機能への悪影響、並びに死亡率の増加がもたらされる。ＡＳＩであるＬＣＩ６９９は、Ｎｏｖａｒｔｉｓ社によって臨床試験に採用されたが、アルドステロン合成酵素に対する特異性が欠如しているため、降圧作用及び原発性アルドステロン症の両方の適応症で中止された。
【０００６】
化合物１は、ヒトアルドステロン合成酵素の非常に強力で選択的な拮抗阻害剤である。前臨床生体内試験（主に霊長類で行われる）において、化合物１は、幅広い用量範囲にわたってコルチゾールレベルに影響を与えることなく、アルドステロンを有意に低下させた

。ヒトを安全且つ効果的に治療するために化合物１を使用する方法が必要とされている。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、ヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、０．１～１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１：
【化１】



(R)-化合物1

をヒトに投与することを含む方法を提供する。
【０００８】
本発明の他の態様及び実施形態は、本発明についての以下の詳細な説明から容易に明らかになるであろう。
【０００９】
前述の発明の概要及び以下の詳細な説明は、例示の目的で例示的な実施形態を示す添付の図面と併せて読むと、よりよく理解されるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１０】
【図１】図１は、線形目盛－薬物動態母集団での治療による、平均（±標準偏差）血漿（Ｒ）－化合物１濃度対時間（１０日目、０～２４時間、１日１回反復投与後）のプロットを示す。本図において、（Ｒ）－化合物１の定量下限＝０．０５ｎｇ／ｍＬ。解析サンプリング時間枠の外にある実際のサンプリング時間は、平均プロットでは除外された。
【図２】図２は、C_{max}対（Ｒ）－化合物１用量（反復投与後１０日目－薬物動態母集団）のプロットを示す。本図において、実線は予測値を表し、破線は回帰直線の周囲の９０％信頼区間を表す。黒い点は、ＰＫパラメータの幾何平均を表す。
【図３】図３は、AUC_{0-tau}対（Ｒ）－化合物１用量（反復投与後１０日目－薬物動態母集団）のプロットを示す。本図において、実線は予測値を表し、破線は回帰直線の周囲の９０％信頼区間を表す。黒い点は、ＰＫパラメータの幾何平均を表す。AUC_{0-tau}は、投与間隔にわたる血漿濃度－時間曲線下面積である。
【図４】図４は、線形目盛－薬物動態母集団での治療による、平均（標準偏差）血漿（Ｒ）－化合物１濃度対時間（１日目、単回投与）のプロットを示す。
【図５】図５は、通常塩食治療群－薬力学母集団（外れ値の被験者を除く）の治療ごとの経時的な平均アルドステロン血漿濃度のプロットを示す。
【図６】図６は、減塩食治療群－薬力学母集団（外れ値の被験者を除く）の治療ごとの経時的な平均アルドステロン血漿濃度のプロットを示す。
【図７】図７は、（Ｒ）－化合物１の単回及び複数回経口投与後の（Ｒ）－化合物１の平均血漿濃度対時間プロファイルを示す（ａ）ＳＡＤ試験、（ｂ）ＭＡＤ試験。
【図８】図８は、３ｍｇの（Ｒ）－化合物１の単回静脈内投与及び単回経口投与後の（Ｒ）－化合物１の平均血漿濃度対時間プロファイルを示す。
【図９】図９は、（Ｒ）－化合物１経口溶液及び錠剤の単回用量投与後の（Ｒ）－化合物１の平均（＋ＳＤ）血漿濃度対時間（０～２４時間）プロファイルを示す。
【図１０】図１０は、（Ｒ）－化合物１又はプラセボの単回用量投与後の用量群ごとの平均アルドステロン血漿濃度対時間を示す。
【図１１】図１１は、（Ｒ）－化合物１又はプラセボの複数回用量投与後の用量群ごとの

アルドステロン血漿濃度のベースラインからの平均変化対時間を示す。
【図１２】図１２は、（Ｒ）－化合物１又はプラセボの複数回用量投与後の用量群ごとのアルドステロン血漿濃度のベースラインからの平均変化対時間を示す。
【図１３】は、２４時間目までの線形目盛－ＰＫ母集団での治療ごとの平均（±ＳＤ）血漿メトホルミン濃度のプロットを示す。本図において、メトホルミンのＬＬＯＱ（定量下限）は０．５ｎｇ／ｍＬである。治療Ａは、投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンであり、治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。予定された時点は、メトホルミン投与との相対として示されている。
【図１４】図１４は、２４時間目までの線形目盛－ＰＫ母集団での治療ごとのメトホルミンの平均（±ＳＤ）Ａｅのプロットを示す。本図において、治療Ａは、投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンであり、治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。Ａｅは尿中に排泄された薬物の累積量である。
【図１５】図１５は、２４時間目までの線形及び片対数目盛－ＰＫ母集団での治療ごとの平均（±ＳＤ）血漿メトホルミン濃度のプロットを示す。本図において、メトホルミンのＬＬＯＱは０．５ｎｇ／ｍＬである。治療Ａは、投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。予定された時点は、メトホルミン投与との相対として示されている。
【図１６】図１６は、２４時間目までの線形目盛－ＰＫ母集団での治療ごとのメトホルミンの平均（±ＳＤ）Ａｅのプロットを示す。本図において、治療Ａは、投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンであり、治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。Ａｅは尿中に排泄された薬物の累積量である。
【図１７】図１７は、線形目盛－ＰＫ母集団（７２時間目まで延長）での治療ごとのメトホルミンの平均（±ＳＤ）Ａｅのプロットを示す。本図において、治療Ａは、投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンであり、治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。Ａｅは尿中に排泄された薬物の累積量である。
【図１８】図１８は、２４時間目までの線形及び片対数目盛－ＰＫ母集団での治療ごとの平均（±ＳＤ）血漿化合物１濃度のプロットを示す。本図において、化合物１のＬＬＯＱは５ｎｇ／ｍＬである。治療Ｂは、１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与された単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミンである。予定された時点は、メトホルミン投与の２時間前に生じた化合物１の投与と比較して示されている。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
本開示は、以下定義及び実施例を含む、以下の発明を実施するための形態を参照することによって、より完全に理解されるであろう。本明細書では別々の態様の文脈で説明されている本開示の組成物、及び方法の特定の特徴はまた、単一の態様で組み合わせても提供され得る。或いは、簡潔にするために単一の態様の文脈で説明されている本開示の組成物、及び方法の様々な特徴はまた、別々に又は任意の部分組み合わせでも提供され得る。他に定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。説明で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのみであり、本開示を限定することを意図したものではない。
【００１２】
本開示において、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、特に文脈が明示しない限り、複数の参照及び少なくともその特定の値を含む特定の数値の参照を含む。例えば、「物質（ａ　ｍａｔｅｒｉａｌ）」に対する参照は、少なくとも１つのこのような物質及び

当業者に既知であるその等価物等に対する参照である。

【００１３】

記述語「約」の使用により値が近似値として表されている場合には、この特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるだろう。一般に、用語「約」の使用は、開示された主題により得られる、求める望ましい特性に応じて変化し得る概算値を指し、その機能に基づいて、それが使用される特定の文脈において解釈される。当業者であれば、これを日常的なこととして解釈できるであろう。いくつかの場合、特定の値に使用される有効数字の数は、「約」という単語の範囲を決定する非限定的な方法の１つであり得る。他の場合、一連の値で使用される階調は、各値の「約」という用語に使用できる意図された範囲を決定するために使用され得る。存在する場合、全ての範囲は、包括的及び結合可能である。即ち、範囲で記された値への言及は、この範囲内のあらゆる値を含む。

【００１４】

リストが表示される場合、特に指示しない限り、そのリストの個々の要素及びそのリストのあらゆる組み合わせは、別個の実施形態として解釈されるべきであることを理解すべきである。例えば、「Ａ、Ｂ、又はＣ」として提示された実施形態のリストは、実施形態「Ａ」、「Ｂ」、「Ｃ」、「Ａ又はＢ」、「Ａ又はＣ」、「Ｂ又はＣ」、又は「Ａ、Ｂ、又はＣ」を含むものとして解釈される。

【００１５】

明確にするために本明細書では別々の実施形態の文脈で説明されている発明の特定の特徴はまた、単一の実施形態で組み合わせても提供され得ることを理解されたい。即ち、明らかに互換性がない又は除外されている場合を除き、各々の個々の実施形態は、任意の他の実施形態と組み合わせることができるとみなされ、そのような組み合わせは別の実施形態とみなされる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で説明されている発明の様々な特徴はまた、別々に又は任意の部分組み合わせでも提供され得る。特許請求の範囲は、任意選択の要素を除外するように起草される場合があることに更に留意されたい。そのようなものであるから、この記述は、請求項の要素の記載又は「否定的な」限定の使用に関連して「のみ」などの排他的な用語を使用するための先行根拠として機能することを目的としている。最終的に、一実施形態は、一連のステップの一部として、又はより一般的な構造の一部として記載されてよいとともに、上記各ステップは、それ自体が独立した実施形態とみなされてもよい。

【００１６】

本開示は、ヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、０．１～３０ｍｇ／日、例えば、０．１～２５ｍｇ／日、０．１～２０ｍｇ／日、０．１～１５ｍｇ／日、０．１～１０ｍｇ／日、又は０．５～１０ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む方法を提供する。いくつかの態様では、ヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症は、ヒトに０．１～２０ｍｇ／日、０．１～１５ｍｇ／日、０．１～１０ｍｇ／日、又は０．５～１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を投与することにより治療される。いくつかの態様では、ヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症は、ヒトに０．１～１０ｍｇ／日又は０．５～１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１を投与することにより治療される。

【００１７】

用語「被験者」及び「患者」は、同じ意味で用いられ、典型的には、哺乳動物を指す。いくつかの実施形態では、患者又は被験者は、ヒトである。他の実施形態では、患者又は被験者は、獣医動物若しくは家畜、飼育動物若しくはペット、又は臨床試験の実施に使用される動物である。いくつかの実施形態では、患者又は被験者は、少なくとも１８歳、つまり成人である。

【００１８】

用語「高血圧（ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）」及び「高血圧（ｈｉｇｈ　ｂｌｏｏｄ　ｐｒｅｓｓｕｒｅ）」は、同じ意味で用いられ、患者の血圧が一貫して約１３０／８０ｍｍＨｇ以上である状態を指す。高血圧には、ステージ１及びステージ２高血圧、並びに高

血圧クリーゼが含まれる。いくつかの実施形態では、患者は、約１３０～約１３９ｍｍＨｇの収縮期血圧及び／又は約８０～約８９ｍｍＨｇの拡張期血圧を有するステージ１高血圧を有する。他の実施形態では、患者は、約１４０ｍｍＨｇ以上の収縮期血圧及び／又は約９０ｍｍＨｇ以上の拡張期血圧を有するステージ２高血圧を有する。更なる実施形態では、患者は、約１８０／１２０ｍｍＨｇよりも高い血圧測定値を有する高血圧クリーゼを有する。

【００１９】

用語「原発性アルドステロン症」及び「高アルドステロン症」は、同じ意味で用いられ、副腎がアルドステロンを過剰に生成することで起こる病態を指す。いくつかの実施形態では、原発性アルドステロン症は、血圧上昇をもたらす。化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前、被験者又は患者の血圧は、≧１３０／８０ｍｍＨｇである。いくつかの実施形態では、被験者又は患者は、≧１３０／８０ｍｍＨｇの平均座位血圧を有する。いくつかの実施形態では、患者は、絶食状態にある。他の実施形態では、患者は、食事摂取状態にある。本明細書で使用される「絶食状態」という用語は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前に患者が食物を摂取していないことを指す。いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する少なくとも約８時間前に食物を摂取しない場合、患者は「絶食状態」になる。「絶食状態」という用語は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与後に食事を控えることも含み得る。更なる実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与した後少なくとも約４時間食物を摂取しない場合、患者は「絶食状態」になる。

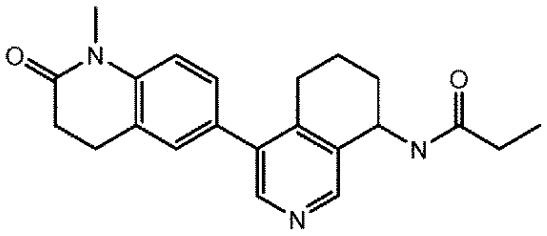
【００２０】

「治療」又はその変化形は、高血圧又は原発性アルドステロン症などの疾患又は障害の少なくとも１つの物理的パラメータを除去又は軽減することを指す。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、高血圧症である。他の実施形態では、疾患又は障害は、原発性アルドステロン症である。

【００２１】

本明細書で使用される化合物１は、以下の構造を有するＮ－（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－８－イル）プロピオンアミドである：

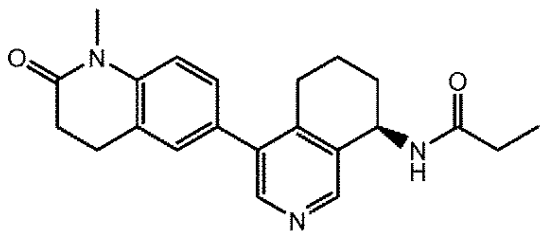
【化２】



化合物１

いくつかの実施形態では、化合物１は、以下の構造を有する（Ｒ）－Ｎ－（４－（１－メチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－８－イル）プロピオンアミドである：

【化３】



(R)-化合物１

【００２２】
いくつかの態様では、化合物１のエナンチオマーの混合物が、ヒトに投与される。他の態様では、化合物１（すなわち、（Ｒ，Ｓ）－化合物１）のエナンチオマーのラセミ混合物が、ヒトに投与される。更なる態様では、５０％エナンチオマー過剰率（ｅｅ）以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の態様では、６０％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる態様では、７０％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の態様では、８０％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる態様では、９０％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の態様では、９５％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる態様では、９８％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の態様では、９９％ｅｅ以上のエナンチオマー純度を有する（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。

【００２３】
本開示はまた、（Ｒ）－化合物１の塩などの化合物１の塩も意図する。いくつかの実施形態では、塩は薬学的に許容される。「薬学的に許容される」は、薬理学的／毒物学的利点から患者に許容される、並びに組成物、製剤、安定性、患者の許容、及びバイオアベイラビリティに関する物理的／化学的利点から製造製薬化学者に許容される特性及び／又は物質を指す。

【００２４】
化合物１又は（Ｒ）－化合物１の薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される酸又は塩基、例えば、無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、及びリン酸、並びに有機酸、即ち、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸（シクラミン酸）、エジシル酸、グルタル酸、又はプトルエンスルホン酸との塩が挙げられる。薬学的に許容される塩基としては、アルカリ金属、例えば、ナトリウム又はカリウム、及びアルカリ土類金属、例えば、カルシウム又はマグネシウム、ヒドロキシド、及び有機塩基、例えば、アルカリアミン、アリールアルキルアミン、及び複素環式アミンが挙げられる。

【００２５】
本開示は、更に、化合物１の水和物及び／又は多形を提供する。いくつかの実施形態では、化合物１は水和物である。他の実施形態では、化合物は一水和物である。他の実施形態では、化合物１は無水形態である。

【００２６】
化合物１はまた、結晶及び／又は非晶質形態であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物１は非晶質形態である。他の実施形態では、化合物１は結晶形態である。

【００２７】
本開示はまた、化合物１又は（Ｒ）－化合物１と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１～１０ｍｇ、例えば、０．５～１０ｍｇの（Ｒ）－化合物１と、薬学的に許容される賦形剤と、を含有する。他の実施形態では、医薬組成物は、無水ラクトースと、微結晶セルロースと、クロスカルメロースナトリウムと、コロイド状二酸化ケイ素と、ステアリン酸マグネシウムと、を含む。

【００２８】
単独又は医薬製剤中で使用される化合物１又は（Ｒ）－化合物１の量はまた、量によって表されてもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約０．１～約１０ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１、例えば、約０．１ｍｇ、約０．２ｍｇ、約０．３ｍｇ、約０．４ｍｇ、約０．５ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．７ｍｇ、約０．８ｍｇ、約０．９ｍｇ、

約１ｍｇ、約１．５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．５ｍｇ、若しくは約１０ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、医薬製剤は、約０．５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更なる実施形態では、医薬製剤は、約１ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更に他の実施形態では、医薬製剤は、約２ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。なお更なる実施形態では、医薬製剤は、約３ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更に他の実施形態では、医薬製剤は、約４ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。なお更なる実施形態では、医薬製剤は、約５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、医薬製剤は、約６ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更なる実施形態では、医薬製剤は、約７ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更に他の実施形態では、医薬製剤は、約８ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。なお更なる実施形態では、医薬製剤は、約９ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、医薬製剤は、約１０ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。

【００２９】

単独で使用される場合、約０．１～約１０ｍｇ、例えば、約０．１、約０．２、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．５、約２、約２．５、約３、約３．５、約４、約４．５、約５ｍｇ、約５．５ｍｇ、約６ｍｇ、約６．５ｍｇ、約７ｍｇ、約７．５ｍｇ、約８ｍｇ、約８．５ｍｇ、約９ｍｇ、約９．５ｍｇ、又は約１０ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与され得る。他の実施形態では、約０．５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約１ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約２ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる実施形態では、約３ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の実施形態では、約４ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約６ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる実施形態では、約７ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の実施形態では、約８ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約９ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約１０ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。

【００３０】

化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１、又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬組成物は、時間ごと、毎日、又は週単位で投与されてもよい。望ましくは、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１、又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬組成物は、毎日単位で、投与される。いくつかの実施形態では、約０．１～約３０ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、投与される。いくつかの実施形態では、約０．１～約５ｍｇ／日、例えば、約０．１ｍｇ／日、約０．２ｍｇ／日、約０．３ｍｇ／日、約０．４ｍｇ／日、約０．５ｍｇ／日、約０．６ｍｇ／日、約０．７ｍｇ／日、約０．８ｍｇ／日、約０．９ｍｇ／日、約１ｍｇ／日、約１．５ｍｇ／日、約２ｍｇ／日、約２．５ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約３．５ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約４．５ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約５．５ｍｇ／日、約６ｍｇ／日、約６．５ｍｇ／日、約７ｍｇ／日、約７．５ｍｇ／日、若しくは約８ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の実施形態では、約０．５ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約１ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約２ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる実施形態では、約３ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の実施形態では、約４ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合

物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約５ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約６ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。なお更なる実施形態では、約７ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。他の実施形態では、約８ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更なる実施形態では、約９ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。更に他の実施形態では、約１０ｍｇ／日の化合物１又は（Ｒ）－化合物１が、ヒトに投与される。

【００３１】

化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、単回用量又は分割用量で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、単回用量で投与される。更なる実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、分割用量で投与される。例えば、化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、２回用量、３回用量、又は４回用量などの分割用量で投与される。例えば、いくつかの態様では、患者に、２ｍｇの錠剤を合計２錠投与することにより、４ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物が投与される。他の実施例では、患者に、２ｍｇの錠剤を合計３錠投与することにより、６ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物が投与される。更なる実施例では、患者に、２ｍｇの錠剤を合計４錠投与することにより、８ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物が投与される。当業者であれば、必要とされる化合物１又は（Ｒ）－化合物１の用量に基づいて、錠剤の用量の他の組み合わせを決定して使用できるであろう。

【００３２】

化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又はそれを含有する医薬製剤は、任意の許容される経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、投与は、経口、経皮、非経口、又はそれらの組み合わせである。更なる実施形態では、投与は、経口である。

【００３３】

化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬製剤は、固体又は液体形態で投与するために製剤化され得る。いくつかの実施形態では、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬製剤は、錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、若しくは液体、又はそれらの組み合わせの形態で製剤化される。他の実施形態では、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬製剤は、錠剤の形態で製剤化される。更なる実施形態では、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬製剤は、カプレットの形態で製剤化される。更に他の実施形態では、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含有する医薬製剤は、カプセルの形態で製剤化される。なお更なる実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約０．５～約５ｍｇ、すなわち、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約１．５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．５ｍｇ、約３ｍｇ、約３．５ｍｇ、約４ｍｇ、約４．５ｍｇ、又は約５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約０．５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更なる実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約１ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更に他の実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約２ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。なお更なる実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約２ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約３ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更なる実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約４ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。更に他の実施形態では、各錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトゲル、懸濁液、又は液体用量は、約５ｍｇの化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。

【００３４】
特定の態様では、固体又は液体形態は、患者の用量の化合物１又は（Ｒ）－化合物１を含有する。他の実施形態では、患者にとって所望の用量を達成するために、固体又は液体形態の２回以上の用量、すなわち分割用量を患者に投与することが必要な場合がある。
【００３５】
本明細書に記載される化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、アルドステロン合成酵素の阻害において有用である。化合物１又は（Ｒ）－化合物１は、様々な治療方法に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を用いた高血圧を治療する方法を提供する。更なる実施形態では、本開示は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を用いた原発性アルドステロン症を治療する方法を提供する。更なる実施形態では、本開示は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を用いたＣＫＤを治療する方法を提供する。方法は、患者に、化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１、又は化合物１若しくは（Ｒ）－化合物１を含む医薬製剤を投与することを含む。
【００３６】
化合物１又は（Ｒ）－化合物１による治療の後、患者の座位血圧（ＢＰ）は、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、又は約１２週間の治療後など、およそ＜１３０／８０ｍｍＨｇまで低下する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８、１９、約２０、約２１、約２２、約２３、約２４、２５、約２６、約２７、約２８、約２９、又は約３０ｍｍＨｇのＳＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、又は約１２週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる。例えば、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１～約１２、約１～約１１、約１～約１０、約１～約９、約１～約８、約１～約７、約１～約６、約１～約５、約１～約４、約１～約３、約１～約２、約２～約１２、約２～約１１、約２～約１０、約２～約９、約２～約８、約２～約７、約２～約６、約２～約５、約２～約４、約２～約３、約３～約１２、約３～約１１、約３～約１０、約３～約９、約３～約８、約３～約７、約３～約６、約３～約５、約３～約４、約４～約１２、約４～約１１、約４～約１０、約４～約９、約４～約８、約４～約７、約４～約６、約４～約５、約５～約１２、約５～約１１、約５～約１０、約５～約９、約５～約８、約５～約７、約５～約６、約６～約１２、約６～約１１、約６～約１０、約６～約９、約６～約８、約６～約７、約７～約１２、約７～約１１、約７～約１０、約７～約９、約７～約８、約８～約１２、約８～約１１、約８～約１０、約８～約９、約９～約１２、約９～約１１、約９～約１０、約１０～約１２、約１０～約１１、又は約１１～約１２週間後に、座位ＳＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。他の実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１２週間の治療後に、座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインの平均低下がもたらされる。例えば、いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、約２０、約２１、約２２、約２３、約２４、約２５、約２６、約２７、約２８、約２９、又は約３０ｍｍＨｇのＤＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。更なる実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、又は約１２週間の治療後に、座位ＳＢＰのベースラインからの平均低下及び座位ＤＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。例えば、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１～約１２、約１～約１１、約１～約１０、約１～約９、約１～約８、約１～約７、約１～約６、約１～約５、約１～約４、約１～約３、約１～約２、約２～約１２、約２～約１１、約２～約１０、約２～約９、約２～約８、約２～約７、約２～約６、約２～約５、約２～約４、約２～約３、約３～約１２、約３～約１１、約３～約１

０、約３～約９、約３～約８、約３～約７、約３～約６、約３～約５、約３～約４、約４～約１２、約４～約１１、約４～約１０、約４～約９、約４～約８、約４～約７、約４～約６、約４～約５、約５～約１２、約５～約１１、約５～約１０、約５～約９、約５～約８、約５～約７、約５～約６、約６～約１２、約６～約１１、約６～約１０、約６～約９、約６～約８、約６～約７、約７～約１２、約７～約１１、約７～約１０、約７～約９、約７～約８、約８～約１２、約８～約１１、約８～約１０、約８～約９、約９～約１２、約９～約１１、約９～約１０、約１０～約１２、約１０～約１１、又は約１１～約１２週間後に、座位ＤＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。

【００３７】

化合物１又は（Ｒ）－化合物１による治療の後、患者のアルドステロンレベル、レニンレベル、又はそれらの組み合わせは、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、又は約１２週間の治療後などに、低下する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、約２０、約２１、約２２、約２３、約２４、約２５、約２６、約２７、約２８、約２９、又は約３０ｍｍＨｇのＳＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。いくつかの実施形態では、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、又は約１２週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる。例えば、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、約１～約１２、約１～約１１、約１～約１０、約１～約９、約１～約８、約１～約７、約１～約６、約１～約５、約１～約４、約１～約３、約１～約２、約２～約１２、約２～約１１、約２～約１０、約２～約９、約２～約８、約２～約７、約２～約６、約２～約５、約２～約４、約２～約３、約３～約１２、約３～約１１、約３～約１０、約３～約９、約３～約８、約３～約７、約３～約６、約３～約５、約３～約４、約４～約１２、約４～約１１、約４～約１０、約４～約９、約４～約８、約４～約７、約４～約６、約４～約５、約５～約１２、約５～約１１、約５～約１０、約５～約９、約５～約８、約５～約７、約５～約６、約６～約１２、約６～約１１、約６～約１０、約６～約９、約６～約８、約６～約７、約７～約１２、約７～約１１、約７～約１０、約７～約９、約７～約８、約８～約１２、約８～約１１、約８～約１０、約８～約９、約９～約１２、約９～約１１、約９～約１０、約１０～約１２、約１０～約１１、又は約１１～約１２週間後に、座位ＳＢＰのベースラインからの平均低下がもたらされる。特定の他の実施形態では、

【００３８】

いくつかの実施形態では、患者は、１つ以上の安定なバックグラウンドの高血圧レジメンに反応しない。「安定なバックグラウンドの高血圧レジメン」は、患者の血圧を下げる任意のレジメンを含む。レジメンは、日常活動などの１つ以上の療法を実施すること、又は１つ以上の降圧剤を服用することを含み得る。いくつかの実施形態では、安定なバックグラウンドの高血圧レジメンは、１つ以上の日常活動である。高血圧又は原発性アルドステロン症を治療するのに使用され得る日常活動の例としては、限定はされないが、健康的な食事、食塩摂取量の低減、定期的な身体活動、健康的な体重の維持、医師のアドバイスがある場合の減量、及びアルコール摂取の制限が挙げられる。他の実施形態では、安定なバックグラウンドの高血圧レジメンは、降圧剤である。

【００３９】

本明細書で使用される「降圧剤」という用語は、患者の血圧を下げる薬を指す。いくつかの実施形態では、降圧剤は、利尿薬、ループ利尿薬、β－遮断薬、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、α遮断薬、α－２受容体アゴニスト、組み合わされたα及びβ－遮断薬、中央アゴニスト、末梢アドレナリン阻害剤、血管拡張剤（ｖａｓｏｄｉｌａｔｏｒ）、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、降圧剤は、チアジド利尿薬、カリウム保持性利尿薬、ループ利尿薬、又は利尿薬の組み合わせなどの利尿薬である。チアジド利尿薬の例としては、クロルタリドン

（Ｈｙｇｒｏｔｏｎ）、クロロチアジド（Ｄｉｕｒｉｌ）、ヒドロクロロチアジド（Ｅｓｉｄｒｉｘ、Ｈｙｄｒｏｄｉｕｒｉｌ、Ｍｉｃｒｏｚｉｄｅ）、インダパミド（Ｌｏｚｏｌ）、又はメトラゾン（Ｍｙｋｒｏｘ、Ｚａｒｏｘｏｌｙｎ）が挙げられる。カリウム保持性利尿薬の例としては、アミロライド塩酸塩（Ｍｉｄａｍａｒ）、スピロノラクトン（Ａｌｄａｃｔｏｎｅ）、エプレレノン（Ｉｎｓｐｒａ）、又はトリアムテレン（Ｄｙｒｅｎｉｕｍ）が挙げられる。ループ利尿薬の例としては、フロセミド（Ｌａｓｉｘ）又はブメタニド（Ｂｕｍｅｘ）が挙げられる。組み合わせ利尿薬の例としては、アミロライド塩酸塩＋ヒドロクロロチアジド（Ｍｏｄｕｒｅｔｉｃ）、スピロノラクトン＋ヒドロクロロチアジド（Ａｌｄａｃｔａｚｉｄｅ）、又はトリアムテレン＋ヒドロクロロチアジド（Ｄｙａｚｉｄｅ，Ｍａｘｚｉｄｅ）が挙げられる。他の実施形態では、降圧剤はβ－遮断薬である。β－遮断薬の例としては、アセブトロール（Ｓｅｃｔｒａｌ）、アテノロール（Ｔｅｎｏｒｍｉｎ）、ベタキソロール（Ｋｅｒｌｏｎｅ）、ビソプロロールフマレート（Ｚｅｂｅｔａ）、カルテオロール塩酸塩（Ｃａｒｔｒｏｌ）、メトプロロール酒石酸塩（Ｌｏｐｒｅｓｓｏｒ）、メトプロロールコハク酸塩（Ｔｏｐｒｏｌ－ＸＬ）、ナドロール（Ｃｏｒｇａｒｄ）、ペンブトロール硫酸塩（Ｌｅｖａｔｏｌ）、ピンドロール（Ｖｉｓｋｅｎ）、プロプラノロール塩酸塩（Ｉｎｄｅｒａｌ）、ソロトール塩酸塩（Ｂｅｔａｐａｃｅ）、又はチモロールマレイン酸塩（Ｂｌｏｃａｄｒｅｎ）が挙げられる。更なる実施形態では、降圧剤は、β－遮断薬／利尿薬の組み合わせである。β－遮断薬／利尿薬の組み合わせの例は、ヒドロクロロチアジド＋ビソプロロール（Ｚｉａｃ）である。更に他の実施形態では、降圧剤はＡＣＥ阻害剤である。ＡＣＥ阻害剤の例としては、ベナゼプリル塩酸塩（Ｌｏｔｅｎｓｉｎ）、カプトプリル（Ｃａｐｏｔｅｎ）、エナラプリルマレイン酸塩（Ｖａｓｏｔｅｃ）、ホシノプリルナトリウム（Ｍｏｎｏｐｒｉｌ）、リシノプリル（Ｐｒｉｎｉｖｅｌ、Ｚｅｓｔｒｉｌ）、モエキシプリル（Ｕｎｉｖａｓｃ）、ペリンドプリル（Ａｃｅｏｎ）、キナプリル塩酸塩（Ａｃｃｕｐｒｉｌ）、ラミプリル（Ａｌｔａｃｅ）、又はトランドラプリル（Ｍａｖｉｋ）が挙げられる。なお更なる実施形態では、降圧剤は、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬である。アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬の例としては、カンデサルタン（Ａｔａｃａｎｄ）、エプロサルタンメシル酸塩（Ｔｅｖｅｔｅｎ）、イルベサルタン（Ａｖａｐｒｏ）、ロサルタンカリウム（Ｃｏｚａａｒ）、テルミサルタン（Ｍｉｃａｒｄｉｓ）、又はバルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ）が挙げられる。他の実施形態では、降圧剤は、カルシウムチャネル遮断薬である。カルシウムチャネル遮断薬の例としては、アムロジピンベシル酸塩（Ｎｏｒｖａｓｃ、Ｌｏｔｒｅｌ）、ベプリジル（Ｖａｓｏｃｏｒ）、ジルチアゼム塩酸塩（Ｃａｒｄｉｚｅｍ　ＣＤ、Ｃａｒｄｉｚｅｍ　ＳＲ、Ｄｉｌａｃｏｒ　ＸＲ、Ｔｉａｚａｃ）、フェロジピン（Ｐｌｅｎｄｉｌ）、イスラジピン（ＤｙｎａＣｉｒｃ、ＤｙｎａＣｉｒｃ　ＣＲ）、ニカルジピン（Ｃａｒｄｅｎｅ　ＳＲ）、ニフェジピン（Ａｄａｌａｔ　ＣＣ、Ｐｒｏｃａｒｄｉａ　ＸＬ）、ニソルジピン（Ｓｕｌａｒ）、又はベラパミル塩酸塩（Ｃａｌａｎ　ＳＲ、Ｃｏｖｅｒａ　ＨＳ、Ｉｓｏｐｔｉｎ　ＳＲ、Ｖｅｒｅｌａｎ）が挙げられる。更なる実施形態では、降圧剤は、α遮断薬である。α遮断薬の例としては、ドキサゾシンメシル酸塩（Ｃａｒｄｕｒａ）、プラゾシン塩酸塩（Ｍｉｎｉｐｒｅｓｓ）、又はテラゾシン塩酸塩（Ｈｙｔｒｉｎ）が挙げられる。なお他の実施形態では、降圧剤は、α－２受容体アゴニストである。α－２受容体アゴニストの一例は、メチルドパである。なお更なる実施形態では、降圧剤は、組み合わせられたα及びβ－遮断薬である。組み合わせられたα及びβ－遮断薬としては、カルベジロール（Ｃｏｒｅｇ）又はラベタロール塩酸塩（Ｎｏｒｍｏｄｙｎｅ，Ｔｒａｎｄａｔｅ）が挙げられる。他の実施形態では、降圧剤は、中央アゴニストである。中央アゴニストの例としては、αメチルドパ（Ａｌｄｏｍｅｔ）、クロニジン塩酸塩（Ｃａｔａｐｒｅｓ）、グアナベンズ酢酸塩（Ｗｙｔｅｎｓｉｎ）、又はグアンファシン塩酸塩（Ｔｅｎｅｘ）が挙げられる。更なる実施形態では、降圧剤は、末端アドレナリン阻害剤である。末端アドレナリン阻害剤の例としては、グアナドレル（Ｈｙｌｏｒｅｌ）、グアネチジン一硫酸塩（Ｉｓｍｅｌｉｎ）、又はレセルピン（Ｓｅｒｐａｓｉｌ）が挙げられる。なお他の実施形態では、降圧剤は、血管拡張剤、すなわち血管拡張薬（ｖ

ａｓｏｄｉｌａｔｏｒ）である。血管拡張剤の例としては、ヒドララジン塩酸塩（Ａｐｒｅｓｏｌｉｎｅ）、又はミノキシジル（Ｌｏｎｉｔｅｎ）が挙げられる。

【００４０】

いくつかの実施形態では、患者の高血圧又は原発性アルドステロン症は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前に、１つ以上の安定なバックグラウンドの高血圧レジメンに反応しない。その他の実施形態では、患者の高血圧又は原発性アルドステロン症は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前に、２つの安定なバックグラウンドの高血圧レジメンに反応しない。更なる実施形態では、患者の高血圧又は原発性アルドステロン症は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前に、３つの安定なバックグラウンドの高血圧レジメンに反応しない。その他の実施形態では、患者の高血圧又は原発性アルドステロン症は、化合物１又は（Ｒ）－化合物１を投与する前に、３つ以上の安定なバックグラウンドの高血圧レジメンに反応しない。

【００４１】

本開示はまた、高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、化合物１又は（Ｒ）－化合物１の投与により、ヒトにおいて臨床的に有意な有害事象がもたらされない方法を提供する。本明細書で使用される「臨床的に有意な」という用語は、医師による経過観察が必要な患者に影響を与える結果を指す。

【００４２】

本開示内で説明されるいくつかの概念を説明するために、以下の実施例が提供される。実施例は、製剤、調製方法、及び使用の特定の個々の実施形態を提供すると考えられるが、実施例は、本明細書に記載されるより一般的な実施形態を限定するとみなされるべきではない。

【００４３】

以下の実施例において、使用される数（例えば量、温度など）に関しては、正確さを確保するように努めたが、ある程度の実験誤差と偏差は考慮されるべきである。

【００４４】

略記及び用語の定義の一覧

略記	定義
ＡＣＥｉ	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
ＡＣＴＨ	副腎皮質刺激ホルモン
ＡＥ	有害事象
ＡＥＳＩ	特に注目すべき有害事象
ＡＯＢＰＭ	自動診察室血圧モニタリング
ＡＰＩ	活性医薬成分
ＡＲＢ	アンジオテンシン受容体遮断薬
ＡＲＲ	アルドステロン／血漿レニン活性比
ＡＳＩ	アルドステロン合成酵素阻害剤
ＡＵＣ	濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	０時間から無限大時間までの外挿された濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	時間０から最後の定量可能な濃度の時点までの濃度－時間曲線下面積
ＢＭＩ	ボディマス指数
ＢＮＰ	Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド
ＢＰ	血圧
ｂｐｍ	１分当たりの拍数
ＣＡＢＧ	冠動脈バイパス術
ＣＣＢ	カルシウムチャネル遮断薬
ＣＩ	信頼区間
ＣＫＤ	慢性腎臓病
ＣＫＤ－ＥＰＩ	慢性腎臓病の疫学

ＣＬ$_{R}$　腎クリアランス
Ｃ$_{max}$　最大血漿濃度
ＣＶ　心血管
ＣＹＰ　シトクロムＰ４５０
ＤＢＰ　拡張期血圧
ＤＤＩ　薬物間相互作用
ＥＣＧ　心電図
ｅＧＦＲ　推定糸球体濾過量
ＥＯＴ　治療の終了
ＥＴ　早期中止
ＦＳＨ　卵胞刺激ホルモン
ＧＤＦ－１５　成長分化因子－１５
ＧＦＲ　糸球体濾過量
ＧＭＰ　適正製造規範
ＨＢＡ１ｃ　グリコシル化ヘモグロビン
ＨＢｓＡｇ　Ｂ型肝炎表面抗原
ＨＣＶ　Ｃ型肝炎ウイルス
ＨＩＶ　ヒト免疫不全症
ＨＴＮ　高血圧
ＩＲＴ　双方向応答技術
ＩＴＴ　治療企図
ＩＶ　静脈内
ＫＩＭ－１　腎障害分子－１
ＬＬＯＱ　定量下限
ＭＡＤ　反復用量漸増
ＭＡＴＥ　多剤及び毒性化合物排出
ＭＣＰ１　単球走化性タンパク質－１
ＭｅｄＤＲＡ　ＩＣＨ国際医薬用語集
ｍＩＴＴ　修正治療企図
ＭＭＲＭ　反復測定混合モデル
ＭＲ　鉱質コルチコイド受容体
ＭＲＡ　鉱質コルチコイド受容体アゴニスト
ＭＴＤ　最大耐容量
ＮＧＡＬ　好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
ＮＳＡＩＤ　非ステロイド性抗炎症薬
ＯＬＥ　オープンラベル継続投与
ＰＡ　原発性アルドステロン症
ＰＡＣ　血漿アルドステロン濃度
ＰＣＩ　経皮的冠動脈形成術
ＰＤ　薬力学
ＰＧｘ　ゲノム薬理学
ＰＫ　薬物動態
ＰＯＣ　ポイントオブケア又はポイントオブコンタクト
ＰＰ　治験実施計画書に適合した
ＰＲＡ　血漿レニン活性
ＱＤ　１日１回
ＱＴｃ　補正ＱＴ時間
ＱＴｃＢ　Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａの式を使用した補正ＱＴ時間
ＱＴｃＦ　Ｆｒｅｄｅｒｉｃａの式を使用した心拍数補正ＱＴ時間
ＲＡＡＳ　レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系

ｒＨＴＮ　治療抵抗性高血圧
ＲＮＡ　リボ核酸
ＳＡＤ　単回用量漸増
ＳＡＥ　重篤な有害事象
ＳＡＰ　統計解析計画書
ＳＢＰ　収縮期血圧
ＳＢ－ＲＩ　単盲検－ランイン
ＳＤ　標準偏差
ＳＧＬＴ２　ナトリウム－グルコース共役輸送担体２
ｔ１／２　見かけの終末相での消失半減期
ＴＥＡＥ　試験治療下で発現した有害事象
ＴＥＳＡＥ　試験治療下で発現した重篤な有害事象
ＴＧＦ－β　トランスフォーミング増殖因子β
Ｔｍａｘ　最大血漿濃度までの時間の中央値
ＵＡＣＲ　尿中アルブミン対クレアチニン比
ＵＬＮ　基準値上限
【実施例】
【００４５】
実施例１
　健康な男性被験者に単回経口投与した後の［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１の吸収、代謝、及び排泄に関する第１相非盲検試験。
【００４６】

【表１】

目標	評価項目
•[14C]-(R)-化合物1からの総放射能の経路、除去率、及び物質収支回収率を決定すること •健康な男性被験者への[14C]-(R)-化合物1の投与後の(R)-化合物1及びその一次代謝産物のPKを特徴付けること •健康な被験者への[14C]-(R)-化合物1の投与後の総放射能を特徴付けること	•尿及び糞便中の総放射能回収率 (fet1-t2) •血漿中の(R)-化合物1及び代謝産物についてのAUC$_{0-\infty}$, AUC$_{0-tlast}$, C_{max}, t_{max}, 及び$t_{1/2}$を含むがこれらに限定されないPKパラメータ •尿中に排泄された(R)-化合物1及び代謝産物の累積量(Ae), (R)-化合物1及び代謝産物のCLR, 腎臓から排泄される用量の割合((R)-化合物1のみ; fet1-t2) •血漿及び全血の総放射能についてのAUC$_{0-\infty}$, AUC$_{0-tlast}$, C_{max}, t_{max}, 及び$t_{1/2}$を含むがこれらに限定されないPKパラメータ
•可能な場合、[14C]-(R)-化合物1後の血漿、尿、及び糞便中の定量的代謝産物プロファイルを決定すること •可能な場合、[14C]-(R)-化合物1後の血漿、尿、及び糞便中の一次代謝産物の化学構造を決定すること •健康な被験者に投与される場合、 [14C]-化合物1の安全性及び忍容性を評価すること	•血漿及び排泄物中の化合物1の定量的代謝産物プロファイル •血漿及び排泄物中の(R)-化合物1の代謝産物の同定 •AEの発生率及び重症度 •血液学、臨床化学、及び尿検査の結果に基づく臨床検査異常の発生率 • 12誘導ECGパラメータ • バイタルサイン測定 • 身体検査

【００４７】

可能性のある被験者は、用量投与前の２８日以内に試験に参加する適格性を評価するためにスクリーニングされる。被験者は１日目に試験施設への入場を許可され、少なくとも９日目まで試験施設に閉じ込められる。１日目の朝に、全ての被験者が［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物の単回経口投与を受けることになる。被験者は、以下の退院基準を満たした場合に退院となる：２連続の収集で血漿中放射能濃度が定量限界を下回り、物質収支の回収率が≧９０％であり、２連続２４時間で合わせた排泄物（尿及び糞便）で回収される合計総放射能線量の≦１％が回収される。９日目までに退院基準を満たさない場合、治験依頼者及び治験責任医師による別段の合意がない限り、被験者は全ての退院基準が満たされるまで最長１５日目まで試験施設に留まり、２４時間の血液、尿、及び糞便の収集を継続する。試験施設は、試験施設から退院してから３日（±１日）後に電話で被験者に連絡する。

【００４８】

組入れのための診断及び基準

ボディマス指数が１８．０～３２．０ｋｇ／ｍ^2（両端の値を含む）を有する１８～５５歳（両端の値を含む）の健康な男性被験者。

【００４９】

被験者は特に明記されていない限り、スクリーニング来院時に以下の基準を全て満たさ

なければならない：
１．１８～５５歳（両端の値を含む）のあらゆる人種の男性。
２．ボディマス指数が１８．０～３２．０ｋｇ／ｍ^2（両端の値を含む）。
３．良好な健康では、病歴、１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン測定（座位及び起立）、並びにスクリーニング及び／又はチェックイン時の臨床検査評価（先天性非溶血性高ビリルビン血症［例えば、総ビリルビン及び直接ビリルビンに基づくギルバート症候群の疑い］は受け入れられない）、及びチェックイン時の身体検査から、治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）によって評価される臨床的に重要な所見がないことによって判断される。
４．正常な腎機能は、慢性腎臓病疫学共同試験法を使用して計算された、スクリーニング及びチェックイン時の推定ＧＦＲ≧７０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}として定義される。
５．被験者は、避妊の使用に同意する。
６．ＩＣＦを理解し、署名する意思があり、試験制限を遵守することができる。
７．１日当たり最低１回の排便歴。
８．被験者は、チェックインから退院後９０日間は精子の提供を控える必要がある。
【００５０】
被験者は、特に明記されていない限り、スクリーニング来院時に以下の基準のいずれかを満たしている場合に試験から除外される：
【００５１】
医学的状態
１．治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）によって決定される、自己免疫疾患、免疫疾患、代謝疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、血液疾患、肺疾患、心血管疾患、胃腸疾患、神経疾患（発作を含む）、神経筋疾患、筋骨格疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患、若しくは精神疾患、癌（皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、及びスクリーニング来院前に治癒又は寛解状態が＞５年続いている癌を除く）の有意な病歴又は臨床症状発現。
２．ＱＴ延長症候群、トルサード・ド・ポワント（Ｔｏｒｓａｄｅｓ　ｄｅ　Ｐｏｉｎｔｅｓ）、その他の複雑な心室性不整脈、又は突然死の個人若しくは家族歴。
３．治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）によって判断された、心室頻拍、心室細動、心房細動、洞結節機能不全、又は臨床的に有意な心臓ブロックを含む、臨床的に有意な不整脈の病歴又は現在。軽度の異所性症状（例えば、心房期外収縮）のある被験者は、必ずしも除外されるわけではなく、組入れのために医療モニターと話し合う場合がある。
４．ＱＴｃＦの延長（＞４５０ミリ秒）。
５．治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）の承認がない限り、薬物化合物、食品、又はその他の物質に対する有意な過敏症、不耐性、又はアレルギーの病歴。
６．治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）の意見による外科的状態又は任意の状態は、経口投与された薬物の吸収、分布、代謝、及び／又は排泄を変化させる可能性がある（合併症のない虫垂切除術及びヘルニア修復術は許可されるが、胆嚢摘出術及び胃バイパス手術は禁止される）。
７．確認された（例えば、２回の連続測定）収縮期ＢＰが＞１４０又は＜９０ｍｍＨｇ、拡張期ＢＰが＞９０又は＜５０ｍｍＨｇ、及び脈拍数が＞１００又は＜４５の１分当たりの拍数（ｂｐｍ）。
８．体位性頻脈（即ち、起立時に＞３０ｂｐｍ）又は起立性低血圧（即ち、起立時の収縮期ＢＰが≧２０ｍｍＨｇ又は拡張期ＢＰが≧１０ｍｍＨｇの低下）。
９．血清カリウム＞基準範囲の基準値上限（５．３ｍｍｏｌ／Ｌ；ＵＬＮ）及び血清ナトリウム＜基準範囲の基準値下限（１３５ｍｍｏｌ／Ｌ）（繰り返して確認）。
１０．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、又は総ビリルビン値＞１．２×ＵＬＮ。
１１．治験責任医師（又は医学的資格のある指名者）の意見において、（臨床検査の正常

範囲に基づく）正常範囲を大幅に超えている任意の他の臨床検査値。
１２．ポルフィリン症、ミオパチー、又は活動性肝疾患の既知の病歴。
１３．肝炎パネル陽性及び／又はヒト免疫不全ウイルス試験陽性。
１４．スクリーニング又はチェックイン時の新型コロナウイルス感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）試験陽性。
【００５２】
過去の療法／併用療法
１５．投与前過去３０日以内の新型コロナウイルス感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）ワクチンの投与。
１６．投与前１４日以内の若しくは５倍の半減期のいずれか長い方の期間内に、局所薬を含む任意の処方薬又は大衆薬（添付文書によると、アセトアミノフェン又はイブプロフェン若しくはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬の時折の使用を除く）；ハーブ系サプリメント；栄養補助食品；若しくは機能性食品の使用、又は試験施設からの退院までこれらの薬を控える意思がないこと。大衆局所薬の使用は、治験依頼者と相談して許可される場合がある。加えて、５倍の半減期が１４日を超える薬の使用については、被験者の登録前に治験依頼者と話し合って承認されなければならない。
１７．投与前３カ月（９０日）以内の副腎皮質ホルモンの使用（全身性又は広範な局所使用）。
【００５３】
治験薬、用量、及び投与方法
一晩絶食した後、カプセルとしておよそ１００μＣｉを含有する１０ｍｇの［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１の単回経口投与。
【００５４】
試験に関与する被験者の参加期間
計画されたスクリーニング期間：およそ４週間。
【００５５】
計画された試験期間（スクリーニングから経過観察電話まで）：最長およそ７週間。
【００５６】
説明、保管、包装、及びラベル表示
医薬品有効成分（ＡＰＩ；放射性標識）は、ホット／コールド［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１のブレンドとして、バッチ／ロット番号及び解析証明書とともに治験依頼者（又は被指名者）によって供給される。提供されたブレンドは純度（放射化学的及び紫外線）について完全に試験されており、発売前に全ての仕様を満たす必要がある。
【００５７】
各被験者用量には、およそ１００μＣｉの［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１を含有する合計１０ｍｇが含まれる（複数のカプセルとして投与してもよい）。完成した薬剤製品は、被験者に投与する前に、ＧＭＰ条件下で適正製造規範（ＧＭＰ）品質監査人によってリリースされる。
【００５８】
試験治療投与
各用量の［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１は、２４０ｍＬの室温水とともに経口投与される。全ての被験者は一晩（少なくとも１０時間）絶食し、投与前の１時間は水の摂取を控える。被験者は、投与時に消費された水の量を除いて、投与後２時間まで水の摂取を控え、投与後およそ４時間まで絶食する。試験中のその他の全ての時間では、被験者は自由に水を摂取してよい。
【００５９】
被験者は座位状態で番号順に投与され、［１４Ｃ］－（Ｒ）－化合物１の投与後４時間は仰向けになることが許されない。ただし、ＡＥの発生及び／又は試験手順によって必要な場合は除く。
【００６０】

被験者は投与後最初の４時間観察され、その間必要に応じてトイレに連れて行かれる。

【００６１】

薬物動態解析

総放射能の物質収支回収率（投与された用量の尿、糞便、及び総排泄物中に回収される割合）は、放射線分析試験所によって計算される。薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法を使用して、（Ｒ）－化合物１及び代謝産物の個々の（プールされていない）血漿及び尿濃度、並びに血漿及び全血の総放射能濃度から決定される。ＰＫパラメータの完全な詳細は、この試験の統計解析計画に記載される。

【００６２】

実施例２

ＳＡＤ試験には、最大３６０ｍｇの（Ｒ）－化合物１の単回経口投与が伴い、これは健康な被験者に十分に許容された。死亡、重篤な有害事象（ＳＡＥ）、又は用量制限事象がなく、観察された最大耐用量が試験される最高用量（３６０ｍｇ）であった。全体として、単回用量の（Ｒ）－化合物１の投与後に最も頻繁に報告されたＡＥは、頭痛、鼻咽頭炎、下痢、無力、めまい、及び吐き気であった。

【００６３】

用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察され、それに対応して尿中ナトリウム及びカリウムレベルの変化が観察された。注目すべき点は、尿中ナトリウム：カリウム比の最初の増加にもかかわらず、尿中のナトリウム損失がカリウム保持よりも大きいことを示し、この比は１０日目までに正規化され、ナトリウム排出及びカリウム吸収の間のバランスが回復したことを示唆している。

【００６４】

１０日間の治療期間を通じてカリウムは変化しないように見えるため、この比率の変化は、１０日目の尿中のナトリウム排出と比較して、１日目の尿中のナトリウムのより大きな排出によって媒介されるようである。

【００６５】

（Ｒ）－化合物１の投与後、糸球体濾過量（ＧＦＲ）の軽度の低下（＜１５％）とともに、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加が観察された。ＧＦＲの低下に伴う血中尿素窒素：クレアチニン比の増加の存在は、（Ｒ）－化合物１が軽度の利尿効果を生み出していることを示唆している。最後に、おそらく、以前に指摘された軽度の利尿作用より、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者は、プラセボを受けている被験者と比較して、体重及びボディマス指数の顕著な低下を経験した。値は、経過観察までに正常に戻った。

【００６６】

ＳＡＤ試験は、経口投与後、（Ｒ）－化合物１が、０．５～２時間の間の最大観察濃度（C_{max}）までの時間の中央値（ｔｍａｘ）で急速に吸収されたことを示している。２番目の、一般に低いピークは、多くの場合、投与後３～４時間で観察された。その後、濃度はピークから二相的に減少し、終末消失半減期の中央値はおよそ２５～３１時間と長くなった。用量範囲（１０ｍｇまで）にわたって、ピーク及び全体の曝露（C_{max}及び時間０から無限までのＡＵＣ［AUC_{0-inf}］によって評価される）は、一般的に用量に比例して増加した。用量のおよそ１１％が尿中に変化せずに回収される。

【００６７】

単回用量の（Ｒ）－化合物１は、用量依存的に血漿及び尿アルドステロンレベルを低下させた。

【００６８】

経口投与後、用量の平均１０．８％（全ての用量群にわたる個別値の範囲は４．９７％～２２．５％）は、投与後最大４８時間まで収集された尿中には変化せずに回収される（（Ｒ）－化合物１）とともに、用量の平均０．２２％（全ての用量群にわたって０．０３９％～０．５９９％）は、尿中の活性代謝産物として回収された。

【００６９】

観察されたＣＬＲ（２７８～４４３ｍＬ／ｈの範囲、用量に応じて）は、血漿中の未結

合画分の生成物と健康な被験者におけるＧＦＲの積（ｆｕ＊ＧＦＲ＝０．２６＊７２００ｍＬ／ｈ＝１８７０ｍＬ／ｈ）よりも小さく、正味の尿細管再吸収の存在を示した。腎クリアランスは、総血漿クリアランスの平均１５．５％（尿中の活性代謝産物からの個々の値の範囲は、全ての用量群にわたって６．５３％～３１．８％）に相当した。

【００７０】

経口投与後、（Ｒ）－化合物１は、０．５～２時間の間の典型的に観察されるC_{max}までの時間の中央値（T_{max}）で急速に吸収された。２番目の、一般に低いピークは、多くの場合、投与後３～４時間で観察された。その後、濃度はピークから二相的に減少し、終末消失半減期の中央値はおよそ２５～３１時間と長くなった。予想される治療上関連する用量範囲（１０ｍｇまで）にわたって、ピーク及び全体の曝露（C_{max}及び濃度時間曲線下面積［ＡＵＣ］によって評価される）は、一般的に用量に比例して増加した。用量のおよそ１１％が尿中に変化せずに回収された。

【００７１】

最大３６０ｍｇの（Ｒ）－化合物１の単回経口投与は、血清電解質（塩化物、カリウム、ナトリウム、及びホスフェート）レベルには影響せず、実薬治療を受けた被験者とプラセボを受けた被験者に差はなかった。尿中ナトリウム及びナトリウム対カリウム比は両方とも増加し、尿中ナトリウムの損失がカリウムの保持よりも大きくなった。尿クレアチニンの変化は明らかではなかった。

【００７２】

（Ｒ）－化合物１の単回投与は、用量依存的に血漿及び尿アルドステロンレベルをおよそ８５％～９０％低下させ、試験した様々な条件（Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎ（登録商標）チャレンジ、起立、通常塩食、及び減塩食条件）下で、（Ｒ）－化合物１の１０ｍｇの用量で一貫して最大効果に達した。試験した全用量範囲（０～３６０ｍｇの（Ｒ）－化合物１）にわたって、血漿コルチゾールレベルに明らかな変化は見られなかった。

【００７３】

アルドステロン減少に対する最大の効果は、健康な被験者における試験した様々な条件（Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎ（登録商標）チャレンジ、起立、通常塩食、及び減塩食条件）下で、１０ｍｇの用量で一貫して達成された。試験した全用量範囲（０～３６０ｍｇの（Ｒ）－化合物１）にわたって、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジ後の血漿コルチゾールレベルに明らかな変化は見られなかった。３６０ｍｇまでコルチゾールレベルには影響なかったが、１１－デオキシコルチゾール（用量１８０ｍｇ及び３６０ｍｇ）及び１１－ＤＯＣ（用量≧９０ｍｇ）の増加が観察されることに基づいて、治療上関連すると考えられる曝露量をはるかに上回る曝露量では、ＣＹＰ１１Ｂ１酵素の部分的な阻害が起こる可能性がある。

【００７４】

実施例３

１つの降圧剤を受けているコントロール不良高血圧患者における８週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の複数回用量強度の有効性及び安全性を評価するための二重盲検プラセボコントロール多施設試験。

【００７５】

適応症

高血圧（ＨＴＮ）患者の収縮期血圧（ＳＢＰ）の低下

【００７６】

目標

１つの目標は、血清アルドステロンレベルが高く、１つのバックグラウンド降圧剤を受けているコントロール不良ＨＴＮ患者における８週間の治療後の平均座位ＳＢＰのベースラインからの変化に関して、（Ｒ）－化合物１の少なくとも１回の用量強度がプラセボよりも優れていることを実証することである（パート１）。

【００７７】

他の目標は、血清アルドステロンレベルが高く、１つのバックグラウンド降圧剤を受け

ているコントロール不良高血圧を有する個体の試験母集団において以下のパラメータを評価することである。
・８週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による平均座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインからの変化（パート１）。
・８週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による２４時間の尿アルドステロン及び血清アルドステロンレベルのベースラインからの変化（パート１）；並びに
・８週間後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による平均座位ＳＢＰが＜１３０ｍｍＨｇに達した患者（「レスポンダー」）の割合（パート１）。

【００７８】
他の目標は以下を評価することである：
・２４時間の尿アルドステロン及び血清アルドステロンレベルの、パート１の終了時に測定された値から、パート２の終了時に（Ｒ）－化合物１の２ｍｇ用量強度及びバックグラウンド降圧剤なしでの４週間の治療後に測定された値への変化
・パート２中に４週間、（Ｒ）－化合物１の２ｍｇ用量強度単独及びバックグラウンド降圧剤なしで治療された場合に、平均座位ＳＢＰが＜１３０ｍｍＨｇを維持する患者（「レスポンダー」）の割合。

【００７９】
安全性目標
パート１及び２の両方についての安全性目標は、以下を評価することになる：
・バイタルサイン、起立血圧（ＢＰ）及び心拍数、身体検査、心電図（ＥＣＧ）、体重、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価；
・試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）；
・試験治療下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）；
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥ；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常；並びに
・ベースラインから治療終了（ＥＯＴ）（来院９回目）までの起立ＳＢＰ（臨床施設での投与前に測定）の変化。

【００８０】
薬物動態－薬力学目標
パート１及びパート２の両方についての薬物動態（ＰＫ）－薬力学（ＰＤ）目標は、安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度を使用して、（Ｒ）－化合物１の曝露－反応関係を評価することである。

【００８１】
組入れ基準
試験に参加する適格性には、患者が以下の基準を全て満たしていなければならない：
１．≧１８歳の成人男性及び女性患者である；
２．単一のバックグラウンド降圧剤を最大耐用量（ＭＴＤ）で少なくとも８週間安定したレジメン中であり（調査員の意見として）、スクリーニング時に２番目の降圧剤の追加候補とみなされる場合；
全身性ＨＴＮの一次治療として使用される許容可能なクラスの降圧薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥｉ）／アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、カルシウムチャネル遮断薬、及び利尿薬（鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト［ＭＲＡ］又はカリウム保持性利尿薬以外）が挙げられる。ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、及び硝酸イソソルビドを含む抗狭心症硝酸塩は、降圧剤とはみなされない。
許容される降圧剤の最大用量を服用していない患者は、患者が受けている用量がその患者のＭＴＤであると規定する治験責任医師の理論的根拠を説明する情報源文書を持っている必要がある。
２つの活性薬剤（即ち、ＡＣＥ阻害剤＋利尿薬、ＣＣＢ＋ＡＲＢなど）からなる薬剤は、

単一の降圧剤とは見なされない。
３．スクリーニング（来院１回目）及び来院２回目時に平均座位ＳＢＰが≧１４０ｍｍＨｇである；
平均座位ＳＢＰが≧１３０ｍｍＨｇである患者は、糖尿病であれば適格性がある可能性がある。
平均座位ＳＢＰは、任意単回臨床施設来院時の３回の座位ＳＢＰ測定値の平均と定義される。
４．来院２回目の朝の丸薬数に基づいて、ランイン期間中の降圧薬及び（Ｒ）－化合物１プラセボのアドヒアランスが≧７０％及び≦１２０％である；
５．スクリーニングで血清アルドステロンが≧７ｎｇ／ｄＬである；
ＡＣＥｉ又はＡＲＢを服用している患者は、血清アルドステロンが≧６ｎｇ／ｄＬである場合に登録できる。
６．スクリーニング時（来院１回目）にナトリウム－グルコース共役輸送担体２（ＳＧＬＴ２）阻害剤を服用している場合、レジメンは来院２回目の前少なくとも８週間にわたって安定していなければならず、試験期間中その用量を維持することが期待される；
現在ＳＧＬＴ２阻害剤を服用していない患者は、治療期間全体にわたってこのクラスの薬を開始しないことが予想される。
７．以下のように、試験の避妊及び生殖制限を遵守することに同意する：
・閉経後の女性患者は、スクリーニング時に少なくとも１年間月経出血がなく、６０歳超であるか若しくはスクリーニング時に血漿卵胞刺激ホルモンレベルが４０ｍＩＵ／ｍＬを超えて上昇していなければならない；
・妊娠の可能性のある女性患者（即ち、排卵中、閉経前、及び外科的に不妊ではない）は、スクリーニング時（来院１回目）及び来院２回目に妊娠検査で陰性であることが文書化されていなければならない；
・妊娠の可能性のある女性患者は、試験薬の最後の投与後１日目から３０日間、非常に効果的な避妊方法（即ち、失敗率が１％未満）を使用しなければならない。試験に登録された女性患者に許容される避妊方法は以下を含む：
ｏ手術による不妊手術（卵管結紮術）；
ｏスクリーニング前の少なくとも１２週間の子宮内避妊器具；
ｏスクリーニング前の少なくとも１２週間のホルモン避妊（経口、インプラント、注射、リング、又はパッチ）；又は
ｏ殺精子剤と組み合わせて使用される避妊ペッサリー。
・男性患者は、試験薬の最終投与後１日目から９０日間精子提供を控えることに同意しなければならない。
８．臨床試験への参加についてインフォームドコンセントを与えることができ、意思がある。
【００８２】
除外基準
以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験への参加から除外される：
１．スクリーニング（来院１回目）若しくはベースライン（来院２回目）時に平均座位がＳＢＰ≧１８０ｍｍＨｇである；
２．スクリーニング時にボディマス指数が＞５０ｋｇ／ｍ^{2}である；
３．スクリーニング時に選択されたＢＰ装置のカフ測定基準を満たしていない上腕周囲径を有する；
４．全身性ＨＴＮ若しくは別の主要な病態／適応症（例えば、前立腺肥大症、片頭痛、心不全）の治療にα若しくはβ遮断薬を使用している；
５．既存の降圧レジメンの一環としてＭＲＡ若しくはカリウム保持性利尿薬を中止する意思がない、若しくは中止できない；
６．カリウムサプリメントの摂取を中止する意思がない；
７．除外薬物（強力なシトクロムＰ４５０３Ａ誘導剤及び／若しくは非ステロイド抗炎症

薬剤［ＮＳＡＩＤ］の慢性使用）のいずれかを受ける予定若しくは受けている；慢性ＮＳＡＩＤを服用している患者であって、試験期間にスクリーニング時に中止する意思のある患者は、参加を許可される場合がある。
８．既知の腎動脈狭窄症、コントロール不良若しくは未治療の甲状腺機能亢進症、コントロール不良若しくは未治療の甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、クッシング症候群、若しくは大動脈縮窄症を有する；
原発性アルドステロン症患者は、試験への参加が終了する前に副腎摘出術が予想される場合を除き、登録を検討することができる。
９．スクリーニング時に慢性腎臓病疫学共同試験法の等式を使用して計算された推定糸球体濾過量が＜３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}であることが文書化されている；
１０．スクリーニング時にニューヨーク心臓協会（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）ステージＩＩＩ若しくはＩＶの慢性心不全が既知であり、文書化されている；
１１．スクリーニング前６カ月以内に卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、急性冠症候群、若しくは心不全のため入院がある；
１２．以前の心エコー図で診断された閉塞性肥大型心筋症及び／若しくは重度の大動脈弁膜症など、現在重篤の左心室流出路閉塞があることが既知である；
１３．計画された冠動脈血行再建術（経皮的冠動脈形成術［ＰＣＩ］又は冠動脈バイパス術［ＣＡＢＧ］）若しくは任意の主要な外科的処置がある；
１４．スクリーニング前６カ月以内にＣＡＢＧ若しくは他の大規模な心臓手術（弁置換術など）、末梢動脈バイパス手術、若しくはＰＣＩを受けている；
１５．慢性永続性心房細動を有する；
１６．スクリーニング時に糖化ヘモグロビンが＞１０％であるコントロール不良糖尿病を有する；
１７．この試験過程中に、透析若しくは腎臓移植の予定がある；
１８．以前に固形臓器移植及び／若しくは細胞移植を受けたことがある；
１９．（Ｒ）－化合物１、同じクラスの薬物、若しくはその賦形剤いずれかに対する既知の過敏症を有する；
２０．不安定な病態及び／若しくは副腎皮質ホルモンを含む全身免疫抑制剤で治療されている病態を含む、臨床的に関連する任意の病状若しくは外科的状態があり、試験に参加することで患者を危険にさらす可能性があるとの治験責任医師の意見がある；
２１．以下のいずれかの根拠を有する（再試験はスクリーニング時に１回可能）：
ａ．スクリーニング時に白血球数＞１５×１０^9／Ｌ若しくは好中球絶対数＜１×１０^9／Ｌ；
ｂ．スクリーニング（来院１回目）時にナトリウム＜１３０ｍＥｑ／Ｌ；
治験責任医師が血清ナトリウム濃度の修正を選択した場合、及び／若しくは病態の管理を申し出た場合、来院２回目の少なくとも１週間前にスクリーニングのための１回の再検査が許可される。血清ナトリウムが繰り返し＜１３０ｍＥｑ／Ｌの場合、患者は試験から失格となる。
ｃ．スクリーニング（来院１回目）時にカリウム＜３．５ｍＥｑ／Ｌ；
ｄ．スクリーニング（来院１回目）時にカリウム＞５ｍＥｑ／Ｌ；
治験責任医師が血清カリウム濃度の修正を選択した場合、及び／若しくは病態の管理を申し出た場合、来院２回目の少なくとも１週間前にスクリーニングのための１回の再検査が許可される。血清カリウムが繰り返し＞５ｍＥｑ／Ｌの場合、患者は試験から失格となる。
ｅ．スクリーニング時及び／若しくは赤血球造血刺激因子製剤の開始予定時及び／若しくはスクリーニング後２カ月以内の計画輸血時にヘモグロビンが＜１０ｇ／ｄＬ；若しくは
ｆ．血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼが＞３×正常範囲の上限、スクリーニング時の対応する総ビリルビンが＞２ｍｇ／ｄＬ。

患者がギルバート症候群の病歴を有する場合、ビリルビンは、スクリーニング時に＞２ｍｇ／ｄＬであってもよい。
２２．スクリーニング時にＨＩＶ抗体、Ｃ型肝炎ウイルスＲＮＡ、若しくはＢ型肝炎表面抗原について陽性である；
２３．週に≧１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取がある；
アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当する；
２４．妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定がある；
２５．スクリーニング前の３０日以内に任意の治験薬を含む別の臨床試験に参加したことがある、若しくは試験薬中止後３０日以内に別の臨床試験に参加する予定がある；
２６．１日目の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に低分子による実験的治療、若しくは１日目の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けている；又は
２７．病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価を検討した後、治験責任医師により、参加中に患者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとされる。

【００８３】

試験デザイン及び期間

これは、ＨＴＮ患者の治療における（Ｒ）－化合物１の複数回用量強度の有効性及び安全性を評価するための第２相無作為化多施設試験である。試験への参加を考慮するには、患者は、コントロール不良ＨＴＮ（平均座位ＳＢＰ≧１４０ｍｍＨｇ［又は糖尿病の場合は、≧１３０ｍｍＨｇ］）を有していなければならず、ＭＴＤにおいて（治験責任医師の意見では）少なくとも８週間、単一のバックグラウンド降圧剤の安定したレジメンを受けているにもかかわらず、スクリーニング時に２番目の降圧剤の追加候補とみなされる。適格患者は、血清アルドステロンが≧７ｎｇ／ｄＬ（ＡＣＥｉ又はＡＲＢの場合は、≧６ｎｇ／ｄＬ）でなければならず、全ての他のスクリーニング基準を満たす。

【００８４】

スクリーニング臨床検査の評価は、異常がある場合、患者を除外する前に適格性の目的で１回繰り返すことができる。スクリーニングに不合格であった場合は、治験依頼者及び／又はメディカルモニターの相談及び承認があれば、最後の試験来院後５日未満に再スクリーニングを行うことができる。

【００８５】

試験の間、患者は、７～９回の臨床施設来院、及び１回の電話来院を含む、８～１０回の予定された来院を完了する。予定外来院は、治験責任医師の裁量に基づいて、試験期間中任意の時に計画することができる。試験は、以下の期間／来院からなる：
・以下からなる少なくとも４週間のスクリーニング期間：
ｏスクリーニング来院（来院１回目）；
ｏ患者に試験の適格性を伝えるための電話来院；並びに
ｏ無作為化（来院２回目）前に、患者がバックグラウンド降圧薬及びプラセボを遵守していることを確認するための最大４週間のランイン期間（組入れ基準４を参照されたい）。
・以下からなる２パート治療期間：
ｏパート１：８週間の二重盲検治療期間（１週目～８週目；来院２回目～６回目）；及び
ｏパート２：４週間の治療期間（９週目～１２週目；来院６回目の翌日に開始し、来院９回目まで）。
・試験薬の最後の投与後からおよそ２週間の安全性経過観察期間（来院１０回目）。

【００８６】

血清アルドステロンを含むスクリーニング適格検査結果が返されると、患者には電話（電話来院）で連絡があり、適格であることを通知され、適格である場合は、ランイン期間を開始して次回の来院スケジュールを設定する：予定外来院又は来院２回目。治験責任医師が修正又は管理することを選択したスクリーニング時に血清ナトリウム＜１３０ｍＥｑ

／Ｌ及び／又は血清カリウム＞５ｍＥｑ／Ｌを有する患者の場合、来院２回目の少なくとも１週間前に１回の再検査（予定外来院で）が許可される（除外基準２１を参照されたい）。適格患者にはまた、来院２回目までのバックグラウンド降圧剤に加えてプラセボ錠剤を１日１回（ＱＤ）服用するランイン期間を開始するよう指示される。治療アドヒアランス（組入れ基準４を参照）を示し、来院２回目で全ての組入れ基準を満たし続け、除外基準をいずれも満たさない患者は、無作為化され、パート１治療期間に入る。

【００８７】

臨床施設は、来院１、５、及び８回目に２４時間採尿キットを患者に提供する。患者は、来院２（電話来院で適格性を確認した後）、６、及び９回目の３日前までに収集を開始するよう指示され、収集した試料を冷蔵し、その試料全体を臨床施設に持参する。

【００８８】

二重盲検パート１治療期間（１週目～８週目；来院２回目～６回目）の間、患者は４つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる（１：１：１：１）：０．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１、１ｍｇの（Ｒ）－化合物１、２ｍｇの（Ｒ）－化合物１、又はプラセボは、単一のバックグラウンド降圧剤に対する追加薬として使用される。臨床施設来院日に、患者は自宅でバックグラウンド降圧薬の朝の用量を自己投与し、試験薬を控える。臨床施設にて、患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬１錠を自己投与する。臨床施設来院の間、患者は、毎朝ほぼ同じ時間に試験薬ＱＤ１錠を経口自己投与し続ける。評価項目は、８週目の終わりに評価される。

【００８９】

パート２治療期間（９週目～１２週目；来院６回目の翌日から始まり来院９回目まで）の間、パート１の終了時の全てのレスポンダー（平均座位ＳＢＰ＜１３０ｍｍＨｇを達成すると定義される）は、パート２に移る。彼らは、２ｍｇ用量の（Ｒ）－化合物１（この試験における最大量）を受け、単一のバックグラウンド降圧剤を中止する。パート１で２ｍｇの（Ｒ）－化合物１を除く任意の試験薬を投与された非レスポンダーは、パート２に移り、２ｍｇの用量の（Ｒ）－化合物１を投与され、単一のバックグラウンド降圧剤を中止する。パート２に参加しないことを決定した非レスポンダー、又はパート１ですでに（Ｒ）－化合物１の最大用量強度（２ｍｇ）を受けている非レスポンダーは、試験薬の投与を中止したとみなされ、パート１の終了時（来院６回目）にそのＥＯＴ（来院９回目）手順及び２週間の安全性経過観察を完了させなければならない。

【００９０】

患者は、全ての臨床施設来院の際に試験薬及びバックグラウンド降圧薬を持参するよう指示される。患者は、各臨床施設来院前の少なくとも２時間、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。全ての臨床施設来院はほぼ同時に（患者内で）行われるべきであり、来院が午前６時から午前１１時の間に行われるように努める必要がある。

【００９１】

安全性経過観察（来院１０回目）の際、患者は、試験完了以来、バイタルサイン、臨床検査評価、有害事象（ＡＥ）、及び降圧レジメンを含む併用薬の使用について評価される。

【００９２】

（Ｒ）－化合物１の安全性は、インフォームドコンセントの時点から安全性経過観察期間の終了まで評価される。患者は、治療期間中、事前に指定された有効性及びアドヒアランスについて追跡調査される。試験中に解析されるＰＤ変数には、アルドステロン及びその前駆体、コルチゾール及びその前駆体の測定値、血漿レニン活性（ＰＲＡ）、並びにアルドステロン／ＰＲＡ比の計算などが含まれ得るが、これらに限定されない。試験中に解析されるＰＫ変数には、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の血漿濃度が含まれる。データ安全性モニタリング委員会（ＤＳＭＢ）は、新たな安全性データを定期的に評価し、累積的なＳＡＥに関する報告を評価することが計画されている。

【００９３】
投薬形態及び投与経路
（Ｒ）－化合物１の用量強度は、０．５ｍｇＱＤ、１ｍｇＱＤ、及び２ｍｇＱＤである。ランイン期間では、全ての患者が毎朝ほぼ同じ時間にプラセボＱＤを１錠ずつ経口自己投与する。
【００９４】
治療期間（パート１及び２）中の臨床施設来院の際、患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、クリニックで試験薬１錠を自己投与し、施設スタッフの立ち会いを受ける。臨床施設来院の間、患者は、毎朝ほぼ同じ時間に試験薬ＱＤ１錠を経口自己投与し続ける。
【００９５】
評価項目
有効性評価項目は、コントロール不良ＨＴＮを有し、血清アルドステロンレベルが高く、１つのバックグラウンド降圧剤を受けている患者における８週間の治療後の平均座位ＳＢＰのベースラインからの変化である（パート１）。
【００９６】
評価項目について説明したものと同じ母集団におけるこの試験の他の有効性評価項目は以下のとおりである：
・８週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による平均座位ＤＢＰのベースラインからの変化（パート１）；
・８週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による２４時間の尿アルドステロン及び血清アルドステロンレベルのベースラインからの変化（Ｐａｒｔ１）；並びに
・８週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による平均座位ＳＢＰが＜１３０ｍｍＨｇに達した患者（「レスポンダー」）の割合（Ｐａｒｔ１：１週目～８週目）。
【００９７】
この試験のその他の有効性評価項目は、以下のとおりである：
・２４時間の尿アルドステロン及び血清アルドステロンレベルの、パート１の終了時に測定された値から、パート２の終了時に（Ｒ）－化合物１の２ｍｇ用量強度及びバックグラウンド降圧剤なしでの４週間の治療後に測定された値への変化；並びに
・パート２中に４週間、（Ｒ）－化合物１の２ｍｇ単独及びバックグラウンド降圧剤なしで治療された場合に、平均座位ＳＢＰが＜１３０ｍｍＨｇを維持する患者（「レスポンダー」）の割合。
【００９８】
安全性評価項目
この試験の安全性評価項目は、以下のとおりである：
・バイタルサイン、起立ＢＰ及び心拍数、身体検査、ＥＣＧ、体重、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価；
・ＴＥＡＥ；
・ＴＥＳＡＥ；
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥ；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常；並びに
・ベースラインからＥＯＴ（来院９回目）までの起立ＳＢＰ（臨床施設での投与前に測定）の変化。
【００９９】
安全性解析
安全性の解析対象集団は、安全性解析の母集団である。全ての安全性評価項目は、パート１で収集された記録について説明的にまとめられる。更なる安全性評価項目解析は、パート２で収集された記録及び投与後の経過観察調査／試験の終了を含めて実施される。
【０１００】

薬物動態解析
（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の個々の血漿濃度データはリスト化され、来院、時点、及びＰＫ母集団の治療群ごとにまとめられる。
【０１０１】
パート２に参加の患者の場合、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の関連パラメータは、個々の患者ごとにリスト化され、記述統計を使用して表形式にまとめられる。（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の平均並びに個々の血漿濃度は、パート２で患者の時点に対してプロットされる。
【０１０２】
薬力学解析
ＰＤ母集団は、ＰＤ解析の母集団である。全てのＰＤ変数が説明的にまとめられる。
【０１０３】
薬物動態／薬力学解析
データが許せば、血漿濃度及びパラメータを安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度と相関させる試みが行われる。
【０１０４】
製剤化及び包装
（Ｒ）－化合物１錠剤は、以下の用量強度で提供される：０．５ｍｇ、１ｍｇ、及び２ｍｇ。錠剤は、試験に必要な用量を達成するためにブリスターパックに包装される。（Ｒ）－化合物１錠剤は、活性成分及び不活性成分として（Ｒ）－化合物１を含有する。
【０１０５】
実施例４
原発性アルドステロン症（ＰＡ）患者の治療のための（Ｒ）－化合物１の有効性及び安全性を評価するための無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験。
【０１０６】
適応症
原発性アルドステロン症（ＰＡ）患者における血圧（ＢＰ）の低下
【０１０７】
目標
１つの目標は、（Ｒ）－化合物１の少なくとも１つの用量強度が、ＰＡ患者における４週間の治療後の自動診察室血圧モニタリング（ＡＯＢＰＭ）による座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均変化においてプラセボよりも優れていることを実証することである。
【０１０８】
他の目標は以下のとおりである：
・ＰＡ患者における４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々によるＡＯＢＰＭによる平均座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインからの変化を評価すること；
・ＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による座位ＢＰ応答が＜１４０／９０ｍｍＨｇに達した患者の割合を評価すること；
・ＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による座位ＢＰ応答が＜１３０／８０ｍｍＨｇに達した患者の割合を評価すること；
・以下のいずれかを達成するＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による患者の割合を評価すること：
ｏ血漿アルドステロン濃度（ＰＡＣ）＜１５ｎｇ／ｄＬ及び血漿レニン活性（ＰＲＡ）≧０．５ｎｇ／ｍＬ／ｈ；又は
ｏアルドステロン対レニン比（ＡＲＲ）＜３０；並びに

・ＰＡ患者における４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々によるカリウムレベル及び／又はカリウム補給の必要量のベースラインからの変化を評価すること。

【０１０９】

他の目標は以下のとおりである：

・ベースラインから治療の終了まで濃度の変化を評価すること；

・薬力学（ＰＤ）変数には以下が含まれるが、これらに限定されない：ＰＡＣ、１１－デオキシコルチコステロン、

・以下の選択された用量強度の各々による、ＰＲＡ、直接レニン濃度、計算されたアルドステロン対レニン比（ＡＲＲ）、及び２４時間尿アルドステロン、ナトリウム、及びカリウム

・ＰＡ患者における４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１；並びに

・ベースラインから治療終了時のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による、ＢＰ低下とアルドステロン及びレニンレベルの変化との関係を評価すること。

【０１１０】

薬物動態ＰＫ／ＰＤの目標

薬物動態（ＰＫ）－ＰＤ目標は、安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度を使用して、ＰＡ患者における（Ｒ）－化合物１の曝露－反応関係を評価することである。

【０１１１】

組入れ基準

以下の基準を全て満たす患者が参加に適格である：

１．≧１８歳の成人男性又は女性患者である；

２．過去にＰＡと診断されているか、又は治験責任医師の判断によりＰＡの疑いがあると診断されている；

３．来院２回目（該当する場合）から開始して、来院３回目に戻るまで少なくとも次の期間、レニン－アンジオテンシン－アルドステロン系（ＲＡＡＳ）修飾薬をウォッシュアウトすることができる：

４週間：利尿薬、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ）；及び

２週間：β遮断薬、クロニジン、メチルドパ、ミノキシジル、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥＩ）、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、及び／又はジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬（ＣＣＢ）；患者は、来院２回目から開始して治療終了まで、全てのＲＡＡＳ修飾薬の投与を中止し続ける。患者は、ウォッシュアウト状態に関係なく、残りのスクリーニング期間中にＢＰを＞１３０／８０ｍｍＨｇ及び＜１６０／１００ｍｍＨｇに維持し、ＰＡＣ及びＰＲＡへの影響を最小限に抑えるために、非ジヒドロピリジンＣＣＢ（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル）、ヒドララジン、若しくはα遮断薬の単剤又は組み合わせ療法として定義される、非ＲＡＡＳ修飾性降圧薬を投与される場合がある。β－遮断薬を服用している患者は、ウォッシュアウト中は治験責任医師によって適切に管理されるべきであり、これには段階的な漸減及びこれらの患者の中止症状（例えば、動悸、胸痛など）の観察が含まれるべきである。

４．スクリーニング期間中にＢＰを＞１３０／８０ｍｍＨｇ及び＜１６０／１００ｍｍＨｇ、並びに許容される非ＲＡＡＳ修飾性降圧薬を用いた二重盲検治療期間中に＜１６０／１００ｍｍＨｇに維持する意思がある；

５．以下のように、試験の避妊及び生殖制限を遵守することに同意する意思がある：

・男性被験者は、試験薬の最終投与後１日目から９０日間精子提供を控えることに同意しなければならない；

・閉経後女性は、１回目の投与前に少なくとも１年間月経出血がなく、＞６０歳であるか、又はスクリーニング来院時に卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）レベル＞４０ｍＩＵ／ｍＬに上昇していなければならない；

・妊娠の可能性のある女性患者（即ち、排卵中、閉経前、及び外科的に不妊ではない）は、スクリーニング及び無作為化来院時に妊娠検査で陰性であることが文書化されていなければならない；及び
・全ての男性患者（外科的に不妊ではない）は、以下の非常に効果的な避妊方法を使用しなければならない
・試験薬の最後の投与後１日目から９０日間の避妊（即ち、失敗率が１％未満）；
・試験に登録された男性患者に許容される避妊方法は以下を含む：
o殺精子剤入りコンドーム；又は
oスクリーニング来院前の少なくとも２６週間の避妊手術（精管切除術）
・妊娠の可能性のある女性患者は、
・試験薬の最後の投与後１日目から３０日間、非常に効果的な避妊法（即ち、失敗率が１％未満）を使用しなければならない。
・試験に登録されたＦＰＣＢＰに許容される避妊方法は以下を含む：
o手術による不妊手術（卵管結紮術）；
oスクリーニング来院前の少なくとも１２週間の子宮内避妊器具；
oスクリーニング来院前の少なくとも１２週間のホルモン避妊（経口、インプラント、注射、リング、又はパッチ）；又は
・殺精子剤と組み合わせて使用される避妊ペッサリー；並びに
６．試験への参加についてインフォームドコンセントを与えることができ、意思がある。

【０１１２】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験への参加から除外される：
１．スクリーニング期間中にＡＯＢＰＭにより、平均座位ＳＢＰ＞１８０ｍｍＨｇ若しくはＤＢＰ＞１１０ｍｍＨｇが単回発生するか、若しくは平均座位ＳＢＰ≧１６０ｍｍＨｇ若しくはＤＢＰ≧１００ｍｍＨｇが２回連続で発生する（このようなＢＰが来院１回目で記録された場合、患者は追加のＢＰ測定及び組入れ／除外基準の再評価のために中間来院に参加する）；
平均座位ＢＰは、任意の１回の臨床施設来院時に得られる３回の測定値の平均と定義される。患者が来院（来院１、２、３、又は４回目）前に定期的に予定されている降圧薬を服用しなかった場合、且つそれ以外は降圧レジメンを遵守していると治験責任医師が判断した場合、薬を服用してから２時間以上経過した後、若しくは翌日以降に定期的に予定された降圧レジメンを再確立した後に１回のＢＰ再検査が許可される。
２．スクリーニング来院時にボディマス指数が＞４０ｋｇ／ｍ^{2}である；
３．スクリーニング来院時に上腕周囲が＜７インチ若しくは＞１７インチである；
４．以前に外科的介入を受けたことがある、若しくは試験期間中に、副腎腺腫若しくは副腎癌、副腎摘出術、腎除神経術、若しくは副腎切除術に対する計画された外科的介入がある；
無作為化の＞６カ月前に処置を受けているが、依然としてＰＡＣが上昇し（＞１５ｎｇ／ｄｌ）、ＢＰ及びその他の適格基準を満たす患者は考慮される場合がある。
５．スクリーニング来院時若しくは来院４回目に慢性腎臓病疫学共同試験法の等式を使用した推定糸球体濾過量が＜４５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}であることが文書化されている；
６．試験の過程で、透析若しくは腎臓移植の予定がある；
７．既知の文書化された慢性心不全を有する；
８．スクリーニング来院前６カ月以内に卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、急性冠症候群、若しくは心不全のため入院がある；
９．以前の心エコー図で、診断された閉塞性肥大型心筋症及び／若しくは重度の大動脈弁膜症など、現在重度の左心室流出路閉塞があることがわかっている；
１０．試験中に計画された冠動脈血行再建術（経皮的冠動脈形成術［ＰＣＩ］又は冠動脈バイパス術［ＣＡＢＧ］）若しくは任意の主要な外科手術がある；
１１．スクリーニング来院前６カ月以内にＰＣＩ、ＣＡＢＧ、他の大規模な心臓手術（例

えば、弁置換術）、若しくは末梢動脈バイパス手術を受けている；
１２．慢性永続性心房細動を有する；
１３．心室頻拍、心室細動、トルサード・ド・ポワント、及び上室不整脈を含む治験責任医師により判断された臨床的に有意な不整脈の病歴がある、若しくは現行で有している。軽度の異所性症状（例えば、心房期外収縮）のある患者は、治験責任医師の裁量により、必ずしも除外されるわけではない；
１４．以前に固形臓器移植若しくは細胞移植を受けたことがある；
１５．ＱＴを延長することで知られる薬物である、シトクロムＰ４５０３Ａの強力な誘導剤などの除外薬物、並びに／若しくは治療の終了まで試験薬の１回目の投与前２８日以内若しくは５倍の半減期のいずれか長い方の期間内に、ＮＳＡＩＤ若しくはステロイドの慢性使用のいずれかを受ける予定がある若しくは受けている；スクリーニング時に上記の薬を使用しており、試験期間中に中止する意思のある患者は参加が許可される。
１６．以下のもののいずれかに対する既知の過敏症を有する：
・化合物１若しくは同じクラスの薬物；
・カプトプリル若しくは同じクラスの薬物；若しくは
・（Ｒ）－化合物１、カプトプリル、若しくは同じクラスの薬物中の賦形剤；
１７．（不安定な病態及び／又は副腎皮質ホルモンを含む全身免疫抑制剤で治療を必要とする病態を含む）臨床的に関連する任意の病状若しくは外科的状態があり、試験に参加することで患者を危険にさらす可能性があるとの治験責任医師の意見がある；
１８．スクリーニング、来院４回目、若しくは無作為化来院時に以下のいずれかの根拠がある：
・白血球数＞１５×１０^{9}／Ｌ若しくは好中球絶対数＜１×１０^{9}／Ｌ；
・血清カリウム＜２．５ｍＥｑ／Ｌ；
血清カリウムレベルが正常範囲未満の患者は、治験責任医師がサプリメントによる血清カリウムレベルの修正を選択し、病態の管理を提案した場合には、試験を継続することができる。
・血清カリウム＞５．０ｍＥｑ／Ｌ；
来院４回目及び無作為化のみに適用される。来院１回目に血清カリウムレベルが＞５．０ｍＥｑ／Ｌである患者は、治験責任医師が血清カリウムレベルを修正することを選択し、及び／若しくは患者がＲＡＡＳ修飾薬をウォッシュアウトする間に病態を管理することを提案した場合には、試験を継続することができる。
・ヘモグロビンが＜１０．０ｇ／ｄＬ、若しくは赤血球造血刺激因子製剤の開始が予定されている、若しくはスクリーニング後２カ月以内に輸血が計画されている；
・血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼが＞３×基準値上限（ＵＬＮ）；若しくは
・ギルバート症候群による場合を除き、総ビリルビンが＞２×ＵＬＮ；
１９．スクリーニング来院時にグリコシル化ヘモグロビンが＞９．５％であるコントロール不良糖尿を有する；
２０．ＨＩＶ抗体、Ｃ型肝炎ウイルスＲＮＡ、若しくはＢ型肝炎表面抗原について陽性である；
２１．週に＞１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取がある；
アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当する；
２２．スクリーニング来院前の３０日以内に任意の治験薬を含む別の臨床試験に参加したことがある、若しくは試験薬中止後３０日以内に別の臨床試験に参加する予定がある；
２３．スクリーニング来院の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に低分子による実験的治療、若しくはスクリーニング来院の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けている；
２４．スクリーニング来院前４週間の間のいずれかの時に夜勤を行ったことがある、並びに／若しくはスクリーニング及び／若しくは二重盲検治療期間中のいずれかの時に夜勤を

開始する予定がある；
２５．妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定がある；又は
２６．病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価を検討した後、治験責任医師により、参加中に患者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとみなされる。
【０１１３】
試験デザイン及び期間
これは、４週間の治療後、プラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の有効性及び安全性を評価するためのＰＡ患者における第２相、無作為化、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験である。ＰＡの以前の診断又はＰＡの疑いのある成人患者は、試験参加のためのスクリーニングを受ける適格性がある。
【０１１４】
（Ｒ）－化合物１の安全性は、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで評価される。患者は、二重盲検治療期間中、有効性及びアドヒアランスについて追跡調査される。試験中に解析される血漿ＰＤ変数には、アルドステロン及びその関連する前駆体、コルチゾール及びその関連する前駆体の測定値、ＰＲＡ、直接レニン濃度、並びに計算されたＡＲＲが含まれる。試験中に解析されるＰＫ変数には、（Ｒ）－化合物１の血漿濃度及び任意の追加の代謝産物が含まれる。
【０１１５】
患者は、それぞれ治療アドヒアランスの評価及び家庭ＢＰモニタリングのレビューのために、全ての臨床施設来院の際に、薬（降圧薬（該当する場合）及び試験薬）及び毎日の紙面の日記を持参するように支持される。患者は、各臨床施設来院前の少なくとも２時間、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。全ての臨床施設来院は、午前６時から午前１１時の間に、可能な場合、各来院について同じ時間に行われなければならない。
【０１１６】
試験の来院
患者は、９回のクリニック来院及び１回の電話来院を含む、およそ７～１５週間の期間にわたる少なくとも１０回の来院を完了させる。スクリーニング期間中にＢＰを管理するための治験責任医師の裁量により、追加の中間来院が発生する場合がある。
【０１１７】
試験は、以下の３つの期間及び対応する来院からなる：
・およそ２～９週間のスクリーニング期間は、以下を含む：
ｏスクリーニング来院（来院１回目）；
ｏウォッシュアウト来院（来院２回目）；
来院２回目の後に開始し、患者は、来院３回目に戻ってくる前に少なくとも以下の期間、該当するＲＡＡＳ修飾薬のウォッシュアウトを開始する：
■４週間：利尿薬、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ）；及び
■２週間：β遮断薬、クロニジン、メチルドパ、ミノキシジル、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥＩ）、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、及び／又はジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬（ＣＣＢ）；
患者は、来院２回目から開始して治療終了まで、全てのＲＡＡＳ修飾薬の投与を中止し続ける。患者は、ウォッシュアウト状態に関係なく、残りのスクリーニング期間中にＢＰを＞１３０／８０ｍｍＨｇ及び＜１６０／１００ｍｍＨｇに維持し、ＰＡＣ及びＰＲＡへの影響を最小限に抑えるために、非ジヒドロピリジンＣＣＢ（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル）、ヒドララジン、若しくはα遮断薬の単剤又は組み合わせ療法として定義される、非ＲＡＡＳ修飾性降圧薬を投与される場合がある。β－遮断薬を服用している患者は、ウォッシュアウト中は治験責任医師によって適切に管理されるべきであり、これには段階的な漸減及びこれらの患者の中止症状（例えば、動悸、胸痛など）の観察が含まれるべ

きである。
　来院１回目にＲＡＡＳ－修飾薬を服用していない患者は、来院２回目を完了する必要はなく、直接来院３回目に進むことができる。
ｏ血液検査来院（来院３回目）；及び
ｏ確認検査来院（来院４回目）；
　ＲＡＡＳ修飾薬のウォッシュアウトの際、ＢＰを管理するために追加の中間来院が発生する場合がある。
・４週間の二重盲検治療期間（来院５回目～９回目）；
ｏ二重盲検治療期間に入る患者は、安定した非ＲＡＡＳ降圧レジメン（該当する場合）を維持し、
ｏ治療全体を通して血圧を＜１６０／１００ｍｍＨｇに維持しなければならない；並びに
ｏ最大１週間の経過観察期間（電話通話［来院１０回目］）。
【０１１８】
スクリーニング期間
　来院１回目で書面によるインフォームドコンセントを提出した患者は、次の点について評価される
【０１１９】
組入れ／除外基準
　来院１回目に、施設スタッフは、ＢＰを測定し；ＰＡＣ、ＰＲＡ、及び直接レニン濃度測定用の血液試料を採取し、定期的な安全性評価を実施する。患者は、スクリーニング期間中、毎日の電子日記を使用して、降圧レジメン（該当する場合）に対するアドヒアランスを監視する。
【０１２０】
　来院２回目に開始し、該当する場合、患者は現在使用しているＲＡＡＳ－修飾薬をウォッシュアウトする必要があり、試験参加期間中はこれらを控える。患者がＭＲＡを含む利尿薬を服用している場合、来院３回目の前４週間以上のウォッシュアウトが必要とされる。患者が、β遮断薬、クロニジン、メチルドパ、ミノキシジル、ＮＳＡＩＤ、ＡＣＥＩ、ＡＲＢ、及び／又はジヒドロピリジンＣＣＢを服用している場合、来院３回目の前２週間以上のウォッシュアウトが必要とされる。β－遮断薬を服用している患者は、ウォッシュアウト中は治験責任医師によって適切に管理されるべきであり、これには段階的な漸減及びこれらの患者の中止症状（例えば、動悸、胸痛など）の観察が含まれるべきである。
【０１２１】
　患者は、ウォッシュアウト状態に関係なく、非ジヒドロピリジンＣＣＢ（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル）、ヒドララジン、若しくはα遮断薬の単剤又は組み合わせ療法として定義される、非ＲＡＡＳ修飾性降圧薬を投与される場合がある。患者には、試験期間中に中央薬局を通じてジェネリック非ＲＡＡＳ修飾性降圧薬を受ける選択肢がある。スクリーニング期間の間、新しい降圧剤が導入されると、ＢＰ状態をチェックするために中間来院が予定される場合がある。患者は、試験中毎朝及び毎晩、家庭でのＢＰをモニタリングするために、来院２回目に家庭ＢＰモニタリング装置が提供される。
【０１２２】
　来院１回目にＲＡＡＳ－修飾薬を服用していない患者は、来院２回目（ウォッシュアウト来院）を完了する必要はなく、直接来院３回目に進むことができる。
【０１２３】
　患者は、該当するウォッシュアウト期間の完了後、来院３回目に来院する。来院３回目に、施設スタッフは、ＢＰを測定し、定期的な安全性評価を実施し、ＰＡＣ、ＰＲＡ、及び直接レニン濃度測定用の血液試料を採取する。（１）ＰＡＣ≧１５ｎｇ／ｄＬ及びＰＲＡ＜０．５ｎｇ／ｍＬ／ｈ又は（２）ＡＲＲ≧３０のいずれかを有する患者は、来院４回目に進む適格性がある。
【０１２４】
　来院４回目に、座位カプトプリルチャレンジは、ＰＡの確認検査として投与される。

【０１２５】
患者は、少なくとも１時間着席した後（時間０）、単回経口用量のカプトプリル５０ｍｇを受ける。ＰＡＣ、ＰＲＡ、及びコルチゾール用の血液試料は、カプトプリル投与後、時間０及び時間１及び時間２に収集されるが、このサンプリング期間中は患者は座ったままである。時間０と比較して１時間目若しくは２時間目のＰＡＣ抑制が＜３０％である患者、並びに／又は座位カプトプリルチャレンジの時間０の後１時間目若しくは２時間目のＰＡＣが＞１１ｎｇ／ｄＬである患者は、無作為化（来院５回目）に進む適格性がある。
【０１２６】
患者が、無作為化来院（来院５回目）の前にＢＰ＞１３０／８０ｍｍＨｇ且つ＜１６０／１００ｍｍＨｇで、安定した（≧２週間）非ＲＡＡＳ降圧レジメン中であることを確実にするために、スクリーニング期間の長さを延長する必要がある場合がある。来院３回目から来院５回目までの時間は、２週間の安定したＢＰ期間内に含まれ得る。
【０１２７】
スクリーニングを受けているが、試験の組入れ／除外基準又は無作為化基準を満たしていない（即ち、スクリーニング不合格）患者は、治験依頼者及び／又はメディカルモニターの相談及び承認があれば、最後の試験来院後５日未満に再スクリーニングを行うことができる。来院４回目でのカプトプリルチャレンジの結果に基づいてスクリーニングが不合格となった患者は、再スクリーニングを受けられない場合がある。
【０１２８】
二重盲検治療期間
患者が試験薬を服用する前の来院５回目で得られた測定値は、「ベースライン」測定値を構成する。臨床施設での試験薬投与前に記録される有効性及び安全性変数の測定値は、「投与前」測定値を構成する。
【０１２９】
アダプティブデザイン
来院５回目に、適格患者は、１：１：１の比率で３つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる（２つの実薬［２ｍｇ及び４ｍｇの（Ｒ）－化合物１］と１つのプラセボ）。無作為化された患者は、ベースラインＰＡＣによって階層化される（＜３５ｎｇ／ｄＬ及び≧３５ｎｇ／ｄＬ）。患者は、該当する非ＲＡＡＳ降圧レジメンを維持し、二重盲検治療期間中に血圧を＜１６０／１００ｍｍＨｇに維持しなければならない。１群当たりおよそ１０人の無作為化された患者が４週間の二重盲検治療期間を完了した後、中間解析を実施し、データレビュー委員会（ＤＲＣ）は、新しい安全性及び有効性のデータを評価する。試験登録は中間解析中も継続される予定である。非盲検化安全性及び有効性評価に基づいて、ＤＲＣは、現在の治療群の一方又は両方を拡大し、一方の治療群（例えば、２ｍｇＱＤ又は４ｍｇＱＤの（Ｒ）－化合物１）を継続することを決定する可能性があり、最大８ｍｇＱＤの（Ｒ）化合物１の追加用量レベルが１つ追加される可能性がある。中間解析の後、患者は、中間解析で決定されたパワー及び試料サイズの計算に従って、様々な治療群（２、３、又は４治療群）間でほぼ均等な配分を可能にする無作為化スケジュールを使用して登録される。
【０１３０】
試験の継続的な安全性モニタリングに基づいて、追加のＤＲＣレビューが実施される可能性があるが、正式な非盲検中間解析につながる場合もあれば、そうでない場合もある。ＤＲＣの責任、権限、及び手順の詳細は、ＤＲＣ憲章に文書化される。臨床施設来院の間、降圧レジメン（該当する場合）及び試験薬の両方に対するアドヒアランスは、毎日の電子日記を使用して監視される。臨床施設来院の際、試験薬及び降圧レジメン（該当する場合）のアドヒアランスは、丸薬数を使用して計算される。
【０１３１】
ＰＤ解析用の投与前血液試料を、来院５回目～９回目に収集する。ＰＫ解析用の投与前血液試料を、来院６回目及び来院９回目に収集する。ＰＤ及びＰＫ解析用の投与後血液サンプリングは、来院９回目に、試験薬投与後２時間（±５分）で実施される。ＰＤ及び電

解質測定のための尿試料は、来院２回目（来院１回目にＲＡＡＳ修飾薬を服用していない患者は、これらの患者は来院２回目を完了させる必要がないため、２４時間の尿試料の収集を完了させる必要はない）、５回目、及び９回目／治療終了までの２４時間にわたって採取される（２４時間採尿）。有効性評価項目の評価を、治療の終了時（来院９回目）に行う。

【０１３２】

経過観察期間（電話通話）

試験完了後の有害事象（ＡＥ）及び併用薬を評価するために、患者は試験薬の最後の投与から１週間±３日後に臨床施設から電話を受け取る。

【０１３３】

投薬形態及び投与経路

この試験で試験される（Ｒ）－化合物１の用量は、２ｍｇＱＤ、４ｍｇＱＤであり、任意選択的に最大８ｍｇＱＤの追加用量レベルを１つ追加する。（Ｒ）－化合物１は、２ｍｇの錠剤として提供される。プラセボ錠剤は、（Ｒ）－化合物１錠剤と区別できない。試験薬は、２０℃～２５℃（６８°Ｆ～７７°Ｆ）の制御された室温で保管される。米国薬局方（ＵＳＰ）の参照と一致して、保管中に１５℃～３０℃の範囲の一過的逸脱が許容される。輸送の際は、４０℃までの一過的逸脱が１週間まで許容される。意図される患者への投与経路は、経口送達による。試験を盲検に維持するために、無作為化された患者は、（Ｒ）－化合物１及び／又はプラセボ錠剤で構成される合計４錠を１日１回（ＱＤ）経口服用するように指示される。

【０１３４】

試験薬（（Ｒ）－化合物１又はプラセボ）は、来院５回目及び来院７回目に交付される。来院５回目に、患者は、臨床施設で１回目の単回用量の試験薬を自己投与する。試験薬のその後の用量は、患者が自宅で毎朝ほぼ同じ時間に１日１回経口服用することになる。臨床施設来院日に、患者は予定された来院の前に自宅で適用可能な降圧薬の朝の用量を服用し（他の併存疾患がある場合はそのための薬を含む）、試験薬を控える。臨床施設にて、患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬を自己投与する。

【０１３５】

有効性評価項目

有効性評価項目は、ＰＡ患者における４週間の治療後のＡＯＢＰＭによる平均座位ＳＢＰのベースラインからの変化である。

【０１３６】

その他の有効性評価項目は、以下を含む：

・ＰＡ患者における４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１によるＡＯＢＰＭによる平均座位ＤＢＰのベースラインからの変化；

・ＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による座位ＢＰ応答が＜１４０／９０ｍｍＨｇに達した患者の割合；

・ＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による座位ＢＰ応答が＜１３０／８０ｍｍＨｇに達した患者の割合；並びに

・以下のいずれかを達成するＰＡについての４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による患者の割合：

ｏＰＡＣ＜１５ｎｇ／ｄＬ及びＰＲＡ≧０．５ｎｇ／ｍＬ／ｈ；又は

ｏＡＲＲ＜３０。

【０１３７】

その他の評価項目は、以下を含む：

・４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１による、ＰＡＣ、１１－デオキシコルチコステロン、ＰＲＡ、直接レニン濃度、計算されたＡＲＲ、及び２４時間尿アルドステロン、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド、ナトリウム、並びにカリウムが挙げられるがこれらに限定されない、ＰＤマーカーにおけるベースラインから治療の終了まで濃度の

変化；並びに
・ベースラインから治療終了時のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１による、ＢＰ低下とアルドステロン及びレニンレベルの変化との関係。
【０１３８】
安全性評価項目
（Ｒ）－化合物１の安全性は、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで評価される。全ての安全性評価項目が説明的にまとめられる。安全性評価項目は以下を含む：
・ＰＡ患者における４週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１によるカリウムレベル及び／又はカリウム補給の必要量のベースラインからの変化；
・バイタルサイン（心拍数、呼吸数、体温）、平均ＳＢＰ、平均ＤＢＰ、起立性バイタル（起立ＢＰ及び心拍数）、身体検査、心電図検査、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価；
・試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）；
・試験治療下で発現した重篤な有害事象（ＳＡＥ）；
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥ；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常；並びに
・ベースラインから治療終了までの起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（試験薬投与前に臨床施設で測定）の変化。
【０１３９】
特に関心のある有害事象には、臨床介入が必要となる以下のものが含まれる：低血圧事象、カリウム検査値の異常、及び／又はナトリウム検査値の異常。
【０１４０】
有効性解析
有効性解析は、（Ｒ）－化合物１及びプラセボの各用量強度間で、ベースライン（来院５回目）から治療終了（来院９回目）までの平均座位ＳＢＰの変化を比較する。
【０１４１】
有効性評価項目は、ファクターとして治療群を使用し、ベースライン平均座位ＳＢＰ及びベースライン血漿アルドステロン濃度を共変量として使用した共分散モデルの分析を使用して分析される。（Ｒ）－化合物１及びプラセボの各用量強度間のペアワイズ比較を、その９５％信頼区間とともに推定する。有効性解析は、任意の欠落している評価項目値を代入するために使用される最後の観測繰越法を使用して、ＩＴＴ母集団に基づいて実行される。他の代入方法は、ランダムな欠落又はランダムでない欠落の仮定を使用して検討される。結果の堅牢性を試験するために、評価項目解析がＰＰ母集団に対して繰り返される。反復測定混合モデル（ＭＭＲＭ）法は、有効性評価項目の感度解析に使用される。多重度は、この試験の探索的な性質のために調整されない。
【０１４２】
他の連続的な有効性評価項目は、同様のモデルを使用してまとめられ、解析される。カテゴリ別有効性評価項目は、定義されたレスポンダーの頻度と割合によってまとめられ、ロジスティック回帰モデルで解析される。
【０１４３】
ベースラインからの平均ＳＢＰ、平均ＤＢＰ、及びカリウムの変化は、有効性解析のためにＭＭＲＭ法を介して解析される。解析には、ベースライン値の共変量とともに、治療、来院、及び来院ごとの治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｂｙ－ｖｉｓｉｔ）の相互作用の固定効果が含まれる。解析は観察されたデータのみで構成される（即ち、欠落データの補完は実行されない）。有効性評価項目を試験する際の多重度の調整は行われない。
【０１４４】
安全性解析
安全性の解析対象集団は、安全性解析の母集団である。全ての安全性評価項目が説明的にまとめられる。

【０１４５】
安全性の評価は、主に、ＡＥの頻度、臨床検査評価、バイタルサイン、及び１２誘導心電図に基づく。その他の安全性データは、適宜まとめられる。
【０１４６】
ＡＥは、ＩＣＨ国際医薬用語集を使用してコード化される。ＴＥＡＥは、二重盲検治療期間中に新たに発生するか又は重症度が悪化するＡＥとして定義され、器官別大分類及び基本語ごとにまとめられる。ＳＡＥ患者及びＡＥのために試験を中止した患者のリストが提供される。
【０１４７】
ベースライン時、各来院時の治療群別、並びに検査パラメータ、バイタルサイン、及びその他の安全性測定値のベースラインから各来院までの変化の統計のまとめが提供される。臨床検査値のベースラインからの変化における有意な異常の発生は、治療群ごとにまとめられる。身体検査データがリスト化される。
【０１４８】
薬物動態解析
（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の個々の血漿濃度データがリスト化され、来院、時点、及び治療群ごとにまとめられる。
【０１４９】
薬力学解析
全てのＰＤ変数が説明的にまとめられる。
【０１５０】
薬物動態／薬力学解析
血漿濃度データを安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度と相関させる試みが行われる。
【０１５１】
治療群
試験開始時に、適格患者は、１：１：１で以下の３つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる：
・２ｍｇの（Ｒ）－化合物１；
・４ｍｇの（Ｒ）－化合物１；又は
・対応するプラセボ。
【０１５２】
１群当たりおよそ１０人の無作為化された患者が４週間の二重盲検治療期間を完了した後、ＤＲＣは新たな安全性及び有効性のデータを評価し、現在の治療群のいずれか若しくは両方を拡大し、治療群の１つ（例えば、２ｍｇ又は４ｍｇの（Ｒ）－化合物１）で継続することを決定するか、又は以前の治療群の１つとともに若しくはそれ無しで８ｍｇ以下の（Ｒ）－化合物１の治療群を追加することを決定し得る。
【０１５３】
薬物供給
（Ｒ）－化合物１は、２ｍｇの錠剤として提供される。（Ｒ）－化合物１錠剤は、活性成分及び不活性成分を含有する。
【０１５４】
薬物動態評価
投与前ＰＫ試料は、試験薬投与前１５分以内に収集される。投与後試料は、試験薬投与後およそ２時間±５分で収集される。各ＰＫ試料の実際の収集日時を記録する。
【０１５５】
投与前濃度の測定のための試料は、二重盲検治療期間の来院６回目及び来院９回目で試験薬投与前に収集される。ピーク若しくはその付近の（Ｒ）－化合物１レベルの投与後血漿濃度ための試料は、来院９回目での試験薬投与後に収集される。追加のＰＫ試料は、安全性及び忍容性データとの比較に必要な場合、ＳＡＥ、中止に至るＡＥ、又は治験責任医

師、ＤＲＣ、及び／若しくは治験依頼者の裁量による任意のその他の安全性事象が発生した場合にも収集される場合がある。

【０１５６】

試料は、検証された液体クロマトグラフィー質量分析法を使用して、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の血漿濃度を測定するために解析される。解析は、Ｍｅｄｐａｃｅ　Ｂｉｏａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，ＬＬＣ．により実施される。

【０１５７】

薬力学評価

スクリーニング期間

ＰＤサンプリングは、来院１、２、３、及び４回目の間に実施される。来院３回目で（１）ＰＡＣ≧１５ｎｇ／ｄＬ及びＰＲＡ＜０．５ｎｇ／ｍＬ／ｈ又は（２）ＡＲＲ≧３０のいずれかを有する患者は、来院４回目に進む適格性がある。来院４回目に、座位カプトプリルチャレンジの一部として、ＰＡＣ、ＰＲＡ、及びコルチゾール用の血液試料が、カプトプリル投与後、時間０及び１時間目及び２時間目に収集されるが、このサンプリング期間中は患者は座ったままである。時間０と比較して１時間目若しくは２時間目のＰＡＣ抑制が＜３０％である患者、並びに／又は１時間目若しくは２時間目のＰＡＣが＞１１ｎｇ／ｄＬである患者は、無作為化（来院５回目）に進む適格性がある。

【０１５８】

実施例５

コントロール不良高血圧及び慢性腎臓病（ＣＫＤ）患者の治療のための（Ｒ）－化合物１を評価するための無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験。

【０１５９】

適応症

コントロール不良高血圧及び慢性腎臓病（ＣＫＤ）患者の高血圧の治療

【０１６０】

目標

試験の１つの目標は、コントロール不良高血圧及びＣＫＤ患者の２６週目のプラセボと比較した収縮期血圧（ＳＢＰ）における（Ｒ）－化合物１の治療効果を評価することである。

試験のその他の目標は以下である：

・２６週目のプラセボと比較したＳＢＰにおける様々な用量強度での（Ｒ）－化合物１の治療効果を評価すること

・投与戦略によって２６週間の治療後にＳＢＰ＜１３０ｍｍＨｇに達する患者の割合を決定すること；

・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各投与戦略による尿中アルブミン対クレアチニン比（ＵＡＣＲ）のベースラインからの変化を評価すること；

・２６週目のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各投与戦略によるＡＯＢＰＭにより測定された拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインからの変化を評価すること；

・２６週間の治療後の推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）のベースラインからの変化を評価すること；

・高血圧及びＣＫＤ患者における薬力学（ＰＤ）変数における２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度によるベースラインからの変化を評価すること

・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度による、ＵＡＣＲの変化とアルドステロン及びレニンレベルの変化との関係を評価すること；

・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度による、ＵＡＣＲの変化と血圧（ＢＰ）の変化との関係を評価すること；

・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度によるｅＧＦＲ

の変化とＢＰの変化との関係を評価すること；
【０１６１】
安全性目標
　試験の安全性目標は以下を含む：
・バイタルサイン、起立ＢＰ及び心拍数、身体検査、心電図検査、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価を評価すること；
・試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）を評価すること；
・試験治療下で発現した目的の有害事象（ＡＥＯＩ）を評価すること；
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥを評価すること；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常を評価すること；並びに
・ベースラインから治療終了（来院１１回目）までの起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（臨床施設での投与前に測定）の変化を評価すること。
【０１６２】
ＰＫ－ＰＤの目標
　試験の薬物動態（ＰＫ）－ＰＤ目標は、安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度を使用して、コントロール不良高血圧及びＣＫＤ患者における（Ｒ）－化合物１の曝露－反応関係を評価することである。
【０１６３】
組入れ基準
　以下基準を全て満たす患者が試験の参加に適格である：
・≧１８歳の成人男性又は女性患者である；
・スクリーニング（来院１回目）及び来院２回目時に平均座位ＳＢＰが≧１４０ｍｍＨｇである；
平均座位ＳＢＰが≧１３０ｍｍＨｇである患者は、糖尿病であれば適格性がある可能性がある。
平均座位ＳＢＰは、任意単回臨床施設来院時の３回の座位ＳＢＰ測定値の平均と定義される。
・来院１回目に糖尿病性腎症及び／又は高血圧性腎硬化症により、ｅＧＦＲ（ＣＫＤ－ＥＰＩ式に基づく）が２５～７５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2（両端の値を含む）と定義される軽度から重度のＣＫＤの診断を受けている；
他の全てのタイプのＣＫＤ及び既知の重複する腎疾患は除外される。中等度及び重度の腎障害患者が確実に受診できるようにするため、ｅＧＦＲ＞６０を有する患者数は４５名（総母集団のおよそ１５％）に制限される。
・スクリーニング期間の連続する日の朝に収集された最初の尿に基づいて、３回の測定のうち少なくとも２回でＵＡＣＲ≧２００ｍｇ／ｇ（≧２２．６ｍｇ／ｍｍｏｌ）である；
・現在、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ＡＣＥｉ）又はアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）を治験責任医師の判断に基づいて、来院１回目の前＞４週間で、１日の最大許容用量で服用している；
スクリーニング時（来院１回目）にＡＣＥｉ又はＡＲＢを現在服用していない患者は、試験期間全体にわたってこのクラスの投薬を開始しないことが期待される。
・スクリーニング時（来院１回目）にナトリウム－グルコース共役輸送担体２（ＳＧＬＴ２）阻害剤を服用している場合、レジメンは来院１回目の前少なくとも８週間にわたって安定していなければならず、試験期間中安定用量を維持することが期待される；
スクリーニング時（来院１回目）にＳＧＬＴ２阻害剤を現在服用していない患者は、試験期間全体にわたってこのクラスの投薬を開始しないことが期待される。
・以下のように、試験の避妊及び生殖制限を遵守することに同意する意思がある：
妊娠の可能性のある女性患者（即ち、排卵中、閉経前、及び外科的に不妊ではない）は、来院１回目及び無作為化来院時（来院３回目）に妊娠検査で陰性であることが文書化されていなければならない；並びに
妊娠の可能性のある女性患者は、試験薬の最後の投与後１日目から３０日間、非常に効果

的な避妊方法（即ち、失敗率が１％未満）を使用しなければならない。
試験に登録された妊娠の可能性のある女性患者に許容される避妊方法は以下を含む：
手術による不妊手術（卵管結紮術）；
来院１回目の前の少なくとも１２週間の子宮内避妊器具；
来院１回目の前の少なくとも１２週間のホルモン避妊（経口、インプラント、注射、リング、又はパッチ）；又は
殺精子剤と組み合わせて使用される避妊ペッサリー。
・閉経後女性は、１回目の投与前に少なくとも１年間月経出血がなく、＞６０歳であるか、又は来院１回目に卵胞刺激ホルモンレベル＞４０ｍＩＵ／ｍＬに上昇していなければならない；
・試験への参加についてインフォームドコンセントを与えることができ、意思がある。
・２～４週間のランイン期間の後、全ての患者は、ＢＰ及びＵＡＣＲの測定値が依然として適格基準を満たしていることを確認する必要がある。
【０１６４】
除外基準
以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験への参加から除外される：
・１型糖尿病の文書化された診断を持っている；
・既存の降圧レジメンの一環として鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト（ＭＲＡ）若しくはカリウム保持性利尿薬を中止する意思がない、若しくは中止できない；
降圧剤としてＭＲＡ若しくはカリウム保持性利尿薬（例えば、トリアムテレン、アミロライドなど）を服用している患者は、試験適格性のｆこの薬物を中止する意思がなければならない。カリウム保持性利尿薬は中止され、非カリウム保持性利尿薬に置き換えられる場合がある。非カリウム保持性利尿薬を含む降圧剤の安定したレジメンを少なくとも６週間継続している全ての患者は、単盲検－ランインに入るのに適格である。
・スクリーニング期間中に平均座位ＳＢＰ＞１８０ｍｍＨｇ若しくはＤＢＰ＞１１０ｍｍＨｇが単回発生する（スクリーニング期間中にこのようなＢＰが記録された場合、患者は追加のＢＰ測定及び組入れ／除外基準の再評価のために中間来院に参加する場合がある）；
平均座位ＢＰは、任意の１回臨床施設来院時に得られる３回の測定値の平均と定義される。患者が来院（来院１又は２回目）前に定期的に予定されている降圧薬を服用しなかった場合、薬を服用してから２時間以上経過した後、翌日以降に定期的に予定された降圧レジメンを再確立した後に１回のＢＰ再検査が許可される。
・来院１回目でボディマス指数（ＢＭＩ）が＞４５ｋｇ／ｍ^{2}である；
・臨床的に関連する両側の腎動脈狭窄が≧７０％であることが文書化されている；
・スクリーニング期間前１２週間以内に急性腎損傷／急性腎不全のため透析を受けている、若しくは試験の過程で、透析若しくは腎臓移植の予定がある；
・ニューヨーク心臓協会（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）ステージＩＩＩ若しくはＩＶの慢性心不全が知られており、文書化されている；並びに／来院１回目の６カ月以内に心不全のための入院がある；
・来院１回目の６カ月以内に卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、急性冠症候群、若しくは心不全のため入院がある；
・以前の心エコー図若しくは別の画像検査で、診断された閉塞性肥大型心筋症及び／若しくは重度の大動脈弁膜症など、現在重度の左心室流出路閉塞があることがわかっている；
・試験中に計画された冠動脈血行再建術（経皮的冠動脈形成術［ＰＣＩ］又は冠動脈バイパス術［ＣＡＢＧ］）若しくは任意の主要な外科手術がある；
・来院１回目の６カ月以内にＰＣＩ、ＣＡＢＧ、他の大規模な心臓手術（例えば、弁置換術）、若しくは末梢動脈バイパス手術を受けている；
・以前に固形臓器移植若しくは細胞移植を受けたことがある；
・シトクロムＰ４５０３Ａの強力な誘導剤などの除外薬物、非ステロイド性抗炎症薬、スピロノラクトン／エプレレノンの慢性使用、並びに／若しくはステロイドの慢性使用のい

ずれかを受ける予定がある若しくは受けている；
・以下のもののいずれかに対する既知の過敏症を有する：
（Ｒ）－化合物１若しくは同じクラスの薬物；若しくは
（Ｒ）－化合物１若しくは同じクラスの薬物中の賦形剤。
・来院１回目の６カ月以内にＣＫＤの治療のための免疫療法を受けたことがある、若しくは試験参加中にＣＫＤの治療のための免疫療法を受ける予定である；
・不安定な病態及び／若しくは副腎皮質ホルモンを含む全身免疫抑制剤で定期的な輸血若しくは治療を必要とする病態を含む臨床的に関連する任意の病状若しくは外科的状態があり、試験に参加することで患者を危険にさらす可能性があるとの治験責任医師の意見がある；
・来院１回目若しくは無作為化来院（１回の再検査が許可される）時に以下のいずれかの根拠がある：
・白血球数＞１５×１０^{9}／Ｌ若しくは好中球絶対数＜１×１０^{9}／Ｌ；
血清カリウム＜３．５ｍＥｑ／Ｌ；
　血清カリウムレベルが正常範囲未満の患者は、治験責任医師がサプリメントによる血清カリウムレベルの修正を選択し、病態の管理を提案した場合には、試験を継続することができる。
血清カリウム＞５．０ｍＥｑ／Ｌ；
血清ナトリウム＜１３０ｍＥｑ／Ｌ；
ヘモグロビン＜８．５ｇ／ｄＬ；
血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼが＞３×基準値上限（ＵＬＮ）；若しくは
ギルバート症候群による場合を除き、総ビリルビンが＞２×ＵＬＮ。
・来院１回目にグリコシル化ヘモグロビンが＞１０．５％であるコントロール不良糖尿を有する；
・ＨＩＶ抗体、Ｂ型肝炎表面抗原、若しくはＣ型肝炎ウイルスＲＮＡについて陽性である；
・週に≧１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取がある；
　アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当する；
・来院１回目の前３０日以内に任意の治験薬を含む別の臨床試験に参加したことがある、若しくは試験薬中止後３０日以内に別の臨床試験に参加する予定がある；
・来院１回目の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に低分子による疾患インターベンションのための実験的治療、若しくは来院１回目の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けている；
　２０１９年コロナウイルス感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）に対するものを含むワクチン接種は、スクリーニング期間中に接種された場合には除外されない。
・妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定がある；又は
・病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価を検討した後、治験責任医師が、参加中に患者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとみなされる。
【０１６５】
試験デザイン
　これは、コントロール不良高血圧及びＣＫＤ患者の高血圧の治療のための（Ｒ）－化合物１の有効性及び安全性を評価するための第２相、無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験である。
【０１６６】
　（Ｒ）－化合物１の安全性は、無作為化の時点から経過観察期間の終了まで評価される。患者は、二重盲検治療期間中、有効性及びアドヒアランスについて追跡調査される。試験中に解析される血漿、血清、及び尿ＰＤ変数には、腎機能並びにアルドステロン及びそ

の関連する前駆体の測定値が含まれる。試験中に解析されるＰＫ変数には、（Ｒ）－化合物１の血漿濃度及び任意の追加の代謝産物が含まれる。

【０１６７】

患者は、治療アドヒアランスを評価するために無作為化後の全ての臨床施設来院に試験薬を持参するよう指示される。

【０１６８】

試験の来院

患者は、およそ８カ月の期間にわたって、少なくとも１０回の来院を完了させる。

【０１６９】

試験は、以下の３つの期間及び対応する来院からなる：

・２週間のランイン期間（来院２回目で始めて来院３回目まで）を含む最大４週間（来院１回目及び２回目）のスクリーニング期間；

・２６週間の二重盲検治療期間（来院３～９回目）；及び

・２週間の経過観察期間（来院１０回目）。

【０１７０】

２週間のランイン期間を含むスクリーニング期間

来院１回目で書面によるインフォームドコンセントを提出した患者は、組入れ／除外基準について評価される。

【０１７１】

来院１回目に、施設スタッフは、ＢＰ及びバイタルを測定し、ｅＧＦＲ及びＰＤマーカー評価用の血液試料を採取し、定期的な安全性評価及びディップスティック尿検査の事前スクリーニングを実施して、アルブミン尿が陰性の患者を除外する。患者には、来院２回目の前（－２１日目から－７日目）の連続した２日及び来院２回目の朝に、自宅で朝最初の排尿によって尿を採取するための材料が提供される。来院２回目の少なくとも４日前に、施設スタッフは、患者にその後３日連続で朝に試料を採取するよう指示するリマインダーの電話をかける。３番目の試料は、収集日と来院２回目の日にちが同じになるように収集される。

【０１７２】

来院２回目に、患者は、臨床施設に収集した尿試料を持参し、施設スタッフは、ＵＡＣＲ測定のために試料を中央研究所に送る。施設スタッフは、組入れ／除外基準を評価し、ＢＰを測定し、バイタルを取得し、併用薬を評価する。患者には、－１日目の朝から２４時間尿を収集するための材料及び取扱説明が提供される。－３日目（±１日）に、施設スタッフは、２４時間の完了日と来院３回目（無作為化来院）が同じ日になるように、２４時間の尿を採取するよう患者にリマインダーの電話をかける。

【０１７３】

試験への参加には同意したが、試験の組入れ／除外基準を満たさない（即ち、スクリーニング不合格）患者は、治験依頼者及び／又はメディカルモニターの相談及び承認があれば、最後の試験来院後５日未満に再スクリーニングを行うことができる。

【０１７４】

来院２回目に、患者には、単盲検（Ｒ）－化合物１プラセボランイン薬の２週間分の供給とライフスタイル管理に関する指示、水分補給に関するリマインダー、並びにバックグラウンド降圧薬及び必要に応じてＳＧＬＴ２阻害薬を継続する見込みが提供される。

【０１７５】

ＵＡＣＲのスクリーニング適格検査結果が返されると、患者には適格であることを通知する電話連絡があり、適格である場合は、１日１回の試験薬の服用を開始し、次回の来院（来院３回目）を計画する。

【０１７６】

二重盲検治療期間

来院３回目（無作為化来院）に、ＳＢＰ及びＵＡＣＲのための組入れ基準を確認する。適格性を維持する患者は、１：１：１で３つの治療群（化合物１の０．５ｍｇ錠剤、（Ｒ

）－化合物１の１ｍｇ錠剤、及び（Ｒ）－化合物１のプラセボ錠剤）のうちの１つに無作為に割り当てられる。無作為化は、ＳＧＬＴ２阻害剤の使用、ベースラインＳＢＰ（≦１５５ｍｍＨｇ又は＞１５５ｍｍＨｇ）、及びＣＫＤカテゴリ（ｅＧＦＲ≦４５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}又は＞４５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）によって階層化される。

【０１７７】

（Ｒ）－化合物１の用量レベルは、無作為化の日の後の最初の８週間以内に漸増され得る。２週目（来院４回目）に、血圧を測定し、血清電解質測定のために血液試料が採取される。患者がＳＢＰ＜１３０ｍｍＨｇ目標を達成せず、２週目に採取した試料に基づいて高カリウム血症又は低ナトリウム血症を経験していない場合、用量は４週目（来院５回目）で漸増され得る。

【０１７８】

８週目（来院６回目）に、血圧を測定し、血清電解質測定のために血液試料が採取される。患者がＳＢＰ＜１３０ｍｍＨｇ目標を達成せず、４週目に採取した試料に基づいて高カリウム血症又は低ナトリウム血症を経験していない場合、用量は８週目で漸増され得る。８週目以降はそれ以上の用量漸増は許可されない。漸減は、この試験では許可されない。

【０１７９】

ＵＡＣＲ測定の場合、ベースラインは、来院２回目で返された３つの試料の幾何平均として定義される。ＢＰ測定の場合、来院３回目の無作為化の前に取得された３つの測定値の平均として定義される。二重盲検試験薬投与の１回目の投与前に記録される有効性及び安全性変数の測定値は、投与前測定値を構成する。

【０１８０】

臨床施設来院の際、試験薬投与のアドヒアランスは、丸薬数を使用して計算される。ＰＤ用の投与前血液試料を、来院３回目～９回目に収集する。ＰＫ解析用の投与前血液試料を、来院７回目及び９回目に収集する。ＰＤ及びＰＫ血液試料は、投与前およそ１５分以内に収集される。

【０１８１】

ＰＤ及び電解質測定のための尿試料は、来院３回目（ベースライン）、来院７回目（１６週目）、９回目（２６週目）、及び１０回目（２８週目、最終投与後２週間）までの２４時間にわたって採取される（２４時間採尿）。

【０１８２】

ＵＡＣＲのための尿試料は、来院５回目、６回目、８回目、９回目、及び１０回目に至るまでの連続２日、並びに来院５回目、６回目、８回目、９回目、及び１０回目の朝最初の排尿により採取される。重要な有効性評価項目の評価を、治療終了の来院時（来院９回目）に行う。

【０１８３】

投与量及び投与

（Ｒ）－化合物１錠剤、実薬、又はプラセボは、ブリスターパックで提供される。プラセボ錠剤は、（Ｒ）－化合物１錠剤と区別できない。１日当たり２錠の錠剤を経口的に自己投与する。

【０１８４】

患者は試験薬投与の朝、通常の食事を許可される。無作為化来院時（来院３回目）に、患者は、割り当てられた用量強度の（Ｒ）－化合物１錠剤又は対応するプラセボ錠剤のいずれかを受ける。患者は、臨床施設で、２錠の錠剤で１回目の用量の試験薬を自己投与する。試験薬のその後の用量は、患者が自宅で毎朝ほぼ同じ時間に１日１回（ＱＤ）経口服用することになる。臨床施設来院日に、患者は自宅でＡＣＥｉ、ＡＲＢ、及びＳＧＬＴ２阻害剤（該当する場合）の予定された朝の用量を服用し、次回の来院日の朝まで試験薬の用量を保持する。患者は、全ての来院時に試験薬とバックグラウンドＡＣＥｉ又はＡＲＢ薬を臨床施設に持参しなければならない。臨床施設にて、患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬を自己投与する。

【０１８５】
評価項目
１つの有効性評価項目は、プラセボと比較した（Ｒ）－化合物１のベースラインから２６週目の平均座位ＳＢＰの変化である。ＳＢＰは、座位自動診察室血圧モニタリング（ＡＯＢＰＭ）により測定される。
【０１８６】
試験のその他の評価項目は以下である：
・２６週目のプラセボと比較した、様々な用量群における（Ｒ）－化合物１のＳＢＰのベースラインからの変化（＞２ｍｇ、２ｍｇ、１ｍｇ、０．５ｍｇ、及び４ｍｇの階層順）；
・投与戦略によって２６週間の治療後にＳＢＰ＜１３０ｍｍＨｇに達する患者の割合；
・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各投与戦略による尿中アルブミン対クレアチニン比（ＵＡＣＲ）のベースラインからの変化の割合；
・２６週目のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各投与戦略によるＡＯＢＰＭにより測定された拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインからの変化；
・２６週間の治療後の推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）のベースラインからの変化；
・以下を含むがこれらに限定されない、薬力学（ＰＤ）変数における、２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度のベースラインからの変化：
血清及び／又は血漿パラメータ：電解質、血漿アルドステロン濃度（ＰＡＣ）、１１－デオキシコルチコステロン、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）、血漿レニン活性（ＰＲＡ）、直接レニン濃度、アンジオテンシノゲン、及びアンジオテンシンＩＩ；又は
２４時間尿パラメータ：電解質、アルドステロン、レニン、腎障害分子－１（ＫＩＭ－１）、シスタチンＣ、成長分化因子－１５（ＧＤＦ－１５）、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（ＮＧＡＬ）、形質転換増殖因子β（ＴＧＦ－β）、及び単球走化性蛋白－１（ＭＣＰ１）。
・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度による、ＵＡＣＲの変化の割合とアルドステロン及びレニンレベルの変化の割合との関係；
・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度による、ＵＡＣＲの変化と血圧（ＢＰ）の変化との関係；
・２６週間の治療後のプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度によるｅＧＦＲの変化とＢＰの変化との関係；
【０１８７】
試験の薬物動態（ＰＫ）－ＰＤ目標は、安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度を使用して、コントロール不良高血圧及びＣＫＤ患者における（Ｒ）－化合物１の曝露－反応関係を評価することである。
【０１８８】
安全性評価項目は、以下である
・バイタルサイン、起立ＢＰ及び心拍数、身体検査、心電図検査、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価の変化；
・試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）；
・試験治療下で発現した目的の有害事象（ＡＥＯＩ）
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥ；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常；及び
・起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（臨床施設での投与前測定）の変化。
【０１８９】
（Ｒ）－化合物１の安全性は、無作為化の時点から経過観察期間の終了まで評価される。安全性評価項目は以下を含む：
・プラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の各用量強度間のベースラインから２６週目までのカリウムレベルの変化；
・バイタルサイン（心拍数、呼吸数、及び体温）、平均ＳＢＰ、平均ＤＢＰ、起立性バイ

タル（起立ＢＰ及び心拍数）、身体検査、心電図（ＥＣＧ）、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価；
・試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率；
・試験治療下で発現したＳＡＥの発生率；
・試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥの発生率；
・試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常の発生率；並びに
・ベースラインから２６週目までの起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（試験薬投与前に臨床施設で測定）の変化；

【０１９０】

特に注目すべきＡＥは、以下を含む：臨床介入が必要な低血圧事象、臨床介入が必要なカリウム検査値の異常、及び臨床介入が必要なナトリウム検査値の異常。

【０１９１】

有効性解析

有効性解析は、（Ｒ）－化合物１及びプラセボのベースラインから２６週目の平均座位ＳＢＰの変化を比較する。反復測定混合モデル（ＭＭＲＭ）は、この解析を実施するために使用される。解析には、ベースライン値の共変量とともに、治療、来院、及び来院ごとの治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｂｙ－ｖｉｓｉｔ）の相互作用の固定効果が含まれる。２６週目の治療差の推定値が生成され、プラセボと各投与戦略を両側有意水準０．０５で比較したときにこの推定値が有意に異なるかどうかの評価も行われる。各治療群及びプラセボ群に対する（Ｒ）－化合物１の各投与戦略のペアワイズ比較について、最小二乗平均、標準誤差、及び両側９５％信頼区間（ＣＩ）が提供される。

【０１９２】

欠落データは、複数の代入手法を使用して代入される。結果はＲｕｂｉｎの方法を使用して合わせられる。モデルと代入の完全な詳細はＳＡＰで提供される。

【０１９３】

有効性解析は、（Ｒ）－化合物１及びプラセボの各用量間で、ベースライン（来院３回目）から治療終了（来院９回目）までのＳＢＰ、ＤＢＰ、及びＵＡＣＲの変化を比較する。ＵＡＣＲの変化率は、ベースラインの対数変換されたＵＡＣＲを共変量として、対数変換されたＵＡＣＲ値を使用した共分散分析によって計算される。反復測定混合モデルは、この解析を実施するために使用される。解析には、ベースライン値の共変量とともに、治療、来院、及び来院ごとの治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｂｙ－ｖｉｓｉｔ）の相互作用の固定効果が含まれる。制限された最大尤度推定アプローチは、非構造化共分散行列とともに使用される。各治療群及びプラセボ群に対する（Ｒ）－化合物１の各投与戦略のペアワイズ比較について、最小二乗平均、標準誤差、及び両側９５％ＣＩが提供される。多重比較の調整は、試験に使用されたパワー及び試料サイズの計算に従って、ダネット検定を使用して行われる。欠落データは、複数の代入手法を使用して代入される。結果はＲｕｂｉｎの方法を使用して合わせられる。モデルと代入の完全な詳細はＳＡＰで提供される。

【０１９４】

同様のモデルを使用してｅＧＦＲ変数及びＰＤ変数を解析する。ロジスティック回帰分析は、治療群のモデル共変量、ベースラインＢＰ、ベースラインＤＢＰ、及びベースラインｅＧＦＲでバイナリ評価項目を解析するために使用される。有効性評価項目を試験する際の多重度の調整は行われない。

【０１９５】

安全性解析

安全性の解析対象集団は、安全性解析の母集団である。全ての安全性評価項目が説明的にまとめられる。

【０１９６】

安全性の評価は、主に、ＡＥの頻度、臨床検査評価、バイタルサイン、及び１２誘導ＥＣＧに基づく。その他の安全性データは、適宜まとめられる。

【０１９７】

ＡＥは、ＩＣＨ国際医薬用語集を使用してコード化される。ＴＥＡＥは、二重盲検治療期間中に新たに発生するか又は重症度が悪化するＡＥとして定義され、器官別大分類及び基本語ごとにまとめられる。ＳＡＥ、特に注目すべきＡＥ患者及びＡＥのために試験を中止した患者のリストが提供される。

【０１９８】

ベースライン時、各来院時の治療戦略群別、並びに検査パラメータ、バイタルサイン、及びその他の安全性測定値のベースラインから各来院までの変化の統計のまとめが提供される。臨床検査値のベースラインからの変化における有意な異常の発生は、治療群ごとにまとめられる。身体検査データがリスト化される。

【０１９９】

腎障害患者における臨床試験

この試験に登録される試験被験者に特に関連するのは、様々な程度の腎障害を有する個人における（Ｒ）－化合物１の薬物動態の調査である。腎障害を有する個体において単回１０ｍｇ用量を投与した後の（Ｒ）－化合物１及びその一次代謝産物のＰＫプロファイルは、健康な被験者で測定されたものと定性的及び量的に類似していた。中等度から重度の腎機能障害群における（Ｒ）－化合物１の血漿ＰＫパラメータのペアワイズ比較により、対照群と比較した場合に、C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$、及び$AUC_{(0-last)}$についての幾何平均比がそれぞれ、１．０２、１．２１、及び１．１７である群全体で注目すべき効果がないことが確認された。（Ｒ）－化合物１へのより高い曝露は対照群と比較して腎不全群では観察されず、C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$、及び$AUC_{(0-last)}$、それぞれの幾何平均比は０．８８、０．６８、及び０．６８であった。これらの試験の結論は、単回１０ｍｇ用量の（Ｒ）－化合物１が、中等度から重度の腎障害又は腎不全（血液透析を受けている）を有する個体を含む、様々な程度の腎機能を有する個体に投与された場合に、良好な忍容性を示すことを実証した。腎機能障害を有する個体では、全身曝露の顕著な増加又はクリアランスの減少はなかった。したがって、腎機能に基づく（Ｒ）－化合物１の用量調整は必要ではなかった。

【０２００】

腎障害試験の結果は、単回１０ｍｇ用量の（Ｒ）－化合物１が、正常な腎機能から血液透析を受けている末期疾患に至るまで、様々な程度の腎機能を有する被験者に良好に耐えられることを示した。末期疾患を患う１人の被験者は、関連のない代謝性脳症のＳＡＥ並びに振戦という中等度の関連のない有害事象（ＡＥ）を経験した。１人の対照被験者は下痢という軽度のＡＥを経験し、治験責任医師はこれが試験薬に関連しているとみなされた。臨床検査値（カリウムを含む）、ＥＣＧ、又はバイタルサインに臨床的に有意な変化はなかった。このＰＫデータは、対照被験者（正常な腎機能又は軽度の腎障害；ｅＧＦＲ＞６０ｍＬ／分）と比較して、中等度又は重度の腎障害（推定糸球体濾過量［ｅＧＦＲ］１５～５９ｍＬ／分）を有する個体において、全身曝露の顕著な増加又は腎クリアランスの減少がないことを実証した。同様に、末期腎疾患（ｅＧＦＲ＜１５ｍＬ／分、又は血液透析を受けている）の被験者において、（Ｒ）－化合物１への血漿曝露の顕著な増加は観察されなかった；しかし、これらの被験者は、この母集団の腎クリアランスの違いを評価するのに十分な尿を生成しなかった。腎障害のある患者に対して（Ｒ）－化合物１の用量を調整する必要はない。

【０２０１】

腎障害試験の結果は、（Ｒ）－化合物１が、中等度から重度の腎障害又は腎不全（血液透析を受けている）を有する個体を含む、様々な程度の腎機能を有する個体に投与した場合、良好な忍容性を示すことを実証した。全体として、死亡はなく、１人（３．０％）の被験者がＳＡＥを経験し、ＴＥＡＥにより中止された被験者はいなかった。全体として、２人（６．１％）の被験者が、以下の合計３つのＴＥＡＥを経験した：対照群の１人（１０．０％）の被験者は、試験薬に関連すると考えられる（Ｒ）－化合物１の投与後に軽度の下痢のＴＥＡＥを経験した；中等度から重度の腎障害群ではＴＥＡＥを経験した被験者はいなかった；並びに腎不全群の被験者の１人（８．３％）は、（Ｒ）－化合物１の投与

後に中等度の振戦及び重度の代謝性脳症（ＳＡＥとして記録）という２つのＴＥＡＥを経験したが、これらは試験薬とは関連していないと考えられた。ＳＡＥは併用薬によって二次的に発生すると考えられていた。そのようなものであるから、腎機能の低下に伴うＡＥの発生率又は重症度の明らかな増加はなかった。ＡＥ、傾向、又は検査パラメータにおける臨床的に意味のある変化はなかった。ＡＥ又はバイタルサイン、身体検査、若しくは１２誘導ＥＣＧで観察される臨床的に意味のある変化はなかった。

【０２０２】

腎障害試験の結果は、各腎機能群における（Ｒ）－化合物１の血漿濃度－時間曲線が、互いに定性的に類似していることを実証した。

【０２０３】

ペアワイズ比較に基づくと、（Ｒ）－化合物１のＰＫに対する腎障害の実質的な影響はなく、推定ＧＦＲとＰＫパラメータの間に強い又は非線形の関係は観察されなかった。（Ｒ）－化合物１の一次代謝産物についての所見は親についての所見と同様であり、群間で臨床的に意味のある差異は観察されなかった。腎臓から排泄された用量の割合は、対照群及び中等度から重度の腎障害群ではおよそ１２％であった。腎不全群では尿生成が不十分なため、この群では腎臓からの排泄がごくわずかになった。この試験結果に基づいて、腎障害のある個体における（Ｒ）－化合物１の用量調整は必要ないと考えられる。

【０２０４】

薬物供給

製剤化及び包装

（Ｒ）－化合物１は、ブリスターパックで０．５ｍｇ、１ｍｇ、及び２ｍｇの錠剤として提供される。（Ｒ）－化合物１錠剤は、活性成分及び不活性成分を含有する。

【０２０５】

実施例６

健康な被験者に複数回経口投与した後の（Ｒ）－化合物１の安全性、薬物動態、及び薬力学を評価するための無作為化二重盲検試験

【０２０６】

試験目標

この試験の目標は以下を含む：

・通常及び減塩条件下で１日１回１０日間経口投与した後の（Ｒ）－化合物１の安全性及び忍容性を評価すること；

・通常及び減塩条件下で１日１回１０日間経口投与した後の（Ｒ）－化合物１の薬物動態（ＰＫ）を特性評価すること；並びに

・通常及び減塩条件下で１日１回１０日間経口投与した後の（Ｒ）－化合物１の薬力学（ＰＤ）効果を特性評価すること；

【０２０７】

方法論

これは、健康な成人被験者に投与される場合、（Ｒ）－化合物１の複数回経口投与の安全性、忍容性、ＰＫ、及びＰＤを評価するための無作為化，二重盲検試験であった。試験は５つのコホートからなり、各コホート当たり最大１２人の被験者が含まれていた：被験者は以下のように、（Ｒ）－化合物１又はプラセボに３：１の比率で１日１回１０日間、無作為に割り当てた：

・コホート１：２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１又は対応するプラセボ（（Ｒ）－化合物１を受ける９人の被験者及びプラセボを受ける３人被験者における減塩食）；

・コホート２：５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１又は対応するプラセボ（（Ｒ）－化合物１を受ける９人の被験者及びプラセボを受ける３人被験者における減塩食）；

・コホート３：１．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１又は対応するプラセボ（（Ｒ）－化合物１を受ける９人の被験者及びプラセボを受ける３人被験者における通常塩食）；

・コホート４：２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１又は対応するプラセボ（（Ｒ）－化合物１を受ける６人の被験者及びプラセボを受ける２人被験者における通常塩食）；及び

・コホート５：０．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１又は対応するプラセボ（（Ｒ）－化合物１を受ける９人の被験者及びプラセボを受ける３人被験者における通常塩食）。
【０２０８】
コホート１及び２は同時に投与され、コホート２の１回目の投与とコホート１の１回目の投与の間には最小５日のラグがあった。コホート３～５は同時に投与された。
【０２０９】
各被験者について、試験は以下からなった：
・最長２８日のスクリーニング期間；
・被験者が、管理され、標準化された食事を遵守し、ベースラインＰＤ評価を受ける５日間の入院患者ランイン期間；
・被験者が、管理され、標準化された食事を遵守しながら、（Ｒ）－化合物１又はプラセボを１日１回１０日間受け、その後更に５日間にわたってＰＫ及びＰＤサンプリングが行われる１５日間の入院患者治療期；並びに
・診療ユニットから退院してから３日（１日）後に経過観察来院。
・コルチゾール刺激試験（コホート１及び２のみ）及び起立アルドステロン評価（全てのコホート）を、１日目及び１０日目に実施した。ＰＫ及びＰＤ用の系列血液試料を、１日目の投与前及び投与後２４時間の特定の時点、並びに１０日目の投与前及び投与後１２０時間の特定の時点で採取した。加えて、ＰＫ用の血液試料は、８日目及び９日目の投与前に収集した。ＰＫ及びＰＤ測定用の尿は、１日目の投与直前から２４時間にわたって、並びに１０日目の投与直前から１２０時間にわたって採取された。
【０２１０】
被験者は、（Ｒ）－化合物１又はプラセボの最終投与の５日後の退院手順の完了後にクリニックから退院し、退院の３日（１日）後に経過観察来院のためにクリニックに戻り、ＰＫ試料を収集し、有害事象（ＡＥ）及び併用薬を把握した。
【０２１１】
安全性は、試験全体を通じて、ＡＥ、身体検査、体重測定、心電図（ＥＣＧ）、起立性バイタルサイン評価、及び臨床検査評価に基づいて評価された。ＱＴ時間に対する（Ｒ）－化合物１の任意の潜在的な影響を徹底的に評価するために、投与のおよそ１時間前に開始し、１日目及び１０日目の投与後およそ２４時間継続する連続ＥＣＧ記録も実施した。
【０２１２】
臨床的に有意な異常な検査所見、未解決の試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）、経過観察検査機関及びレビューを必要とする重篤な有害事象（ＳＡＥ）、並びに臨床的に有意なＡＥを有する被験者には、予定外の処置若しくは来院、及び／又は追加の経過観察が必要となる場合がある。
【０２１３】
組入れ基準
スクリーニング及びチェックインの結果に基づいて以下の基準の全てを満たした被験者が試験の参加に適格である：
１．１８歳～５５歳（両端の値を含む）の健康な被験者で、病歴及び精神病歴、身体検査、ＥＣＧ、起立性バイタルサイン、及び定期的な臨床検査（血液化学、血液学、凝固、尿検査）に基づいて健康状態にある人；
２．ボディマス指数（ＢＭＩ）が１８～３０ｋｇ／ｍ^2（両端の値を含む）；
３．スクリーニング来院前の少なくとも６カ月間、ニコチン含有製品を使用していなかった非喫煙者；
４．妊娠の可能性のある女性パートナーがいる男性被験者は、試験薬の最終投与後１日目から９０日間、医学的に認められた非常に効果的な２つの避妊方法を使用することに同意していなければならない；
５．男性被験者は、試験薬の最終用量投与後１日目から９０日間精子提供を控えることに同意していなければならない；
６．男性パートナーがいる女性被験者は、外科的に不妊（子宮摘出術及び／又は両側卵巣

摘出術）であるか、閉経後少なくとも１年経過（卵胞刺激ホルモンが閉経後の範囲にある）しているか、又は試験薬の最終投与後－１４日目から６０日まで、医学的に認められた非常に効果的な２つの避妊方法を使用することに同意していなければならない。
７．試験手順及び制限を理解し、進んで遵守することができた（臨床施設への閉じ込めや身体活動、娯楽用の薬物又はアルコールの使用、投薬の制限が含まれる）、並びに制度及び規制のガイドラインに従って書面によるインフォームドコンセントを提供することができた。
【０２１４】
除外基準
スクリーニング及びチェックインの結果に基づいて、以下のいずれかの基準を満たした被験者（又はコルチゾール刺激検査の－４日目の結果［コホート１及び２］又はコルチゾールレベル［コホート３～５］）は試験への参加から除外される：
１．実験的治療試験に積極的に参加していた；１日目の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に低分子による実験的治療、若しくは１日目の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けていた；
２．ＱＴ延長症候群、トルサード・ド・ポワント（Ｔｏｒｓａｄｅｓ ｄｅ Ｐｏｉｎｔｅｓ）、若しくはその他の複雑な心室性不整脈、若しくは突然死の個人若しくは家族歴があった；
３．心室頻拍、心室細動、若しくは心房細動を含む治験責任医師により判断された臨床的に有意な不整脈の病歴があった、若しくは現行で有していた。軽度の異所性症状（例えば、心房期外収縮）のある被験者は、必ずしも除外されるわけではなかった；
４．３回のＥＣＧの平均に基づいてＱＴｃＦの延長（＞４５０ミリ秒）があった；
５．３回以上のＢＰ測定の平均に基づいて、座位ＢＰが１５０／９０ｍｍＨｇより高い、若しくは９０／５０ｍｍＨｇ未満であった；
６．≧３回のＢＰ測定値の平均に基づいて、安静時の心拍数が１００拍／分（ｂｐｍ）を超えるか若しくは５０ｂｐｍ未満、洞結節機能不全、若しくは臨床的に有意な心臓ブロックがあった；
７．体温が３７．６°Ｃ（９９．６８°Ｆ、口で測定）超、及び呼吸数が＜１２回／分及び＞２０回／分であった；
８．体位性頻脈（即ち、起立時に＞３０ｂｐｍ）若しくは起立性低血圧（即ち、起立時の収縮期血圧［ＳＢＰ］が≧２０ｍｍＨｇ若しくは拡張期血圧が≧１０ｍｍＨｇの低下）があった；
９．血清カリウム＞基準範囲の基準値前記上限（ＵＬＮ）及び血清ナトリウム＜基準範囲の基準値前記下限を有した；
１０．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値＞１．２ＵＬＮを有した；
１１．ＨＩＶ抗体、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、若しくはＢ型肝炎表面抗原について陽性であった；
１２．治験責任医師の意見において、（臨床検査の正常範囲に基づく）正常範囲を大幅に超えている任意の他の臨床検査値を有した；
１３．コホート１及び２では、－４日目の朝に実施された試験の結果に基づいて、異常なコルチゾール刺激試験（＜１３．５μｇ／１００ｍＬ）を有した。コホート３～５では、－４日目の朝に実施された試験の結果に基づいて、異常なコルチゾールレベル（＜５μｇ／ｄＬ）を有した。
１４．ポルフィリン症、ミオパチー、若しくは活動性肝疾患の既知の病歴があった；
１５．任意の臨床的に有意な免疫疾患、血液疾患、腎疾患、内分泌疾患、肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、肝疾患、精神疾患、神経疾患、若しくはアレルギー疾患（臨床的に有意な又は複数の薬物アレルギーを含む）の根拠若しくは病歴；手術状態；癌（皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、及びスクリーニング来院前に治癒若しくは５年以上寛解している癌を除く）；若しくは治験責任医師の意見で、治験手順や結果を混乱さ

せたり、被験者の安全性に影響を与えるか、若しくは試験薬の吸収、分布、代謝、若しくは排泄を妨げたりする可能性があると考えられる任意の病態（虫垂切除術は許可されるが、胆嚢摘出術は禁止される）があった；
１６．試験薬の１回目の投与前１４日以内の、若しくは５倍の半減期のいずれか長い方の期間内に、（局所薬を含む）任意の処方薬若しくは大衆薬（添付文書によると、アセトアミノフェン又はイブプロフェン若しくはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬［ＮＳＡＩＤ］の時折の使用を除く）；ハーブ系サプリメント；栄養補助食品；若しくは機能性食品を使用した、若しくは経過観察来院までこれらの薬を控える意思がなかった；大衆局所薬の使用は、研究依頼者と相談して許可される場合があった。加えて、５倍の半減期が１４日を超える薬については、被験者の登録前に治験依頼者と話し合って承認されなければならなかった。
１７．投与前３カ月以内に副腎皮質ホルモン（全身性又は広範な局所）使用があった；
１８．精神障害の診断及び統計マニュアル、第４版：ＤＳＭ－ＩＶに定義されているように、試験薬の１回目の投与前２年以内に薬物検査若しくはアルコール検査の結果が陽性であるか、若しくはアルコール依存症若しくは薬物乱用の病歴があった；
１９．週に≧１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取があった。アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当した；
２０．過去２年以内に違法薬物使用の経歴若しくはその根拠があった；
２１．試験薬の１回目の投与前の３０日以内に≧４００ｍＬの血液若しくは献血製剤を提供したか若しくは失った。
２２．チェックインの４週間以内に外科的処置を受けたか、若しくは試験期間中に待機手術が予定されていた。
２３．治験責任医師が臨床的に有意でないと判断しない限り、チェックイン前の４週間に任意の病気を患っていた；
２４．試験薬（（Ｒ）－化合物１又はプラセボ）のいずれかの成分に対してアレルギーを患っていた。重度のアレルギー反応の病歴（薬物、食物、虫刺され、環境アレルゲンを含む）。
２５．既知のＡＣＴＨ刺激試験製品に対する不耐症を有していた；
２６．不適切な静脈へのアクセスを有した；
２７．現在減量薬による治療を受けているか、若しくは以前に減量手術（胃バイパス手術など）を受けていた；
２８．妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定があった；又は
２９．病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価を検討した後、治験責任医師が、参加中に被験者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとみなされた。

【０２１５】

治療の期間：

各被験者について、試験への参加は最長５６日間続いた。（Ｒ）－化合物１又はプラセボによる治療は、１０日間続けた（１日１回投与）。

【０２１６】

治験薬及び対照薬の情報：

試験被験者に、（Ｒ）－化合物１（経口飲用液）又は対応するプラセボが投与された。投与される（Ｒ）－化合物１の用量は、減塩食とともに２．５及び５．０ｍｇ、並びに通常塩食とともに１．５、２．５、及び０．５ｍｇであった。

【０２１７】

薬物動態：

データが許容するように、（Ｒ）－化合物１の１回目の投与後の（Ｒ）－化合物１及びその一次代謝産物について、以下の血漿ＰＫパラメータが決定された：
・データから直接観察された、１日目に観察された最大血漿濃度（C_{max}、Ｄ１）。

・データから直接観察された、時間対C_{max}、Ｄ１（T_{max}、Ｄ１）；並びに
・投与後０時間から２４時間までの血漿濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（ＡＵＣ０－２４ｈ）。

【０２１８】

データが許容するように、１０日目の（Ｒ）－化合物１の最終投与後の（Ｒ）－化合物１及びその一次代謝産物について、以下の血漿ＰＫパラメータが決定された：
・データから直接観察された、１０日目に観察された最大血漿濃度（C_{max}、Ｄ１０）；
・データから直接観察された、時間対C_{max}、Ｄ１０（T_{max}、Ｄ１０）；
・投与間隔にわたるＡＵＣ（即ち、ｔａｕ）（AUC_{0-tau}）；
・時間０から最後の定量可能な血漿濃度（Ｃｌａｓｔ）の時点までのＡＵＣ（AUC_{0-t}）；
・時間０から無限大までのＡＵＣ（AUC_{0-inf}）；
・外挿されたＡＵＣ、１００（AUC_{0-inf}－AUC_{0-t}）／AUC_{0-inf}として計算される、外挿されたＡＵＣのパーセント；
・見かけの終末相の一次消失速度定数（λｚ）；
・ｌｎ（２）／λｚとして計算される、終末相消失半減期（ｔ１／２）；
・用量／AUC_{0-tau}（（Ｒ）－化合物１のみ）として計算される、見かけの血漿クリアランス（ＣＬｓｓ／Ｆ）；並びに
・用量／［λｚ　AUC_{0-tau}］として計算される、見かけの分布体積（Ｖｓｓ／Ｆ）（（Ｒ）－化合物１の場合のみ）。

【０２１９】

定常状態の蓄積率は次のように報告された：
・C_{max}、Ｄ１０／C_{max}、Ｄ１として計算される、１回目の投与後及び最終投与後に観察された最大血漿濃度（C_{max}）に基づく蓄積比（RC_{max}）；並びに
・AUC_{0-tau}／ＡＵＣ０－２４ｈとして計算される、１回目の投与後及び最終投与後のＡＵＣに基づく蓄積比（ＲＡＵＣ）。

【０２２０】

１回目の投与後の（Ｒ）－化合物１及びその一次代謝産物について、以下の尿ＰＫパラメータが決定された：
・１日目に尿中に排泄された薬物の累積量（Ａｅ、Ｄ１）；
・１００Ａｅ、Ｄ１／用量として計算される、１日目に腎臓から排泄された用量の割合（Ｆｅ、Ｄ１）（化合物１の場合のみ）；並びに
・Ａｅ、Ｄ１／ＡＵＣ０－２４ｈとして計算される、１日目の腎クリアランス（ＣＬＲ、Ｄ１）。

【０２２１】

最終投与後の（Ｒ）－化合物１及びその一次代謝産物について、以下の尿ＰＫパラメータが決定される：
・１０日目に尿中に排泄された薬物の累積量（Ａｅ、Ｄ１０）；
・１００Ａｅ、Ｄ１０／用量として計算される、１０日目に腎臓から排泄された用量の割合（Ｆｅ、Ｄ１０）（化合物１の場合のみ）；並びに
・Ａｅ、Ｄ１０／AUC_{0-inf}として計算される、１０日目の腎クリアランス（ＣＬＲ、Ｄ１０）。
・薬力学：
・血漿ＰＤの測定には以下の濃度が含まれる：
・アルドステロン及びその前駆体１８－ヒドロキシコルチコステロン、コルチコステロン、及び１１－デオキシコルチコステロン。
・コルチゾール（遊離及び総）及びその前駆体１１－デオキシコルチゾール；
・血漿レニン活性（ＰＲＡ）；並びに
・副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）。

・血漿電解質の測定には以下の濃度が含まれる：
o ナトリウム；
o 塩化物；及び
o カリウム。
【０２２２】
解析のために、ＡＵＣ値は、可能であれば、必要に応じてノンコンパートメント法を使用して、アルドステロン及びコルチゾール（遊離及び総）、並びに全ての前駆体パラメータについて次の期間にわたって計算される：
・投与後０時間から４時間までのＰＤ効果－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－４ｈ）；
・投与後４時間から投与後１２時間までのＰＤ効果－時間曲線下面積（ＡＵＣ４－１２ｈ）；
・投与後０時間から１２時間までのＰＤ効果－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－１２ｈ）；及び
・投与後０時間から２４時間までのＰＤ効果－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－２４ｈ）。
【０２２３】
ＡＵＣの計算には線形台形／線形補間法が使用された。ＡＵＣの計算には公称時点を使用した。
【０２２４】
尿ＰＤの測定には以下の濃度が含まれる：
・アルドステロン；
・コルチゾール（遊離及び総）；及び
・テトラヒドロアルドステロン。
【０２２５】
解析のために、尿ＰＤ濃度は、解析対象物の総量に変換された：総量（単位）＝濃度（単位／体積）
・尿量
【０２２６】
（尿量は、１ｍｇ＝１ｍＬを使用して収集された尿質量から換算されている可能性がある）尿電解質の測定には以下の濃度が含まれる：
・ナトリウム；
・塩化物；
・カリウム；
・クレアチニン；及び
・リン。
【０２２７】
解析のために、尿中ナトリウム対カリウム比も計算した。
【０２２８】
安全性：
安全性は、試験全体を通じて、ＡＥ、身体検査、体重測定、ＥＣＧ、バイタルサイン（起立性含む）評価、及び臨床検査評価に基づいて評価される。ＱＴ時間に対する（Ｒ）－化合物１の任意の潜在的な影響を徹底的に評価するために、投与のおよそ１時間前に開始し、１日目及び１０日目の投与後およそ２４時間継続する連続ＥＣＧ記録も実施した。心力学的解析が行われる場合、ＰＫ試料と組み合わせて、１２誘導ＥＣＧが事前定義された時点で抽出される。
【０２２９】
結果の概要
ＭＡＤ試験の結果は、（Ｒ）－化合物１の１０日間最大５ｍｇＱＤの複数回漸増用量が、減塩（２．５及び５ｍｇの（Ｒ）－化合物１）及び通常塩条件（０．５、１．５、及び２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１）下で、健康な被験者にも良好な忍容性であったことを示している。具体的には、死亡、ＳＡＥ、又は治療中止に至る試験治療下で発現した有害事

象（ＴＥＡＥ）はなく、心電図（フリデリシアの式［ＱＴｃＦ］で補正されたＱＴ時間の有意な変化を含まないＥＣＧ）又はバイタルサインにも臨床的に有意な変化はなかった。（Ｒ）－化合物１の複数回投与後の最も一般的なＴＥＡＥは、頭痛、体位性めまい、及びめまいであった。安全性臨床試験の結果には、経時的に臨床的に有意な変化は観察されなかった。ＭＡＤ試験からのＰＫデータは、（Ｒ）－化合物１への曝露（C_{max}及びＡＵＣに基づいて評価）は、単回投与後に観察された曝露と比較して、定常状態では一般に２～２．５倍高いことを示している。研究された用量範囲内の曝露は、ほぼ用量に比例して増加した。この試験からのＰＤデータは、（Ｒ）－化合物１が、健康な被験者におけるコルチゾール又はその前駆体である１１－デオキシコルチゾールのレベルに影響を与えることなく、５ｍｇ以下の用量でアルドステロンを低下させる能力を確認した。アルドステロンレベルの低下により予想通り、血漿カリウム濃度は用量依存的に緩やかに増加し、血漿ナトリウム濃度は減少した。

【０２３０】

薬物動態：

ＭＡＤ試験からの薬物動態の結果は、（Ｒ）－化合物１への曝露（C_{max}及びＡＵＣに基づいて評価）が、単回投与後に観察されたものと比較して、定常状態では一般に２～２．５倍高いことを示している。研究された用量範囲内の曝露は、ほぼ用量に比例して増加する。

【０２３１】

経口投与後、（Ｒ）－化合物１は急速に吸収され、典型的には投与後４時間以内にピーク濃度が観察された（観察された最大血漿濃度までの時間の中央値［T_{max}］は、治療群全体で０．９８～４時間の範囲であった）。曝露は明らかに二相性でピークからゆっくりと減少し、長平均ｔ１／２は約２６～３１時間の範囲であった。

【０２３２】

定常状態では、曝露は、典型的には、単回投与後よりもおよそ２～２．５倍であった（治療群全体で、平均RC_{max}値はおよそ１．７～２．４の範囲であり、平均ＲＡＵＣ値は２～２．５の範囲であった）。現在の試験は用量比例性を正式に評価するように設計されておらず、又はそのように設計する権限がないが、データは探索的な用量比例性評価の対象となり、（Ｒ）－化合物１は試験された用量範囲にわたって用量比例すると考えられる。

【０２３３】

平均して、およそ７％（治療群全体で６．３％～１０．８％）の（Ｒ）－化合物１用量は、尿中に変化せずに回収された。

【０２３４】

（Ｒ）－化合物１の一次代謝産物は、（Ｒ）－化合物１の１回目の投与後、時間の経過とともにゆっくりと形成され（T_{max}中央値は治療群全体で約４～２４時間の範囲であった）、定常状態（１０日目）のT_{max}中央値は、４時間以内に観察された（T_{max}中央値は、治療群全体で３．５～４．０時間の範囲であった）。図１を参照されたい。代謝産物レベルは用量の増加とともに増加した。代謝産物の血漿濃度は一般にピークからゆっくりと減少し、長平均ｔ１／２は約３１～３８時間の範囲であった。定常状態では、曝露量（RC_{max}及びＲＡＵＣ値に基づいての評価）は、単回投与後よりおよそ２．４～３．５倍高かった。代謝産物は、平均して、C_{max}、Ｄ１０に基づいて親の８．０％～１１％、AUC_{0-inf}に基づいて親の１０％～２２％に相当する。C_{max}及びAUC_{0-tau}対（Ｒ）－化合物１の用量（１０日目－薬物動態母集団）のプロットをそれぞれ図２及び３に示す。

【０２３５】

薬力学：

アルドステロン合成の顕著な阻害は、（Ｒ）－化合物１の初回投与後に観察され、通常塩食及び減塩食の両方の条件下で１０日間の投与期間を通して持続した；しかしながら、０．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１の効果は、プラセボの効果と同様であった。

【０２３６】
被験者の試験薬の早期中止後の測定値は除外した。ＡＵＣ０－１２ｈ＝投与後０時間～１２時間の薬力学効果－時間曲線下面積；ＬＳ＝最小二乗。
【０２３７】
≧１．５ｍｇの用量でのアルドステロンに対する（Ｒ）－化合物１の効果は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジの有無の両方で観察され、通常、ベースラインと比較して平均ＡＵＣ０－１２ｈの約７０％～８５％の減少が観察された。中間アルドステロン前駆体である１８－ヒドロキシコルチコステロン及びコルチコステロンのレベルは、アルドステロン合成経路に対するシトクロムＰ４５０　１１Ｂ２阻害の進行性の影響を示す段階的な変化を示した。
【０２３８】
具体的には、１８－ヒドロキシコルチコステロン（アルドステロンの中間体）のレベルは、一般にベースラインと同等か又はベースラインから減少したが、観察されたアルドステロンの減少よりも程度は低かった。アルドステロンの更に上流にあるコルチコステロンのレベルは、明らかに用量依存的に増加した。最後に、最初のアルドステロン前駆体である１１－デオキシコルチコステロンのレベルは、ベースラインと比較して投与前の値のわずかな（約２～３倍）増加を示し、変化は、被験者がコルチゾール刺激試験も受けた減塩食条件下で最も顕著であった。
【０２３９】
Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジ（減塩食治療群で生じた）の存在下を含め、コルチゾール（総又は遊離）又は１１－デオキシコルチゾールに対する（Ｒ）－化合物１の明らかな効果はなかった。コルチゾールの平均時間経過及びＡＵＣデータからの観察と一致して、（Ｒ）－化合物１は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジに対する反応に明らかな影響を及ぼさず、（Ｒ）－化合物１で治療された被験者の１日目及び１０日目の反応は、ベースラインの反応及びプラセボを受けた被験者の反応と同様であった。
【０２４０】
減塩食条件（コホート１及び２）により、ＡＣＴＨの増加がもたらされた。この増加は、プラセボを受けている対象と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けている対象でいくらか顕著であった。しかしながら、通常塩食条件下の（Ｒ）－化合物１に続いて、（Ｒ）－化合物１は、明らかにＡＣＴＨの用量依存的低下がもたされた。
【０２４１】
座位バイタルサイン又は用量関連の傾向に臨床的に有意な変化はなかった。明らかな用量依存性はなかったが、プールされたプラセボ群全体と比較して、（Ｒ）－化合物１治療群全体の座位ＢＰはわずかに減少した。薬剤による起立性ＢＰの軽度の低下及び起立性心拍数の中等度の増加に向かうわずかな傾向が観察された。座位バイタルサインのバイタルサインで観察されたように、起立性測定におけるこれらの傾向は、一貫して用量依存性ではなかった。しかしながら、心拍数に対する最も顕著な効果は、５ｍｇの（Ｒ）化合物１用量レベルで観察された。仰臥位から立位に移動したときの血圧の変化は、全ての治療群（化合物１及びプラセボ）のベースラインと比較して、１０日目では小さかった。
【０２４２】
しかしながら、一般に、特に収縮期血圧（ＳＢＰ）の低下は、プラセボを受けた被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けた被験者の方が大きかった。同様に、仰臥位から立位に移動してから１分後に観察された心拍数の増加は、プラセボを受けた被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けた被験者においてより顕著であった。明確且つ一貫した用量関連の傾向はなかったが、１分間の立位心拍数の最も顕著な変化は、典型的には、５ｍｇの（Ｒ）化合物１の用量レベルで認められた。
【０２４３】
アルドステロンレベルの低下で予想されるとおり、用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察された。尿中ナトリウム及びカリウム値は、血漿中で観察された変化に対応した。具体的には、（Ｒ）－化合物１の１回目の投

与の後１日目に、ナトリウム：カリウム比は増加し、尿中ナトリウムの損失がカリウムの保持よりも大きくなった。しかしながら、この効果は１０日目までに減少し、これは、ナトリウム排泄とカリウム吸収のバランスが回復したことを示唆している。１０日間の治療期間を通じてカリウムは変化しないように見えるため、ナトリウム：カリウム比の変化は、１０日目の尿中のナトリウム排出と比較して、１日目の尿中のナトリウムのより大きな排出によって媒介されるようである。

【０２４４】

血中尿素窒素、クレアチニン、及び血中尿素窒素：クレアチニン比で軽度の増加があった。糸球体濾過量の軽度の減少（＜１５％）も観察された。糸球体濾過量の減少に伴う血中尿素窒素：クレアチニン比の増加の存在は、（Ｒ）－化合物１が軽度の利尿効果を生み出していることを示唆している。

【０２４５】

平均体重とＢＭＩは、減塩食条件及び通常塩食条件の両方で、プラセボを含む全ての群で治療期間中にベースラインからわずかに減少した。しかしながら、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者における平均体重及びＢＭＩの減少は、プラセボを受けている被験者（プールされたプラセボ群でそれぞれ－１．３１ｋｇ及び－０．４４２ｋｇ／ｍ^2）と比較して、より顕著であった（（Ｒ）－化合物１群全体でそれぞれ－０．０２ｋｇ及び－０．０１６ｋｇ／ｍ^2）。

【０２４６】

（Ｒ）－化合物１治療群で観察された減少には明らかな用量依存性はなかった。値は、概ね、経過観察来院時にベースラインに戻った。

【０２４７】

安全性：

（Ｒ）－化合物１による治療は、安全で忍容性も良好であった。死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、用量の増加に伴うＡＥの発生率又は重症度の明らかな増加はなかった。ＴＥＡＥの最も一般的な器官別大分類は、神経系障害であった。心室頻拍である１件の中等度のＴＥＡＥを除き、全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であった。（Ｒ）－化合物１を受けている被験者の中で、４人（９．５％）の被験者は頭痛を経験し、３人（７．１％）の被験者は体位性めまい（ｐｏｓｔｕｒａｌ　ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ）（体位性めまい（ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ　ｐｏｓｔｕｒａｌ）の基本語）を経験し、２人（４．８％）の被験者はめまいを経験した。一般に、試験中の臨床検査パラメータにはベースラインから臨床的に意味のある変化はなかったが、異常なナトリウム値及びカリウム値が単独で存在しており、これは治験実施計画書で指定された食事のナトリウム必要量及び（Ｒ）－化合物１の効果の組み合わせによるものと考えられる。ＱＴｃＦの意味のある変化がないことを含め、試験中に身体検査結果に臨床的に意味のある変化はない、又は１２誘導ＥＣＧ所見に臨床的に有意な変化はなかった。

【０２４８】

結論：

１０日間の（Ｒ）－化合物１の１日１回の投与は安全であり、且つ健康な被験者には十分に許容された。（Ｒ）－化合物１は急速に吸収され、１日１回の投与に役立つ長いｔ１／２を示し、試験された用量範囲にわたって曝露量が予測可能に増加する。定常状態の（Ｒ）－化合物１の蓄積は、典型的には、単回投与後と比べておよそ２～２．５倍高い。

【０２４９】

（Ｒ）－化合物１による治療は、コルチゾール又は１１－デオキシコルチゾールレベルに影響を与えることなく、通常塩食及び減塩食の両方の条件下で、アルドステロン合成の顕著な、持続的、選択的、及び一般に用量依存的な阻害をもたらした。（Ｒ）－化合物１の投与に伴うアルドステロン合成酵素の阻害により、アルドステロン前駆体に予想通りの変化が生じ、コルチコステロン及び１１－デオキシコルチコステロンでは増加が観察されたが、１８－ヒドロキシコルチコステロンは同等のままか又は減少した。

【０２５０】

プラセボと比較して（Ｒ）－化合物１によるＢＰの臨床的に有意な変化はなかった。

【０２５１】

正常血圧の状態であるにもかかわらず、特に立位では、プラセボを受けた被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けた被験者のＳＢＰの低下はわずかであった。起立時の心拍数の上昇はまた、プラセボと比較して（Ｒ）－化合物１の投与後の方が大きくなった。

【０２５２】

用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察され、それに対応して尿中ナトリウム及びカリウムレベルの変化が観察された。血中尿素窒素：クレアチニン比の軽度の増加及び糸球体濾過量の軽度の減少は、（Ｒ）－化合物１の投与後にも観察された。

【０２５３】

無作為化された被験者のうち、（Ｒ）－化合物１治療群全体の４１人（９７．６％）の被験者及びプールされたプラセボ治療群全体の１３人（９２．９％）の被験者が試験を完了させた。（Ｒ）－化合物１治療群全体の中で、試験の早期中止被験者（被験者００１－０８２）が１人（２．４％）いた。この被験者は、通常塩食とともに２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１を受け、定常状態が崩壊した後は、臨床検査結果が再度保留されるまで、医師の判断により投与を中止した。プールされたプラセボ治療群全体の中で、試験の早期中止被験者（被験者００１－１０１）が１人（７．１％）いた。この被験者は通常塩食とともにプラセボを摂取しており、中止の理由は被験者による中止であった（被験者が参加継続を望まなかった）。

【０２５４】

（Ｒ）－化合物１の単回投与及び定常状態の血漿薬物動態

経口投与後、（Ｒ）－化合物１が急速に吸収され、典型的には投与後４時間以内にピーク濃度が観察された。濃度はピークから明らかに二相的に減少した。１０日目の投与間隔にわたる（Ｒ）－化合物１の血漿濃度－時間プロファイルは、１日目に観察されたものと定性的に類似していた。

【０２５５】

図４は、ＰＫ母集団についての線形目盛での、（Ｒ）－化合物１の１回目の投与（１日目）後の２４時間にわたる全ての（Ｒ）－化合物１治療群についての平均（ＳＤ）血漿（Ｒ）－化合物１濃度対時間の治療ごとのプロットを示す。

【０２５６】

（Ｒ）－化合物１の単回投与（１日目）及び定常状態（１０日目）血漿薬物動態パラメータを表１にまとめる。平均（％ＣＶ）薬物動態パラメータを表２及び３にまとめる。

【０２５７】

【表２】

表 1. (R)-化合物 1 の単回投与(1 日目)及び定常状態(10 日目)の血漿薬物動態パラメータの概要－薬物動態評価可能母集団

日 尿 PK パラメータ	統計値	通常塩食			減塩食	
		0.5 mg (R)-化合物 1	1.5 mg (R)-化合物 1	2.5 mg (R)-化合物 1	2.5 mg (R)-化合物 1	5.0 mg (R)-化合物 1
1 日目						
$A_{e,D1}$ (ng)	n	9	9	6	9	9
	平均(CV%)	39952.889 (42.0)	115762.122 (33.2)	270541.533 (29.4)	1687233.672 (33.2)	317339.306 (29.1)
$F_{e,D1}$ (%)	n	9	9	6	9	9
	平均(CV%)	7.991 (42.0)	7.717 (33.2)	10.822 (29.4)	6.749 (33.2)	6.347 (29.1)
$CL_{R,D1}$ (mL/h)	n	9	9	6	9	9
	平均(CV%)	0.533 (48.4)	0.575 (35.2)	0.818 (28.3)	0.478 (37.3)	0.489 (26.3)
10 日目						
$A_{e,D10}$ (ng)	n	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	168181.917 (56.6)	459968.526 (54.2)	826482.355 (42.3)	766791.190 (33.1)	1677304.469 (36.6)
$F_{e,D10}$ (%)	n	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	33.636 (56.6)	30.665 (54.2)	33.059 (42.3)	30.672 (33.1)	33.546 (36.6)
$CL_{R,D10}$ (mL/h)	n	9	9	5	8	9
	平均(CV%)	0.493 (46.9)	0.440 (43.2)	0.668 (30.7)	0.510 (19.3)	0.493 (27.5)

$A_{e,D1}$ =1 日目に尿中に排泄された薬物の累積量; $A_{e,D10}$ = 10 日目に尿中に排泄された薬物の累積量; $CL_{R,D1}$ = 1 日目の腎クリアランス; $CL_{R,D10}$ =10 日目の腎クリアランス; CV = 変動係数; $F_{e,D1}$ = 1 日目に腎臓から排泄された用量の割合; $F_{e,D10}$ =10 日目に腎臓から排泄された用量の割合; PK = 薬物動態

【０２５８】

【表３】

表 2. (R)-化合物 1 の平均(%CV)薬物動態パラメータは表 2 に従う。

パラメータ	1 mg (n=9)	3 mg (n=9)	10 mg (n=9)	30 mg (n=6)	90 mg (n=6)	180 mg (n=6)	360 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	10.1 (12)	31.9 (14)	125 (12)	386 (20)	1380 (19)	2490 (16)	5750 (7)
T_{max} (h)[a]	1 (0.5-3)	2 (0.5-4)	0.5 (0.5-1)	0.75 (0.5-3)	1.25 (0.5-4)	1 (0.5-4)	0.5 (0.5-1)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	147 (15)	491 (11)	1602 (9)	5262 (18)	18322 (11)	33241 (16)	73225 (10)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	330 (26)	1070 (14)	3630 (17)	11000 (18)	32200 (13)	65800 (28)	147000 (14)
$t_{½}$ (h)	27.4 (19)	29.1 (19)	30.7 (16)	29.4 (11)	25.3 (19)	28.0 (16)	27.8 (4)
CL/F (mL/h)	3270 (32)	2820 (14)	2820 (17)	2820 (20)	2830 (13)	2900 (24)	2480 (13)
$AUC_{extrapoloated}$ (%)	1.66	1.68	1.37	0.986	0456	0.789	0719
Vz/F (mL)	122000	117000	123000	11800	102000	114000	994

$AUC0_{-24}$ =投与後0時間から24時間までの血漿濃度対時間曲線下面積;
$AUC0_{-inf}$ = 無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積; $AUC_{extrapolated}$ = 外挿された血漿濃度-時間曲線下面積の割合; CL/F = 見かけの経口クリアランス; C_{max} = 観察された最大血漿濃度; CV = 変動係数; n = 用量群当たりの被験者の数; $t_{½}$ = 見かけの終末相での半減期; T_{max} =観察された最大血漿濃度までの時間; Vz/F =見かけの分布体積。
[a]T_{max} は、中央値(範囲)として報告される。

【０２５９】

【表４】

表 3. (R)-化合物 1 の平均(%CV)薬物動態パラメータは、単回経口投与及び定常状態(通常及び/減塩条件)に従う

日 血漿PK パラメータ	統計値	通常塩食			減塩食	
		0.5 mg (R)-化合物1	1.5 mg (R)-化合物1	2.5 mg (R)-化合物1	2.5 mg (R)-化合物1	5.0 mg (R)-化合物1
1日目						
C_{max}, D1 (ng/mL)	N	9	9	6	9	9
	平均(CV%)	5.363 (23.3)	14.03 (16.0)	26.18 (18.2)	28.09 (21.0)	47.33 (26.0)
T_{max}, D1 (h)	N	9	9	6	9	9
	中央値(min, max)	2.0 (1.0, 4.0)	2.50 (1.0, 4.0)	3.00 (2.0, 4.0)	3.00 (0.98, 4.00)	3.02 (1.50, 4.00)
AUC0-24h (h·ng/mL)	N	9	9	6	9	9
	平均(CV%)	79.465 (21.8)	205.305 (17.9)	343.980 (26.9)	365.790 (17.9)	657.852 (20.9)
10日目						
C_{max}, D10 (ng/mL)	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	9.724 (23.3)	29.94 (20.4)	43.88 (42.6)	53.96 (14.0)	113.44 (22.8)
T_{max}, D10 (h)	N	9	9	5	9	9
	中央値(min, max)	2.00 (1.0, 3.5)	2.50 (1.0, 4.0)	3.00 (2.5, 4.0)	2.00 (0.98, 4.00)	3.00 (1.5, 4.0)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h·ng/mL)	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	155.185 (23.0)	479.668 (28.8)	676.512 (50.8)	782.991 (18.3)	1659.405 (26.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	N	9	9	5	8	9
	平均(CV%)	350.528 (27.7)	1108.623 (47.3)	1459.854 (79.2)	1488.318 (18.5)	3480.485 (35.7)
AUC extrap (%)	N	9	9	5	8	9
	平均(CV%)	6.325 (42.2)	6.106 (65.9)	3.832 (85.6)	4.519 (45.4)	5.397 (52.6)
t½ (h)	N	9	9	5	8	9
	平均(CV%)	31.160 (18.6)	29.922 (25.8)	25.548 (23.3)	28.370 (16.8)	29.364 (22.0)
CLss/F (L/h)	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	3.421 (29.4)	3.350 (27.5)	4.315 (36.9)	3.277 (16.1)	3.207 (26.3)
Vss/F (L)	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	151.579 (29.4)	136.871 (11.5)	150.377 (28.2)	134.699 (27.2)	134.266 (31.3)
RC_{max}	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	1.827 (14.2)	2.132 (11.2)	1.706 (34.1)	1.965 (15.1)	2.424 (13.6)
RAUC	N	9	9	5	9	9
	平均(CV%)	1.960 (13.9)	2.307 (13.8)	1.994 (22.3)	2.147 (7.4)	2.507 (10.2)

見かけの終末相の一次消失速度定数が 統計解析計画書ルールに基づいて割り当てられていない被験者の場合 (すなわち、調整された回帰係数 (R 二乗) は 0.8 未満であった)、AUC0-24 は、投与後 24 時間で観察された濃度を使用して計算された。

AUC0-24 =投与後 0 時間から 24 時間までの血漿濃度-時間曲線下面積; $AUC_{0\text{-}inf}$ =0 時間から無限までの血漿濃度-時間曲線下面積; $AUC_{0\text{-}tau}$ =投与間隔にわたる血漿濃度-時間曲線下面積; AUC extrap =外挿された血漿濃度-時間曲線下面積の割合; CLss/F = 見かけの血漿クリアランス; C_{max}, D1 =1 日目に観察された最大血漿濃度; C_{max}, D10 = 10 日目に観察された最大血漿濃度; CV = 変動係数; max = 最大; min = 最小; PK = 薬物動態; RAUC =1 回目投与後及び最終投与後の血漿濃度-時間曲線下面積に基づく蓄積率; RC_{max} = 1 回目投与後及び最終投与後の観察された最大血漿濃度に基づく蓄積率; t½ = 終末相での消失
半減期; TmaxD1 = 1 日目に観察された最大血漿濃度に対する時間; Tmax,D10 = 10 日目に観察された最大血漿濃度に対する時間; Vss/F = 見かけの分布体積

【０２６０】

通常塩及び減塩食治療群についての治療別の経時的な平均アルドステロン血漿濃度のプロットを図５及び６に示し、表４及び５にまとめる。

【０２６１】

【表５】

表 4. -1 日目～10 日目の血漿アルドステロン濃度及び変化率 – 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
アルドステロン(pg/mL)								
- 1 日目 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	131.588	143.100	153.667	272.125	189.633	179.700	183.883
	SD	60.6915	68.7665	40.2972	147.0835	121.1750	150.4071	127.9403
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	133.013	110.567	131.250	151.988	182.800	152.614	206.867
	SD	59.5566	21.6652	57.2623	72.5843	86.2694	115.9945	166.1079
1 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	56.250	27.111	16.535	48.013	17.511	101.329	214.150
	SD	36.3810	16.3896	12.4140	20.1895	7.1464	106.9761	215.0410
2 日目, 投与前	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	平均	80.100	52.933	37.700	NA	NA	111.457	NA
	SD	30.7760	28.2778	16.2412	NA	NA	72.6705	NA
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	152.875	82.144	101.880	97.538	98.367	141.300	120.417
	SD	73.7436	42.8040	48.5355	42.3058	21.2772	69.9021	64.0456
10 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	83.625	41.300	46.360	69.100	49.467	99.033	97.317
	SD	56.3319	17.6874	10.8999	33.3925	18.9425	34.7845	59.9481
10 日目, 投与後 24 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	143.338	92.533	120.740	112.213	125.811	144.800	133.183
	SD	74.8884	51.0080	62.4657	46.3130	27.6997	86.1330	77.7270
1 日目から 10 日目(投与前)の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	28.841	-37.405	-34.296	-56.540	-36.400	14.968	-23.344
	SD	69.0031	34.3229	32.6191	28.6921	23.4522	125.4815	42.6628

ベースラインからの変化及び変化率は、時間を一致させた-1 日目の時点に対する相対値である。定量下限値を下回る値は、解析用途用の定量値の下限値として代入された。
NA =入手不可; SD =標準偏差。

【０２６２】

【表６】

表 5. ベースライン(-1 日目)から 1 日目及び 10 日目の尿アルドステロン及びテトラヒドロアルドステロン変化率– 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
アルドステロン(ng)								
ベースラインからの変化率 (-1 日目) から 1 日目 0-24 hr	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	-23.7290	-67.6229	-71.7141	-61.1877	-83.5768	21.4501	13.0016
	SD	22.77591	8.20330	8.15860	44.52869	2.52822	54.03918	25.75507
ベースラインからの変化率 (-1 日目) から 10 日目 0-24 hr	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	4.2728	-65.6831	-50.7592	-19.3985	-68-9282	0.4809	-31.7615
	SD	67.53371	11.53699	6.59786	164.94270	8.51415	43.24180	38.18828
テトラヒドロアルドステロン(ng)								
ベースラインからの変化率 (-1 日目) から 1 日目 0-24 hr	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	-12.0171	-47.0556	-59.6517	-26.0540	-67.5905	2.8460	6.4238
	SD	29.17470	8.68890	15.49878	105.16393	7.48454	3.41450	14.08131
ベースラインからの変化率 (-1 日目) から 10 日目 0-24 hr	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	11.0511	-60.9034	-55.1771	-6.2967	-64.5164	-16.3095	-29.3527
	SD	72.50815	8.55617	18.10705	181.88861	9.68927	35.54405	36.32771
定量下限値を下回る値は、解析用途用の定量値の下限値として代入された。被験者の試験薬の早期中止後の測定値は除外した。 SD = 標準偏差。								

【０２６３】

通常塩及び減塩食治療群についての治療ごとの経時的な血漿１１－デオキシコルチコステロン濃度を、表６～９に示す。

【０２６４】

【表７】

表 6. -1 日目～10 日目の血漿 11-デオキシコルチコステロン濃度及び変化率 – 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
11-デオキシコルチコステロン(pg/mL)								
- 1 日目 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	52.625	43.489	50.017	72.688	49.111	54.557	49.467
	SD	40.7394	23.4208	17.9084	80.2038	39.4448	41.8702	36.9183
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	50.938	44.711	53.200	83.825	55.789	51.514	66.650
	SD	19.7869	16.6626	29.2047	50.9480	22.4610	25.2290	45.3892
1 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	35.900	19.656	23.667	133.300	94.622	15.819	59.133
	SD	16.6491	6.5240	8.3660	86.7581	41.3200	4.4835	33.1469
2 日目, 投与前	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	平均	72.950	53.344	69.617	NA	NA	71.814	NA
	SD	48.6458	24.7120	30.2684	NA	NA	66.7361	NA
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	112.375	73.322	130.680	164.725	218.611	56.217	28.500
	SD	73.8458	33.5219	80.9717	118.4331	98.5773	21.8190	8.2455
10 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	70.813	46.733	93.780	204.250	219.700	25.550	21.367
	SD	47.9099	26.2272	70.1740	147.2821	99.3377	15.2320	5.6031
10 日目, 投与後 24 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	115.663	84.767	177.400	217.975	308.444	74.233	26.933
	SD	75.1023	39.5078	139.8193	154.0686	138.3122	70.7427	6.1494
-1 日目から 10 日目(投与前)の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	161.115	104.945	171.567	412.560	573.144	88.334	-21.042
	SD	208.7129	123.0281	211.6021	729.9861	506.7111	216.4666	43.2896

ベースラインからの変化及び変化率は、時間を一致させた-1 日目の時点に対する相対値である。
定量下限値を下回る値は、解析用途用の定量値の下限値として代入された。
NA =入手不可; SD =標準偏差。

【０２６５】

【表８】

表 7. -1 日目～10 日目の投与前血漿コルチコステロン及び 18-ヒドロキシコルチコステロン濃度並びに変化率 – 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
コルチコステロン (pg/mL)								
- 1 日目 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	4302.5	3748.3	6395.0	6383.8	3700.7	3484.7	5675.0
	SD	6017.73	2011.69	4568.39	9417.27	3183.65	3339.17	3499.03
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	3170.0	3988.3	5828.3	3711.5	2726.3	3290.0	6321.7
	SD	1918.50	2081.52	4445.29	2549.04	1228.25	2018.60	5197.38
1 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	695.6	635.2	889.0	1653.4	890.3	424.4	659.3
	SD	282.30	303.89	447.88	1165.83	367.81	144.02	265.49
2 日目, 投与前	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	平均	4490.0	4413.3	6328.3	NA	NA	4797.1	NA
	SD	5638.60	1459.64	2685.68	NA	NA	5437.21	NA
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	4187.5	5677.8	8102.0	7190.0	11962.2	3185.0	4810.0
	SD	2630.86	2678.57	1895.35	3491.79	3724.79	1209.72	3745.85
10 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	1211.4	1417.0	2704.0	3412.5	4738.9	1011.8	350.2
	SD	820.60	904.41	1897.39	2329.30	2879.04	1109.57	170.11
10 日目, 投与後 24 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	5923.8	6065.6	11182.0	10012.5	13976.7	5163.3	3155.0
	SD	4966.27	2397.98	6062.78	8230.46	4464.87	5141.01	1913.74
-1 日目から 10 日目(投与前)の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	73.0	115.1	60.6	132.0	460.2	64.7	-9.6
	SD	136.09	179.04	79.86	225.60	409.98	200.68	51.17
18-ヒドロキシコルチコステロン (pg/mL)								
- 1 日目 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	955.5	1027.4	1185.8	1269.6	966.3	1026.4	1133.5
	SD	255.66	325.15	182.00	757.83	419.63	384.85	211.10
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	943.1	991.7	1087.0	839.6	825.8	1001.1	1009.2
	SD	120.91	326.45	240.38	232.02	272.81	246.13	345.14
1 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	310.1	225.6	267.3	230.4	162.3	377.0	563.3
	SD	119.67	44.26	108.38	101.38	43.66	182.32	352.02
2 日目, 投与前	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	平均	819.6	829.3	901.2	NA	NA	955.6	NA
	SD	156.62	88.61	140.17	NA	NA	264.64	NA
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	983.1	1047.9	1073.4	895.4	1159.6	983.7	947.8
	SD	237.82	269.93	94.27	241.15	154.96	204.65	253.25

【０２６６】

【表９】

表 8. -1 日目～10 日目の投与前血漿コルチコステロン及び 18-ヒドロキシコルチコステロン濃度並びに変化率 – 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)(続き)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
18-ヒドロキシコルチコステロン (pg/mL)								
10 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	326.5	318.4	345.6	339.1	405.2	436.3	297.0
	SD	150.39	40.35	72.93	123.83	141.39	147.08	89.36
10 日目, 投与後 24 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	1016.4	1000.1	1238.0	961.8	1298.0	975.7	895.7
	SD	231.32	205.74	222.87	385.21	251.47	263.89	268.91
- 1 日目から 10 日目の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	5.2	6.1	-10.4	-22.0	38.2	-2.7	-15.6
	SD	23.48	26.23	18.32	18.51	55.62	27.37	19.71
ベースラインからの変化及び変化率は、時間を一致させた-1 日目の時点に対する相対値である。 定量下限値を下回る値は、解析用途用の定量値の下限値として代入された。 NA =入手不可; SD =標準偏差。								

【０２６７】

【表１０】

表 9. -1 日目～10 日目の血漿総コルチゾール濃度及び変化率 – 薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
総コルチゾール(ng/mL)								
- 1 日目 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	86.74	90.79	107.50	90.39	83.17	97.49	111.50
	SD	27.587	28.316	22.443	21.648	35.524	35.131	28.390
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	84.15	97.61	106.85	71.75	68.24	100.10	100.52
	SD	12.423	27.655	42.299	16.901	24.432	33.069	42.722
1 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	28.14	25.32	30.10	21.90	19.43	32.67	34.45
	SD	10.129	6.562	9.045	5.950	6.145	10.727	10.615
2 日目, 投与前	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	平均	88.33	95.12	109.23	NA	NA	110.67	NA
	SD	28.253	19.425	24.944	NA	NA	43.027	NA
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	81.90	96.54	106.52	91.85	112.67	91.45	104.33
	SD	23.977	15.455	16.276	24.263	21.311	13.623	23.670
10 日目, 投与後 12 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	22.36	41.31	31.86	22.93	31.90	39.53	22.80
	SD	8.779	32.948	11.679	4.144	11.855	20.192	2.961
10 日目, 投与後 24 時間	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	95.76	90.27	126.20	94.36	121.40	114.62	94.95
	SD	32.344	23.007	16.947	30.306	23.871	40.011	17.481
-1 日目から 10 日目(投与前)の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	-2.83	19.44	-0.09	5.29	58.40	10.04	-3.51
	SD	26.297	54.860	13.092	32.749	73.415	72.092	24.639

ベースラインからの変化及び変化率は、時間を一致させた-1 日目の時点に対する相対値である。
定量下限値を下回る値は、解析用途用の定量値の下限値として代入された。
NA =入手不可; SD =標準偏差。

【０２６８】

表１０は、ＰＤ母集団についての治療群ごとの経時的平均投与前血漿ＡＣＴＨ濃度、並びに１日目から１０日目までの投与前濃度の変化及び変化率を示す。減塩食条件により、ＡＣＴＨの増加がもたらされた。この増加は、プラセボを受けている対象と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けている対象でいくらか顕著であった。しかしながら、通常塩条件下の（Ｒ）－化合物１に続いて、（Ｒ）－化合物１は、明らかにＡＣＴＨの用量依存的低下がもたされた。

【０２６９】

【表１１】

表 10. 1 日目～10 日目の投与前血漿副腎皮質刺激ホルモン濃度及び変化及び変化率–薬力学母集団 (外れ値の被験者を除く)

パラメータ(単位)/来院	統計値	(R)-化合物 1					プールされたプラセボ	
		通常塩食			減塩食		通常塩食	減塩食
		0.5 mg	1.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5.0 mg		
ACTH (pmol/L)								
1 日目, 投与前	n	8	9	6	8	9	7	6
	平均	3.91	6.30	6.40	1.47	1.96	5.07	3.08
	SD	1.504	2.999	5.974	0.938	1.186	1.818	1.094
10 日目, 投与前	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	3.76	4.67	2.80	3.59	3.52	5.95	5.47
	SD	1.351	2.352	0.718	1.934	1.545	2.864	2.715
1 日目から 10 日目(投与前)の変化	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	-0.15	-1.63	-4.04	2.11	1.57	0.73	2.38
	SD	0.578	0.966	6.171	1.286	1.329	2.330	1.923
1 日目から 10 日目(投与前)の変化率	n	8	9	5	8	9	6	6
	平均	-2.01	-24.00	-35.69	184.44	125.86	16.30	74.94
	SD	17.841	14.520	40.058	131.485	165.344	49.744	52.728
ACTH = 副腎皮質刺激ホルモン; SD = 標準偏差。								

【０２７０】

薬物動態及び薬力学的結論

（Ｒ）－化合物１は急速に吸収され、１日１回の投与に役立つ長いｔ１／２を示し、試験された用量範囲にわたって曝露量が予測可能にｔ１／２増加する。定常状態の（Ｒ）－化合物１の蓄積は、典型的には、およそ２～２．５倍高い。

【０２７１】

（Ｒ）－化合物１による治療は、コルチゾール又は１１－デオキシコルチゾールレベルに影響を与えることなく、通常塩食及び減塩食の両方の条件下で、アルドステロン合成の顕著な、持続的、選択的、及び一般に用量依存的な阻害をもたらした。（Ｒ）－化合物１の投与に伴うアルドステロン合成酵素の阻害により、アルドステロン前駆体に予想通りの変化が生じ、コルチコステロン及び１１－デオキシコルチコステロンでは増加が観察されたが、１８－ヒドロキシコルチコステロンは同等のままであるか又は減少した。

【０２７２】

プラセボと比較して（Ｒ）－化合物１によるＢＰの臨床的に有意な変化はなかった。

【０２７３】

アルドステロン合成酵素阻害剤で予想されることと一致して、用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察され、それに対応して尿中ナトリウム及びカリウムレベルの変化が観察された。血中尿素窒素：クレアチニン比の軽度の増加及び糸球体濾過量の軽度の減少は、（Ｒ）－化合物１の投与後にも観察された。

【０２７４】

有害事象の概要

死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなかった。合計で、（Ｒ）－化合物１を受けている１１人（２６．２％）の被験者及びプラセボを受けている３人（２１．４％）の被験者が、ＴＥＡＥを経験した。ほぼ全てのＴＥＡＥの重症度が軽度であり、減塩食条件下でプラセボを受ける１人の被験者は中等度のＴＥＡＥを経験した（心室頻拍）。重度のＴＥＡＥを経験した被験者はいなかった。

【０２７５】

全体として、（Ｒ）－化合物１を受けている６人（１４．３％）の被験者及びプラセボ

を受けている３人（２１．４％）の被験者がＴＥＡＥ（治験責任医師によって試験薬に関連しているとみなされる）を経験した。ほぼ全ての試験薬関連ＴＥＡＥの重症度が軽度であり、減塩食条件下でプラセボを受ける１人の被験者は中等度の試験薬関連ＴＥＡＥを経験した（心室頻拍）。試験薬に関連した重度のＴＥＡＥを経験した被験者はいなかった。

【０２７６】

表１１は、安全性の解析対象集団に対する発症時の治療別のＡＥの概要を提供する。

【０２７７】

【表１２】

表 11. 発症時の治療別の有害事象の全体的な概要– 安全性の解析対象集団

	通常塩食			減塩食			通常塩食	減塩食	全体的な
カテゴリ	0.5 mg (R)-化合物 1 (N=9) n (%)	1.5 mg (R)-化合物 1 (N=9) n (%)	2.5 mg (R)-化合物 1 (N=6) n (%)	2.5 mg (R)-化合物 1 (N=9) n (%)	5.0 mg (R)-化合物 1 (N=9) n (%)	全体 (R)-化合物 1 (N=42) n (%)	プールされたプラセボ (N=8) n (%)	プールされたプラセボ (N=6) n (%)	プールされたプラセボ (N=14) n (%)
任意の AE を有する被験者	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (50.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	11 (26.2)	1 (12.5)	2 (33.3	3 (21.4)
任意の TEAE を有する被験者	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (50.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	11 (26.2)	1 (12.5)	2 (33.3	3 (21.4)
重症度（最悪時）別の TEAE を有する被験者									
軽度	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (50.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	11 (26.2)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (14.3)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (7.1)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
任意の試験薬関連 TEAE を有する被験者	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (21.4)
重症度（最悪時）による任意の試験薬関連 TEAE を有する患者									
軽度	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (14.3)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (7.1)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
任意の試験治療下で発現した SAE を有する被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
任意の試験薬関連試験治療下で発現した SAE を有する被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死に至る任意の TEAE を有する患者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至る任意の TEAE を有する患者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至る任意の試験薬関連 TEAE を有する患者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE は、試験薬との関係に関係なく、試験薬の初回投与後に始まった任意の AE として定義された。パーセンテージ (%)は 100 x n/N として計算された。
AE = 有害事象; SAE = 重篤な有害事象; TEAE = 試験治療下で発現した有害事象。

【０２７８】

ＴＥＡＥの最も一般的なＳＯＣは、神経系障害であった。（Ｒ）－化合物１を受けている被験者の中で、４人（９．５％）の被験者は頭痛を経験し（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群、５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群、及び０．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群で各々１人［１１．１％］の被験者、及び２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群で１人［１６．７％］の被験者）；３人（７．１％）の被験者は体位性めまい（ｐｏｓｔｕｒａｌ　ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ）（体位性めまい（ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ　ｐｏｓｔｕｒａｌ）のＰＴ用度）を経験し（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群で１人［１１．１％］の被験者及び２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群で２人［３３．３％］の被験者）；２人（４．８％）の被験者はめまいを経験した

（５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群で１人［１１．１％］の被験者及び２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群で１人［１６．７％］の被験者）。

【０２７９】

（Ｒ）－化合物１を受けている被験者が経験した他の全てのＴＥＡＥは、以下の各々１名の被験者が経験した：前失神（Ｐｒｅｓｙｎｃｏｐｅ）（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群）、眼刺激（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群）、腹痛（５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群）、便秘（１．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群）、ウイルス感染（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群）、鼻炎（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群）、背中の痛み（５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群）、不安（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群）、喉の乾き（２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１通常塩食治療群）、及び発声障害（５．０ｍｇの（Ｒ）－化合物１減塩食治療群）。

【０２８０】

プラセボを受けている被験者の中で、１人（１２．５％）の被験者（通常塩食）は動悸を経験し、１人（１６．７％）の被験者（減塩食）は心室頻拍を経験し、１人（１６．７％）の被験者（減塩食）は、吐き気を経験した。

【０２８１】

安全性

（Ｒ）－化合物１による治療は、安全で忍容性も良好であった。死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、用量の増加に伴うＡＥの発生率又は重症度の明らかな増加はなかった。ＴＥＡＥの大部分は、重症度が軽度であった。試験中の臨床検査パラメータにはベースラインから臨床的に意味のある変化はなく、ＱＴｃＦの有意な変化を含め、試験中に身体検査結果に臨床的に有意な変化はない、又は１２誘導ＥＣＧ所見に臨床的に有意な変化はなかった。

【０２８２】

考察

試験は、用量レベルが増加するにつれて被験者の安全性を確保するために、中間データレビューを伴う漸増方式で実施され、試験された用量レベルは、意味のある用量範囲にわたる（Ｒ）－化合物１の安全性、ＰＫ、及びＰＤを特徴付けることを目的とした。投与期間は、定常状態のＰＫ及びＰＤ効果を達成することを目的としていた。最初の２つのコホートの被験者は、アルドステロンレベルを刺激するため、且つ減塩食を行っている可能性のある潜在的な患者の安全性を評価できるようにするために、減塩食を摂取していた。これらのコホートの被験者は、アルドステロン及びコルチゾールの両方のレベルを上昇させるＡＣＴＨチャレンジも受け、アルドステロン合成酵素に対する（Ｒ）－化合物１の特異性の評価が可能になった。同等以下の用量の後続のコホート（コホート３～５）は通常塩食を摂取した。

【０２８３】

１０日間の（Ｒ）－化合物１の１日１回の投与は安全であり、且つ健康な被験者には十分に許容された。死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、用量の増加に伴うＡＥの発生率又は重症度の明らかな増加はなかった。ＴＥＡＥの最も一般的なＳＯＣは、神経系障害であった。（Ｒ）－化合物１を受けている被験者の中で、４人（９．５％）の被験者は頭痛を経験し、３人（７．１％）の被験者は体位性めまい（ｐｏｓｔｕｒａｌ ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ）（体位性めまい（ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ ｐｏｓｔｕｒａｌ）のＰＴ）を経験し、２人（４．８％）の被験者はめまいを経験した。減塩食条件下でプラセボを受けたプールされたプラセボ群全体のうち１人（７．１％）の被験者が試験薬関連と考えられる中等度の心室頻拍を経験したことを除いて、全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であった。一般に、試験中の臨床検査パラメータにはベースラインから臨床的に意味のある変化はなかったが、異常なナトリウム値及びカリウム値が単独で存在しており、これは治験実施計画書で指定された食事のナトリウム必要量及び（Ｒ）－化合物１の効果の組み合わせによるものと考えられる。ＱＴｃＦの意味のある変化がないことを含め、試験中に身体検査結

果に臨床的に意味のある変化はない、又は１２誘導ＥＣＧ所見に臨床的に有意な変化はなかった。

【０２８４】

以前のＳＡＤ試験の所見と一致して、（Ｒ）－化合物１のレベルは、試験された用量範囲にわたって明らかに用量に比例して用量の増加とともに増加した。経口投与後、（Ｒ）－化合物１が急速に吸収され、典型的には投与後４時間以内にピーク濃度が観察された。曝露は明らかに二相性でピークからゆっくりと減少し、長平均ｔ１／２は約２６～３１時間の範囲であり、定常状態では、曝露は、典型的には、単回投与後よりもおよそ２～２．５倍高かった。平均して、およそ７％（治療群全体で６．３％～１０．８％）の（Ｒ）－化合物１用量が、尿中に変化せずに回収された。（Ｒ）－化合物１－Ｍ、（Ｒ）－化合物１の一次代謝産物のレベルは、用量の増加とともに増加し、平均して、定常状態では、C_{max}に基づいて親の８．０％～１１％、AUC_{0-inf}に基づいて親の１０％～２２％を表した。（Ｒ）－化合物１の初回投与後、一次代謝産物濃度のピークが４時間以内に観察されたときの定常状態と比較して、一次代謝産物濃度のピークに達するのがより遅くなった（T_{max}中央値は、治療群全体で約４～２４時間の範囲であった）。親と同様に、一次代謝産物の血漿濃度は一般にピークからゆっくりと減少し、長平均ｔ１／２は約３１～３８時間の範囲であった。定常状態では、曝露量（RC_{max}及びR_{AUC}値に基づいての評価）は、単回投与後よりおよそ２．４～３．５倍高かった。

【０２８５】

この試験のＰＤ結果は、（Ｒ）－化合物１が＞０．５ｍｇの用量の減塩食及び通常塩食の両条件下でアルドステロンレベルを顕著に低下させる能力を裏付けており、（Ｒ）－化合物１は、ベースラインと比較して、及びプラセボと比較して、用量依存的な血漿アルドステロンレベルの鈍化を誘導する。効果は初回投与後に現れ、１０日間の投与期間を通じて持続した。≧１．５ｍｇの用量でのアルドステロンに対する（Ｒ）－化合物１の効果は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジの有無の両方で観察され、典型的には、ベースラインと比較して平均ＡＵＣ０－１２ｈの約７０％～８５％の減少が観察された。中間アルドステロン前駆体である１８－ヒドロキシコルチコステロン及びコルチコステロンのレベルは、アルドステロン合成経路に対するＣＹＰ１１Ｂ２阻害の進行性の影響を示す段階的な変化を示した。具体的には、１８－ヒドロキシコルチコステロン（アルドステロンの中間体）のレベルは、一般にベースラインと同等か又はベースラインから減少したが、観察されたアルドステロンの減少よりも程度は低かった。アルドステロンの更に上流にあるコルチコステロンのレベルは、明らかに用量依存的に増加した。最後に、最初のアルドステロン前駆体である１１－デオキシコルチコステロンのレベルは、ベースラインと比較して投与前の値のわずかな増加を示し、変化は、被験者がコルチゾール刺激試験も受けた減塩食条件下で最も顕著であった。しかしながら、投与前の１１－デオキシコルチコステロンレベルの増加の程度は、別のアルドステロン合成酵素阻害剤（ＬＣＩ１６９９）で以前に観察された投与前の１１－デオキシコルチコステロンレベルが最大１０倍に増加したのと比較して、最小限（２～３倍）であった。

【０２８６】

この試験の結果は、コルチゾール及び１１－デオキシコルチゾール（ＣＹＰ１１Ｂ１によってのみ媒介される）のレベルが（Ｒ）－化合物１の影響を受けずに残ったため、アルドステロン合成酵素に対する選択性が反復投与によって維持されることを示し、ＡＣＴＨ刺激の存在下でさえも、（Ｒ）－化合物１がこれらのステロイドに対して望ましくない影響を及ぼさないことを示すことを示している。

【０２８７】

減塩食条件（コホート１及び２）により、ＡＣＴＨの増加がもたらされた。この増加は、プラセボを受けている被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者でいくらか顕著であった。しかしながら、通常塩食条件下の（Ｒ）－化合物１の投与の後、（Ｒ）－化合物１は、明らかにＡＣＴＨの用量依存的低下がもたされた。対照的に、ＬＣＩ１６９９で観察されたアルドステロンの減少は、対応するＡＣＴＨの増加と一貫して関連し

ていた。

【０２８８】

関連する臨床検査値、並びに体重及びＢＭＩの変化は、アルドステロン合成酵素阻害剤の存在下で予想される変化と一致していた。用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察され、それに対応して尿中ナトリウム及びカリウムレベルの変化が観察された。注目すべき点は、尿中ナトリウム：カリウム比の最初の増加にもかかわらず、尿中のナトリウム損失がカリウム保持よりも大きいことを示し、この比は１０日目までに正規化され、ナトリウム排出及びカリウム吸収の間のバランスが回復したことを示唆している。１０日間の治療期間を通じてカリウムは変化しないように見えるため、ナトリウム：カリウム比の変化は、１０日目の尿中のナトリウム排出と比較して、１日目の尿中のナトリウムのより大きな排出によって媒介されるようである。

【０２８９】

他のＲＡＡＳ修飾剤の観察と一致して、（Ｒ）－化合物１の投与後、糸球体濾過量の軽度の減少（＜１５％）とともに、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加が観察された。糸球体濾過量の減少に伴う血中尿素窒素：クレアチニン比の増加の存在は、（Ｒ）－化合物１が軽度の利尿効果を生み出していることを示唆している。最後に、おそらく、以前に指摘された軽度の利尿作用より、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者は、プラセボを受けている被験者と比較して、体重及びＢＭＩの顕著な低下を経験した。通常、値は経過観察来院時にベースラインに戻った。

【０２９０】

試験はＢＰの大幅な変化が検出されにくい健康な被験者を対象に実施されたが、この試験の結果は、（Ｒ）－化合物１の投与後、プラセボと比較して、試験薬によって誘発される座位ＢＰ及び起立性ＢＰの軽度の低下に向かう若干の傾向を示したが、（Ｒ）－化合物１関連の変化には明確な用量依存性はなかった。更に、仰臥位から立位に移動したときのＢＰの変化は、全ての治療群（（Ｒ）－化合物１及びプラセボ）のベースラインと比較して、１０日目では小さかった。しかしながら、一般に、特にＳＢＰの低下は、プラセボを受けた被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けた被験者の方が大きかった。同様に、仰臥位から立位に移動してから１分後に観察された心拍数の増加は、プラセボを受けた被験者と比較して、（Ｒ）－化合物１を受けた被験者においてより顕著であった。明確且つ一貫した用量関連の傾向はなかったが、１分間の立位心拍数の最も顕著な変化は、通常、５ｍｇの（Ｒ）化合物１の用量レベルで認められた。

【０２９１】

まとめると、本試験の結果は、（Ｒ）－化合物１は、アルドステロンの上昇による健康への悪影響に対する１日１回の治療法として引き続き有望であることを示す。分子は、好ましい安全性プロファイル、望ましい予測可能なＰＫ属性、及び１日当たり＞０．５ｍｇの用量で対象患者母集団において潜在的な有益な効果を示唆するＰＤ特性を示している。

【０２９２】

薬物動態

（Ｒ）－化合物１の単回投与及び複数回投与血漿薬物動態（Ｒ）－化合物１の単回投与及び複数回投与ＰＫプロファイルは、第１相試験の健康な被験者において特性評価されている。図７は、１ｍｇ～３６０ｍｇの範囲（減塩条件下）、及び定常状態での０．５ｍｇ～５ｍｇの範囲（減塩及び／又は通常塩条件下）の（Ｒ）－化合物１の単回経口用量投与後の（Ｒ）－化合物１の平均血漿濃度対時間プロファイルを示す。経口投与後、（Ｒ）－化合物１が急速に吸収され、投与後３時間以内（０．５～４時間の範囲）にピーク濃度が観察される。（Ｒ）－化合物１濃度は、明らかに二相性でピークから減少し、長平均ｔ１／２は約２６～３１時間の範囲である。

【０２９３】

絶対的バイオアベイラビリティ

３ｍｇ用量のＩＶ投与後の（Ｒ）－化合物１の血漿濃度対時間プロファイルを図８に示す。９７．９％の絶対的バイオアベイラビリティが、（Ｒ）－化合物１については３ｍｇ

で測定された。

【０２９４】

錠剤製剤の相対的なバイオアベイラビリティは、将来の臨床試験での使用を目的としており、ＳＡＤ及びＭＡＤで投与された（Ｒ）－化合物１の経口溶液と比較して、各製剤の５ｍｇの単回投与後に評価された。経口溶液製剤及び錠剤製剤の投与後の平均（＋ＳＤ［標準偏差］）血漿濃度－時間プロファイルを、図９に示す。

【０２９５】

経口溶液製剤及び錠剤製剤の投与後の（Ｒ）－化合物１の平均（ＳＤ）ＰＫパラメータを、図１２に示す。

【０２９６】

【表１３】

表 12. (R)-化合物 1 の経口溶液及び錠剤についての薬物動態パラメータの概要及び解析

PK パラメータ	統計値	5 mg の(R)-化合物 1	
		経口溶液	錠剤
C_{max} (ng/mL)	N	14	14
	平均(SD)	53.886 (11.6813)	53.136 (9.7104)
	GM (Geo. CV%)	52.727 (21.9)	52.310 (18.6)
	Geo. LS 平均[1]	52.12	52.76
	Geo.LS 平均の比 (錠剤/溶液)	101.2	
	比の90%CI[2] (%)	95.40, 107.41	
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N	14	14
	平均(SD)	1648.853 (371.9217)	1618.128 (384.1689)
	GM (Geo. CV%)	1610.025 (23.1)	1577.696 (23.5)
	Geo. LS 平均[1]	1584.82	1620.23
	Geo.LS 平均の比 (錠剤/溶液)	102.2	
	比の90%CI[2] (%)	99.10, 105.47	
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	N	14	14
	平均(SD)	1752.676 (425.2480)	1721.792 (444.8871)
	GM (Geo. CV%)	1705.336 (24.8)	1671.781 (25.4)
	Geo. LS 平均[1]	1681.33	1718.54
	Geo.LS 平均の比 (錠剤/溶液)	102.2	
	比の90%CI[2] (%)	98.95, 105.59	
AUCextrapolated (%)	N	14	14
	平均(SD)	5.565 (2.2131)	5.600 (2.3669)
	GM (Geo. CV%)	5.018 (56.4)	4.995 (59.7)
Tmax (h)	N	14	14
	中央値(min, max)	2.500 (1.00, 3.50)	3.000 (0.50, 4.07)

注 1: Geo. CV% = 100 × (exp[SD^2]-1)$^{0.5}$[式中、SD は対数変換したデータの SD とした]
注 2: ANOVA モデルには、固定効果として治療、順序、及び期間が含まれ、変量効果として順序内にネストされた被験者が含まれる。被験者は、そのパラメータの解析に含まれるために、両方の治療について計算可能な PK パラメータを有していなければならない。

1. 幾何 LS 平均は、元の目盛への逆変換後に提示された混合モデルからの LS 平均であった。
2. 90% CI は、元の目盛に逆変換した後に表示される。

ANOVA = 分散分析; AUC_{0-inf} = 0 時間から無限までの血漿濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-t} =0 時間から最後の定量可能な濃度の時点までの血漿濃度−時間曲線下面積; AUCextrapolated = 外挿された血漿濃度-時間曲線下面積の割合; CI =信頼区間;
C_{max} = 観察された最大血漿濃度; CV = 変動係数; Geo.= 幾何 ; GM = 幾何平均; h = 時間; LS = 最小 2 乗; max = 最大; min = 最小; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; Tmax = 最大血漿濃度までの時間。

【０２９７】

アルドステロン及び前駆体

Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジによる単回投与

（Ｒ）－化合物１は、－１日目のベースラインと比較して、及びプラセボと比較して、血漿アルドステロンレベルの用量依存的な鈍化を誘導し、最大効果は１０ｍｇの用量レベルで達成された（－１日目と比較しておよそ８５％～９０％減少）。この効果は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジ後の読み取り値（時間間隔０～４時間）及び立っているアルドステロンのピーク（時間間隔４～１２時間）の両方で観察された（図１０を参照）。

【０２９８】

注：定量限界未満の血漿アルドステロンレベルは、更なる計算を可能にするために定量下限値（５ｐｇ／ｍＬ）に設定された。

【０２９９】

Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジは、－１日目及び１日目の投与後１時間に実施され、０～３時間の時間間隔で血漿アルドステロンピークを誘導した。

【０３００】

－１日目及び１日目の投与後６時間の両方で、被験者に３０分間立っているように依頼し、これにより４～１２時間の時間間隔で血漿アルドステロンピークを誘導した。

【０３０１】

血漿アルドステロンレベルの減少は、アルドステロンとテトラヒドロアルドステロンの尿排泄量の両方の用量依存的な減少と関連しており、これは１日目に始まり、２日目も一定のままであった。アルドステロンの尿排泄量における変化の最大に近い効果もまた、１０ｍｇの用量で達成された。

【０３０２】

アルドステロンの前駆体は用量が≧９０ｍｇになるまで変化せず、その時点で１１－ＤＯＣ（アルドステロン及びコルチゾールに対する前駆体）が増加し始めたが、コルチコステロンレベルは変化せず、これは予想される治療範囲をはるかに超える用量でこの経路が部分的に阻害されることを示唆している。

【０３０３】

図１１及び図１２は、通常塩食及び減塩食治療群、それぞれのＰＤ母集団についての治療別の経時的な平均１１－デオキシコルチコステロン濃度のプロットを示す。（Ｒ）－化合物１による治療により、減塩食条件及び通常塩食条件の両方並びにＣｏｒｔｒｏｓｙｎ刺激の有無の両方の－１日目と比較して、１０日目の１１－デオキシコルチコステロンの増加がもたらされる。

【０３０４】

コホート１についてのランイン期間中の食事のナトリウム及びカリウム制限は、それぞれ、５０～６０ｍＥｑ　Na^+／日及び７０～１００ｍＥｑ　K^+／日であった。治療期間の１日目に、コホート１についての食事制限は、６５～７０ｍＥｑ　Na^+／日及び７０～１００ｍＥｑ　K^+／日に変更され、治療期間の終了までそのように維持された。これらの６５～７０ｍＥｑ　Na^+／日及び７０～１００ｍＥｑ　K^+／日という制限は、ランイン期間の開始から治療期間の終了までコホート２に適用された。両コホートにおいて、電解質レベルを管理するために、必要に応じて塩分摂取量に更に小さな変更を個人ベースで加えた。

【０３０５】

複数回用量

（Ｒ）－化合物１≦５ｍｇの複数回用量の投与の後、１日目又は１０日目のいずれかにおいても、プラセボと比較して、コルチゾール又は１１－デオキシコルチゾールのレベルに明らかな差はなかった。これらの所見は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジの存在下（減塩治療群で発生）でも、チャレンジの非存在下（通常塩群）でも一貫している（表１３）。

【０３０６】

【表１４】

表 13. 血漿コルチゾール及び 11-デオキシコルチゾール AUC0-12 のベースラインからの推定変化率の解析

パラメータ/治療群				1日目		10日目	
				LS 平均	90% CI	LS 平均	90% CI
コルチゾール	(R)-化合物 1	通常塩食	0.5 mg	-4.43	(-17.45, 10.65)	-19.53	(-32.41, -4.20)
			1.5 mg	0.62	(-12.02, 15.06)	-4.45	(-18.35, 11.82)
			2.5 mg	-0.52	(-15.60, 17.24)	-9.23	(-26.53, 12.13)
		減塩食	2.5 mg	-3.91	(-12.16, 5.11)	-38.02	(-47.51, -26.81)
			5.0 mg	4.04	(-4.64, 13.50)	-37.25	(-46.59, -26.27)
	プールされたプラセボ	通常塩食		2.66	(-12.25, 20.11)	2.10	(-16.70, 25.15)
		減塩食		12.79	(1.55, 25.26)	-38.72	(-49.54, -25.58)
11-デオキシコルチゾール	(R)-化合物 1	通常塩食	0.5 mg	-0.57	(-11.10, 11.20)	-6.77	(-20.52, 9.35)
			1.5 mg	2.39	(-7.58, 13.44)	1.82	(-12.00, 17.81)
			2.5 mg	12.73	(-0.62, 27.88)	-2.72	(-20.03, 18.34)
		減塩食	2.5 mg	21.63	(12.44, 31.56)	-25.69	(-33.76, -16.63)
			5.0 mg	36.67	(26.85, 47.24)	18.84	(6.56, 32.54)
	プールされたプラセボ	通常塩食		3.15	(-8.71, 16.54)	6.18	(-11.93, 28.02)
		減塩食		33.04	(21.43, 45.76)	-40.69	(-48.11, -32.21)

被験者の試験薬の早期中止後の測定値は除外した。LS 平均及び 90%CI は、ベースライン(-1 日目)から 1 日目及び 10 日目までの AUC の変化に関する ANOVA モデルを使用して導出された。AUC 値は、
解析前に対数変換され、モデル推定値はべき乗されて、元の目盛でモデル推定値が表示される。
ANOVA = 分散分析; AUC_{0-12} = 投与後 0 時間から 12 時間の薬力学効果時間曲線下面積; CI = 信頼区間; LS = 最小二乗。

【０３０７】
コルチゾールのＡＵＣデータからの観察と一致して、（Ｒ）－化合物１は、Ｃｏｒｔｒｏｓｙｎチャレンジに対する反応に明らかな影響を及ぼさず、（Ｒ）－化合物１で治療された被験者の１日目及び１０日目の反応は、ベースラインの反応及びプラセボを受けた被験者の反応と同様であった。

【０３０８】
ヒトにおける（Ｒ）－化合物１の安全性
ＡＥは少数の被験者で報告され、発生率は用量依存性ではなかった（表１４）。重度のＡＥ、ＳＡＥ、ＡＥによる中止、又は死亡は認められなかった。全体として、用量レベル全体で最も頻繁に報告されたＡＥは頭痛、鼻咽頭炎、下痢、無力、及び吐き気であった；

しかしながら、いずれの用量レベルにおいても＞１人の被験者が報告した唯一の事象は歯痛（プラセボを用いた２人の被験者［１２．５％］）、鼻咽頭炎（プラセボを用いた２人の被験者［１２．５％］）、及び頭痛（１８０ｍｇを用いた２人の被験者［３３．３％］）であった。ＡＥの大部分は、試験薬に関連しないと考えられた。中等度の胃腸炎が２事象報告され（１８０ｍｇ及びプラセボによる）、その他のＡＥは全て軽度であった。

【０３０９】

【表１５】

表 14. 有害事象の概要: パート 1

	被験者の数(%)							
	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	90 mg	180 mg	360 mg	プラセボ
AE のタイプ	N=9	N=9	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=16
任意の AE	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	9 (56.3)
関連 AE	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (6.3)
AE =有害事象; N =被験者の数。								

【０３１０】

著しく異常な安全性検査値が分離されたことが報告されたが、用量依存的なパターンは明らかではなかった。著しく異常な安全性検査値に関連するＡＥは報告されなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿浸透圧、及び尿比重の平均減少が、プラセボを含む全ての用量レベルで観察されたが、明らかな用量依存性はなかった。

【０３１１】

ＥＣＧパラメータ、バイタルサイン、又は目視評価について、経時的に、臨床的に有意な又は用量依存的な変化は観察されなかった。プラセボと比較して、実薬治療群で一時的なＢＷ減少が観察されたが、用量依存性はなかった。

【０３１２】

ＡＥの発生率の用量関連増加はなかった（表１５）。重度のＡＥ、ＳＡＥ、ＡＥによる中止、又は死亡は報告されなかった。任意の経口投与と比較して、３ｍｇＩＶ投与中にＡＥを報告した被験者の割合（７５％）が高かった（減塩食では３ｍｇ、減塩食及び通常塩食の両方では１０ｍｇで最大６６．７％）。全体として、最も頻繁に報告されたＡＥは、鼻咽頭炎、無力、及びめまいであった。いずれの用量レベル及びいずれかの塩食で＞１人の被験者によって報告されたＡＥは、無力（１０ｍｇ減塩食を用いた２人の被験者［３３．３％］、プラセボ減塩食を用いた２人の被験者［３３．３％］）、鼻咽頭炎（３ｍｇＩＶを用いた３人の被験者［３７．５％］、１０ｍｇ減塩食を用いた２人の被験者［３３．３％］）、めまい（３ｍｇ減塩食を用いた２人の被験者［３３．３％］）、及び歯肉の痛み（１０ｍｇ減塩食を用いた２人の被験者［３３．３％］）であった。通常塩食条件下で１０ｍｇの（Ｒ）－化合物１を受けている対象によって報告された１件のＡＥ（めまい）のみが、試験薬に関連するとみなされた。尾骨骨折１件及び脳震盪１件（どちらもＩＶ投与を受けた被験者について報告された）は強度が中等度で、その他のＡＥは全て軽度であった。

【０３１３】

【表１６】

表 15. 有害事象の概要: パート 2

AE のタイプ	被験者の数(%)								
	1 mg (減) N=6	1 mg (通常) N=6	3 mg (減) N=6	3 mg (通常) N=6	3 mg IV N=8	10 mg (減) N=6	10 mg (通常) N=6	プラセボ (減) N=6	プラセボ (通常) N=6
任意の AE	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
関連 AE	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

AE =有害事象; 減 = 減塩食; N = 被験者の数; 通常 = 通常塩食。
ソース: WP28586 臨床試験レポート

【０３１４】
安全性臨床試験の結果には、経時的に臨床的に有意な又は用量依存性の変化は観察されなかった。著しく異常な安全性検査値が分離されたことが報告されたが、用量依存的なパターンは明らかではなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び赤血球数の平均減少が、減塩食中のプラセボを除く全ての用量レベルで観察された。各用量レベルで、増加は、減塩食条件よりも通常塩食条件の方が大きかった。３ｍｇのＩＶ投与は、３ｍｇの経口投与と比較して増加が小さかった（減塩及び通常塩食の両条件下）。平均尿浸透圧及び尿比重の減少は、減塩食条件下での１ｍｇ及び３ｍｇを除く全ての用量レベルで認められた。

【０３１５】
経時的又は用量レベル間のＥＣＧパラメータ又はバイタルサインの変化に関して、臨床的に関連する傾向は観察されなかった。平均ＢＷは、１日目から４日目まで、プラセボを含む全ての用量レベルでベースラインから減少し、経過観察来院時に正常に戻った。減少に用量依存性はなかった；しかしながら、実薬治療群では、通常塩食と比較して、減塩食ではより大きな減少が認められた。

【０３１６】
１０日間ＱＤ投与された（Ｒ）－化合物１は、減塩（２．５及び５ｍｇの（Ｒ）－化合物１）及び通常塩条件（０．５、１．５、及び２．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１）下で、健康な被験者に良好な忍容性であった。死亡、ＳＡＥ、又は中止に至るＴＥＡＥはなかった。（Ｒ）－化合物１の複数回投与後の最も一般的なＴＥＡＥは、頭痛（４人の被験者）、体位性めまい（３人の被験者）、及びめまい（２人の被験者）であった。プラセボ群のＴＥＡＥは、吐き気（１人の被験者）、非持続性心室頻拍（１人の被験者）、及び動悸（１人の被験者）を含んだ。（Ｒ）－化合物１の投与後の全てのＡＥは本質的に軽度であった。

【０３１７】
（Ｒ）－化合物１を受けている被験者におけるＡＥの全体的な発生率は、プラセボを受けている被験者におけるＡＥの発生率と同等であり、用量の増加に伴うＡＥの発生率又は関連性の増加に向けた傾向はなかった（表１６）。

【０３１８】

【表１７】

表 16. (R)-化合物 1 の複数回経口投与後の有害事象の概要

	被験者の数(%)								
	0.5 mg NS	1.5 mg NS	2.5 mg NS	2.5 mg LS	5 mg LS	総(R)-化合物 1	プラセボ NS	プラセボ LS	総プラセボ
	N=9	N=9	N=6	N=9	N=9	N=42	N=8	N=6	14
任意の TEAE	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (50)	3 (33.3)	3 (33.3)	11 (26.2)	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (21.4)
関連 TEAE	1 (11.1)	0 (0)	2 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	3 (21.4)
TEAE = 試験治療下で発現した有害事象; LS = 減塩; NS = 通常塩; N = 被験者の数。									

【０３１９】

安全性臨床試験の結果には、経時的に臨床的に有意な変化は観察されなかった。著しく異常な安全性検査値が分離されたことが報告され、これは、治験実施計画書で指定された食事のナトリウム要件及び（Ｒ）－化合物１の効果の組み合わせによるものと考えられるが、用量依存的なパターンは明らかではなかった。用量依存性の血漿ナトリウムレベルの軽度の減少及び血漿カリウムレベルの増加が観察され、それに対応して尿中ナトリウム及びカリウムレベルの変化が観察された。注目すべき点は、尿中ナトリウム：カリウム比の最初の増加にもかかわらず、尿中のナトリウム損失がカリウム保持よりも大きいことを示し、この比は１０日目までに正規化され、ナトリウム排出及びカリウム吸収の間のバランスが回復したことを示唆している。１０日間の治療期間を通じてカリウムは変化しないように見えるため、この比率の変化は、１０日目の尿中のナトリウム排出と比較して、１日目の尿中のナトリウムのより大きな排出によって媒介されるようである。

【０３２０】

他のＲＡＡＳ修飾剤の観察と一致して、（Ｒ）－化合物１の投与後、糸球体濾過量の軽度の減少（＜１５％）とともに、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加も観察された。糸球体濾過量の減少に伴う血中尿素窒素：クレアチニン比の増加の存在は、（Ｒ）－化合物１が軽度の利尿効果を生み出していることを示唆している。最後に、おそらく、以前に指摘された軽度の利尿作用より、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者は、プラセボを受けている被験者と比較して、体重及びボディマス指数（ＢＭＩ）の顕著な低下を経験した。値は、経過観察までに正常に戻った。

【０３２１】

ＱＴｃＦの有意な変化を含め、臨床的に関連するＥＣＧ所見はなかった。バイタルサインにも臨床的に関連する変化はなかった。しかしながら、座位及び起立性ＢＰには薬剤誘発性の軽度の低下と、起立性心拍数の中等度の増加に向かう若干の傾向が見られた。これらの傾向は一貫して用量依存性ではなかったが、心拍数に対する最も顕著な影響は５ｍｇの用量レベルで観察された。

【０３２２】

平均ＢＷ及びボディマス指数は、治療期間中、プラセボを含む全ての用量レベルでベースラインからわずかに減少し（≦２ｋｇ又は＜０．６５ｋｇ／ｍ^2）、その後、経過観察来院時に正常に戻った。観察された減少には明らかな用量依存性はなかったが、（Ｒ）－化合物１を受けている被験者の減少はプラセボを受けている被験者の減少よりも大きかった。

【０３２３】

実施例７

プラセボコントロール第２相試験は、安定なバックグラウンドの高血圧レジメンを受け

ているｒＨＴＮ患者の治療における（Ｒ）－化合物１の複数回用量強度の有効性及び安全性を評価することである。有効性は、ＳＢＰ、ＤＢＰ、ＰＫ、及びＰＤパラメータのベースラインからの変化ごとに解析される。ＡＥは、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで監視される。ＳＢ－ＲＩ期間の時（来院３回目）から治療の終了の来院（来院１１回目）までに中央薬局を通じて別途要求された場合を除き、全ての患者がそれらのバックグラウンド降圧薬を受ける。

【０３２４】

試験目的

パートＡ

目的：（Ｒ）－化合物１の少なくとも１つの用量強度が、ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後の座位ＳＢＰのベースラインからの平均変化においてプラセボよりも優れていることを実証すること。

【０３２５】

その他の目的

●ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による平均座位ＤＢＰのベースラインからの変化を評価すること；並びに

●ｒＨＴＮについての１２週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の選択された用量強度の各々による座位ＢＰ応答が＜１３０／８０ｍｍＨｇに達した患者の割合を評価すること。

●バイタルサイン、起立ＢＰ及び心拍数、身体検査、心電図検査、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価を評価すること；

●ＴＥＡＥを評価すること；

●試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥを評価すること；

●試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常を評価すること；並びに

●ベースラインから治療終了（来院１１回目）までの起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（臨床施設での投与前に測定）の変化を評価すること。

【０３２６】

ＰＫ－ＰＤ目標は、安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度を使用して、（Ｒ）－化合物１の曝露－反応関係（薬物動態学的／薬力学的）を評価することである。

【０３２７】

パートＢ

パートＢは、ｒＨＴＮ患者における（Ｒ）－化合物１のＰＫを特徴付け、パートＡのＰＫ－ＰＤの目的を裏付ける追加データを取得するためのサブ試験である。

【０３２８】

試験説明

（ｉ）試験デザインのまとめ

これは、ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後、プラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の複数回用量強度の有効性及び安全性を評価するための第２相、２パート、無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験である。

【０３２９】

ｒＨＴＮ患者は、≧３つの降圧薬（そのうち１種類は利尿薬）の安定なレジメン中であり、平均座位ＢＰが≧１３０／８０ｍｍＨｇであると定義される。

【０３３０】

（Ｒ）－化合物１の安全性は、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで評価される。患者は、二重盲検治療期間中、有効性及びアドヒアランスについて追跡調査される。試験中に解析されるＰＤ変数には、アルドステロン及びその前駆体、コルチゾール及びその前駆体の測定値、ＰＲＡ、並びにＡＲＲ及びＵＡＣＲの計算などが含まれ得るが、これらに限定されない。試験中に解析されるＰＫ変数には、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の血漿濃度が含まれる。

【０３３１】
患者は、各臨床施設来院前の少なくとも２時間、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。全ての臨床施設来院は、午前６時から午前１１時の間に行われなければならない。
【０３３２】
パートＡ
パートＡは、ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後、プラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の複数回用量強度の有効性及び安全性を評価するための第２相、無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、多施設、並行群、用量範囲試験である。
【０３３３】
（ｉ）アダプティブデザイン
二重盲検治療期間中に、適格患者は、１：１：１で３つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる（２つの実薬［１ｍｇ及び２ｍｇの（Ｒ）－化合物１］と１つのプラセボ）。１つの群当たり最初の無作為化されたおよそ２５人の患者が約４週間の試験薬投与に達した後、新しいデータは累積ＳＡＥに関して評価及び報告される。評価に基づいて、試験すべき次の用量レベルは、０．０５ｍｇのＱＤである。試験への患者の登録は最初のレビュー中に停止されない。
【０３３４】
パートＡでは、試験終了時に治療群間でほぼ均等な配分を可能にする無作為化計画を使用して患者を登録する。
【０３３５】
（ｉｉ）試験の来院
試験のパートＡは、４つの期間からなる：
●最大８週間のスクリーニング期間（スクリーニング来院［来院１回目］及び電話通話１回目［来院２回目］）；
●２週間のＳＢ－ＲＩ期間（来院３回目）；
●１２週間の二重盲検治療期間（来院４回目～１１回目）；並びに
●最大１週間の経過観察期間（電話通話２回目［来院１２回目］）。
【０３３６】
患者は、１０回のクリニック来院及び２回の電話来院を含む、およそ６カ月の期間にわたる少なくとも合計１２回の来院を完了させる。
【０３３７】
（ｉｉｉ）スクリーニング期間（来院１回目及び２回目）
患者はスクリーニング来院（来院１回目）時にインフォームドコンセントを提供し、組入れ／除外基準の評価を受ける。
【０３３８】
降圧剤としてＭＲＡ又はカリウム保持性利尿薬（例えば、トリアムテレン、アミロライドなど）を服用している患者は、試験適格性のためのこの薬物を中止する意思がなければならない。カリウム保持性利尿薬は中止され、非カリウム保持性利尿薬に置き換えられなければならない。ＭＲＡが４番目の降圧剤である場合、代替薬を開始する必要はない。ＭＲＡが３番目の降圧剤である場合、代替薬を開始しなければならない。非カリウム保持性利尿薬を含む≧３つの降圧剤の安定した投与レジメンを少なくとも２週間継続している全ての患者は、ＳＢ－ＲＩ期間に入るのに適格である。適格患者には電話通話１回目（来院２回目）で連絡があり、試験資格について通知され、ＳＢ－ＲＩ期間のスケジュールを設定される。
【０３３９】
降圧レジメンの一環としてＭＲＡを服用している場合、患者はスクリーニング時に平均座位ＢＰ＜１３０／８０ｍｍＨｇを有し得る；しかしながら、試験の適格性を得るには、ＭＲＡ中止後のＳＢ－ＲＩ期間（来院３回目）で、代替薬の有無にかかわらず、平均座位ＢＰが≧１３０／８０ｍｍＨｇでなければならない。

【０３４０】
スクリーニング臨床検査の評価は、異常がある場合、患者を除外する前に適格性の目的で１回繰り返すことができる。スクリーニングを受けているが、試験の組入れ／除外基準又は無作為化基準を満たしていない患者（スクリーニング不合格）は、最後の試験来院後５日未満に再スクリーニングを行うことができる。
【０３４１】
（ｉｖ）ＳＢ－ＲＩ期間（来院３回目）
ＳＢ－ＲＩ期間は、およそ２週間（±２日）続く。この期間の目的は、服薬アドヒアランスが患者が目標ＢＰを達成できないファクターとなっているかどうかを判断することである。
【０３４２】
来院３回目から来院１１回目までに中央薬局を通じて別途要求された場合を除き、全ての患者がそれらのバックグラウンド降圧薬を受ける。臨床施設は、来院２回目に、又は来院３回目の少なくとも１週間前に、バックグラウンド降圧薬の処方箋を中央薬局に送る。これらの薬は、臨床施設に直接配達される。バックグラウンド降圧薬及び試験薬（単盲検プラセボ）は、来院３回目に交付される。
【０３４３】
（ｖ）二重盲検治療期間（来院４回目～１１回目）
無作為化時（来院４回目）の有効性及び安全性変数の測定値は、「ベースライン」測定値となる。臨床施設での試験薬投与前に記録される有効性及び安全性変数の測定値は、「投与前」測定値を構成する。
【０３４４】
ＳＢ－ＲＩ期間中に各降圧薬及び試験薬に対するアドヒアランスが≧７０％及び≦１２０（丸薬数に基づく）で、ベースライン平均座位ＢＰが≧１３０／８０ｍｍＨｇの患者は、無作為化適格手順を継続する。
【０３４５】
適格患者は、１：１：１で３つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる（２つの実薬［１ｍｇ及び２ｍｇの（Ｒ）－化合物１］と１つのプラセボ）。１つの群当たり最初の無作為化されたおよそ２５人の患者が約４週間の試験薬投与に達した後、新しいデータが累積ＳＡＥに関して評価及び報告される。評価に基づいて、試験すべき次の用量レベルは、０．０５ｍｇのＱＤである。レビューに続き、パートＡでは、試験終了時に治療群間でほぼ均等な配分を可能にする無作為化計画を使用して患者を登録する。
【０３４６】
試験薬（（Ｒ）－化合物１又はプラセボ）の交付は、来院４回目から来院１１回目の前までいつでも発生する可能性がある。臨床施設は、来院４回目に、バックグラウンド降圧薬の処方箋を中央薬局に送り、これらの薬は、来院５回目又は来院６回目に交付される。患者のバックグラウンドの降圧レジメンは治療期間中変更されず、漸増も行われないことが期待される。臨床施設来院日に、患者は自宅でバックグラウンド高血圧薬の朝の用量を自己投与し、試験薬を控える。臨床施設にて、患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬の朝の用量を自己投与する。臨床施設来院の間、患者は、毎朝ほぼ同じ時間に試験薬ＱＤを経口により服用し続ける。主要な評価項目の評価を、治療の終了時（来院１１回目）に行う。
【０３４７】
ＰＤ解析用の投与前血液試料を、来院４、７、８、及び１１回目に収集する。ＰＫ解析用の投与前血液試料を、来院８回目及び１１回目に収集する。安全性及びアドヒアランスは、二重盲検治療期間中ずっと監視される。
【０３４８】
ＰＤ及び電解質測定のための尿は、来院４回目の投与の２４時間前並びに来院１１回目／ＥＯＴでの投与の２４時間前から収集を開始する。
【０３４９】

（ｖｉ）経過観察期間（電話通話２回目、来院１２回目）

患者には試験薬の最後の投与から１週間±３日後に電話通話２回目（来院１２回目）があり、試験完了後の有害事象（ＡＥ）及びバックグラウンドの降圧レジメンを含む併用薬を評価する。

【０３５０】

試験の来院は、手順のスケジュールに従う。表１７Ａ及び表１７Ｂを参照されたい。

【０３５１】

【表１８】

表17A: 手順のスケジュール

	スクリーニング期間		SB-RI 期間
	スクリーニング 来院	電話通話[l]	
来院[a]	1回目	2回目	3回目
週	-10週目～-2週目	-4週目～-2週目	-2週目～1週目
日 (±来院ウインドウ)	-70日目～-14日目 (±2)	-28日目～-14日目 (±2)	-14日目～1日目 (±2)
インフォームドコンセント[b]	X		
組入れ/除外[c]	X		X
集団動態	X		
病歴/手術歴	X		
有害事象	X	X	X
過去の/併用療法	X[g]	X	X
体重, 身長, 及びBMI[h]	X		X
バイタルサイン[i]	X		X
座位BP[i]	X[j]		X
起立BP及び心拍数	X		X
完全な身体検査[m]	X		
制限付き身体検査[n]			X
12誘導ECG[o]	X		
尿検査	X		X
標準安全性化学パネル、血液学、凝固	X		X
HbA1c	X		
HIV, HBsAg, HCV検査	X		
妊娠検査[p]	X		
FSH[q]	X		
試験薬の交付			X[w]
降圧薬の交付			X
試験薬の投与[y]			X
アドヒアランスカウンセリング		X	X
次回の来院のための指示を提供する[dd]		X	X
次の24-時間採尿のための材料を提供する[gg]			X

a.予定外来院は試験期間中任意の時に計画することができる。b.書面によるインフォームドコンセントは治験実施計画書固有の手順を実行する前に取得する必要がある。c.スクリーニング検査室の評価は、異常がある場合、患者を除外する前に、適格性の目的

【０３５２】

【表１９】

で1回繰り返すことができる。スクリーニングを受けているが、試験の組入れ／除外基準又は無作為化基準を満たしていない患者（スクリーニング不合格）は、最後の試験来院後5日未満に再スクリーニングを行うことができる。g.降圧剤としてMRA又はカリウム保持性利尿薬（例えば、トリアムテレン、アミロライドなど）を服用している患者は、試験適格性のためのこの薬物を中止する意思がなければならない。カリウム保持性利尿薬は中止され、非カリウム保持性利尿薬に置き換えられなければならない。MRAが4番目の降圧剤である場合、代替薬を開始する必要はない。MRAが3番目の降圧剤である場合、代替薬を開始しなければならない。非カリウム保持性利尿薬を含む≥3回の降圧剤の安定したレジメンを少なくとも2週間継続している全ての患者は、SB-RI期間に入るのに適格である。h.身長はスクリーニング時のみに収集され、それを使用して、次回の来院時にBMIを計算する。i.患者は、バイタルサイン及びBPを測定する前に、検査室に少なくとも5分間座っていなければならない。j左右差の可能性を検出するために、適切なサイズのカフを使用して両上腕の血圧を測定する（1腕あたり3回）。より高い平均値を有する腕は、スクリーニングBP測定(左右差を決定してから少なくとも5分後)とその後の全ての測定に使用される。l.一旦、座位BPが決定されたら、患者に立つように頼み、60秒後に立位BP及び心拍数を1回測定する。m.完全な身体検査は、一般的な外観、皮膚、頭、目、耳、口、中咽頭、首、心臓、肺、腹部、四肢、及び神経筋系からなる。n.制限付き身体検査は、一般的な外観、皮膚、心臓、肺、及び腹部といった最小のものからなる。o.患者が少なくとも10分間仰臥位で休んだ後、且つバイタルサイン及びBPを測定した後に12誘導ECGを実施する。p.妊娠の可能性がある女性患者（排卵中、閉経前、外科的に不妊ではない）の場合、血清妊娠検査を、スクリーニング、EOT、及びET来院時に実施する。POC妊娠検査は、無作為化時 (来院4回目) に実施され、適格性を評価する。q.FSHレベルは、スクリーニング時に閉経後少なくとも1年が経過し、外科的に不妊ではない女性患者に対してのみ測定される。w.試験薬(単盲検プラセボ)は、SB-RI期間をカバーするように交付され、ほとんどの患者では、試験薬の投与は来院4回目の1日前に完了する。y.臨床施設来院の際、患者は、投与前の評価及び臨床検査試料の採取が完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬をクリニックで自己投与する。翌朝開始し、患者は、毎朝ほぼ同じ時間に、自宅で経口QDにより、試験薬を自己投与する。z.施設スタッフは錠剤の数に基づいて治療アドヒアランスを計算する。臨床施設来院の間、施設スタッフは、電子日記を利用して、患者がバックグラウンド降圧レジメン及び試験薬を遵守していることを確認する。dd.自宅でバックグラウンド降圧薬の予定された朝の用量を服用し、次回の来院の朝まで試験薬の用量を保持するよう患者に指示する。患者は、全ての来院時に試験薬とバックグラウンド降圧薬を臨床施設に持参しなければならない。患者は、次回の来院の少なくとも2時間前に、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。gg.患者は、来院4回目及び来院11回目の24時間前から全ての尿の採取を開始し、試料全体を臨床施設に持ち込むように指示される。

【０３５３】

【表２０】

表17B: 手順のスケジュール									
	二重盲検治療期間								経過観察期間
									電話通話2
来院[a]	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	9回目	10回目	EOT / ET 11回目/NA	12回目
週	1週目	1週目	2週目	3週目	4週目	7週目	10週目	13週目/NA	14週目
日 (±来院ウインドウ)	1日目 (±2)	3日目 (±2)	8日目 (±2)	15日目 (±2)	22日目 (±2)	43日目 (±2)	64日目 (±2)	85日目 (±2) / NA	92日目 (±3)
組入れ/除外[c]	X[d]								
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
過去の/併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重, 身長, 及びBMI[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	
座位BPi	X[k]	X	X	X	X	X	X	X	
起立BP及び心拍数[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	
完全な身体検査[m]								X	
制限付き身体検査[n]	X	X	X	X	X	X	X		
12誘導ECG[o]	X							X	
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	
標準安全性化学パネル、血液学、凝固	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査[p]	X							X	
FSH[q]									
PD血液サンプリング[r]	X			X	X			X	
PK血液サンプリング[s]					X			X[t]	
試験薬の交付	←----------X[x]----------→								

【０３５４】

【表２１】

降圧薬の交付		X[v]	X[v]						
無作為化	X								
試験薬の投与[y]	X	X	X	X	X	X	X	X	
治療アドヒアランスの評価[z]	X	X	X	X	X	X	X	X	
アドヒアランスカウンセリング	X	X	X	X	X	X	X		
未使用の試験薬の回収	X							X	
次回の来院のための指示を提供する[dd]	X	X	X	X	X	X	X[ee]		
Pgx 試料[ff]	←----------X----------→								
24-時間採尿のための材料を提供する[gg]							X		
24-時間採尿からの試料の入手[hh]	X							X	

a.予定外来院は試験期間中任意の時に計画することができる。c.スクリーニング検査室の評価は、異常がある場合、患者を除外する前に、適格性の目的で1回繰り返すことができる。スクリーニングを受けているが、試験の組入れ/除外基準又は無作為化基準を満たしていない患者（スクリーニング不合格）は、最後の試験来院後5日未満に再スクリーニングを行うことができる。d.患者は、組入れ/除外基準に加えて無作為化基準も満たさなければならない。h.身長はスクリーニング時のみに収集され、それを使用して、次回の来院時にBMIを計算する。i.患者は、バイタルサイン及びBPを測定する前に、検査室に少なくとも5分間座っていなければならない。k.SBP測定値の最低及び最高の差が>15mmHgはなれている場合、追加の読み取りを実施しなければならない。最後の3回の連続した一貫したSBP測定値が平均されて、無作為化適格性の評価に使用される最終値が決定される。合計6回の測定後に最低値と最高値のSBP測定値の差が>20mmHgはなれている場合、その測定値は試験適格性の評価には使用されないが、測定値は少なくとも72時間後に再評価され得る。その後の評価で6回測定した後でも、SBPの最低値と最高値の差が>20mmHgはなれている場合、患者は試験から除外される。l.一旦、座位BPが決定されたら、患者に立つように頼み、60秒後に立位BP及び心拍数を1回測定する。m.完全な身体検査は、一般的な外観、皮膚、頭、目、耳、口、中咽頭、首、心臓、肺、腹部、四肢、及び神経筋系からなる。n.制限付き身体検査は、一般的な外観、皮膚、心臓、肺、及び腹部といった最小のものからなる。o.患者が少なくとも10分間仰臥位で休んだ後、且つバイタルサイン及びBPを測定した後に12誘導ECGを実施する。p.妊娠の可能性がある女性患者（排卵中、閉経前、外科的に不妊ではない）の場合、血清妊娠検査を、スクリーニング、EOT、及びET来院時に実施する。POC妊娠検査は、無作為化時(来院4回目)に実施され、適格性を評

【０３５５】

【表２２】

価する。q.FSHレベルは、スクリーニング時に閉経後少なくとも1年が経過し、外科的に不妊ではない女性患者に対してのみ測定される。r.PD解析用の投与前血液試料は、指定された来院時に収集される。s.PK解析用の投与前血液試料は、投与前およそ15分以内に収集される。t.追加のパートBサブ試験に参加するために書面によるインフォームドコンセントを提供した患者は、投与後PK血液サンプリングを、来院11回目の以下の時点:1,2,3,4,6,及び8時間で実施する。投与後のPK試料の収集には、±5分の時間が許容される。v.臨床施設は、無作為化の日(来院4回目)に、バックグラウンド降圧薬の処方箋を中央薬局に送り、この薬は来院5回目又は来院6回目に交付される。来院5回目又は来院6回目で患者に提供されるバックグラウンド降圧薬の供給は、来院11回目(EOT)まで十分にカバーできなければならない。x.無作為化された試験薬((R)-化合物1又はプラセボ)の交付は、来院4回目に開始し、来院11回目(EOT)の前までいつでも発生する可能性がある。dd自宅でバックグラウンド降圧薬の予定された朝の用量を服用し、次回の来院の朝まで試験薬の用量を保持するよう患者に指示する。患者は、全ての来院時に試験薬とバックグラウンド降圧薬を臨床施設に持参しなければならない。患者は、次回の来院の少なくとも2時間前に、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。y.臨床施設来院の際、患者は、投与前の評価及び臨床検査試料の採取が完了した後、施設スタッフの立ち会いのもと試験薬をクリニックで自己投与する。翌朝開始し、患者は、毎朝ほぼ同じ時間に、自宅で経口QDにより、試験薬を自己投与する。z.施設スタッフは錠剤の数に基づいて治療アドヒアランスを計算する。臨床施設来院の間、施設スタッフは、電子日記を利用して、患者がバックグラウンド降圧レジメン及び試験薬を遵守していることを確認する。dd.自宅でバックグラウンド降圧薬の予定された朝の用量を服用し、次回の来院の朝まで試験薬の用量を保持するよう患者に指示する。患者は、全ての来院時に試験薬とバックグラウンド降圧薬を臨床施設に持参しなければならない。患者は、次回の来院の少なくとも2時間前に、運動、喫煙、又はカフェイン入りの飲料若しくは食べ物の摂取を行ってはならない。ee.追加のパートBサブ試験に参加する患者は、試験薬投与に対して8時間絶食状態で来院11回目に臨床施設に来院し、試験薬投与後4時間はその状態が続く。患者は、12時間の絶食の間、水以外、食べたり飲んだりすることはできない。ff.追加のゲノム薬理学評価に参加するために書面によるインフォームドコンセントを提供した患者の場合、血液試料は無作為化後いつでも収集される。gg.患者は、来院4回目及び来院11回目の24時間前から全ての尿の採取を開始し、試料全体を臨床施設に持ち込むように指示される。hh.サンプリングが不十分である疑いがあり、患者が来院ウインドウ内にいる場合は、24時間採尿を繰り返すことができる。NA =適用できず

【０３５６】

パートＢ

パートＡの事前来院及び手続きに参加した後、およそ１０～１５％の患者は、治療終了時（来院１１回目）に任意選択のパートＢサブ試験に参加することが期待される。

【０３５７】

パートＢに参加する患者は、試験薬投与に対して８時間絶食状態で来院１１回目に臨床施設に来院し、試験薬投与後４時間はその状態が続く。患者は、１２時間の絶食の間、水以外、食べたり飲んだりすることはできない。追加の投与後ＰＫサンプリングを、来院１１回目の以下の時点：１、２、３、４、６、及び８時間で実施する。投与後のＰＫ試料の収集には、±５分の時間が許容される。

【０３５８】

患者の選択及び中止

パートＡに参加する患者についての全ての組入れ、除外、及び無作為化基準は、パートＢに参加する患者に適用可能である。パートＢに登録する新規の患者はおらず、パートＢ

に参加するための追加の基準はない。
【０３５９】
（ｉ）組入れ基準
以下の基準を全て満たす患者が参加に適格である：
１．≧１８歳の成人男性及び女性患者である；
２．スクリーニング時に＞３つの降圧薬の安定したレジメンを受けており、そのうち１つは治験責任医師の判断に基づくＭＴＤでの利尿薬である－降圧剤としてＭＲＡ又はカリウム保持性利尿薬（例えば、トリアムテレン、アミロライドなど）を服用している患者は、試験適格性のためにこの薬物を中止する意思がなければならない。カリウム保持性利尿薬は中止され、非カリウム保持性利尿薬に置き換えられなければならない。ＭＲＡが４番目の降圧剤である場合、代替薬を開始する必要はない。ＭＲＡが３番目の降圧剤である場合、代替薬を開始しなければならない。非カリウム保持性利尿薬を含む≧３つの降圧剤の安定した投与レジメンを少なくとも２週間継続している全ての患者は、ＳＢ－ＲＩ期間に入るのに適格である；
ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、及び硝酸イソソルビドを含む抗狭心症硝酸塩は、降圧剤とはみなされない。
３．平均座位ＢＰが任意の単回臨床施設来院時の３回の座位ＢＰ測定値の平均と定義される、平均座位ＢＰ≧１３０／８０ｍｍＨｇを有する。降圧レジメンの一環としてＭＲＡを服用している場合、患者はスクリーニング時に平均座位ＢＰ＜１３０／８０ｍｍＨｇを有し得る；しかしながら、ＭＲＡ中止後の来院３回目で、代替薬の有無にかかわらず、平均座位ＢＰが≧１３０／８０ｍｍＨｇでなければならない。
４．以下のように、試験の避妊及び生殖制限を遵守することに同意する：
●男性被験者は、試験薬の最終投与後１日目から９０日間精子提供を控えることに同意しなければならない；
●閉経後女性は、少なくとも１年間月経出血がなく、６０歳超であるか又はスクリーニング時に血漿卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）レベルが４０ｍＩＵ／ｍＬを超えて上昇していなければならない；
●妊娠の可能性のある女性患者（即ち、排卵中、閉経前、及び外科的に不妊ではない）は、スクリーニング及び無作為化時に妊娠検査で陰性であることが文書化されていなければならない；
●全ての男性患者（外科的に不妊ではない）は、試験薬の最後の投与後１日目から９０日間、非常に効果的な避妊方法（即ち、失敗率が１％未満）を使用しなければならない；
試験に登録された男性患者に許容される避妊方法は以下を含む：
○殺精子剤入りコンドーム；又は
○スクリーニング前の少なくとも２６週間の避妊手術（精管切除術）；並びに
●妊娠の可能性のある女性患者は、試験薬の最後の投与後１日目から３０日間、非常に効果的な避妊方法（即ち、失敗率が１％未満）を使用しなければならない；
試験に登録された女性患者に許容される避妊方法は以下を含む：
○手術による不妊手術（卵管結紮術）；
○スクリーニング前の少なくとも１２週間の子宮内避妊器具；
○スクリーニング前の少なくとも１２週間のホルモン避妊（経口、インプラント、注射、リング、又はパッチ）；又は
○殺精子剤と組み合わせて使用される避妊ペッサリー；並びに
５．臨床試験への参加についてインフォームドコンセントを与えることができ、意思がある。
【０３６０】
（ｉｉ）除外基準
以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験への参加から除外される：
１．平均座位ＢＰが任意の単回臨床施設来院時の３回の座位ＢＰ測定値の平均と定義される、平均座位ＳＢＰ≧１８０ｍｍＨｇ若しくはＤＢＰ≧１１０ｍｍＨｇ。患者が来院（来

院１、３、又は４回目）前に定期的に予定されている降圧薬を服用しなかった場合、薬服用後２日以内に１回のＢＰ再検査が許可される。
２．スクリーニング時にボディマス指数（ＢＭＩ）＞が４５ｋｇ／ｍ^{2}である（上腕周囲要件を満たしている場合、除外基準＃３を参照）。
３．スクリーニング時に上腕周囲が＜７インチ又は＞１７インチである；
４．スクリーニング前の４週間の任意の時間に夜勤を行っていたことがある；
５．全身性高血圧以外の任意の主な症状（例えば、片頭痛）にβ遮断薬を使用している；
６．既存の降圧レジメンの一環としてＭＲＡ若しくはカリウム保持性利尿薬を中止する意思がない、若しくは中止できない；
７．カリウムサプリメントの摂取を中止する意思がない；
８．除外薬物（強力なシトクロムＰ４５０３Ａ誘導剤及び／又は非ステロイド抗炎症薬剤［ＮＳＡＩＤ］の慢性使用）のいずれかを受ける予定若しくは受けている；スクリーニング時に慢性ＮＳＡＩＤを使用しており、試験期間中に中止する意思がある患者は参加が許可される；
９．閉塞型睡眠時無呼吸を除く高血圧（例えば、腎動脈狭窄症、コントロール不良若しくは未治療の甲状腺機能亢進症、コントロール不良若しくは未治療の甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、クッシング症候群、又は大動脈縮窄症）の既知の二次的原因を有する；原発性アルドステロン症患者は、試験への参加が終了する前に副腎摘出術が予想される場合を除き、登録を検討することができる。
１０．スクリーニング時に慢性腎臓病疫学共同研究法の等式を使用した推定糸球体濾過量が＜４５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}であることが文書化されている；[21]
１１．スクリーニング時にニューヨーク心臓協会（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）ステージＩＩＩ若しくはＩＶの慢性心不全が知られており、文書化されている；
１２．スクリーニング前６カ月以内に卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、急性冠症候群、若しくは心不全のため入院がある；
１３．以前の心エコー図で診断された閉塞性肥大型心筋症及び／若しくは重度の大動脈弁膜症など、現在重度の左心室流出路閉塞があることがわかっている；
１４．計画された冠動脈血行再建術（ＰＣＩ又はＣＡＢＧ）若しくは任意の主要な外科的処置がある；
１５．スクリーニング前６カ月以内にＣＡＢＧ若しくは他の大規模な心臓手術（弁置換術など）、末梢動脈バイパス手術、若しくはＰＣＩを受けている；
１６．慢性永続性心房細動を有する；
１７．スクリーニング時にＨｂＡ１ｃが＞９．５％であるコントロール不良糖尿病を有する；
１８．この試験の過程で、透析若しくは腎臓移植の予定がある；
１９．以前に固形臓器移植及び／若しくは細胞移植を受けたことがある；
２０．（Ｒ）－化合物１若しくは同じクラスの薬物、若しくはその賦形剤のいずれかに対する既知の過敏症を有する：
２１．（不安定な病態を有する及び／又は副腎皮質ホルモンを含む全身免疫抑制剤で治療されている患者を含む）臨床的に関連する任意の病状若しくは外科的状態があり、試験に参加することで患者を危険にさらす可能性がある；
２２．スクリーニング時若しくはＳＢ－ＲＩ期間の開始時に以下の根拠を有する（１回の再試験が可能である）：
●白血球数＞１５×１０^9／Ｌ若しくは好中球絶対数＜１×１０^9／Ｌ；
●カリウム＜３．５ｍＥｑ／Ｌ；
●カリウム＞５．０ｍＥｑ／Ｌ；
●ヘモグロビンが＜１０．０ｇ／ｄＬ、及び／若しくは赤血球造血刺激因子製剤の開始が予定されている、及び／若しくはスクリーニング後２カ月以内に輸血が計画されている；若しくは

●血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼが＞３×正常範囲の上限、対応するビリルビンが＞２ｍｇ／ｄＬ（患者にギルバート症候群の病歴がある場合を除く）；
２３．ＨＩＶ抗体、ＨＣＶ　ＲＮＡ、若しくはＨＢｓＡｇについて陽性であり；
２４．週に≧１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取がある；　アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当する；
２５．妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定がある；
２６．スクリーニング前の３０日以内に任意の治験薬を含む別の臨床試験に参加したことがある、若しくは試験薬中止後３０日以内に別の臨床試験に参加する予定がある；
２７．１日目の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に低分子による実験的治療、若しくは１日目の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けている；又は
２８．病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価をレビューした後、参加中に患者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとみなされる。

【０３６１】

（ｉｉｉ）無作為化基準

患者は、無作為化（来院４回目）に以下の基準の全てを満たさなくてはならない：
１．全ての組入れ／除外基準を満たし続ける；
２．無作為化前の少なくとも４週間、≧３つの降圧薬からなるバックグラウンド療法に変更がない。
３．無作為化の朝の丸薬数に基づいて、ＳＢ－ＲＩ期間中の各降圧薬及びプラセボのアドヒアランスが≧７０％及び≦１２０％である；並びに
４．無作為化で平均（３回の測定値の平均）座位ＢＰ≧１３０／８０ｍｍＨｇを有する。

【０３６２】

（ｉｖ）中止基準

以下のいずれかの理由により、この臨床試験への患者の参加は中止される：
●患者が任意の理由で同意を撤回するか、若しくは試験の中止を要求する；
●患者が、二重盲検治療期間中に、２回にわけて平均座位ＢＰ＞１７５／１０５ｍｍＨｇを有する；
●患者が、患者を重大なリスクにさらす、及び／若しくは患者が治験実施計画書の要件を遵守できないような任意の病状若しくは状況が発生している；
●患者が、任意のＳＡＥ、臨床的に有意なＡＥ、重度の臨床検査異常、併発疾患、若しくは継続的な参加が患者にとって最善の利益ではないことを示すその他の病状を有する；
●患者が、禁止されている併用薬の必要性を有する；
●患者が治験実施計画書の要件又は試験関連の手順に従わない；
●患者が妊娠する；又は
●試験が終了する。

【０３６３】

患者が上記の基準又はその他の理由により研究を途中で中止した場合、彼らは早期終了手順を受けるよう要求され、施設スタッフは治療終了（来院１１回目）に予定されている評価パネル全体を完了するためにあらゆる努力を払う必要がある。患者の中止についての理由を文書化しなくてはならない。患者は、安全性モニタリングのために早期終了後も試験来院に参加する必要がある。

【０３６４】

投与の一時停止のための基準

以下のいずれかの理由により、この臨床試験への患者の投与は一時停止される：
●死亡を含む試験薬に関連するとみなされる任意のＳＡＥ；
●無作為化後に安全性関連の理由で１回以上の用量の試験薬を受けた患者の中止；

●≧２人の患者において強度（重症度）が重度であるとみなされる試験薬関連ＡＥ；
●≧４人の患者において中等度の強度（重症度）とみなされる単一の器官別大分類からの試験薬関連ＡＥ；又は
●カリウム≧６ｍＥｑ／Ｌ；患者は試験薬の投与を中止し、再検査のために直ちに臨床施設に出向かなくてはならない。注：この基準は、投与を一時中止している個々の被験者にのみ特異的である。患者は、メディカルモニターからの相談及び承認に従って試験薬を再開することができる。

【０３６５】

以下の事象が発生する場合、可能な限りすぐに報告しなければならない：
●患者が低ナトリウム血症（ナトリウム濃度＜１３０ｍｍｏｌ／Ｌ、通知後７２時間以内に再確認）の根拠を有するか、起立性低血圧と一致する症状を伴うＳＢＰ≦９０ｍｍＨｇを有する；この基準は、投与を一時中止している個々の被験者にのみ特異的である。他の登録済み被験者は投与を一時中止する必要はない。患者は承認後に試験薬物を再開することができる。

【０３６６】

試験治療

（ｉ）治療群

適格患者は、１：１：１の比率で次の群のいずれかに無作為に割り当てられる：
●１ｍｇの（Ｒ）－化合物１；
●２ｍｇの（Ｒ）－化合物１；又は
●プラセボ。

【０３６７】

試験すべき次の用量レベルは、０．５ｍｇのＱＤである。レビューに続き、パートＡでは、試験終了時に以下の治療群間でほぼ均等な配分を可能にする無作為化計画を使用して患者を登録する：
●１ｍｇの（Ｒ）－化合物１；
●２ｍｇの（Ｒ）－化合物１；
●０．５ｍｇの（Ｒ）－化合物１；
●プラセボ。

【０３６８】

（ｉｉ）単盲検－ランイン期間

（Ｒ）－化合物１錠剤と区別できないプラセボ錠剤は、ＳＢ－ＲＩ期間中に投与され、服薬アドヒアランスが患者が目標ＢＰを達成できないファクターとなっているかどうかを判断する。単盲検プラセボは、継続的な安定した降圧レジメンに含まれる。

【０３６９】

（ｉｉｉ）無作為化及び二重盲検治療期間

全ての適格性基準を満たす患者は、パートＡのために、１：１：１の比率で３つの治療群のうちの１つに無作為に割り当てられる（２つの実薬［１ｍｇ及び２ｍｇの（Ｒ）－化合物１］と１つのプラセボ）。１つの群当たり最初の無作為化されたおよそ２５人の患者が二重盲検治療期間の約４週間の試験薬投与に達した後、新しいデータが試験中に収集される累積ＳＡＥに関して評価及び報告される。評価に基づいて、試験すべき（Ｒ）－化合物１の次の用量レベルは、０．５ｍｇのＱＤである。

【０３７０】

パートＡでは、試験終了時に治療群間でほぼ均等な配分を可能にする無作為化計画を使用して患者を登録する。

【０３７１】

患者は、ベースラインＳＢＰ（＜１４５又は≧１４５ｍｍＨｇ）及びベースライン糸球体濾過量（＜６０又は≧６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）に従って階層化される。

【０３７２】

無作為化の後、試験薬は、二重盲検様式で交付される。無作為化情報は、治療割り当て

の非盲検化の必要がある患者に関する緊急事態を除いて、試験が終了するまで隠される。

【０３７３】

（ｉｖ）（Ｒ）－化合物１の供給

製剤

（Ｒ）－化合物１錠剤は、以下の強度で提供される：０．５ｍｇ、１ｍｇ、及び２ｍｇ。錠剤は、試験に必要な用量を達成するためにブリスターパックに包装される。（Ｒ）－化合物１錠剤は、活性成分として試験薬を含有し、不活性成分として、無水ラクトースと、微結晶セルロースと、クロスカルメロースナトリウムと、コロイド状二酸化ケイ素と、ステアリン酸マグネシウムと、を含有する。

【０３７４】

対応するプラセボ錠剤は、活性成分を含有せず、同じ不活性成分を含有する。

【０３７５】

試験薬投与

患者は試験薬投与の毎朝、通常の食事を許可される。臨床来院日に、患者は自宅でバックグラウンド高血圧薬の朝の用量を自己投与し、試験薬の朝の投与を控える。患者は、投与前の評価及び臨床検査サンプリングが完了した後、施設スタッフの立ち会いのもとクリニックで試験薬の朝の用量を自己投与する。

【０３７６】

パートＢに参加する患者は、試験薬投与に対して８時間絶食状態で来院１１回目に臨床施設に来院し、試験薬投与後４時間はその状態が続く。患者は、１２時間の絶食の間、水以外、食べたり飲んだりすることはできない。

【０３７７】

治療アドヒアランス

患者は、全てのクリニック来院中に、施設スタッフの立ち会いのもとクリニックで試験薬の朝の用量を自己投与する。

【０３７８】

患者が臨床施設にいない場合の治験実施計画書で指定された全ての用量について、患者は、自宅で試験薬を自己投与し、バックグラウンド降圧薬の服用を続ける。

【０３７９】

除外される薬及び／又は手順

以下の治験薬、処方薬、又は大衆薬の使用は、試験中許可されない：

●表１８のものなどの強力なＣＹＰ３Ａ誘導剤。

【０３８０】

【表２３】

表18

群	投与禁止薬剤
強力なCYP3A誘導剤[1]	アパルタミド, カルバマゼピン[2], エンザルタミド[3], ミトタン, フェニトイン[4], リファンピン[5], セイヨウオトギリソウ[6]

1. P450 媒介代謝の臨床誘導剤の例(臨床 DDI 試験及び/又は薬物ラベルの併用用)。 強力、中程度、及び弱い誘導剤は、所与の代謝経路の感受性指標基質の AUC をそれぞれ [3]80%,[3]50%から<80%,及び[3]20%から<50%減少させる薬物である。2.CYP2B6,CYP3A の強力な誘導剤、及び CYP2C9 の弱い誘導剤。3.CYP3A の強力な誘導剤、並びに CYP2C9 及び CYP2C19 の中程度の誘導剤 4.CYP2C19,CYP3A の強力な誘導剤、及び CYP1A2,CYP2B6,CYP2C8,CYP2C9 の中程度の誘導剤。5.CYP3A の強力な誘導剤、及び CYP1A2,CYP2C19 の中程度の誘導剤。6.セイヨウオトギリソウの効果は、変化が大きく、調製によって異なる。

【０３８１】

●全身性高血圧以外の任意の主な症状に対するβ遮断薬；
●ＭＲＡ；
●ＮＳＡＩＤの慢性使用；
スクリーニング時に慢性ＮＳＡＩＤを使用しており、試験期間中に中止する意思がある患者は参加が許可される
●カリウム保持性利尿薬；及び／又は
●カリウムサプリメント。
【０３８２】
試験手順
（ｉ）インフォームドコンセント
任意の治験実施計画書で指定された手順を実施する前に、全ての患者から書面による同意を得る。
【０３８３】
来院１１回目に任意選択のパートＢのサブ試験に参加する患者は、まずはパートＡの事前来院及び手順に参加する。
【０３８４】
任意選択のパートＢサブ試験に参加するために書面によるインフォームドコンセントを提供した患者は、試験薬投与に対して８時間絶食状態で来院１１回目に臨床施設に来院し、試験薬投与後４時間はその状態が続く。患者は、１２時間の絶食の間、水以外、食べたり飲んだりすることはできない。投与後ＰＫ血液サンプリングを、来院１１回目の以下の時点：１、２、３、４、６、及び８時間で実施する。投与後のＰＫ試料の収集には、±５分の時間が許容される。
【０３８５】
場合によっては、特定の個別のＰＫ試料（投与後８時間でのサンプルの収集が含まれるが、これに限定されない）の収集は必要ない場合がある。
【０３８６】
（ｉｉ）早期中止来院及び中止手順
試験を完了させる患者の治療の終了は、来院１１回目である。完了前に試験を中止する患者の場合、全ての来院１１回目の手順を、早期中止来院時に実施する。
【０３８７】
有効性の評価
（ｉ）主要な有効性評価項目
主要な有効性評価項目は、ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後の平均座位ＳＢＰのベースラインからの変化である。
【０３８８】
（ｉｉ）副次的な有効性評価項目
副次的な有効性評価項目は、以下を含む：
●ｒＨＴＮ患者における１２週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の平均座位ＤＢＰのベースラインからの変化；及び
●ｒＨＴＮについての１２週間の治療後のプラセボと比較した、（Ｒ）－化合物１の座位ＢＰ応答が＜１３０／８０ｍｍＨｇに達した患者の割合。
【０３８９】
薬物動態、薬力学、及びゲノム薬理学評価
（ｉ）薬物動態評価
パートＡ
ＰＫ解析用の血液試料は、表１７に指定されているように、来院８回目及び１１回目に投与前に収集される。追加のＰＫ試料は、ＳＡＥ、中止に至るＡＥ、又は任意のその他の安全性事象の事象でも収集される場合がある。ＰＫ試料は、投与前およそ１５分以内に収集されなければならない。
【０３９０】

試料は、検証済みの液体クロマトグラフィー質量分析法を使用して、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の血漿濃度を測定するために解析される。

【０３９１】

パートＢ

来院１１回目の日に臨床施設で試験薬が服用された日時が記録される。各投与後ＰＫ試料の実際の収集日時も記録する。

【０３９２】

任意選択のパートＢサブ試験の患者は、来院１１回目の以下の時点：１、２、３、４、６、及び８時間で実施される追加の投与後ＰＫサンプリングを有する。投与後のＰＫ試料の収集には、±５分の時間が許容される。

【０３９３】

データが許容するように、治療終了の来院（来院１１回目）からの濃度データを使用して、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物について、以下の血漿ＰＫパラメータが決定された：

●Ｃｍａｘ：

●Ｔｍａｘ；及び

●時間０から最後の測定された血漿濃度の時点までのＡＵＣ。

【０３９４】

（ｉｉ）薬力学評価

ＰＤ解析用の血液試料は、表１７に指定されているように、来院４回目、７回目、８回目、及び１１回目の投与前に収集される。２４時間採尿からの尿試料は、表１７に指定されているように、来院４回目及び１１回目までの２４時間にわたって採取される。

【０３９５】

血漿ＰＤ変数としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

●アルドステロン及びその前駆体（１８－ヒドロキシコルチコステロン、コルチコステロン、及び１１－デオキシコルチコステロン）；

●ＰＲＡ；並びに

●コルチゾール（総）及びその前駆体１１－デオキシコルチゾール。

【０３９６】

総コルチゾールに変化が認められた場合、遊離コルチゾールの測定が行われる。

【０３９７】

血漿電解質のレベル（標準安全性化学パネルの一部として収集、表１９を参照）は、ＰＤ解析で使用される。

【０３９８】

【表２４】

表 19: 臨床検査分析物	
標準安全性化学パネル	
アラニンアミノトランスフェラーゼ	アルブミン
アルカリホスファターゼ	アミラーゼ
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	重炭酸塩
血中尿素窒素	カルシウム
塩化物	クレアチンキナーゼ
クレアチニン	推定糸球体濾量
ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ	グルコース
無機リン	乳酸デヒドロゲナーゼ
リパーゼ	カリウム
ナトリウム	総ビリルビン
総タンパク質	尿酸
追加の化学パラメータ	
グリコシル化ヘモグロビン	
血液学	
ヘマトクリット	ヘモグロビン
血小板	赤血球数
白血球数及び差[1]	
凝固	
活性化部分トロンボプラスチン時間	国際標準比
プロトロンビン時間	

【０３９９】

【表２５】

尿検査	
ビリルビン	血液
グルコース	ケトン
白血球エステラーゼ	顕微鏡[2]
亜硝酸塩	pH
タンパク質	比重
ウロビリノーゲン	
内分泌	
β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン[3]	卵胞刺激ホルモン(FSH)[4]
血清学	
B型肝炎表面抗原	C型肝炎ウイルスRNA
HIV抗体	
薬力学解析	
アルドステロン及びその前駆体(18-ヒドロキシコルチコステロン、コルチコステロン、及び11-デオキシコルチコステロン)	コルチゾール[5]及びその前駆体である11-デオキシコルチゾール
血漿レニン活性	B型ナトリウム利尿ペプチド
薬物動態解析	
(R)-化合物1	(R)-化合物1の任意の測定された代謝産物
24-時間採尿解析	
アルドステロン	クレアチニン
カリウム	アルブミン
ナトリウム	タンパク質
[1]手動による顕微鏡検査は、白血球数及び/又は微分値が基準範囲外の場合にのみ実施される。[2]顕微鏡検査は、ディップスティック検査の陽性結果に基づいて必要な場合にのみ実施される。[3]血清又はポイントオブケア妊娠検査は、妊娠の可能性がある女性患者(排卵中、閉経前、外科的に不妊ではない)に対してのみ実施される。[4]FSHレベルは、スクリーニング時に閉経後少なくとも1年が経過し、外科的に不妊ではない女性患者に対してのみ測定される。[5]総コルチゾールが測定される。総コルチゾールに変化が認められた場合、遊離コルチゾールの測定が行われる。	

【０４００】

尿中アルドステロン及び尿電解質レベルも、来院４回目及び１１回目の前の２４時間採尿から評価される。尿電解質レベルとしては、尿中ナトリウム及びカリウムが挙げられるが、これらに限定されない（表１８を参照）。

【０４０１】

ＰＤ試料は、患者がベッドから出ておよそ２時間の間に、５～１５分間座った後、臨床施設で、朝に収集される。試料は、必要に応じて検証済みの方法を使用して解析される。

【０４０２】

（ｉｉｉ）ゲノム薬理評価

単一の、任意選択の、ゲノム薬理学血液試料は、無作為化後いつでも収集できる。ゲノム薬理学試料は、（Ｒ）－化合物１の投与後のＰＫ、ＰＤ、及び／若しくは安全性データにおける応答の変動、並びに／又は差異の根本的な原因を調査するための遺伝子研究に使用することができる。

【０４０３】

患者には、同意プロセス中にゲノム薬理学評価に参加する選択肢が与えられる。任意選択のゲノム薬理学評価に参加するために書面によるインフォームドコンセントを提供した患者の場合、血液試料は無作為化後いつでも収集される。患者は、試験参加の同意を撤回することなく、試験期間中いつでもゲノム薬理学評価への参加の同意を撤回することができる。

【０４０４】

安全性評価

（ｉ）安全性評価項目

（Ｒ）－化合物１の安全性は、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで評価される。全ての安全性評価項目が説明的にまとめられる。

【０４０５】

安全性評価項目は以下を含む：

●バイタルサイン、起立ＢＰ及び心拍数、身体検査、心電図検査、体重測定、並びに標準安全性化学パネル、血液学、凝固、及び尿検査を含む臨床検査評価；

●ＴＥＡＥ；

●試験治療下で発現したＳＡＥ；

●試験薬の早期中止に至るＴＥＡＥ；

●試験治療下で発現した顕著な臨床検査異常；並びに

●ベースラインから治療終了（来院１１回目）までの平均起立ＳＢＰ及びＤＢＰ（臨床施設での投与前に測定）の変化。

【０４０６】

（ｉｉ）有害事象

ＡＥは、臨床研究において、医薬品を投与された患者に発生する、必ずしもこの治療との因果関係を有さない、望ましくない医学的出来事として定義される。したがって、ＡＥは、試験薬に関連しているかどうかに関係なく、試験薬の使用に一時的に関連する、好ましくない及び／若しくは意図しない兆候（検査所見の異常を含む）、症状、又は疾患である可能性がある。観察された若しくは自発的に発生した問題、苦情、又は症状を含む全てのＡＥを記録されなければならない。臨床施設は、最初の無作為化試験薬投与来院時（来院４回目）又は来院１１回目（ＥＯＴ）で開始及び／又は終了したＡＥの発生時間（時間、分）を記録する。

【０４０７】

臨床検査試験の変数を含むＡＥは、インフォームドコンセントの時点から経過観察期間の終了まで監視され、文書化される。患者は、その事象が試験薬によるものであると考えるかどうかにかかわらず、経験するあらゆる有害事象を報告するよう指導されなければならない。スクリーニングから始めて、各来院時にＡＥの評価を行う必要がある。

【０４０８】

可能ならいつでも、個々の関連する兆候及び症状ではなく、特定の疾患及び症候群を特定する必要がある。しかしながら、観察若しくは報告された徴候又は症状が特定の疾患又は症候群の構成要素とみなされない場合は、それを記録する必要がある。更に、医学的又は外科的処置（例えば、手術、内視鏡検査、抜歯、又は輸血）を引き起こした病態は、処置そのものではなく、ＡＥとして記録されなければならない。

【０４０９】

スクリーニング時にすでに存在していた任意の病状は、病歴として記録されなければならず、試験中のいかなる時点においても、ベースライン時に存在する病態又は兆候又は症状の重症度、頻度、又は重篤度が変化する場合を除き、ＡＥとして報告されない。この場合は、ＡＥとして報告されなければならない。

【０４１０】

試験中に検出された又はスクリーニング時に存在し、試験中に著しく悪化した臨床的に有意な異常な検査所見又はその他の検査（例えば、ＥＣＧ）所見は、以下に説明するようにＡＥとして報告されなければならない。臨床試験中に発生する臨床的に有意な異常な検

査値は、反復検査が正常に戻るか、安定するか、又は臨床的に有意でなくなるまで追跡される。エラーと判断された異常な試験結果は、ＡＥとして報告されるべきではない。検査異常又はその他の異常な臨床所見（例えば、ＥＣＧ異常）は、以下のいずれかに該当する場合、ＡＥとして報告されなければならない：
●異常の結果として介入が必要な場合；又は
●異常の結果として試験薬でとられた措置が必要な場合。
【０４１１】
薬物副作用
投与量に関係なく、試験薬に対する全ての有害且つ意図しない反応は、副作用とみなされなければならない。試験薬に対する「反応」は、試験薬とＡＥとの間の因果関係が、少なくとも合理的な可能性があること、即ち、その関係は除外することができないことを意味する。
【０４１２】
予期せぬ薬物副作用
予期せぬ薬物副作用は、その性質又は重症度が該当する製品情報と一致しない副作用として定義される。
【０４１３】
有害事象の評価
各ＡＥの重症度（強度）は軽度、中等度、又は重度として評価され、また、「はい」又は「いいえ」のカテゴリを使用して、各ＡＥを試験薬との潜在的な関係に関して分類する。
【０４１４】
重症度の評価
軽度－容易に許容できる事象であり、概して通常の日常生活に支障をきたすことはない。中等度－通常の日常生活に支障をきたすほど十分に不快な事象。重度－仕事ができなくなる、又は通常の日常活動ができなくなる事象。
【０４１５】
因果関係評価
ＡＥと試験薬の投与との関係は、以下の定義に従って評価される。
いいえ（関連性がない、関連性が低い可能性がある）－試験薬の投与からＡＥの発生又は悪化までの時間経過から因果関係は否定され、別の原因（併用薬、治療法、合併症など）が疑われる。
はい（場合により、おそらく、又は間違いなく関連している）－試験薬の投与からＡＥの発生又は悪化までの時間経過は因果関係と一致しており、他の原因（併用薬、治療法、合併症など）は特定できない。
【０４１６】
この定義は、事象と試験薬との間の因果関係の合理的な可能性を意味する。これは、因果関係を示唆する事実（根拠）又は議論があることを意味する。
【０４１７】
次のファクターも考慮されなければならない：
●試験薬投与の時系列。事象は試験薬の投与後に発生しなければならない。試験薬に曝露されてから事象が発生するまでの時間の長さは、事象の臨床状況に応じて評価されなければならない。
●基礎疾患、付随疾患、併発疾患。各報告は、治療される疾患及び患者が罹患している可能性のあるその他の疾患の本来の病歴及び経過を考慮して評価される必要がある。
●併用薬。患者が服用している他の薬物又は患者が受けている治療を調べて、それらのいずれかが問題の事象を引き起こすと認識されるかどうかを判断しなければならない。
●このクラスの試験薬の既知の反応パターン。臨床データ及び／又は前臨床データは、特定の反応がクラス効果である可能性が高いかどうかを示す場合がある。
●身体的及び／又は精神的ストレスへの曝露。ストレスにさらされると、レシピエントに

有害な変化が引き起こされ、その事象について論理的且つより適切な説明が得られる可能性がある。
●試験薬の薬理学及びＰＫ。試験薬の既知の薬理特性（吸収、分布、代謝、及び排泄）が考慮されなければならない。
【０４１８】
特に注目すべき有害事象
　各患者は、この試験への患者の参加期間中、事前に定義された特に注目すべき有害事象（ＡＥＳＩ）の臨床的根拠及び臨床検査上の根拠がないか監視される。
【０４１９】
　ＡＥＳＩに関する任意の追加情報は詳細に評価される。
【０４２０】
　この試験の場合、ＡＥＳＩは以下を含む：
●臨床介入が必要な低血圧事象；
●臨床介入が必要なナトリウムレベル；又は
●臨床介入が必要なカリウムレベル。
【０４２１】
　ＡＥＳＩは記録されなければならない。
【０４２２】
（ｉｉｉ）重篤な有害事象
　ＡＥ又は副作用に次のいずれかの結果が生じる場合、重篤とみなされる：
●死亡；
●生命を脅かすＡＥ。ＡＥ若しくは副作用が発生し、患者が即座に死の危険にさらされる場合、その副作用は「生命を脅かす」とみなされる。これは、より重症型で発生した場合に死亡の原因となったかもしれない事象は含まない。
●入院若しくは既存の入院の延長を要する：
少なくとも１泊滞在を伴う任意の入院（ｈｏｓｐｉｔａｌ　ａｄｍｉｓｓｉｏｎ）は入院患者としての入院（ｈｏｓｐｉｔａｌｉｚａｔｉｏｎ）とみなされる。入院を伴わない緊急治療室若しくは緊急治療の来院は、この基準ではＳＡＥとして記録されず、また、インフォームドコンセントの署名前にスケジュールされた若しくは計画された処置のための入院、若しくはベースラインから悪化しなかった既存病態の選択的治療のための入院も記録されない。しかしながら、待機手術中に発生する予期せぬ合併症及び／若しくは入院の延長は、ＡＥとして記録し、重症度を評価しなければならない。社会的若しくは状況的な理由による入院（例、滞在する場所がない、遠方に住んでいて通院できない、レスパイトケアなど）は入院患者としての入院とみなされない；
●持続的若しくは有意な障害／不能、若しくは正常な生活機能を行う能力の実質的な失調；
●先天性異常／先天性欠損症；又は
●重要な医療事象。上記の基準のいずれも満たさない重要な医療事象は、適切な医学的判断に基づいて患者を危険にさらす可能性があり、上記の結果の１つを防ぐために医学的又は外科的介入が必要になる可能性がある場合、ＳＡＥとみなされる場合がある。そのような医療事象の例としては、救急治療室又は自宅での集中処置を必要とするアレルギー性気管支痙攣、血液疾患、又は入院患者としての入院若しくは薬物依存症の発症には至らない痙攣が挙げられる。
【０４２３】
（ｉｖ）過剰投与の報告
　過剰投与とは、１回の投与又は累積で（偶然又は意図的に）与えられる試験薬の量の投与を指し、これは治験実施計画書に従って推奨される最大推奨用量を超えている。
【０４２４】
　薬物の受容性に矛盾がある場合、過剰投与は、患者が追加用量を服用したことが明らかな場合、又は患者が追加用量を服用したと疑われる場合にのみ確立される。

【０４２５】
（ｖ）カリウムレベルの安全性調査及び管理
血清カリウムレベルは、試験全体を通じて体系的に監視される。カリウムは、表１７で記載のように各来院時に中央研究所で測定される。カリウムレベル予定外の評価は、患者の急性期管理の必要に応じて完了されなければならない（例えば、中央研究所のカリウム値の上昇、臨床状態の急性変化、脱水症状の疑いなどからの経過観察）。
【０４２６】
血清カリウムが≧５．５ｍＥｑ／Ｌ及び＜６ｍＥｑ／Ｌである場合、患者は、再検査のために直ちに臨床施設に出向かなくてはならないが、試験薬の投与は継続できる。
【０４２７】
血清カリウムが≧６ｍＥｑ／Ｌである場合、患者は試験薬の投与を一時中止し、再検査のために直ちに臨床施設に出向かなくてはならない。
【０４２８】
（ｖｉ）臨床検査評価
標準安全性化学パネル、血液学、及び凝固のための血液試料が採取され、表１７に示されているように評価される。ＰＤ試料は表１７に示すように採取され、評価される。ＰＫ試料は表１７に示すように採取され、評価される。検体の完全なリストについては、表１８を参照されたい。
【０４２９】
表１７に示すように、妊娠の可能性のある女性患者に対して血清又はＰＯＣ妊娠検査が実施される。
【０４３０】
尿試料（２４時間採尿試料を含む）は表１７に示すように採取され、完全な尿検査のための施設ガイドラインに従って中央研究所で評価される。
【０４３１】
ゲノム薬理学評価のための血液試料は、シンシナティ小児病院医療センター（Ｃｉｎｃｉｎｎａｔｉ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ’ｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ）で保管及び解析される。
【０４３２】
スクリーニング臨床検査の評価は、異常がある場合、適格性の目的で１回繰り返すことができる。
【０４３３】
（ｖｉｉ）バイタルサイン及び血圧測定
バイタルサインは、心拍数、呼吸数、及び体温を含む。起立性バイタルは、起立ＢＰ及び起立心拍数を含む。バイタルサイン及びＢＰは、表１７に示すように、次の標準化された手順を使用して来院時に測定される：
●患者は、バイタルサイン及びＡＯＢＰＭの評価の３０分前に、運動、喫煙、又はカフェイン入り飲料若しくは食物の摂取をすべきではない；
●試験薬が投与される際の来院時に、投与前にバイタルサイン及びＢＰが評価される；
●バイタルサイン及びＢＰ測定値は、ＥＣＧ記録の前に取得されなければならない；並びに
●ＡＯＢＰＭによりＢＰを測定する場合、次の追加の標準化された手順が推奨される：
○患者は、背中を支え、足を床に平らにし、マノメーターのカフの中点が心臓の高さになるように測定腕を支えて、検査室に少なくとも５分間座っていなければならない；
○指定されたＡＯＢＰＭ装置が各臨床施設に提供され、全ての試験関連の測定に使用しなければならない；
○適切なサイズのカフを使用し、ブラダーが上腕動脈の中心にくるようにしなければならない；
○測定に使用したカフのサイズ及び腕を記録しなければならない；
○スクリーニング時により高い平均ＢＰ値を有する腕を、スクリーニング及びその後のＢ

Ｐ測定に使用しなければならない；
○全てのＢＰ測定値は、スクリーニング測定値が得られる日とほぼ同時に得られなければならない。
○３回の座位ＢＰ測定値（各測定は１～２分間隔で行う）は、各臨床施設来院時に、同じ腕及びＡＯＢＰＭ装置を使用して取得しなければならない。平均座位ＢＰは、任意単回臨床施設来院時の３回の座位ＢＰ測定値の平均と定義される。
○ＳＢＰ測定値の最低及び最高の差が＞１５ｍｍＨｇ離れている場合、追加の読み取りを実施しなければならない；並びに
○一旦、座位ＢＰが決定されたら、患者に立つように依頼し、６０秒後に必要に応じて起立ＢＰ及び心拍数を１回測定する。

【０４３４】
（ｖｉｉｉ）心電図
標準１２誘導ＥＣＧは、表１７に記載されるように、来院１回目、４回目、及び１１回目に記載のように実施する。ＥＣＧは、患者が少なくとも１０分間仰臥位で休んだ後に実施される。１２誘導ＥＣＧは印刷され、可能な限りすぐに解釈される。無作為化時、治療終了時、及び早期中止来院時に収集された全てのＥＣＧは、異常の存在を評価しなければならない。標準ＥＣＧパラメータを測定し、以下のＥＣＧパラメータを記録する：
●ＱＲＳ間隔；
●心拍数；
●ＲＲ間隔；
●ＱＴ時間；及び
●ＱＴｃ（ＱＴｃＦ）。

【０４３５】
ベースライン心電図からの臨床的に意味のある変化としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：
●ＱＴｃＦ≧４５０ミリ秒（男性）；
●ＱＴｃＦ≧４７０ミリ秒（女性）；
●ＱＴｃＦがベースラインから＞６０ミリ秒増加；又は
●ＱＴｃＦがベースラインから≧６％増加。
新たな発症所見には以下が含まれるが、これらに限定されない：
●２度房室（ＡＶ）ブロック（モービッツＩＩ型）；
●３度房室ブロック（完全心ブロック）；
●急性心筋梗塞；
●新しい左脚ブロック；
●重度の徐脈（心室レート≦４０ｂｐｍ）；
●上室性頻拍（心室レート≧１５０ｂｐｍ）；
●トルサードドポアント；
●心室頻拍（レートに関係なく≧３拍）；
●心室細動；又は
●心房細動／心房粗動（心室レート≧１５０ｂｐｍ）。

【０４３６】
（ｉｘ）身体検査
完全な身体検査は、一般的な外観、皮膚、頭、目、耳、口、中咽頭、首、心臓、肺、腹部、四肢、及び神経筋系の評価が含まれ、表１７に示すように来院１回目及び１１回目で実施される。

【０４３７】
制限付き身体検査は、一般的な外観、皮膚、心臓、肺、及び腹部といった最小のものからなり、他の臨床施設来院時に実施される。

【０４３８】
（ｘ）身長及び体重

体重は、表１７に示される来院時に測定される。来院１回目に測定された身長を使用して、次回の来院時にＢＭＩを計算する。患者は靴をぬいで、身長を測定する。体重は、患者が靴を脱いで、患者の膀胱が空になった後測定される。

【０４３９】

統計

（ｉ）解析母集団

治療企図母集団（ＩＴＴ）：ＩＴＴ母集団は、試験に無作為化された全ての患者を含む。治療分類は、無作為化された治療に基づく。

【０４４０】

修飾された治療企図母集団（ｍＩＴＴ）：ｍＩＴＴ母集団は、任意の試験薬を少なくとも１回投与され、ＳＢＰ評価のベースライン値を有するＩＴＴ母集団内の全ての患者を含む。現在の試験デザインの範囲外で、患者が制限されたＢＰ変更療法を受けた後に得られた有効性測定は、ｍＩＴＴ解析から削除される。治療分類は、無作為化された治療に基づく。ｍＩＴＴ母集団は、全ての有効性評価項目の一次解析に使用される。

【０４４１】

治験実施計画書に適合した母集団（ＰＰ）：ＰＰ母集団は、ＳＢＰ評価のベースライン値を有し、ＳＢＰ評価の治療終了来院（来院１１回目）値を有し、主要な有効性評価項目に影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書の逸脱を経験していない、ｍＩＴＴ母集団内の全ての患者を含む。除外の理由とともに、ＰＰ母集団は、試験の非盲検化の前に最終決定される。

【０４４２】

安全性の解析対象集団：安全性の解析対象集団は、任意の無作為化された試験薬の少なくとも１回の投与を受ける全ての患者を含む。治療分類は、受ける実際の治療に基づいて行われる。安全性の解析対象集団は、安全性解析に使用される主要母集団になる。

【０４４３】

薬物動態母集団：ＰＫ母集団は、少なくとも１つの定量可能な血漿濃度を有するｍＩＴＴ母集団における全ての患者を含む。

【０４４４】

薬力学母集団：ＰＤ母集団は、少なくとも１つの定量可能な濃度のＰＤ変数を有するｍＩＴＴ母集団における全ての患者を含む。

【０４４５】

（ｉｉ）統計方法

試験で収集された全てのデータは、記述統計、グラフ、及び／又は生データのリスト化を使用して治療群ごとにまとめられる。連続変数の記述統計は、患者の数（ｎ）、平均値、標準偏差（ＳＤ）、中央値、最小値、及び最大値を含む。カテゴリ変数の分析には、頻度及びパーセンテージが含まれる。

【０４４６】

有効性解析

ＰＰ母集団は、有効性解析の主要母集団になる。有効性は、裏付け解析としてＩＴＴ母集団及びｍＩＴＴ母集団を使用して解析される。

【０４４７】

主要な有効性解析は、（Ｒ）－化合物１及びプラセボの各用量強度間で、ベースライン（来院４回目）から治療終了（来院１１回目）までの平均座位ＳＢＰの変化を比較する。反復測定混合モデルは、この解析を実施するために使用される。解析には、ベースライン値の共変量とともに、治療、来院、及び来院ごとの治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｂｙ－ｖｉｓｉｔ）の相互作用の固定効果が含まれる。制限された最大尤度推定アプローチは、非構造化共分散行列とともに使用される。各治療群及びプラセボ群に対する（Ｒ）－化合物１の各用量強度のペアワイズ比較について、最小二乗平均、標準誤差、及び両側９５％信頼区間が提供される。主要な評価項目の全体的なαレベルを保護するために、仮説試験が順次実施される。最初の比較は、両側α＝０．０５レベルでの最も高い実薬投与群とプラ

セボとの間で行われる；有意な場合は、次に高い実薬投与群を両側α＝０．０５レベルでプラセボと比較する。仮説試験は、比較が有意でなくなるまで、このステップダウン方式で進む。その点で、残りの全ての連続試験は有意ではないとみなされる。

【０４４８】

欠落データは、複数の代入手法を使用して代入される。結果はＲｕｂｉｎの方法を使用して合わせられる。

【０４４９】

同様のモデルを使用してＤＢＰ変数及びＰＤ変数を解析する。ロジスティック回帰分析は、治療群のモデル共変量、ベースラインＳＢＰ、及びベースラインＤＢＰを使用してバイナリ評価項目を解析するために使用される。副次的な有効性評価項目を試験する際の多重度の調整は行われない。

【０４５０】

安全性分析：安全性の解析対象集団は、安全性解析の主要母集団になる。全ての安全性評価項目が説明的にまとめられる。

【０４５１】

薬物動態解析

（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の個々の血漿濃度データがリスト化され、ＰＫ母集団の来院、時点、及び治療群ごとにまとめられる。

【０４５２】

試験のパートＢに参加の患者の場合、（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の関連パラメータは、個々の患者ごとにリスト化され、実薬治療について治療別にまとめられる。（Ｒ）－化合物１及び任意の測定された代謝産物の平均並びに個々の血漿濃度は、パートＢでの患者のレジメンごとに時点に対してプロットされる。

【０４５３】

薬力学解析：ＰＤ母集団は、ＰＤ解析の主要母集団になる。全てのＰＤ変数が説明的にまとめられる。

【０４５４】

薬物動態－薬力学解析：データが許せば、血漿濃度及びパラメータを安全性、ＰＤ、及び／又は有効性の尺度と相関させる試みが行われる。

【０４５５】

中間解析：安全性データの以前のレビューに基づいて、正式な非盲検中間解析が実施され得る。

【０４５６】

（ｉｉｉ）試料サイズの決定

パートＡ

少なくとも３０８人の評価可能な患者（即ち、１つの治療群当たり７７人の患者）の試料サイズは、０．０５の両側有意レベルでプラセボと比較した（Ｒ）－化合物１の３つの用量強度による１２週間の治療後の平均座位ＳＢＰ（ＳＤ＝１１ｍｍＨｇ）の５ｍｍＨｇの差を検出する＞８０％のパワーを提供する。

【０４５７】

この試験用の試料サイズは、上記の主要な有効性評価項目の解析に十分なパワーを提供するために決定された。したがって、およそ１３％の脱落率を仮定すると、この試験にはおよそ３４８人の患者（即ち、１つの治療群当たり８７人の患者）の登録が計画されている。

【０４５８】

患者は、ベースラインＳＢＰ（＜１４５又は≧１４５ｍｍＨｇ）及びベースライン糸球体濾過量（＜６０又は≧６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）によって階層化される。

【０４５９】

パートＢ

患者のおよそ１０～１５％がこの任意選択のサブ試験に参加すると予想される。試料サ

イズは、明示された目的をサポートするために、正式な統計的考慮なしに経験的に選択された。提案された試料サイズは、ｒＨＴＮ患者における（Ｒ）－化合物１のＰＫを特徴付けるのに適切であると考えられる。

【０４６０】

実施例８

試験目標：

この試験の目標は以下のとおりであった：

●即時放出メトホルミンの薬物動態（ＰＫ）への化合物１の影響を評価すること；並びに

●メトホルミン単独と比較した、化合物１及びメトホルミンの同時投与の安全性及び忍容性を評価すること。

【０４６１】

方法論：

これは、メトホルミンのＰＫへの化合物１の影響、並びにメトホルミン単独と比較した、化合物１及びメトホルミンの同時投与の安全性及び忍容性を評価するための無作為化、非盲検、２期、クロスオーバー、第１相試験であった。最小で２４人の被験者が両方の治療期間を完了するという意図で、最大３２人の被験者が試験に登録されることになった。被験者は、治療期間１の１日目に、以下の２つの治療順序（ＡＢ又はＢＡ）のうちの１つに無作為に割り当てられた：

●治療Ａ：単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン；及び

●治療Ｂ：１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与される単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン。

【０４６２】

注：単回１０ｍｇ用量の化合物１の投与２時間後にメトホルミンを投与した。

【０４６３】

被験者は、各治療期間の１日目の朝に試験薬を投与された。

【０４６４】

各対象について、試験は以下からなる：

●最長２６日のスクリーニング期間；

●２回の４日間の入院期間（チェックインから治療の完了まで）、各々の期間は試験薬の単回投与（メトホルミン単独又は化合物１との同時投与）とそれに続く３日間のＰＫサンプリングで構成されていた；並びに

●治療期間２の完了から３日（±１日）後に経過観察の電話。

【０４６５】

各治療期間における試験薬の投与の間には、最小１０日間の休薬期間があった。被験者は、各治療期間の投与前日のチェックインから、各治療期間の最終ＰＫ試料の収集まで閉じ込められた。

【０４６６】

安全性は、試験全体を通じて、有害事象（ＡＥ）、身体検査、体重測定、心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン評価（座位及び起立性）、及び臨床検査評価に基づいて評価された。

【０４６７】

臨床的に有意な異常な検査所見、未解決の試験治療下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）、経過観察検査機関及びレビューを必要とする重篤なＡＥ（ＳＡＥ）、並びに臨床的に有意なＡＥを有する被験者には、予定外の処置若しくは来院、及び／又は追加の経過観察が必要となる場合がある。

【０４６８】

治療の期間：

２回の４日間の入院期間（チェックインから治療の完了まで）があり、各々の期間は試験薬の単回投与（メトホルミン単独又は化合物１との同時投与）で構成されていた。各治療期間における試験薬の投与の間には、最小１０日間の休薬期間があった。

【０４６９】
被験者の数：
計画：最大３２人の計画された被験者
スクリーニング：５１人のスクリーニングされた被験者
無作為化：２７人の無作為化された被験者
完了：２６人の完了した被験者
中止：１人の試験を中止した被験者
【０４７０】
組入れのための診断及び主要な基準：
この試験のための母集団は、ボディマス指数（ＢＭＩ）が１８～３０ｋｇ／ｍ^2（両端の値を含む）である、年齢１８～５５歳（両端の値を含む）の健康な被験者であって；病歴／手術歴及び精神病歴、身体検査、ＥＣＧ、バイタルサイン（座位及び起立性）、及び定期的な臨床検査（血清化学、血液学、及び尿検査）に基づいて良好な健康状態にあり；正常な腎機能を有し；且つ非喫煙者である被験者が含まれる。
【０４７１】
治験薬及び対照薬の情報：
化合物１は、５ｍｇの経口錠剤として供給された。即時放出メトホルミンは、５００ｍｇの経口錠剤として商業供給者から入手した。
【０４７２】
評価基準：
薬物動態：
以下の血漿ＰＫパラメータが化合物１及びその一次代謝産物（化合物１－代謝産物）について決定された：
●濃度－時間プロファイルから直接決定される、観察された最大血漿濃度（C_{max}）；
●最大値が複数の時点で発生した場合、最大値を有する最初の時点として定義される、C_{max}に対する時間（T_{max}）；
●終末対数線形相の点を使用した線形最小二乗（ＬＳ）回帰分析によって計算される、血漿濃度対時間曲線の片対数プロットから計算された見かけの終末相の一次消失速度定数（λ_z）；
●０時間から２４時間までの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（AUC_{0-24}）；
●時間０から７２時間までのＡＵＣ；
●０時間から最後の定量可能な血漿濃度の時点までのＡＵＣ（AUC_{0-t}）＋最後の定量可能な血漿濃度（C_{last}）／λ_zとして計算される、０時間から無限時間までのＡＵＣ（AUC_{0-inf}）（化合物１のみ）；及び
●（１－AUC_{0-t}／AUC_{0-inf}）×１００として表される、外挿されたAUC_{0-inf}のパーセント（$AUC_{\%extrap}$）（化合物１のみ）。
【０４７３】
メトホルミンについては、次の血漿ＰＫパラメータが決定された：
●濃度－時間プロファイルから直接決定される、C_{max}；
●最大値が複数の時点で発生した場合、最大値を有する最初の時点として定義される、T_{max}；
●終末対数線形相の点を使用した線形ＬＳ回帰分析によって計算される、λ_z；
●AUC_{0-24}；
●AUC_{0-t}；
●（AUC_{0-t}＋C_{last}／λ_z）として計算される、AUC_{0-inf}；
●（１－AUC_{0-t}／AUC_{0-inf}）×１００として表される、$AUC_{\%extrap}$；及び
●ｌｎ（２）／λ_zとして計算される、終末相消失半減期；
【０４７４】
メトホルミンについては、次の尿ＰＫパラメータが決定された：

●尿中に排泄されたメトホルミンの累積量（尿中に排泄された薬物の累積量［Ａｅ］）；
●Ａｅ／ＡＵＣとして計算される、腎クリアランス；及び
●１００×Ａｅ／用量として計算される、腎臓から排泄された用量の割合。
【０４７５】
安全性：
以下の安全性評価を実施した：
●ＡＥ及びＳＡＥ；
●臨床検査試験評価；
●心拍数、血圧（ＢＰ）（指示がある場合は起立性ＢＰを含む）、呼吸数、及び体温を含むバイタルサイン；
●１２誘導ＥＣＧ：
●身体検査；並びに
●身長、体重、及びＢＭＩ。
【０４７６】
統計方法：
解析母集団：
安全性の解析対象集団は、任意の試験薬（化合物１又はメトホルミン）を受けた全ての無作為化被験者からなった。
【０４７７】
ＰＫ母集団は、任意の試験薬（化合物１又はメトホルミン）を受け、化合物１、メトホルミン、又は任意の測定された代謝産物についての少なくとも１つの定量可能な投与後血漿濃度を有する全ての被験者を含んだ。
【０４７８】
ＰＫ評価可能母集団は、任意の試験薬（化合物１又はメトホルミン）を受け、化合物１、メトホルミン、又は任意の測定された代謝産物のうちの少なくとも１つのＰＫパラメータを特徴付けるのに十分な血漿濃度データを有する全ての被験者を含んだ。
【０４７９】
薬物動態解析：
化合物１、その一次代謝産物（化合物１－代謝産物）、及びメトホルミンの血漿濃度は、ＰＫ評価可能母集団の記述統計を使用して、個々の被験者ごとにリスト化され、治療ごとにまとめられた。化合物１、化合物１－代謝産物、及びメトホルミンの血漿濃度は、治療別の時点に対してプロットした（平均及び個々）。平均濃度は、公称のサンプリング時間に対してプロットするとともに、個々の濃度は、実際のサンプリング時間に対してプロットした。
【０４８０】
メトホルミンの尿濃度は、個々の被験者によりリスト化され、ＰＫ評価可能母集団の記述統計を使用して治療ごとにまとめられた。時点及び治療（個々及び平均）ごとのＡｅのプロットも提示した。
【０４８１】
血漿及び尿ＰＫパラメータは、必要に応じてノンコンパートメント法を使用して決定された。パラメータは、個々の被験者によりリスト化され、ＰＫ母集団の記述統計を使用して治療ごとにまとめられた。
【０４８２】
メトホルミンのＰＫパラメータの対数変換は、固定効果として順序、治療群、及び期間の項、並びに無作為化効果として順序内にネストされた被験者を含む混合モデルを使用して解析された。
【０４８３】
ＰＫパラメータ解析は、ＰＫ母集団に基づいた。
【０４８４】
安全性：

安全性解析は、安全性の解析対象集団に基づいて試験全体を通じて実施された。安全性は、ＡＥの評価、身体検査、ＥＣＧ、体重測定、バイタルサイン評価（座位及び起立性）、及び臨床検査評価全体を通じて評価された。

【０４８５】

ＴＥＡＥは、各治療及び全体について、ＩＣＨ国際医薬用語集器官別大分類（ＳＯＣ）及び基本語（ＰＴ）によりまとめられた。

【０４８６】

安全性の解析対象集団は、全ての安全性解析に使用された。以下のＡＥの概要が各部分に提示された：

●ＡＥ重症度（最悪時）ごとの内訳による治療及び全体ごとのＴＥＡＥの全体的なまとめ；

●治療ごとのＳＯＣ及びＰＴによるＴＥＡＥ；

●治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、及び試験薬又はメトホルミンとの関係によるＴＥＡＥ；

●治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、及び重症度（最悪時）によるＴＥＡＥ；並びに

●治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、重症度（最悪時）、及び試験薬との関係によるＴＥＡＥ。

【０４８７】

ＳＡＥ、死に至るＡＥ、及び試験中止に至るＡＥについては個別のリストを準備した。

【０４８８】

安全性検査値及びベースラインからの変化は、必要に応じて、収集の各時点で治療群ごとに説明的にまとめられた。臨床検査結果には、正常範囲外のシフトを示すシフト表が提供された。全ての安全性検査データはデータリストで提供された。

【０４８９】

妊娠試験結果、薬物及びアルコール試験結果、並びにウイルス血清の結果がリスト化された。

【０４９０】

バイタルサイン；連続ＥＣＧパラメータ；身長、体重、及びＢＭＩ値、並びにベースラインからの変化は、収集の各時点で治療群ごとに説明的にまとめられた。全てのデータをリスト化した。

【０４９１】

身体系ごとの身体検査結果は、収集の各時点で治療群ごとにまとめられ、所見がリスト化された。

【０４９２】

結果の概要：

薬物動態：

メトホルミンについての血漿濃度－時間曲線は、化合物１の存在下と非存在下でほぼ同一であった。図１３及び図１４を参照されたい。

【０４９３】

メトホルミン血漿C_{max}、AUC_{0-inf}、及びAUC_{0-t}についての治療Ｂ：治療Ａの幾何ＬＳ平均の比は、全て１００％に近づき、９０％信頼区間値は８０％～１２５％の許容範囲内に収まり、メトホルミンへの全身曝露が化合物１の影響を受けなかったことを示している。

【０４９４】

化合物１の効果が観察されないことと一致して、メトホルミンの尿中排泄は、化合物１の存在下と非存在下で定性的及び定量的に類似していた。

【０４９５】

安全性：

本試験の安全性結果は、メトホルミンが単独で投与された場合、又は化合物１の単回１０ｍｇ投与の２時間後に投与された場合、良好な忍容性があることを示した。死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、メトホルミンが単独で投与される場合に対して、メトホルミン及び化合物１が同時投与される場合でも、ＡＥの発生率に目立った増加はなか

った被験者により経験された全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であった。単回高用量のメトホルミンで予想されるとおり、最も頻繁に発生したＴＥＡＥは胃腸関連であった。検査パラメータ又は身体検査結果に、傾向又は臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン又は１２誘導ＥＣＧ所見で観察される臨床的に有意な変化はなかった（ＱＴｃＦの意味のある変化は含まない）。

【０４９６】

結論：

メトホルミンは、単独で投与された場合、又は化合物１の投与の２時間後に投与された場合、良好な忍容性であった。化合物１は、メトホルミン単独の投与と比較した場合、メトホルミン血漿濃度の増加、又はメトホルミン腎クリアランスの減少をもたらさなかった。この試験からの結果に基づいて、メトホルミンが化合物１と同時投与される場合のメトホルミンの用量調整は必要ないと考えられる。

【０４９７】

これは、メトホルミンのＰＫへの化合物１の影響、並びにメトホルミン単独と比較した、化合物１及びメトホルミンの同時投与の安全性及び忍容性を評価するための無作為化、非盲検、２期、クロスオーバー、第１相試験であった。最小で２４人の被験者が両方の治療期間を完了するという意図で、最大３２人の被験者が試験に登録されることになった。被験者は、治療期間１の１日目に、以下の２つの治療順序（ＡＢ又はＢＡ）のうちの１つに無作為に割り当てられた：

・治療Ａ：単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン；及び

・治療Ｂ：１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与される単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン。

【０４９８】

注：単回１０ｍｇ用量の化合物１の投与２時間後にメトホルミンを投与した。

【０４９９】

被験者は、各治療期間の１日目の朝に試験薬を投与された。

【０５００】

各対象について、試験は以下からなった：

・最長２６日のスクリーニング期間；

・２回の４日間の入院期間（チェックインから治療の完了まで）、各々は試験薬の単回投与（メトホルミン単独又は化合物１との同時投与）とそれに続く３日間のＰＫサンプリングで構成されていた；並びに

・治療期間２の完了から３日（±１日）後に経過観察の電話。

【０５０１】

各治療期間における試験薬の投与の間には、最小１０日間の休薬期間があった。被験者は、各治療期間の投与前日のチェックインから、各治療期間の最終ＰＫ試料の収集まで閉じ込められた。

【０５０２】

安全性は、試験全体を通じて、ＡＥ、身体検査、体重測定、ＥＣＧ、バイタルサイン評価（座位及び起立性）、及び臨床検査評価に基づいて評価された。

【０５０３】

臨床的に有意な異常な検査所見、未解決のＴＥＡＥ、経過観察検査機関及びレビューを必要とするＳＡＥ、並びに臨床的に有意なＡＥを有する被験者には、予定外の処置若しくは来院、及び／又は追加の経過観察が必要となる場合がある。

【０５０４】

試験母集団の選択

組入れ基準

スクリーニング及びチェックイン（治療期間１）の結果に基づいて以下の基準の全てを満たした被験者が試験の参加に適格であった：

１．スクリーニングで１８～５５歳（両端の値を含む）の健康な対象；

２．ボディマス指数（ＢＭＩ）が１８～３０ｋｇ／ｍ^2（両端の値を含む）；
３．病歴／手術歴及び精神病歴、身体検査、ＥＣＧ、バイタルサイン（座位及び起立性）、並びに定期的な臨床検査（血清化学、血液学、及び尿検査）に基づく良好な健康状態；
４．スクリーニング及び－１日目に推定糸球体濾過量≧８５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}と定義される、正常な腎機能；
５．スクリーニング来院前の少なくとも６カ月間、ニコチン含有製品（即ち、タバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、又は電子タバコ）を使用していなかった非喫煙者；
６．妊娠の可能性のある女性パートナーがいる男性被験者は、試験薬の最終用量投与後１日目から９０日間、医学的に認められた非常に効果的な２つの避妊方法を使用することに同意していなければならなかった（臨床試験治験実施計画書［付録１６．１．１］のセクション５．６．２による）；
７．男性被験者は、試験薬の最終投与後１日目から９０日間精子提供を控えることに同意しなければならなかった；
８．男性パートナーがいる女性被験者は、外科的に不妊（子宮摘出術及び／又は両側卵巣摘出術）であるか、閉経後少なくとも１年経過（卵胞刺激ホルモンが閉経後の範囲にある）しているか、又は試験薬の最終用量投与後－１４日目から６０日まで、医学的に認められた非常に効果的な２つの避妊方法を使用することに同意していなければならなかった（臨床試験治験実施計画書［付録１６．１．１］のセクション５．６．２による）；並びに
９．試験手順及び制限を理解し、進んで遵守することができた（試験施設への閉じ込め、絶食及び食事制限、並びに身体活動、娯楽用の薬物又はアルコールの使用、投薬の制限が含まれる）、並びに制度及び規制のガイドラインに従って書面によるインフォームドコンセントが提供された。

【０５０５】

除外基準

スクリーニング及びチェックインの結果に基づいて以下の基準のいずれかを満たした被験者は、試験への参加から除外された：

１．実験的治療試験に積極的に参加していた；試験薬の１回目の投与の３０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に化合物１以外の低分子による実験的治療、若しくは試験薬の１回目の投与の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けていた；
２．ＱＴ延長症候群、トルサード・ド・ポワント（Ｔｏｒｓａｄｅｓ　ｄｅ　Ｐｏｉｎｔｅｓ）、その他の複雑な心室性不整脈、若しくは突然死の個人若しくは家族歴があった；
３．心室頻拍、心室細動、心房細動、洞結節機能不全、若しくは臨床的に有意な心臓ブロックを含む、治験責任医師によって判断された、臨床的に有意な不整脈の病歴があった、若しくは現行で有していた。軽度の異所性症状（例えば、心房期外収縮）のある被験者は、必ずしも除外されるわけではなかった；
４．ＱＴｃＦの延長（＞４５０ミリ秒）を有した；
５．座位収縮期血圧（ＢＰ）が＞１４０ｍｍＨｇ及び／若しくは拡張期ＢＰが＞９０ｍｍＨｇか、若しくは収縮期ＢＰが＜９０ｍｍＨｇ及び／若しくは拡張期ＢＰが＜５０ｍｍＨｇであった；
６．安静時の心拍数が＞１００若しくは＜５０ｂｐｍであった；
７．口で測定した体温が＞３７．６°Ｃ（９９．６８°Ｆ）であり、若しくは呼吸数が＜１２回／分若しくは＞２０回／分であった；
８．体位性頻脈（即ち、起立時に＞３０ｂｐｍ）若しくは起立性低血圧（即ち、起立時の収縮期ＢＰが≧２０ｍｍＨｇ若しくは拡張期ＢＰが≧１０ｍｍＨｇの低下）を有した；
９．血清カリウム＞基準範囲の基準値上限（ＵＬＮ）及び血清ナトリウム＜基準範囲の基準値下限を有した；
１０．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、若しくは総ビリルビン値が＞１．２×ＵＬＮを有した；

１１．ヒト免疫不全ウイルス抗体、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、Ｂ型肝炎表面抗原、若しくはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＮＡについて陽性であった；
１２．治験責任医師の意見において、（臨床検査の正常範囲に基づく）正常範囲を大幅に超えている任意の他の臨床検査値を有した；
１３．ポルフィリン症、ミオパチー、若しくは活動性肝疾患の既知の病歴があった；
１４．任意の臨床的に有意な免疫疾患、血液疾患、腎疾患、内分泌疾患、肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、肝疾患、精神疾患、神経疾患、若しくはアレルギー疾患（臨床的に有意な又は複数の薬物アレルギーを含む）の根拠若しくは病歴；手術状態；癌（皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、及びスクリーニング前に治癒若しくは５年以上寛解している癌を除く）；若しくは治験責任医師の意見で、治験手順や結果を混乱させたり、被験者の安全性に影響を与えるか、若しくは試験薬の吸収、分布、代謝、若しくは排泄を妨げたりする可能性があると考えられる任意の病態（虫垂切除術は許可されるが、胆嚢摘出術は禁止される）があった；
１５．糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性若しくは慢性代謝性アシドーシスの根拠若しくは病歴があった；
１６．乳酸アシドーシスの任意の以前のエピソードがあった；
１７．試験薬の１回目の投与前の１４日以内に造影剤を用いた放射線スキャンを受けた；
１８．試験薬の１回目の投与前１４日以内の若しくは５倍の半減期のいずれか長い方の期間内に、局所薬を含む任意の処方薬若しくは大衆薬（添付文書によると、アセトアミノフェン又はイブプロフェン若しくはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬の時折の使用を除く）；ハーブ系サプリメント；栄養補助食品；若しくは機能性食品を使用した、若しくは試験施設からの退院までこれらの薬を控える意思がなかった；
注：大衆局所薬の使用は、研究依頼者と相談して許可される場合があった。加えて、５倍の半減期が１４日を超える薬の使用については、被験者の登録前に治験依頼者と話し合って承認されなければならなかった。
１９．試験薬の１回目の投与前３カ月（９０日）以内の副腎皮質ホルモンの使用（全身性又は広範な局所使用）があった；
２０．精神障害の診断及び統計マニュアル、第４版に定義されているように、スクリーニング若しくはチェックイン時の薬物若しくはアルコール検査の結果が陽性であるか、若しくは試験薬の１回目の投与前２年以内にアルコール依存症若しくは薬物乱用の病歴があった；
２１．週に≧１４杯のアルコール飲料の典型的な摂取を有した；
注：アルコール１杯は、ビール半パイント（２８５ｍＬ）、スピリッツ１杯（２５ｍＬ）、若しくはワイン１杯（１２５ｍＬ）に相当した；
２２．過去２年以内に違法薬物使用の経歴若しくはその根拠があった；
２３．チェックイン前の４週間以内に外科的処置を受けた（軽度の美容整形又は軽度の歯科処置を除く）、若しくは治療期間中に計画された待機手術があった；
２４．治験責任医師が臨床的に有意でないと判断した場合を除き、チェックイン前の４週間以内に任意の病気を患っていた；
２５．化合物１若しくはメトホルミンのいずれかの成分に対して既知のアレルギーを有していた；
２６．重度のアレルギー反応の任意の病歴（薬物、食物、虫刺され、若しくは環境アレルゲンを含む）を有していた；
２７．不適切な静脈へのアクセスを有した；
２８．現在減量薬による治療を受けているか、若しくは以前に減量手術（胃バイパス手術など）を受けていた；
２９．妊娠中、授乳中、若しくは試験中に妊娠する予定があった；又は
３０．病歴及び精神病歴、身体検査及び臨床検査評価をレビューした後、治験責任医師が、参加中に被験者を危険にさらす可能性がある、若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性のある任意のその他の理由により不適当であるとみなされた。

【０５０６】
治療又は評価からの被験者の除外
以下のいずれかの理由により、この試験の被験者の参加は中止され得る：
・被験者が任意の理由で同意を撤回するか、若しくは試験の中止を要求した；
・被験者を重大なリスクにさらす、及び／若しくは被験者が治験実施計画書の要件を遵守できないような任意の病状若しくは状況の発生；
・任意のＳＡＥ、臨床的に有意なＡＥ、重度の臨床検査異常、併発疾患、若しくは継続的な参加が患者にとって最善の利益ではないと治験依頼者に指示されたその他の病状；
・妊娠；
・禁止されている併用薬の必要性（治験依頼者との相談後）；
・治験実施計画書の要件若しくは試験関連の手順に従わない被験者；又は
・治験依頼者若しくは規制当局による試験の終了。
【０５０７】
治療
施された治療
各被験者は試験中に各治療を１回受けた。全ての被験者は、各期間に次のうちの１つを受けるように１回無作為に割り当てられた：
・治療Ａ：単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン；又は
・治療Ｂ：１０ｍｇ用量の化合物１と同時投与される単回１０００ｍｇ用量の即時放出メトホルミン。
【０５０８】
注：単回１０ｍｇ用量の化合物１の投与２時間後にメトホルミンを投与した。
【０５０９】
治験薬の同定
化合物１錠剤は、５ｍｇの強度で提供され、高密度ポリエチレンボトルにパッケージ化された。化合物１錠剤は、活性成分として試験薬を含有し、不活性成分として、無水ラクトースと、微結晶セルロースと、クロスカルメロースナトリウムと、コロイド状二酸化ケイ素と、ステアリン酸マグネシウムと、を含有した。
【０５１０】
即時放出メトホルミン（５００ｍｇ）は、商業供給者から入手した。
【０５１１】
被験者を治療群に割り当てる方法
被験者は、治療期間１の１日目に、事前に生成された無作為化スキームに従って２つの治療順序（ＡＢ又はＢＡ）のうちの１つに無作為に割り当てられた：
【０５１２】
試験における用量の選択
先に完了したＳＡＤ及びＭＡＤ試験からのデータは、対象となる患者母集団では化合物１の治療用量≦１０ｍｇが予想されることを示唆している。非臨床評価の結果は、化合物１が、腎トランスポータであるＭＡＴＥ－１及びＭＡＴＥ２－Ｋの阻害剤である（時間に依存しない方法）ことを示した。そのようなものであるから、薬物相互作用の評価に関する食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ：ＦＤＡ）のガイダンスと一致しており、単回１０ｍｇ用量の化合物１を本試験で評価して、相互作用を検出する可能性を最大化させた。米国保健福祉省（ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）・食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）・医薬品評価研究センター（Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ：ＣＤＥＲ）を参照されたい。臨床薬物相互作用試験－シトクロムＰ４５０酵素とトランスポータ媒介薬物相互作用－業界向けガイダンス（２０２０年１月）。
【０５１３】
メトホルミンは、最大２５５０ｍｇ／日の用量での使用が承認されており、即時放出メ

トホルミンの個別用量は典型的には１０００ｍｇを超えない。グルコファージ（メトホルミン塩酸塩）［添付文書］Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ，Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍａｙ ２０１８を参照されたい。そのようなものであるから、１０００ｍｇの用量の即時放出メトホルミンを本試験で使用して、相互作用を検出する可能性を最大化させた。

【０５１４】

これらの提案された単回用量の安全性及び忍容性は、記載された組入れ／除外基準及び指定された安全性モニタリングを考慮すると、この試験に参加する健康な被験者に投与されるのに許容されると考えられた。

【０５１５】

各被験者の投与の選択及びタイミング

各被験者は試験中に各治療を１回受けた。全ての試験薬は午前８時（±２時間）に投与された。治療Ｂの場合、相互作用を検出する可能性を最大化させるために、化合物１の投与をメトホルミンの投与の２時間（±２分）前に投与し、化合物１の組織分布に十分な時間を確保した。被験者は、各治療期間のメトホルミンの投与前最小１０時間は、絶食（水以外の食べ物又は飲み物を禁止することと定義される）を必要とし、次いで、各メトホルミン投与後最小４時間は絶食を続けた。化合物１及び／又はメトホルミンの投与の最大１時間前、及び投与の１時間後から水を自由に摂取することを許可された。各用量は、およそ２４０ｍＬの水とともに投与された。

【０５１６】

盲検化

これは非盲検試験であり、盲検化手順は必要なかった。

【０５１７】

過去の療法及び併用療法

除外及び制限されている薬及び／又は手順

被験者は、試験薬の１回目の投与前１４日以内若しくは５倍の半減期のいずれか長い方の期間内に、試験施設から退院後まで、以下の薬の服用を許可されなかった：

・局所薬を含む任意の処方薬；
・大衆薬（添付文書によると、アセトアミノフェン又はイブプロフェン若しくはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬の時折の使用を除く）；
・ハーブ系サプリメント；
・栄養補助食品；又は
・機能性食品。

【０５１８】

大衆局所薬の使用は、研究依頼者と相談して許可される場合があった。加えて、５倍の半減期が１４日を超える薬（上記以外）の使用については、被験者の登録前に治験依頼者と話し合って承認されなければならなかった。

【０５１９】

被験者は、試験薬の１回目の投与前３カ月（９０日）以内の副腎皮質ホルモンの使用（全身性又は広範な局所）を許可されなかった。

【０５２０】

試験薬の１回目の投与前１４日以内に造影剤を用いた放射線スキャンを受けた被験者は、除外された。チェックインの４週間以内に外科的処置を受けた（軽度の美容整形又は軽度の歯科処置を除く）被験者、又は治療期間中に計画された待機手術がある被験者は除外された。

【０５２１】

現在減量薬による治療を受けているか、又は以前に減量手術（胃バイパス手術など）を受けていた被験者は除外された。

【０５２２】

実験的治療試験に積極的に参加していた被験者；試験薬の１回目の投与の３０日以内若

しくは５倍の半減期のどちらか長い方に化合物１以外の低分子による実験的治療、又は試験薬の１回目の投与の９０日以内若しくは５倍の半減期のどちらか長い方に大きな分子による実験的治療を受けていた被験者は除外された。

【０５２３】

避妊

生殖能力のある被験者は、医学的に認められた非常に効果的な２つの避妊方法を使用する必要があった。

【０５２４】

妊娠の可能性のある女性パートナーがいる男性被験者のための医学的に認められた非常に効果的な避妊方法は、試験薬の最終用量投与後１日目から９０日間使用されなければならず、以下を含む：

・殺精子剤入りラテックスコンドーム；
・膣内殺精子剤を使用した避妊ペッサリーのパートナーによる使用；
・殺精子剤を使用した子宮頸管キャップのパートナーによる使用；
・子宮内留置装置（ホルモン系又は非ホルモン系）のパートナーによる使用；
・埋め込まれた避妊薬のパートナーによる使用；又は
・経口避妊薬のパートナーによる使用。

【０５２５】

男性パートナーがいる女性被験者のための医学的に認められた非常に効果的な避妊方法は、試験薬の最終用量投与後－１４日目から６０日まで使用されなければならず、以下を含む：

・膣内殺精子剤を使用した避妊ペッサリー；
・殺精子剤を使用した子宮頸管キャップ；
・子宮内留置装置（スクリーニング来院前の少なくとも１２週間）；又は
・殺精子剤入りラテックスコンドームのパートナーによる使用。

【０５２６】

食事及びライフスタイルへの配慮

被験者は、各治療期間のメトホルミンの投与前最小１０時間は、絶食（水以外の食べ物又は飲み物を禁止することと定義される）を必要とし、次いで、各メトホルミン投与後最小４時間は絶食を続けた。化合物１及び／又はメトホルミンの投与の最大１時間前、及び投与の１時間後から水を自由に摂取することを許可された。

【０５２７】

被験者は、試験薬の１回目投与の１週間前から治療期間２の退院まで、アルコール；カフェイン及び／又はキサンチン含有製品（即ち、コーヒー、紅茶、チョコレート、及びカフェインを含む炭酸飲料、コーラ、エナジードリンクなど）；グレープフルーツ及びグレープフルーツ製品；スターフルーツ及びスターフルーツ製品；ダイダイ；マーマレード；クランベリージュース；ニンニク；炭火焼き／バーベキュー肉；ブロッコリー、芽キャベツ；セイヨウオトギリソウ又はＣＹＰ若しくは薬物トランスポータを阻害若しくは誘導するか若しくは凝固に影響を与える可能性のある食品物質；並びにビタミン水を控えなければならなかった。

【０５２８】

被験者は、試験薬の１回目投与の５日前から治療期間２の退院まで、接触スポーツ及び激しい運動を控えなければならなかった。

【０５２９】

過去の薬及び併用薬の使用についての文書

試験薬の１回目投与の２８日前から経過観察の電話通話までに服用した全ての薬又はサプリメントが、被験者のカルテ及び対応するｅＣＲＦに記録された。

【０５３０】

測定の適切性

この試験のＰＫ及び安全性測定値は、広く使用され、信頼性が高く、正確で、関連性が

あると認識されている。
【０５３１】
薬物動態評価項目：
以下の血漿ＰＫパラメータが化合物１及びその一次代謝産物（化合物１－代謝産物）について決定された：
・濃度－時間プロファイルから直接決定される、C_{max}；
・最大値が複数の時点で発生した場合、最大値を有する最初の時点として定義される、T_{max}；
・終末対数線形相の点を使用した線形最小二乗（ＬＳ）回帰分析によって計算される、血漿濃度対時間曲線の片対数プロットから計算された見かけの終末相の一次消失速度定数（λ_z）；
・時間０から２４時間までのＡＵＣ（AUC_{0-24}）；
・時間０から７２時間までのＡＵＣ；
・０時間から最後の定量可能な血漿濃度の時点までのＡＵＣ（AUC_{0-t}）＋最後の定量可能な血漿濃度（C_{last}）／λ_zとして計算される、０時間から無限時間までのＡＵＣ（AUC_{0-inf}）（化合物１のみ）；並びに
・（１－AUC_{0-t}／AUC_{0-inf}）×１００として表される、外挿されたAUC_{0-inf}のパーセント（$AUC_{\%extrap}$）（化合物１のみ）。
【０５３２】
メトホルミンについては、次の血漿ＰＫパラメータが決定された：
・濃度－時間プロファイルから直接決定される、C_{max}；
・最大値が複数の時点で発生した場合、最大値を有する最初の時点として定義される、T_{max}；
・終末対数線形相の点を使用した線形ＬＳ回帰分析によって計算される、λ_z；
・AUC_{0-24}；
・AUC_{0-t}；
・（AUC_{0-t}＋C_{last}／λ_z）として計算される、AUC_{0-inf}；
・（１－AUC_{0-t}／AUC_{0-inf}）×１００として表される、$AUC_{\%extrap}$；及び
・ｌｎ（２）／λ_zとして計算される、$t_{1/2}$。
【０５３３】
メトホルミンについては、次の尿ＰＫパラメータが決定された：
・尿中に排泄されたメトホルミンの累積量（尿中に排泄された薬物の累積量［Ａｅ］）；
・Ａｅ／ＡＵＣとして計算される、腎クリアランス；及び
・１００×Ａｅ／用量として計算される、腎臓から排泄された用量の割合（Ｆｅ）。
【０５３４】
安全性評価項目
以下の安全性評価を実施した：
・ＡＥ及びＳＡＥ；
・臨床検査試験評価；
・心拍数、ＢＰ（指示がある場合は起立性ＢＰを含む）、呼吸数、及び体温を含むバイタルサイン；
・１２誘導ＥＣＧ；
・身体検査；並びに
・身長、体重、及びＢＭＩ。
【０５３５】
集団動態及びベースライン特性
以下の集団動態及びベースライン特性はリスト化され、治療順序ごとにまとめられ、及び安全性の解析対象集団の被験者の記述統計又は数及び割合で全体的にまとめられ、安全性の解析対象集団と異なる場合は他の全ての分析母集団についても繰り返された：

・年齢（歳）；
・性別；
・妊娠の可能性；Ｆ
・民族性（ヒスパニック人又はラテンアメリカ人、ヒスパニック人でもラテンアメリカ人でもない、報告なし、不明）；
・人種（アジア人、アメリカインディアン又はアラスカ先住民、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋島民、白人、その他）；
・身長（ｃｍ）；
・体重（ｋｇ）；及び
・ＢＭＩ（ｋｇ／ｍ^2）。

【０５３６】
病歴及び手術歴
病歴／手術歴は、スクリーニング時に収集された。治療期間１のチェックイン時に病歴を再評価して適格性を確認し、任意の新しい兆候／症状は、最新の病歴として報告した。病歴が報告された用語は、ＩＣＨ国際医薬用語集（Ｖｅｒｓｉｏｎ　２３．１）を使用して、ＳＯＣ及びＰＴにコード化された。ＳＯＣ及びＰＴによる病歴は治療順序別及び安全性の解析対象集団全体でまとめられ、加えてリスト化された。
【０５３７】
過去の薬及び併用薬
過去の薬及び併用薬は、ＷＨＯドラッグディクショナリ（ＷＨＯ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ）（Ｖｅｒｓｉｏｎ　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ　２０２０Ｇ　Ｂ３）を使用してコード化された。試験薬の１回目投与の２８日前から経過観察の電話通話までに服用した全ての薬又はサプリメントが記録された。過去の薬は、試験薬の１回目の投与前に服用した薬（処方薬及び大衆薬の両方）と定義された。試験中の１回目の投与の時、及びその後に服用された薬は併用薬と定義された。
【０５３８】
全ての過去の薬及び併用薬がリスト化され、安全性の解析対象集団について、ＡＴＣ分類、ＰＴ、及び治療群ごとにまとめられた。
【０５３９】
試験薬曝露及びコンプライアンス
試験薬投与データは、安全性の解析対象集団中の全ての被験者について治療群ごとにリスト化された。
【０５４０】
薬物動態解析
薬物動態試料収集
血液及び尿試料を収集して、ＰＫを評価した。全てのＰＫ時点は、メトホルミン投与の時間に対してであった。しかしながら、化合物１では、メトホルミン投与後のＰＫサンプリングの全期間は、対応するメトホルミンＰＫサンプリングよりも２時間長いことに留意されたい。各ＰＫ試料収集の実際の日時は記録され、関連する試験薬（化合物１又はメトホルミン）と比較した実際のサンプリング間隔を計算するために利用し、それをＰＫ計算に利用した。
【０５４１】
化合物１又はメトホルミンの投与直前に収集された試料、並びに－０．５時間の試料は、最大１０分早く収集された場合があった。以下のウィンドウがその他のＰＫ血液試料の収集に許可された：－１．５時間～－１時間（両端の値を含む）に収集された試料、並びにメトホルミン投与後０．５時間～６時間に収集された試料の場合は±１分；メトホルミン投与後＞６時間及び≦１６時間に収集された試料の場合は±２分；メトホルミン投与後＞１６時間に収集された試料の場合は±５分。
【０５４２】
サンプリング時間ウィンドウの外にあった実際のサンプリング時間はケースバイケース

で検討され、全てが個別の平均時間経過プロファイル及びパラメータに含まれた。

【０５４３】

定量データの欠落又は下限値未満の取り扱い

ＰＫ濃度データの場合、実際のサンプリング時間が欠落しているが、有効な濃度値が測定されている場合、濃度値にフラグが立てられ、予定された時点がＰＫパラメータの計算に使用された。

【０５４４】

各期間の投与前値が欠落している場合、欠落要素は０と仮定された。その他の場合、欠落データは補完されなかった。

【０５４５】

各治療群の個々の濃度及びＰＫパラメータの計算の場合、以下のルールが適用された：

・最初の測定可能な濃度の前に定量下限（ＢＬＱ）値を１以上下回った場合、これらには値０が割り当てられた；並びに

・ＢＬＱ値がプロファイル内の測定可能な濃度の間、又は最後の測定可能な濃度の後に発生した場合、ＢＬＱは次の方法で取り扱われた：

ｏAUC_{0-t}計算から切り捨てられた全てのＡＵＣの場合、ＢＬＱには値０が割り当てられた；並びに

ｏ終末相λ_z及び関連するパラメータの計算の場合、ＢＬＱは省略された（欠落に設定された）。

【０５４６】

各期間の濃度のまとめ及び平均濃度プロットの作成については、以下のルールが適用された：

・任意の個々の時点での平均濃度は、被験者の少なくとも半数が各治療群のこの時点で有効な値を示した（即ち、定量化可能で欠落がない）場合にのみ計算された；

・上記の基準が満たされないために平均値が計算されなかった場合、値は欠落に設定された；並びに

・ＢＬＱ値は０に設定された。

【０５４７】

薬物動態濃度データ

化合物１、その一次代謝産物（化合物１－代謝産物）、及びメトホルミンの血漿濃度は、ＰＫ評価可能母集団の記述統計を使用して、個々の被験者ごとにリスト化され、治療ごとにまとめられた。化合物１、化合物１－代謝産物、及びメトホルミンの血漿濃度は、治療別の時点に対してプロットした（平均及び個々）。平均濃度は、公称のサンプリング時間に対してプロットするとともに、個々の濃度は、実際のサンプリング時間に対してプロットした。

【０５４８】

メトホルミンの尿濃度は、個々の被験者によりリスト化され、ＰＫ評価可能母集団の記述統計を使用して治療ごとにまとめられた。時点及び治療（個々及び平均）ごとのＡｅのプロットも提示した。

【０５４９】

薬物動態パラメータ

血漿及び尿ＰＫパラメータは、必要に応じてノンコンパートメント法を使用して決定された。ＰＫパラメータのリストについては、セクション０を参照されたい。

【０５５０】

実際の収集時間は、ＰＫパラメータの計算の際に使用された。対数線形台形法（Ｌｉｎｅａｒ－Ｌｏｇａｒｉｔｈｍｉｃ Ｔｒａｐｅｚｏｉｄａｌ ｍｅｔｈｏｄ）（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎのＬｉｎｅａｒ Ｕｐ／Ｌｏｇａｒｉｔｈｍｉｃ Ｄｏｗｎオプションと同等）を使用して、全てのＡＵＣ値の計算に使用した。見かけの終末相の一次消失速度定数λ_zを推定するには、少なくとも３つのデータポイントを使用して、対数目盛での濃度対時間の線形回帰が実行された。均一な重み付きを選択して回帰分析を実行し、λ_zを推定し

た。定数λ$_z$が割り当てられたが、次のうちの１つが発生した場合にフラグが立てられた：
１．終末消失相が線形ではなかった（片対数目盛で表示されるため）。
２．終末消失速度定数が正の傾きを示した（λ$_z$＞０）；
３．Ｔ$_{max}$が３つの最後のデータポイントのうちの１つであった；
４．調整された回帰係数が０．８未満であった；又は
５．ＡＵＣ$_{\%extrap}$が２０％を超えた。

【０５５１】
これらのλｚ値及びλｚから導出されたパラメータはリスト化されたが、統計解析から除外された。

【０５５２】
λｚ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、ＡＵＣ％ｅｘｔｒａｐ、又はｔ１／２についての値は、濃度－時間プロファイルにおいて許容可能な終末対数線形相を示さなかった場合について報告された。

【０５５３】
ＰＫプロファイルで検出可能な濃度が２つ以下の被験者については、ＰＫパラメータは計算されなかった。

【０５５４】
パラメータは、個々の被験者によりリスト化され、ＰＫ母集団の記述統計を使用して治療ごとにまとめられた。

【０５５５】
薬物間（ｄｒｕｇ－ｄｒｕｇ）相互作用効果の境界評価はない
メトホルミンのＰＫパラメータの対数変換は、固定効果として順序、治療群、及び期間の項、並びに無作為化効果として順序内にネストされた被験者を含む混合モデルを使用して解析された。メトホルミン単独投与及びメトホルミンの化合物１との同時投与の後のＣ$_{max}$、ＡＵＣ$_{0-inf}$、及びＡＵＣ$_{0-t}$値については、幾何平均比及び関連する９０％信頼区間（ＣＩ）が表示された。幾何平均比の９０％ＣＩがＣ$_{max}$及びＡＵＣについて８０％～１２５％以内であれば、薬物間相互作用は存在しないと結論付けられる。

【０５５６】
ＰＫパラメータ解析は、ＰＫ母集団に基づいた。

【０５５７】
有害事象
ＡＥは、医薬品を投与された臨床試験被験者に発生する、必ずしもこの治療との因果関係を有さない、望ましくない医学的出来事として定義された。したがって、ＡＥは、試験薬に関連しているかどうかに関係なく、試験薬の使用に一時的に関連する、任意の好ましくない及び／若しくは意図しない兆候（検査所見の異常を含む）、症状、又は疾患である可能性があった。

【０５５８】
ＡＥはＩＣＨ国際医薬用語集（バージョン　２３．１）を使用してコード化された。

【０５５９】
治験責任医師は、各ＡＥの重症度（強度）は軽度、中等度、又は重度と評価した。

【０５６０】
ＡＥと試験薬の投与との関係は、以下のように評価された：いいえ（無関係、関連性がない、又は関連性する可能性は低い）又ははい（場合により、おそらく、又は間違いなく関連している）。

【０５６１】
試験治療下で発現した有害事象
ＴＥＡＥは、試験前には存在しなかったが出現したＡＥ、又はこの試験の薬物の１回目の投与後に重症度が悪化したＡＥとして定義された。各治療及び全体について、ＩＣＨ国際医薬用語集ＳＯＣ及びＰＴにより、ＴＥＡＥをまとめた。ＴＥＡＥを経験した被験者の

数及び割合、並びにＴＥＡＥの数を表にまとめた。所定のＩＣＨ国際医薬用語集ＰＴで１件を超えるＡＥを報告した被験者は、最も重度のインシデントを使用してその用語で１回だけカウントされた。ＳＯＣ内で１種類を超える事象を報告した被験者は、そのＳＯＣについて１回だけカウントされた。安全性の解析対象集団は、全ての安全性解析に使用された。以下のＡＥの概要が各部分に提示された：
・ＡＥ重症度（最悪時）ごとの内訳による治療及び全体ごとのＴＥＡＥの全体的なまとめ；
・治療ごとのＳＯＣ及びＰＴによるＴＥＡＥ；
・治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、及び試験薬又はメトホルミンとの関係によるＴＥＡＥ；
・治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、及び重症度（最悪時）によるＴＥＡＥ；並びに
・治療ごとのＳＯＣ、ＰＴ、重症度（最悪時）及び試験薬との関係によるＴＥＡＥ。

【０５６２】

同様に、可能であれば、ＳＡＥも同じようにまとめた。

【０５６３】

ＳＡＥ、死亡に至るＡＥ、及び試験中止に至るＡＥについては個別のリストを準備した。

【０５６４】

変更

加えられた変更を以下にまとめる：
・化合物１又はメトホルミンを１回以上投与されている被験者は、置き換えを意図したものではないことが明らかになった；
・－２日目の処置（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２試験）は、両治療期間のチェックインよりも前の日を必要とすることが明らかになった；
・治療Ｂにおける化合物１の投与に±２分のウィンドウが追加された；
・ＰＫ試料の収集に関して次の追加及び明確化が行われた：
ｏ追加の試料は、－２時間、－１．５時間、－１時間、０．５時間、１４時間、及び２２時間に収集された；
ｏ全てのＰＫ時点は、メトホルミン投与の時間に対してであることが確認できた；並びに
ｏ化合物１及び／又はメトホルミンの投与直前に収集されたＰＫ試料、並びに－０．５時間の試料を最大１０分早く収集できるようにするためのウィンドウが追加された。
・バイタルサイン（起立性バイタルサイン含む）が、治療Ａについては１日目のメトホルミン投与前且つ２日目の朝の２４時間ＰＫ収集の収集前、並びに治療Ｂについては１日目の化合物１投与前且つ２日目の２２時間ＰＫ収集の収集前に追加された；
・治療Ｂの場合、化合物１の投与の前にＥＣＧが追加された；並びに
・臨床研究の治験実施計画書に加えられた更新を反映し、追加の説明を提供するために、手順のスケジュールが改訂及び更新された。

【０５６５】

試験被験者

被験者の内訳

表２０は、安全性の解析対象集団について治療順序別に被験者の内訳をまとめている。

【０５６６】

合計２７人の被験者が２つの治療順序のうち１つに無作為に割り当てられた。ＡＢ（１４人の被験者）又はＢＡ（１３人の被験者）。無作為化被験者の中で、２６人の被験者が、両方の治療期間を完了した。

【０５６７】

１人の被験者は、家族の緊急事態の結果として同意を撤回した。

【０５６８】

【表２６】

表 20. 治療順序別の被験者の性質– 安全性の解析対象集団

カテゴリ	順序 AB (N=14) n (%)	順序 BA (N=13) n (%)	合計 (N=27) n (%)
無作為化	14 (100.0)	13 (100.0)	27 (100.0)
投与済	14 (100.0)	13 (100.0)	27 (100.0)
完了した治療期間 1	14 (100.0)	13 (100.0)	27 (100.0)
完了した治療期間 2	14 (100.0)	12 (92.3)	26 (96.3)
完了した試験	14 (100.0)	12 (92.3)	26 (96.3)
試験の途中中止	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.7)
早期中止の主な理由			
同意の撤回	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.7)
新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックによる途中中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注 1: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
注 2: パーセンテージは、各治療順序における安全性の解析対象集団の被験者の数を分母として使用して計算された。
注 3: 被験者は、試験薬が投与された瞬間に無作為化されたとみなされた。被験者に無作為化番号が与えられたが、投与前に中止した場合、被験者は無作為化されていないとみなされ、その無作為化番号は次に利用可能な被験者に使用された。
注 4: 安全性の解析対象集団は、任意の試験薬（化合物 1 又はメトホルミン）を受け取る全ての無作為化被験者からなる。
COVID-19 =新型コロナウイルス感染症 2019。

【０５６９】
集団動態及びその他のベースライン特性
表２１は、安全性の解析対象集団についての集団動態及びベースライン特性をまとめている。
【０５７０】
被験者の平均年齢は、およそ３７歳であり、平均ＢＭＩは、およそ２６ｋｇ／ｍ^{2}であった。被験者のおよそ半分は白人であり、半分は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。被験者の大部分は男性であり、ヒスパニック人でもラテンアメリカ人でもなかった。順序ＢＡの被験者は平均してわずかに高齢であり（平均年齢４１歳）、順序ＡＢ（平均年齢３３歳）よりも男性の有病率が顕著であった；しかしながら、これらの観察された違いは、データの解釈及び結論に影響を与える可能性は低いと考えられる。
【０５７１】

【表２７】

表 21. 集団動態及びベースライン特性 – 安全性の解析対象集団

特性 統計/カデゴリ	順序 AB (N=14)	順序 BA (N=13)	合計 (N=27)
年齢(歳)			
n	14	13	27
平均(SD)	33.0 (6.21)	40.7 (9.49)	36.7 (8.73)
性別, n (%)			
男性	8 (57.1)	11 (84.6)	19 (70.4)
女性	6 (42.9)	2 (15.4)	8 (29.6)
妊娠の可能性がある, n (%) [1]			
はい	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
人種, n (%)			
白人	6 (42.9)	9 (69.2)	15 (55.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (57.1)	4 (30.8)	12 (44.4)
民族性, n (%)			
ヒスパニック人又はラテンアメリカ人	1 (7.1)	3 (23.1)	4 (14.8)
ヒスパニック人でもラテンアメリカ人でもない	13 (92.9)	10 (76.9)	23 (85.2)
身長 (cm)			
n	14	13	27
平均(SD)	170.29 (7.511)	174.67 (10.253)	172.40 (9.040)
体重 (kg)			
n	14	13	27
平均(SD))	73.83 (9.979)	78.75 (10.215)	76.20 (10.209)
ボディマス指数(kg/m^2)			
n	14	13	27
平均(SD)	25.38 (2.495)	25.82 (2.560)	25.59 (2.487)

注 1: % = 100 × n/N.
注 2: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
注 3: ベースラインは、治療期間 1 の 1 日目に投与前に得られた読み取り値又は測定値として定義された。1 日目の投与前の測定値が欠落している場合は、最初の投与前の最後の測定値をベースラインとして設定した。
1. パーセンテージは女性の数に基づいて計算された。
SD = 標準偏差。

【０５７２】
薬物動態の結果
薬物動態解析
ヒト血漿試料における化合物１及びメトホルミン、並びにヒト尿試料におけるメトホルミンの生物分析レポートについては、Ａｐｐｅｎｄｉｘ１６．１．１３を参照されたい。
【０５７３】
化合物１の存在下と非存在下のメトホルミンの血漿薬物動態
エラー！参照ソースが見つかりません。５は、ＰＫ母集団についての線形目盛及び片対数目盛での治療ごとの投与後２４時間にわたる平均（±ＳＤ）血漿メトホルミン濃度のプロットを示す。

【０５７４】
メトホルミンについての血漿濃度－時間曲線は、化合物１の存在下と非存在下でほぼ同一であった。
【０５７５】
表２２は、ＰＫ評価可能母集団のメトホルミンについての血漿ＰＫパラメータをまとめている。
【０５７６】
メトホルミンの血漿ＰＫパラメータは、即時放出メトホルミンの添付文書に基づいて予想されるものと一致していた。グルコファージ（メトホルミン塩酸塩）［添付文書］を参照されたい。Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ．Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏｍｐａｎｙ．Ｍａｙ ２０１８。
【０５７７】
【表２８】

表 22. メトホルミンについての血漿 PK パラメータの概要 – PK 評価可能母集団

PK パラメータ	統計値	治療 A	治療 B
C_{max} (ng/mL)	n	26	27
	平均(SD)	1765.4 (344.4)	1793.1 (503.9)
T_{max} (h)	n	26	27
	中央値(min, max)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 3.5)
λ_z (1/h)	n	25	26
	平均(SD)	0.052 (0.016)	0.043 (0.020)
$t_{½}$ (h)	n	26	27
	平均(SD)	5.5 (1.0)	6.2 (1.4)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	n	26	27
	平均(SD)	10552.3 (1770.0)	10388.9 (2912.8)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	n	26	27
	平均(SD)	11158.8 (1810.5)	11043.6 (2898.8)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	n	25	26
	平均(SD)	11224.8 (1849.8)	11319.2 (2905.1)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	n	25	26
	平均(SD)	0.9 (1.5)	2.6 (4.2)

注 1: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の(R)-化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
注 2: メトホルミン $t_{½}$ は、公称の投与後 24 時間の時点までの値のみを使用して計算された。他のすべてのメトホルミンパラメータは、0 ～ 72 時間の完全なプロファイルを使用して計算された。
λ_z = 血漿濃度対時間曲線の片対数プロットから計算された見かけの終末相の一次消失速度定数; $AUC_{\%extrap}$ =外挿された 0 時間から無限までの濃度-時間曲線下面積の割合; AUC_{0-24} =0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-inf} = 0 時間から無限までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-t} =0時間から最後の定量可能な血漿濃度の時点までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} =観察された最大血漿濃度; max =最大; min =最小; PK =薬物動態; SD =標準偏差; $t_{½}$ = 終末相消失半減期; T_{max} =観察された最大血漿濃度に対する時間。

【０５７８】
表２３は、ＰＫ評価可能母集団のメトホルミンについての血漿ＰＫパラメータの解析をまとめている。
【０５７９】
Ｃｍａｘ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、及びＡＵＣ０－ｔについての治療Ｂ：治療Ａの幾何ＬＳ平均の比は全て１００％に近づき、９０％ＣＩ値は８０％～１２５％の許容範囲内に収まり、メトホルミンへの全身曝露が化合物１の影響を受けなかったことを示している。

【０５８０】
【表２９】

表 23. メトホルミンについての血漿 PK パラメータの解析 – PK 評価可能母集団

PK パラメータ	治療 A n	治療 A 幾何 LS 平均[1]	治療 B n	治療 B 幾何 LS 平均[1]	幾何学的 LS 平均の比(B/A) (%)	比の 90% CI[2] (%)
C_{max} (ng/mL)	26	1732.80	26	1712.68	98.84	(91.33, 106.96)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	24	11084.83	24	11103.06	100.16	(94.41, 106.27)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	26	11040.29	26	10683.45	96.77	(90.72, 103.21)

注 1: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン(参照治療), 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン(試験治療)
注 2: メトホルミンの PK パラメータの対数変換は、固定効果として順序、治療群、及び期間の項を含む混合モデルを使用し、無作為化効果として順序内にネストされた被験者を使用して解析された。被験者は、そのパラメータの解析に含まれるために、両方の治療について計算可能な PK パラメータを有していなければならない。
1. 幾何 LS 平均は、元の目盛への逆変換後に提示された混合モデルからの LS 平均である。
2. 90% CI は、元の目盛に逆変換した後に表示された。
AUC_{0-inf} =0 時間から無限までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-t} = 0 時間から最後の定量可能な血漿濃度の時点までの濃度-時間曲線下面積; CI = 信頼区間; C_{max} =観察された最大血漿濃度; Geom =幾何 ; LS = 最小2乗; PK = 薬物動態。

【０５８１】
化合物１の存在下と非存在下のメトホルミンの尿薬物動態
図１６及び図１７は、ＰＫ母集団についての線形目盛での、ぞれぞれ、投与後２４時間及び７２時間にわたる治療ごとのメトホルミンの平均（±ＳＤ）Ａｅのプロットを示す。
【０５８２】
即時放出メトホルミンの添付文書に基づいて予想されることと一致して、メトホルミン用量の約３０％が尿中に排泄され、排泄の大部分は投与後最初の２４時間に起こった。グルコファージ（メトホルミン塩酸塩）［添付文書］を参照されたい。Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ．Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏｍｐａｎｙ．Ｍａｙ ２０１８。メトホルミンの累積尿中排泄のプロットは、化合物１の存在下と非存在下で定性的及び定量的に類似していた。個体内及び個体間の多少のばらつきはあるものの、メトホルミンの尿中排泄が化合物１によって減少したことを示唆する、個体ベースでの一貫した傾向はなかった。
【０５８３】
表２４は、ＰＫ評価可能母集団のメトホルミンについてのＦｅをまとめている。
【０５８４】
メトホルミン投与の２時間前の化合物１の投与は、メトホルミン腎クリアランスの減少をもたらさなかった。
【０５８５】

【表３０】

表 24. メトホルミンについての尿 PK パラメータの概要 – PK 評価可能母集団

PK パラメータ	統計値	治療 A	治療 B
Fe_{0-3} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	11.76 (33.0)	10.47 (36.6)
Fe_{0-6} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	21.50 (27.2)	19.06 (32.4)
Fe_{0-9} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	25.40 (28.1)	23.11 (33.8)
Fe_{0-12} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	27.42 (26.2)	25.07 (32.5)
Fe_{0-18} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	29.11 (25.6)	26.52 (31.3)
Fe_{0-24} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	29.82 (25.1)	27.21 (30.6)
Fe_{0-30} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	30.21 (24.9)	27.62 (30.3)
Fe_{0-36} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	30.50 (24.7)	27.87 (30.0)
Fe_{0-48} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	30.90 (24.5)	28.25 (29.4)
Fe_{0-72} (%)	n	26	27
	平均(CV%)	31.23 (24.2)	28.72 (28.9)

注 1: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン

CV = 変動係数; Fe = 腎臓から排泄された用量の割合; Fe_{0-3} = 0 時間から 3 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-6} = 0 時間から 6 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-9} = 0 時間から 9 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-12} = 0 時間から 12 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-18} = 0 時間から 18 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-24} = 0 時間から 24 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-30} = 0 時間から 30 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-36} = 0 時間から 36 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-48} = 0 時間から 48 時間までに排泄された累積割合; Fe_{0-72} = 0 時間から 72 時間までに排泄された累積割合; PK = 薬物動態。

【０５８６】

化合物１の血漿薬物動態

図１８は、ＰＫ母集団についての線形目盛及び片対数目盛での治療ごとの投与後２４時間にわたる平均（±ＳＤ）血漿化合物１濃度のプロットを示す。

【０５８７】

表２５は、ＰＫ評価可能母集団の化合物１についての血漿ＰＫパラメータをまとめている。

【０５８８】

化合物１の血漿ＰＫパラメータは、先の試験で観察されたものと一致していた。

【０５８９】

【表３１】

表 25. 化合物1についての血漿 PK パラメータの概要 – PK 評価可能母集団

PK パラメータ	統計値	治療 B
C_{max} (ng/mL)	n	27
	平均(SD)	118.9 (25.6)
T_{max} (h)	n	27
	中央値(min, max)	1.3 (1.0, 4.0)
λ_z (1/h)	n	20
	平均(SD)	0.033 (0.008)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	n	27
	平均(SD)	1663.0 (303.4)
AUC_{0-72} (h*ng/mL)	n	27
	平均(SD)	2872.7 (707.0)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	n	20
	平均(SD)	3025.0 (811.3)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	n	20
	平均(SD)	9.9 (5.2)

注 1: 治療B: 10 mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000 mg 用量の即時放出メトホルミン。λ_z = 血漿濃度対時間曲線の片対数プロットから計算された見かけの終末相の一次消失速度定数; $AUC_{\%extrap}$ =外挿された 0 時間から無限までの濃度-時間曲線下面積の割合; AUC_{0-24} =0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-72}= 0 時間から 72 時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-inf}= 0 時間から無限までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} =観察された最大血漿濃度; max = 最大; min =最小; PK =薬物動態; SD =標準偏差; T_{max} =観察された最大血漿濃度に対する時間。

【０５９０】

薬物動態の結論

メトホルミン血漿C_{max}、AUC_{0-inf}、及びAUC_{0-t}についての治療Ｂ：治療Ａの幾何ＬＳ平均の比は全て１００％に近づき、９０％ＣＩ値は８０％～１２５％の許容範囲内に収まり、メトホルミンへの全身曝露が化合物１の影響を受けなかったことを示している。

【０５９１】

血漿における所見と一致して、メトホルミンの累積尿中排泄のプロットは、化合物１の存在下と非存在下で定性的及び定量的に類似しており、化合物１がメトホルミン腎クリアランスの減少をもたらさないことを示した。

【０５９２】

有害事象

有害事象の概要

死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなかった。全体として、７人の被験者が、以下の合計１５のＴＥＡＥを経験した：メトホルミン単独投与（治療Ａ）後に５人（１９．２％）の被験者が合計６件のＴＥＡＥを経験し、メトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後に６人（２２．２％）被験者が合計９件のＴＥＡＥを経験した。両方の治療後に４人の被験者がＴＥＡＥを経験した。被験者により経験された全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であり、中等度又は重度のＴＥＡＥを経験した被験者はいなかった。表２６を参照されたい。

【０５９３】

【表３２】

表 26. TEAE の概要– 安全性の解析対象集団

	治療 A (N=26) n (%) e	治療 B (N=27) n (%) e	合計 (N=27) n (%) e
任意の TEAE	5 (19.2) 6	6 (22.2) 9	7 (25.9) 15
重症度(最悪時)による任意の TEAE			
軽度	5 (19.2) 6	6 (22.2) 9	7 (25.9) 15
中等度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
任意の化合物 1 関連 TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
任意のメトホルミン関連 TEAE	4 (15.4) 5	6 (22.2) 7	6 (22.2) 12
重症度(最悪時)による任意の化合物 1 関連 TEAE			
軽度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
中等度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重症度(最悪時)による任意のメトホルミン関連 TEAE			
軽度	4 (15.4) 5	6 (22.2) 7	6 (22.2) 12
中等度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重度	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
試験薬の中止に至る任意の TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
試験薬の中止に至る任意の化合物 1 関連 TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
試験薬の中止に至る任意のメトホルミン関連 TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
死に至る任意の TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

注 1: % = 100 × n/N.
注 2: 事象の数は、重症度(最悪時)ごとの概要には表示されなかった。
注 3: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
TEAE は、試験前には存在しなかったが出現した AE、又はこの試験の薬物の 1 回目の投与後に重症度が悪化した AE として定義された。1 件を超える AE を報告した被験者は、最も重度のインシデントを使用して 1 回だけカウントされた。AE は MedDRA バージョン 23.1 を使用してコード化された。
AE = 有害事象; e = 事象の数; MedDRA = ICH 国際医療用語集; TEAE = 試験治療下で発現した有害事象。

【０５９４】
有害事象の解析
全ての有害事象
表２７は、安全性の解析対象集団についてのＳＯＣ及びＰＴによるＴＥＡＥをまとめている。
【０５９５】
ＴＥＡＥの最も一般的なＳＯＣは、胃腸管障害であった。合計５人（１８．５％）の被験者が下痢を経験した：メトホルミン単独投与（治療Ａ）後の３人（１１．５％）の被験者及びメトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後の４人（１４．８％）被験者。

両方の治療後に２人の被験者が下痢を経験した。両方の治療後に１人（３．７％）の被験者が上腹痛を経験し、１人の（３．７％）被験者がメトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後に腹の張りを経験し、１人（３．７％）の被験者がメトホルミン単独の投与（治療Ａ）後に吐き気を経験した。

【０５９６】

被験者が経験した他の全てのＴＥＡＥは、以下の各々に１人の被験者いた：体位性めまい、前失神、血管穿刺部位の痛み、及び第一度熱傷。

【０５９７】

【表３３】

表 27. 器官別大分類及び基本語による TEAE – 安全性の解析対象集団

器官別大分類 基本語	治療 A (N=26) n (%)	治療 B (N=27) n (%)	合計 (N=27) n (%)
任意の TEAE を有する被験者	5 (19.2)	6 (22.2)	7 (25.9)
消化管障害	4 (15.4)	5 (18.5)	6 (22.2)
下痢	3 (11.5)	4 (14.8)	5 (18.5)
上腹部痛	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.7)
腹の張り	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
吐き気	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
神経系障害	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)
体位性めまい(Dizziness postural)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
前失神(Presyncope)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
一般的な疾患及び投与部位の状態	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
血管穿刺部位の痛み	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
怪我、中毒、及び処置上の合併症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
第一度熱傷	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)

注 1: % = 100 × n/N.
注 2: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
注 3: TEAE は、試験前には存在しなかったが出現した AE、又はこの試験の薬物の 1 回目の投与後に重症度が悪化した AE として定義された。
所定の MedDRA 基本語で 1 件を超える AE を報告した被験者は、最も重度のインシデントを使用してその用語で 1 回だけカウントされた。器官別大分類内で複数の種類の事象を報告した被験者は、その器官別大分類について 1 回だけカウントされた。AE は MedDRA バージョン 23.1 を使用してコード化された。
AE = 有害事象; MedDRA =ICH 国際医療用語集; TEAE = 試験治療下で発現した有害事象。
ソース: 追記表 14.3.1.2.1

【０５９８】

薬物関連有害事象

表２８は、安全性の解析対象集団についてのＳＯＣ及びＰＴによるメトホルミン関連ＴＥＡＥをまとめている。

【０５９９】

全体として、６人（２２．２％）の被験者が、メトホルミンに関連すると考えられるＴＥＡＥを経験した：メトホルミン単独投与（治療Ａ）後の４人（１５．４％）の被験者及びメトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後の６人（２２．２％）被験者。両方の治療後に４人の被験者がメトホルミン関連ＴＥＡＥを経験した。合計６人（２２．２％）の被験者が胃腸管障害を経験し、これはメトホルミン関連のＴＥＡＥの最も一般的なＳＯＣであった（単回高用量のメトホルミンで予想されるとおり）。５人（１８．５％）の

被験者が下痢を経験した：メトホルミン単独投与（治療Ａ）後の３人（１１．５％）の被験者及びメトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後の４人（１４．８％）被験者。両方の治療後に２人の被験者が下痢を経験した。両方の治療後に１人（３．７％）の被験者が上腹痛を経験し、１人の（３．７％）被験者がメトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後に腹の張りを経験し、１人（３．７％）の被験者がメトホルミン単独の投与（治療Ａ）後に吐き気を経験した。１人の（３．７％）被験者はまた、メトホルミン及び化合物１の同時投与（治療Ｂ）後に体位性めまい（Ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ　ｐｏｓｔｕｒａｌ）の神経系障害を経験した。

【０６００】

【表３４】

表 28. 器官別大分類及び基本語によるメトホルミン関連 TEAE – 安全性の解析対象集団

器官別大分類 基本語	治療 A (N=26) n (%)	治療 B (N=27) n (%)	合計 (N=27) n (%)
任意のメトホルミン関連 TEAE を有する被験者	4 (15.4)	6 (22.2)	6 (22.2)
消化管障害	4 (15.4)	5 (18.5)	6 (22.2)
下痢	3 (11.5)	4 (14.8)	5 (18.5)
上腹部痛	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.7)
腹の張り	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
吐き気	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
神経系障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
体位性めまい(Dizziness postural)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)

注 1: % = 100 × n/N.
注 2: 事象の数は、重症度（最悪時）ごとの概要には表示されなかった。
注 3: 治療 A: 単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン, 治療 B: 10mg 用量の化合物 1 と同時投与される単回 1000mg 用量の即時放出メトホルミン
注 4: TEAE は、試験前には存在しなかったが出現した AE、又はこの試験の薬物の 1 回目の投与後に重症度が悪化した AE として定義された。
所定の MedDRA 基本語で 1 件を超える AE を報告した被験者は、最も重度のインシデントを使用してその期間で 1 回だけカウントされた。器官別大分類内で複数の種類の事象を報告した被験者は、その器官別大分類について 1 回だけカウントされた。AE は MedDRA バージョン 23.1 を使用してコード化された。
AE = 有害事象; MedDRA = ICH 国際医療用語集; TEAE = 試験治療下で発現した有害事象。

【０６０１】

任意の化合物１－関連ＴＥＡＥを経験した被験者はいなかった。

【０６０２】

安全性に関する結論

死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、メトホルミンが単独で投与される場合に対して、メトホルミン及び化合物１が同時投与される場合でも、ＡＥの発生率に目立った増加はなかった被験者により経験された全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であった。単回高用量のメトホルミンで予想されるとおり、最も頻繁に発生したＴＥＡＥは胃腸関連であった。検査パラメータ又は身体検査結果に、傾向又は臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン又は１２誘導ＥＣＧ所見で観察される臨床的に有意な変化はなかった（ＱＴｃＦの意味のある変化は含まない）。

【０６０３】

本試験の安全性結果は、メトホルミンが単独で投与された場合、又は化合物１の単回１０ｍｇ投与の２時間後に投与された場合、良好な忍容性があることを示した。死亡、ＳＡＥ、又はＴＥＡＥによる中止はなく、メトホルミンが単独で投与される場合に対して、メトホルミン及び化合物１が同時投与される場合でも、ＡＥの発生率に目立った増加はなか

った被験者により経験された全てのＴＥＡＥの重症度は軽度であった。単回高用量のメトホルミンで予想されるとおり、最も頻繁に発生したＴＥＡＥは胃腸関連であった。検査パラメータ又は身体検査結果に、傾向又は臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン又は１２誘導ＥＣＧ所見で観察される臨床的に有意な変化はなかった（ＱＴｃＦの意味のある変化は含まない）。

【０６０４】

全体的な結論

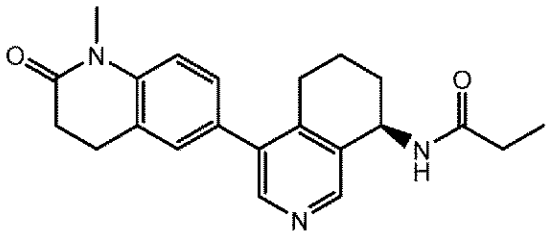
メトホルミンは、単独で投与された場合、又は化合物１の投与の２時間後に投与された場合、良好な忍容性であった。化合物１は、メトホルミン単独の投与と比較した場合、メトホルミン血漿濃度の増加、又はメトホルミン腎クリアランスの減少をもたらさなかった。この試験からの結果に基づいて、メトホルミンが化合物１と同時投与される場合のメトホルミンの用量調整は必要ないと考えられる。

【０６０５】

態様

態様１．≧１３０／８０ｍｍＨｇの平均座位血圧を有するヒトの高血圧又は原発性アルドステロン症を治療する方法であって、０．５～１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１：

【化４】



(R)-化合物1

をヒトに投与することを含む方法。

態様２．ヒトが、（Ｒ）－化合物１を投与する前に、安定なバックグラウンドの高血圧レジメン中である、態様１に記載の方法。

態様３．安定なバックグラウンドの高血圧レジメンが、≧３つの降圧剤を含む、態様２に記載の方法。

態様４．降圧剤のうちの１つが利尿薬である、態様３に記載の方法。

態様５．（Ｒ）－化合物１の投与により、４週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる、態様１～４のいずれか１つに記載の方法。

態様６．（Ｒ）－化合物１の投与により、１２週間の治療後に、座位収縮期血圧（ＳＢＰ）のベースラインからの平均低下がもたらされる、態様１～５のいずれか１つに記載の方法。

態様７．（Ｒ）－化合物１の投与により、４週間の治療後に、座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインの平均低下がもたらされる、態様１～６のいずれか１つに記載の方法。

態様８．（Ｒ）－化合物１の投与により、１２週間の治療後に、座位拡張期血圧（ＤＢＰ）のベースラインの平均低下がもたらされる、態様１～７のいずれか１つに記載の方法。

態様９．（Ｒ）－化合物１の投与により、４週間の治療後に、＜１３０／８０ｍｍＨｇの座位血圧（ＢＰ）がもたらされる、態様１～８のいずれか１つに記載の方法。

態様１０．（Ｒ）－化合物１の投与により、１２週間の治療後に、＜１３０／８０ｍｍＨｇの座位血圧（ＢＰ）がもたらされる、態様１～９のいずれか１つに記載の方法。

態様１１．約０．５ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。

態様１２．約１ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。

態様１３．約２ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０

のいずれか１つに記載の方法。
態様１４．約３ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様１５．約４ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様１６．約５ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様１７．約６ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様１８．約７ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様１９．約８ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様２０．約９ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様２１．約１０ｍｇ／日の（Ｒ）－化合物１をヒトに投与することを含む、態様１～１０のいずれか１つに記載の方法。
態様２２．（Ｒ）－化合物１の量が、単回用量でヒトに投与される、態様１～２１のいずれか１つに記載の方法。
態様２３．（Ｒ）－化合物１の量が、分割用量、例えば、２回用量、３回用量、又は４回用量でヒトに投与される、態様１～２２のいずれか１つに記載の方法。
態様２４．（Ｒ）－化合物が、ヒトが絶食状態にある間に投与される、態様１～２３のいずれか１つに記載の方法。
態様２５．（Ｒ）－化合物１の投与が、ヒトにおいて臨床的に重篤な有害事象をもたらすことがない、態様１～２４のいずれか１つに記載の方法。
態様２６．ヒトが、少なくとも１８歳である、態様１～２５のいずれか１つに記載の方法。
態様２７．高血圧が治療される、態様１～２６のいずれか１つに記載の方法。
態様２８．原発性アルドステロン症が治療される、態様１～２７のいずれか１つに記載の方法。
態様２９．約０．５～約１０ｍｇの（Ｒ）－化合物１と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【図面】

【図１】

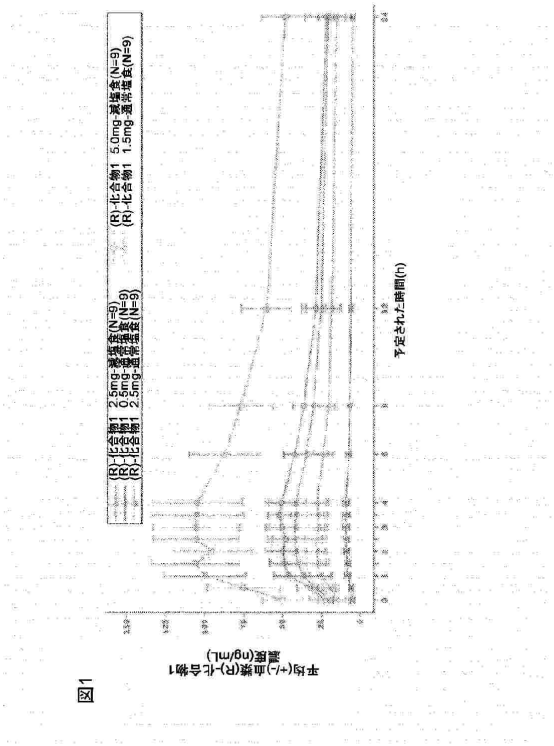


図1

【図２】

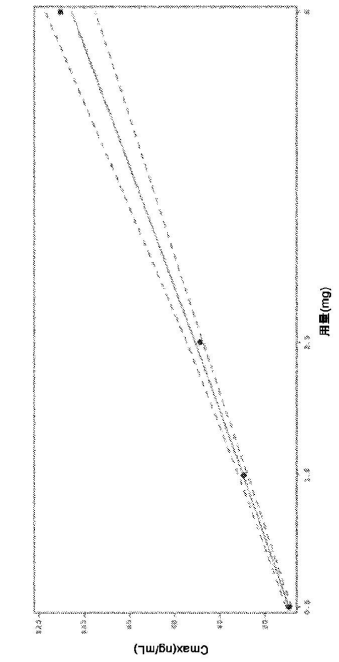


図2

【図３】

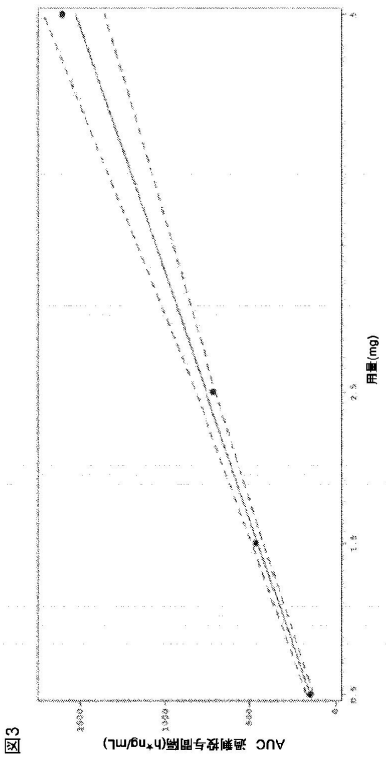


図3

【図４】

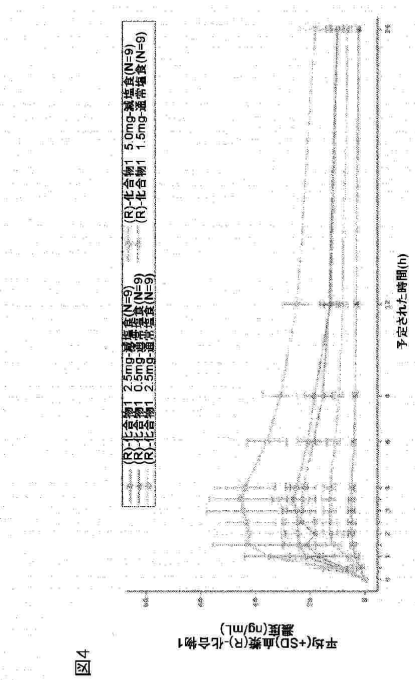


図4

【図５】

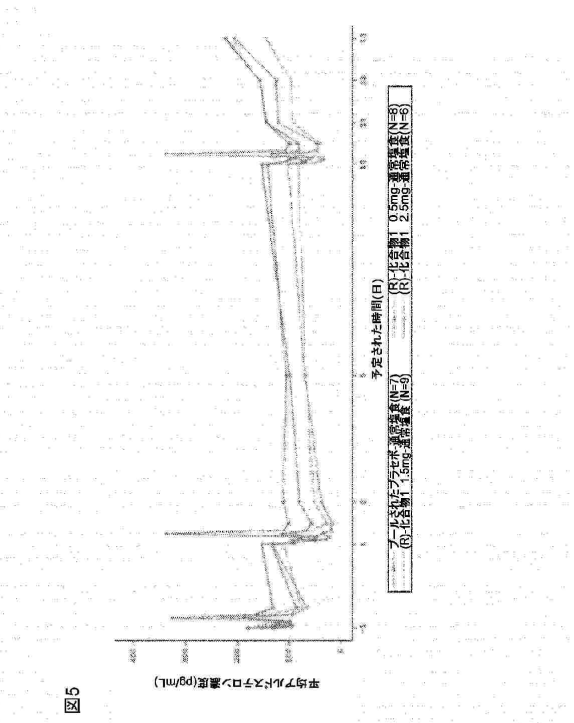


図5

【図６】

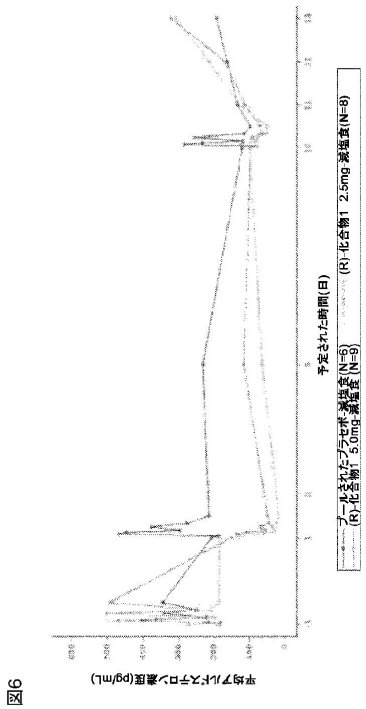


図6

【図７】

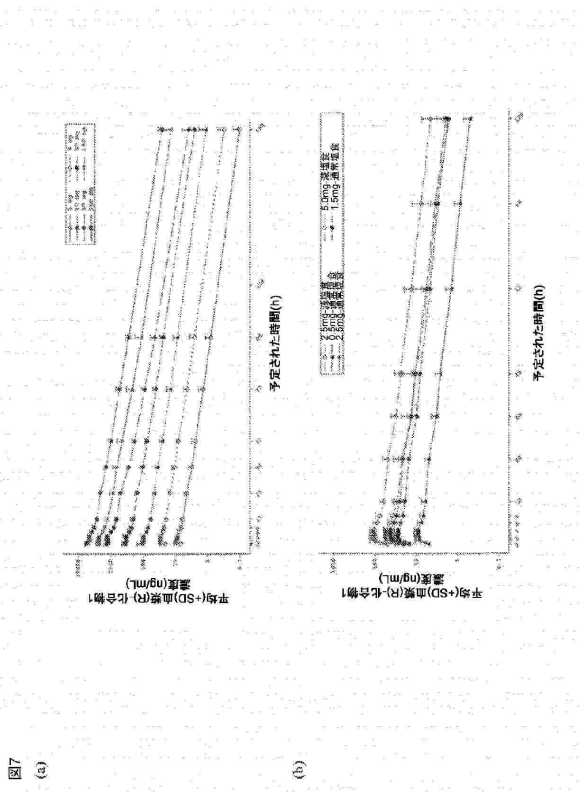


図7 (a) (b)

【図８】

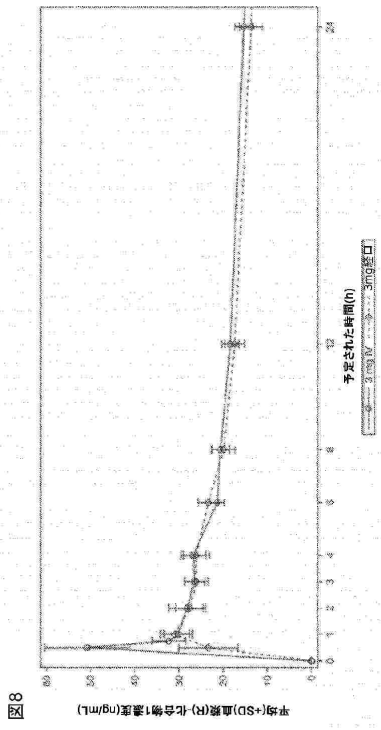


図8

【図９】

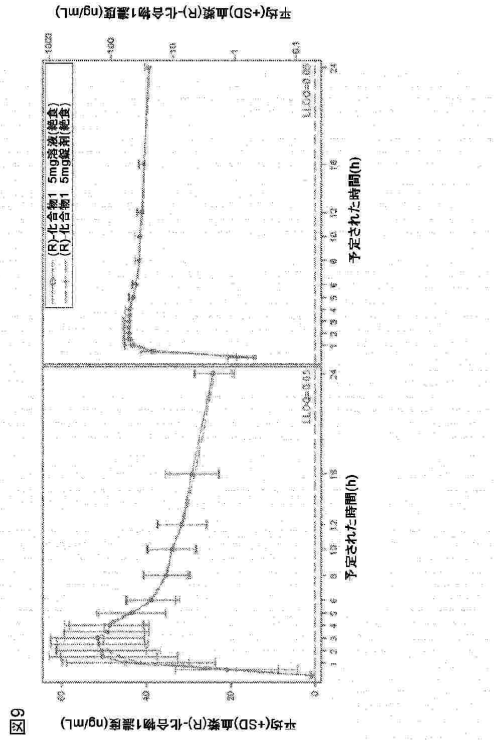


図9

【図１０】

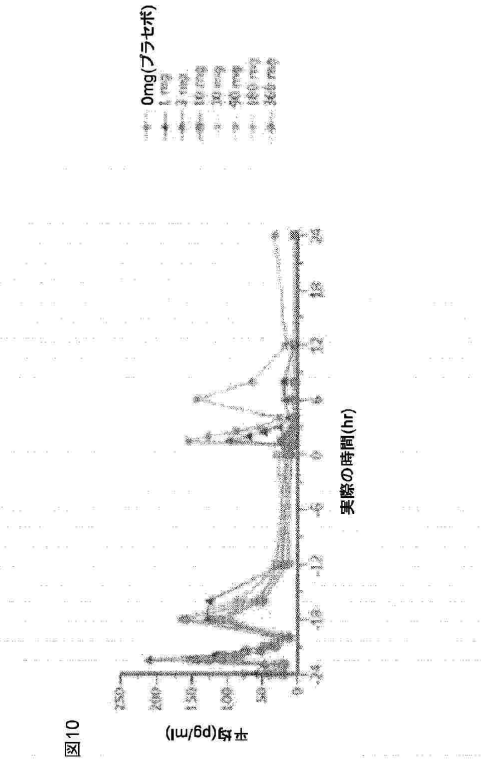


図10

【図１１】

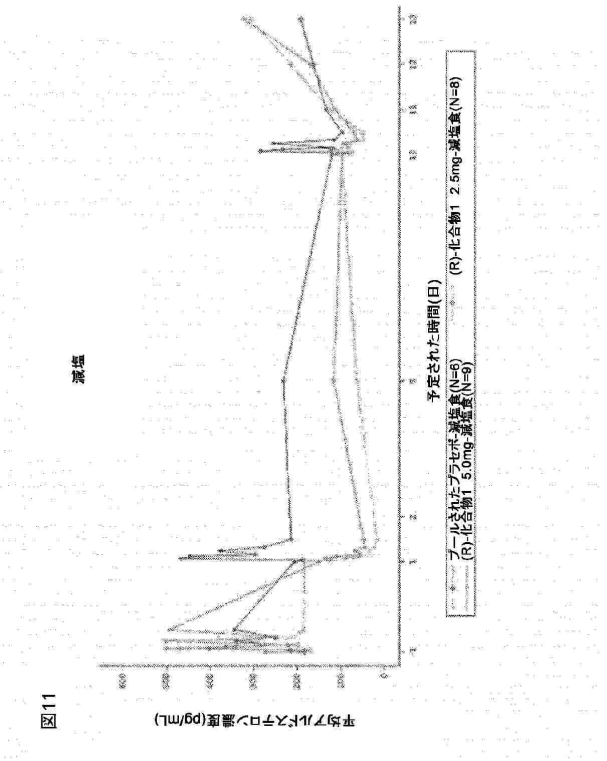


図11

【図１２】

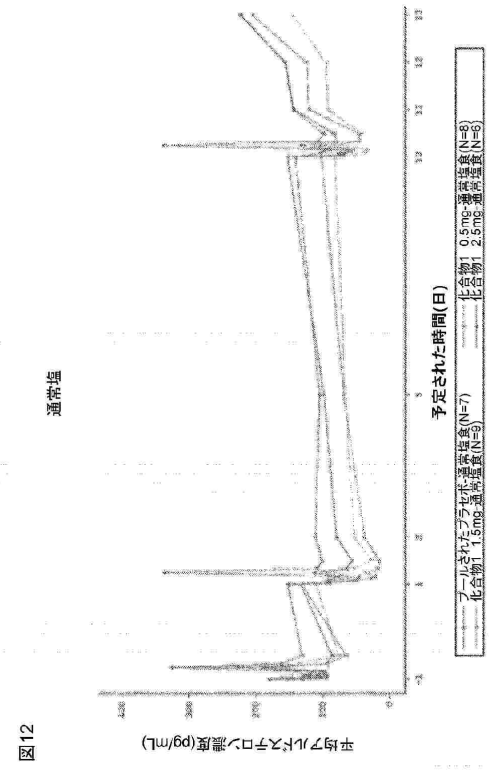


図12

【図１３】

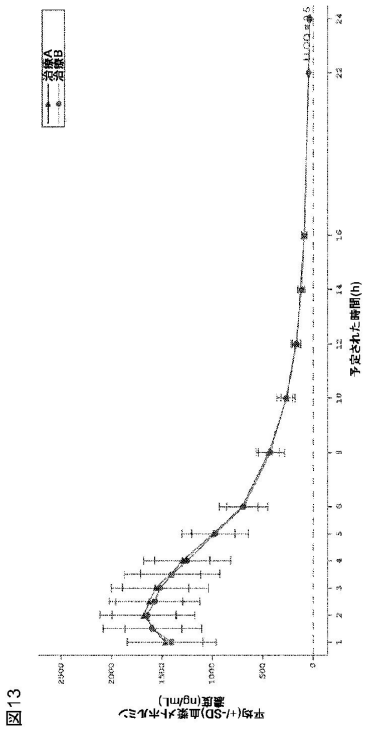


図13

【図１４】

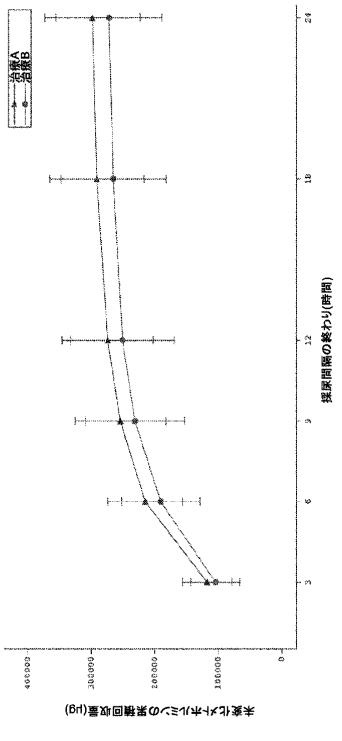


図14

【図１５】

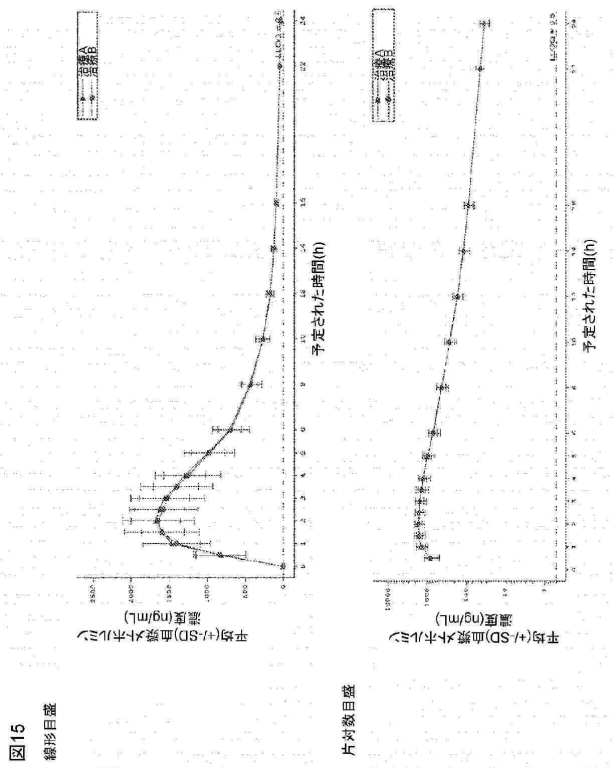


図15

【図１６】

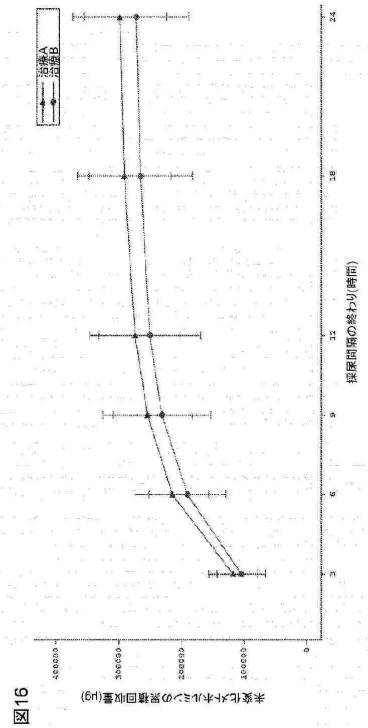


図16

【図１７】

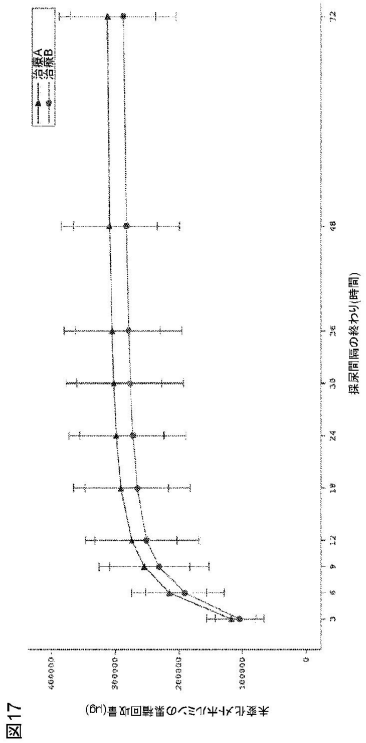


図17

【図１８】

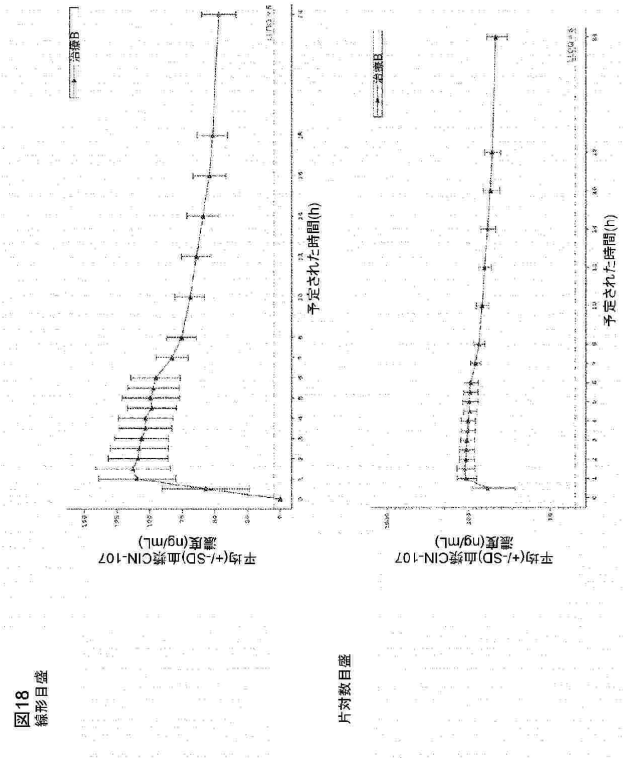


図18
線形目盛

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 31/4725; A61P 5/38; A61P 9/12 (2022.01)
ADD.

CPC - INV. - A61K 31/4725; A61P 5/38; A61P 9/12 (2022.08)
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0079365 A1 (AEBI et al) 28 March 2013 (28.03.2013) entire document	29, 30
Y		1-5
Y	US 2007/0196510 A1 (GERBER et al) 23 August 2007 (23.08.2007) entire document	1-5
A	US 2001/0002399 A1 (MACLAUGHLAN et al) 31 May 2001 (31.05.2001) entire document	1-5, 29, 30
P, X	UNITED STATES SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION, CinCor Pharma Inc, FORM S-1 REGISTRATION STATEMENT UNDER THE SECURITIES ACT OF 1933, 17 December 2021 [retrieved 19 August 2022]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1868734/000119312521361288/d501326ds1.htm>, Pgs. 1, 1-6, 101-122	1-5, 29, 30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 August 2022	SEP 19 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073148

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-28
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　マーフィー，ブライアン
アメリカ合衆国４５２４３オハイオ州シンシナティ、ドレイク・ロード５６６５
(72)発明者　ピアース，キャサリン
アメリカ合衆国４５２４２オハイオ州シンシナティ、キャンパス・レーン７７８１

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC30 GA07 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZC08