

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成


慢性心不全治療剤/可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

ベルイシグアト錠

処方箋医薬品[※]**ベリキューボ[®]錠** 2.5mg
5mg
10mg

Verquvo tablets 2.5mg/5mg/10mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ベルイシグアト2.5mg、5mg又は10mg含有
一般名	和名：ベルイシグアト（JAN） 洋名：Vericiguat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年9月15日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  ：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本I Fは2022年9月改訂（第3版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	2	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
(1) 承認条件	2	
(2) 流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	3	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	4	
(1) 和名	4	
(2) 洋名	4	
(3) 名称の由来	4	
2. 一般名	4	
(1) 和名 (命名法)	4	
(2) 洋名 (命名法)	4	
(3) ステム	4	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別	7	
(2) 製剤の外観及び性状	7	
(3) 識別コード	7	
(4) 製剤の物性	7	
(5) その他	7	
2. 製剤の組成	8	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	8	
(2) 電解質等の濃度	8	
(3) 熱量	8	
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	
4. 力価	8	
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9	
9. 溶出性	9	
10. 容器・包装	9	
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	9	
(2) 包装	9	
(3) 予備容量	9	
(4) 容器の材質	9	
11. 別途提供される資材類	9	
12. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 効能又は効果に関連する注意	11	
3. 用法及び用量	11	
(1) 用法及び用量の解説	11	
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11	
4. 用法及び用量に関連する注意	12	
5. 臨床成績	13	
(1) 臨床データパッケージ	13	
(2) 臨床薬理試験	17	
(3) 用量反応探索試験	18	
(4) 検証的試験	21	
1) 有効性検証試験	21	
2) 安全性試験	27	
(5) 患者・病態別試験	28	
(6) 治療的使用	28	
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	28	
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	28	
(7) その他	28	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29	
2. 薬理作用	29	
(1) 作用部位・作用機序	29	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	30	
(3) 作用発現時間・持続時間	33	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移	34	
(1) 治療上有効な血中濃度	34	
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	34	
(3) 中毒域	36	
(4) 食事・併用薬の影響	37	
2. 薬物速度論的パラメータ	40	
(1) 解析方法	40	
(2) 吸収速度定数	40	
(3) 消失速度定数	40	
(4) クリアランス	40	
(5) 分布容積	40	
(6) その他	40	

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
(1) 解析方法	40
(2) パラメータ変動要因	40
4. 吸収	41
5. 分布	41
(1) 血液－脳関門通過性	41
(2) 血液－胎盤関門通過性	41
(3) 乳汁への移行性	41
(4) 髄液への移行性	42
(5) その他の組織への移行性	42
(6) 血漿蛋白結合率	42
6. 代謝	43
(1) 代謝部位及び代謝経路	43
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	46
VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	48
(2) 腎機能障害患者	48
(3) 肝機能障害患者	49
(4) 生殖能を有する者	49
(5) 妊婦	49
(6) 授乳婦	50
(7) 小児等	50
(8) 高齢者	50
7. 相互作用	50
(1) 併用禁忌とその理由	50
(2) 併用注意とその理由	51
8. 副作用	52
(1) 重大な副作用と初期症状	52
(2) その他の副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	55
(1) 臨床使用に基づく情報	55
(2) 非臨床試験に基づく情報	55

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	56
(1) 薬効薬理試験	56
(2) 安全性薬理試験	56
(3) その他の薬理試験	56
2. 毒性試験	57
(1) 単回投与毒性試験	57
(2) 反復投与毒性試験	57
(3) 遺伝毒性試験	58
(4) がん原性試験	59
(5) 生殖発生毒性試験	59
(6) 局所刺激性試験	60
(7) その他の特殊毒性	60

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
11. 再審査期間	62
12. 投薬期間制限に関する情報	62
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62

XI. 文献

1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	66

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	68

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	71
2. その他の関連資料	72

略語表

略語	略語内容
ANP	心房性ナトリウム利尿ペプチド
ASaT	All subjects as treated
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC/D	投与量で除したAUC
AUC _{norm}	投与量及び体重で標準化したAUC
AUC _u	非結合型薬物のAUC
AUC _τ	投与間隔τにおけるAUC
BCRP	乳癌耐性タンパク
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
cGMP	環状グアノシンーリン酸
CI	信頼区間
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高濃度
C _{max} /D	投与量で除したC _{max}
C _{max,norm}	投与量及び体重で標準化したC _{max}
C _{max,u}	非結合型薬物のC _{max}
CNGA2	環状ヌクレオチド感受性カチオンチャンネル
CNP	C型ナトリウム利尿ペプチド
CO	心拍出量
CYP	チトクロームP450
DBP	拡張期血圧
DEA/NO	ジエチルアミンノ一酸化窒素複合体
EC ₅₀	50%有効濃度
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set
GTP	グアノシン三リン酸
HFpEF	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	左室駆出率の低下した心不全
IC ₅₀	50%阻害濃度
ITT	Intention to Treat
LVEF	左室駆出率
MRHD	ヒト最高推奨臨床用量
NO	一酸化窒素
NT-proBNP	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	ニューヨーク心臓協会
ODQ	1H-[1,2,4]オキサジアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-オン
PDE5	ホスホジエステラーゼ5
pKa	酸解離定数
PPS	Per Protocol Set
QTc	補正QT間隔
QTcF	Fridericia補正法により補正したQT間隔
SBP	収縮期血圧

略語表

略語	略語内容
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfateポリアクリルアミドゲル電気泳動
sGC	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SAF	Safety Analysis Set
SNAP	S-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシリン
SNP	ニトロプルシドナトリウム
t_{max}	最高濃度到達時間
TRAP-6	トロンビン受容体活性化ペプチド6
$t_{1/2}$	終末相における消失半減期
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VASP	血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質
Vc/F	中央コンパートメントの見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベリキューボ錠（一般名ベルイシグアト）は、Bayer社（ドイツ）により合成された可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤であり、選択的かつ特異的にsGCと結合し、濃度依存的に環状グアノシンーリン酸（cGMP）の産生を増加させる心不全治療薬である。

心血管系の重要なシグナル伝達経路である一酸化窒素（NO）-sGC-cGMP経路では、内皮細胞由来のNOがsGCに結合して細胞内cGMPが産生される。cGMPは心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリング等の生理学的プロセスを調節するシグナル分子であるが、心血管疾患及び心不全の病態では、内皮細胞機能不全によるNO産生の低下やsGCの機能不全が生じ、組織中のcGMP量が低下している。cGMPシグナルの低下は心筋及び血管の機能不全の一因となり、さらなる心不全の悪化に寄与していると考えられている。しかし、従来の慢性心不全治療ではNO-sGC-cGMP経路に対する直接的な介入は行われておらず、標準的な治療を受けている心不全患者の残存リスクをさらに低減させるために、NO-sGC-cGMP経路を活性化し、cGMPを増加できる新規の薬剤が必要とされていた。

ベルイシグアトは、NO受容体であるsGCを直接刺激する作用と、内因性NOに対するsGCの感受性を高める作用の二つの機序によりNO-sGC-cGMP経路を活性化し、cGMPの産生を増加させることから、慢性心不全患者の治療を目的とする1日1回投与が可能な経口剤として開発された。

ベリキューボ錠の臨床開発はBayer社により開始され、その後Merck社（米国）と共同で行われた。海外及び国内で実施された第I相試験を経て、2013年より国際共同第II相試験（SOCRATES-REDUCED、試験15371）が、2016年よりプラセボを対照としたイベント主導型の国際共同第III相試験（VICTORIA、試験16493）が、いずれも標準治療を受けている左室駆出率（LVEF）の低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象として実施され（いずれも日本人を含む）、ベリキューボ錠の臨床的有用性が示された。

ベリキューボ錠は本邦において「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」を適応として、2020年6月に製造販売承認申請を行い、2021年6月23日に承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- ・本剤はsGCに作用してNO-sGC-cGMP経路を活性化させる初の慢性心不全治療薬である。
 - NO受容体であるsGCを直接刺激する作用と内因性NOに対するsGCの感受性を高める作用の2つの作用機序により、cGMPの産生を増加させ、cGMPシグナル経路を活性化して慢性心不全の進行を抑制する。[「VI.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照]
- ・本剤は標準治療を受けている慢性心不全患者*において、心血管死又は心不全による入院のリスクを低下させる。
 - 心不全増悪の既往を有する慢性HFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、本剤はプラセボに対し主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現リスクを有意に低下させた（ハザード比0.90 [95%CI：0.82～0.98、地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル]、 $p=0.019$ 、地域及び人種で層別したLog-rank検定、検証的な解析結果）。[「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照]
- ・重大な副作用は低血圧（7.4%）である。
主な副作用は浮動性めまい、低血圧（1～10%）、頭痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐（1%未満）、貧血（頻度不明）である。[「VIII.8. 副作用」の項参照]

*左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。[「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照]

3. 製品の製剤学的特性

- ・本剤は1日1回投与が可能な経口剤である。
- ・本剤は食事の影響により曝露量が増加し、患者間変動が低下するため、食後投与が推奨される。[「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照]

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	[「I.6. RMPの概要」の項参照]
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって（「XIII. 備考」の項参照） ・患者向け資材：ベリキューボ錠を服用される方へ（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年8月11日 保医発0811 第3号）（「X.14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I.6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 	<ul style="list-style-type: none"> ・硝酸剤又はNO供与体との併用 ・PDE5阻害剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・血圧が100mmHg未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性 ・長期投与時の安全性（心血管死の発現状況を含む）
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績比較調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（ベリキューボ®錠をご使用いただくにあたって）の作成と提供 ・患者向け資材（ベリキューボ®錠を服用される方へ）の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベリキューボ錠 2.5mg、ベリキューボ錠 5mg、ベリキューボ錠 10mg

(2) 洋名

Verquvo tablets 2.5mg、Verquvo tablets 5mg、Verquvo tablets 10mg

(3) 名称の由来

「Vericiguat」および「Improved Quality of Life」に由来する造語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベルイシグアト (JAN)

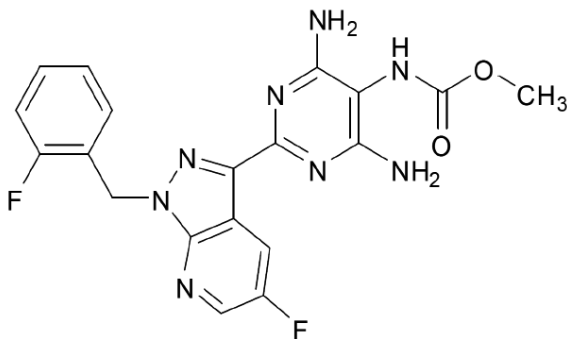
(2) 洋名 (命名法)

Vericiguat (JAN)、vericiguat (INN)

(3) ステム

グアニル酸シクラーゼ活性化薬及び刺激薬：-ciguat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₆F₂N₈O₂

分子量：426.38

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Methyl (4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl) methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*] pyridin-3-yl} pyrimidin-5-yl) carbamate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

社内コード：BAY 1021189、MK-1242

CAS登録番号：1350653-20-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒（25℃）に対するベルイシグアトの溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性表記
エタノール	0.26	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.56	極めて溶けにくい
アセトン	1.09	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	104.23	溶けやすい
メタノール	0.53	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.07	ほとんど溶けない
酢酸エチル	0.24	極めて溶けにくい
緩衝液（リン酸塩）pH 6.8	0.0005	ほとんど溶けない
緩衝液（酢酸塩）pH 4.5	0.0013	ほとんど溶けない
緩衝液（クエン酸／リン酸塩）pH 4.0	0.0025	ほとんど溶けない
0.1 mol/L塩酸 pH 1.2	0.059	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない（25℃/85%RH）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.19、10.94（25℃、計算値）

(6) 分配係数

Log P（1-オクタノール／水）=2.39（計算値）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ベルイシグアトの各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋	36ヵ月	規格内	
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光 (固体)	キセノンランプ	石英セル	8.5時間 ^a	規格内
	温度	90℃	ガラス容器 (閉栓)	9ヵ月	3ヵ月で類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。

a 総照度130万lx・hr、総近紫外放射エネルギー520W・h/m²照射
測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、粒子径、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg	ベリキューボ錠 5mg	ベリキューボ錠 10mg
色・剤形	白色のフィルム コーティング錠	褐赤色のフィルム コーティング錠	黄橙色のフィルム コーティング錠
外形 (識別コード)			
直径 (mm)	7	7	9
厚さ (mm)	3.0	3.0	3.7
質量 (mg)	124	124	246

(3) 識別コード

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg	ベリキューボ錠 5mg	ベリキューボ錠 10mg
識別コード	2.5 VC	5 VC	10 VC
記載場所	錠剤・PTPシート	錠剤・PTPシート	錠剤・PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg	ベリキューボ錠 5mg	ベリキューボ錠 10mg
有効成分	1錠中ベルイシグアト 2.5mg含有	1錠中ベルイシグアト 5mg含有	1錠中ベルイシグアト 10mg含有
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、 ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、 酸化チタン、タルク		
	—	三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物は、製剤中では増加しない。

製剤由来の不純物は検出されていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP包装 ^a	36ヵ月	規格内	
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光	キセノン ランプ	シャーレ (開放)	13時間 ^b	規格内
	温度	60℃	ポリエチレン容器 (閉栓)	3ヵ月	3ヵ月まで規格内
		80℃	ポリエチレン容器 (閉栓)	3ヵ月	1ヵ月 (2.5mg及び5mg錠) 又は3ヵ月 (10mg錠) で類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。
湿度	40℃ 75%RH	ポリエチレン容器 (開放)	3ヵ月	規格内	

^a ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン製フィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート

^b 総照度 139万lx・hr、総近紫外放射エネルギー 707W・h/m²照射

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ベリキューボ錠 2.5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ベリキューボ錠 5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ベリキューボ錠 10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン製フィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

■ベルイシグアト錠の自動錠剤分包機による一包化調剤¹⁾

試験開始まで気密保存または高湿度条件下（25℃/75%RH）で3ヵ月保存し吸湿させたベリキューボ錠2.5mg、5mg、10mgについて、各300錠を自動錠剤分包機2機種（タカゾノ製 Eser HP-128HS-GP、湯山製作所製 PROUD）で一包化し、その際のカセット内詰まり・異音等と錠剤の割れ・欠け等の破損を評価した。その結果、いずれの保管条件でもカセット内での錠剤の詰まり・異音等はなく、一包化の過程で錠剤の割れ・欠け等は認められなかった。

機種		タカゾノ製		湯山製作所製	
		Eser HP-128HS-GP ^{a)}		PROUD ^{a)}	
保存条件		気密	加湿 ^{b)}	気密	加湿 ^{b)}
2.5mg錠	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠
5mg錠	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠
10mg錠	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠	0 / 300錠

a) カセット位置は最上段。1錠/包×50包+5錠/包×50包=300錠

b) 25℃/75%RH、無包装、3ヵ月間保存

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。〔9.1.1、17.1.1参照〕

【解説】

慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性は、日本人患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）の成績に基づいて評価された。本試験は、LVEFが45%未満の慢性心不全患者を対象に、本剤10mgとプラセボを慢性心不全の標準治療下において比較検討した試験であり、LVEFが保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していない。本剤の使用にあたっては前治療やLVEFなど、試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で適応患者を選択できるように、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5mg及び10mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人を含む慢性HFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（用量反応探索試験、SOCRATES-REDUCED、試験15371）において、慢性心不全の標準治療下で本剤1.25mg、2.5mg、2.5-5mg、2.5-10mg群を1日1回12週間投与して薬力学的作用および安全性等を検討した。2.5-5mg、2.5-10mg群では、2.5mgを開始用量とし、2週間間隔でSBP及び臨床症状に基づき目標用量の5mgあるいは10mgまで漸増することとした。その結果、1.25mgは全体的なプロファイルがプラセボと同様であり、2.5mgが薬理学的作用を示す開始用量に適した最小用量であることが確認された。また、各群の忍容性は良好であった。更に、有効性評価項目であるNT-proBNPの変化量は用量依存的な低下傾向を示し、2.5-10mg群で最も低下した。また、探索的評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の複合イベントを発現した患者割合についても同様の傾向が認められた。

この結果に基づき、日本人を含む慢性HFrEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、1日1回2.5mg食後経口投与から開始し、SBP及び臨床症状に基づいて約2週間間隔で1回10mgまで漸増する用法・用量を用いて本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤投与による心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現リスクの低下効果が示され（主要評価項目）、安全性上の懸念は認められなかった。目標用量である10mgまで増量（プラセボ群は見かけ上の増量）した患者の割合は本剤投与群で81.9%、プラセボ群で84.1%、第56日までに10mgに増量し、その後の投与期間の8割以上で用量が維持された患者の割合はそれぞれ61.6%及び63.8%であった。治験薬の用量調節に関するデータを有する4913例のうち、少なくとも1回減量を必要とした患者の割合は、本剤群で8.9%、

V. 治療に関する項目

プラセボ群で7.4%であった。日本人集団においても、10mgまで増量した患者の割合は本剤投与群の83.9%、その後投与期間の8割以上で用量が維持された患者の割合は63.4%であり、全体集団と同様の結果が示された。

なお、ベルイシグアトは食事の影響により曝露量が増加し、患者間変動が低下するため [「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照]、食後投与が推奨された。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5mg及び10mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

定期的に血圧測定を行い、臨床試験で用いられた以下の基準を参考に本剤の用量を調節すること。 [8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1参照]

臨床試験で用いられた用量調節基準

収縮期血圧 (mmHg)・低血圧症状	1回投与量の調節
収縮期血圧が100mmHg以上	・ 2.5又は5mgの場合：1段階増量する。 ・ 10mgの場合：用量を維持する。
収縮期血圧が90mmHg以上100mmHg未満	用量を維持する。
収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状を示さない場合	・ 2.5mgの場合：投与を中断する。 ・ 5又は10mgの場合：1段階減量する。
収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がある場合	投与を中断する。

【解説】

患者毎の用量設定の判断の目安として、国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）で用いた用量調節基準を記載した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験の相	試験番号	試験目的	試験デザイン	対象	用法・用量
国内第I相	15836	安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	日本人健康男性 48例	単回（第1日）：プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、7.5、10mgを空腹時経口投与 反復（第5～11日）：プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、7.5、10mgを1日1回、7日間空腹時経口投与（第5日のみ食後投与）
国外第I b相	18979	QT/QTc延長に及ぼす影響	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	外国人安定冠動脈疾患患者74例	プラセボ、ベルイシグアト2.5、5、10mgを1日1回14日間食後反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mgを単回経口投与
国際共同第II相 （欧州、米国、日本他計24カ国）	15371	安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定	LVEFが低下した（45%未満）慢性心不全患者 456例（日本人30例）	プラセボ、ベルイシグアト1.25、2.5、2.5→5、2.5→5→10mgを1日1回12週間食後経口投与 漸増群は2週間間隔で増量
国際共同第III相 （欧州、米国、日本他計42カ国）	16493	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、イベント主導型	LVEFが低下した（45%未満）慢性心不全患者 5050例（日本人319例）	プラセボ、ベルイシグアト2.5→5→10mgを1日1回食後経口投与 2週間間隔で増量

V. 治療に関する項目

<参考資料>

試験の相	試験番号	試験目的	試験デザイン	対象	用法・用量
国外第Ⅰ相	17114	絶対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検、非対照	外国人健康男性 10例	ベルイシグアト10mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与、及び ^[14C] ベルイシグアト20μgを単回静脈内投与
国外第Ⅰ相	15356	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	無作為化、非盲検、非対照、4期クロスオーバー	外国人健康男性 16例	ベルイシグアト（即放錠）1.25、5mg、（経口服液剤）5mgを空腹時単回経口投与及びベルイシグアト（即放錠）5mgを高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与
国外第Ⅰ相	16440	相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化、非盲検、非対照、4期クロスオーバー	外国人健康男性 16例	ベルイシグアト1.25、2.5、5、10mgを高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与
国外第Ⅰ相	18580	用量比例性、食事の影響、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、非対照、4期クロスオーバー	外国人健康男性 30例	ベルイシグアト2.5、5、10mgを高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与及びベルイシグアト10mgを空腹時単回経口投与
国外第Ⅰ相	18581	小児用製剤及び粉碎した錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、6期クロスオーバー	外国人健康男性 30例	ベルイシグアト10mg（即放錠、粉碎した即放錠、小児用高用量錠）、2.5mg（小児用低用量錠）を高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与、ベルイシグアト10mg（小児用高用量錠）を空腹時単回経口投与、ベルイシグアト10mgを標準食摂取後に単回経口投与
国外第Ⅰ相	15355	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	外国人健康男性（非喫煙及び喫煙者） 69例	プラセボ、ベルイシグアト0.5、1、2.5、5、7.5、10、15mgを空腹時単回経口投与
国外第Ⅰ相	15357	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	外国人健康男性 43例	プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、10mgを1日1回7日間空腹時反復経口投与、ベルイシグアト5mgを1日2回7日間空腹時反復経口投与
国外第Ⅰ相	15837	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	中国人健康男性 36例	プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、10mgを空腹時単回経口投与
国外第Ⅰ相	15817	薬物動態、安全性及び忍容性	非無作為化、非盲検、非対照	外国人健康男性 6例	^[14C] ベルイシグアト5mg [3.7MBq (100μCi)] を空腹時単回経口投与
国外第Ⅰ相	16964	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（食事の影響を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	中国人健康男性 46例	単回（第0日）：プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、10mgを高脂肪・高カロリー食後に経口投与 反復（第410日）：プラセボ、ベルイシグアト1.25、5、10mgを標準食摂取後に1日1回7日間経口投与

V. 治療に関する項目

試験の相	試験番号	試験目的	試験デザイン	対象	用法・用量
国外第Ⅰ相	15816	薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響、安全性及び忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	外国人健康男女 56例 (非高齢及び高齢者)	プラセボ、ベルイシグアト5mgを食後単回経口投与
国外第Ⅰ相	15813	薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学に及ぼす腎機能障害の影響	非無作為化、非盲検、群間比較	外国人腎機能障害者及び腎機能正常者 39例	ベルイシグアト2.5mgを食後単回経口投与
国外第Ⅰ相	15840	薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす肝機能障害の影響	非無作為化、非盲検、群間比較	外国人肝機能障害者及び肝機能正常者 27例	ベルイシグアト2.5mgを食後単回経口投与
国外第Ⅰ相	15811	薬物動態、安全性及び忍容性 (オメプラゾール及び水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの相互作用)	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	外国人健康男性 10例	ベルイシグアト5mgを空腹時単回経口投与、オメプラゾール40mgを1日1回空腹時反復経口投与、水酸化アルミニウムゲル(酸化アルミニウムとして900mg)・水酸化マグネシウム600mg配合剤(懸濁液として10mL)を空腹時単回経口投与との併用投与
国外第Ⅰ相	15812	薬物動態、安全性及び忍容性 (ケトコナゾールとの相互作用)	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	外国人健康男性 15例	ベルイシグアト1.25mgを食後単回経口投与、ケトコナゾール200mgを1日2回食後反復経口投与
国外第Ⅰ相	15838	パイロットパート：安全性、忍容性及び薬物動態 メインパート：薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (アスピリンの影響の検討)	パイロットパート：非無作為化、非盲検、非対照 メインパート：無作為化、非盲検、非対照、3期クロスオーバー	外国人健康男性 25例	パイロットパート： ベルイシグアト15mgを空腹時単回経口投与 メインパート： ベルイシグアト15mgを空腹時単回経口投与、アスピリン500mgを1日1回空腹時反復経口投与
国外第Ⅰ相	17115	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (ニトログリセリンとの相互作用)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2コホート、クロスオーバー	外国人健康男性 39例	ベルイシグアト5mgを食後単回経口投与、ニトログリセリン0.2mgを4/6時間後及び8/12時間後に空腹時単回舌下投与
国外第Ⅰ相	17116	薬物動態、安全性及び忍容性 (メフェナム酸との相互作用)	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	外国人健康男性 16例	ベルイシグアト2.5mgを食後単回経口投与、メフェナム酸500mg(単回、第1日)及び250mgを6時間ごとに反復経口投与
国外第Ⅰ相	15815	薬物動態、安全性及び忍容性 (ミダゾラムとの相互作用)	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	外国人健康男性 32例	ベルイシグアト10mgを1日1回食後反復経口投与、ミダゾラム7.5mgを食後単回経口投与

V. 治療に関する項目

試験の相	試験番号	試験目的	試験デザイン	対象	用法・用量
国外第I相	15839	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (ワルファリンとの相互作用)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー	外国人健康男性 29例	ベルイシグアト10mgを1日1回食後反復経口投与し、ワルファリン25mgを単回経口投与
国外第I相	15841	薬物動態、安全性及び忍容性 (ジゴキシンとの相互作用)	無作為化、非盲検、非対照、2期クロスオーバー(投与方法Aを実施後、投与方法BとCをクロスオーバー)	外国人健康男性 25例	ベルイシグアト10mgを食後に単回及び1日1回反復経口投与、ジゴキシン0.375mgを1日1回食後反復経口投与
国外第Ib相	17849	薬力学、安全性及び忍容性 (ニトログリセリンとの相互作用)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	外国人安定冠動脈疾患患者 36例	ベルイシグアト2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与、ニトログリセリン0.4mgを単回舌下投与
国外第I相	17743	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (シルデナフィルとの相互作用)	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	外国人健康男性 32例	ベルイシグアト10mgを1日1回食後反復経口投与、シルデナフィル25、50、100mgを食後反復経口投与
国外第I相	17745	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (サクビトリアルバルサルタンとの相互作用)	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	外国人健康男性 32例	ベルイシグアト2.5mgを食後に単回及び1日1回反復経口投与、サクビトリアルバルサルタン49/51mg、97/103mgを1日2回食後反復経口投与
国外第I相	17746	薬物動態、安全性及び忍容性 (リファンピシンとの相互作用)	非無作為化、非盲検、投与順序固定	外国人健康男性 16例	ベルイシグアト10mgを食後単回経口投与、リファンピシン600mgを1日1回食後反復経口投与
国外第Ib相	18582	薬力学、安全性及び忍容性 (一硝酸イソソルビドとの相互作用)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較	外国人安定冠動脈疾患患者 41例	ベルイシグアト2.5、5、10mgを1日1回食後反復経口投与、一硝酸イソソルビド徐放錠60mgを1日1回食前反復経口投与
国際共同第II相 (欧州、米国、日本他計25カ国)	15829	安全性、忍容性、薬力学的作用、薬物動態	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定	LVEFが保持された(45%以上)慢性心不全患者 475例(日本人39例)	プラセボ、ベルイシグアト1.25、2.5、2.5→5、2.5→5→10mgを1日1回12週間食後経口投与 漸増群は2週間間隔で増量

V. 治療に関する項目

試験の相	試験番号	試験目的	試験デザイン	対象	用法・用量
国際共同第Ⅱ相 (欧州、米国、日本他計21カ国)	19334	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	LVEFが保持された(45%以上)慢性心不全患者 788例(日本人41例)	プラセボ、ベルイシグアト2.5→5→10mgを1日1回24週間食後経口投与 2週間間隔で増量

注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(2) 臨床薬理試験

① 国内第Ⅰ相試験（試験15836）²⁾

日本人健康成人男性48例（本剤36例、プラセボ12例）を対象として、本剤1.25、5、7.5又は10mgを空腹時に単回及び1日1回7日間反復経口投与した。本剤の単回投与及び反復投与後4時間までの心拍数（1分間）に統計学的に有意な本剤の影響が認められた。これは本剤の血管拡張作用に伴う代償反応と考えられ、用量依存的に増加した。副作用発現例は、1.25mg群3/9例（33.3%）、5mg群3/9例（33.3%）、7.5mg群3/9例（33.3%）、10mg群3/9例（33.3%）、プラセボ群4/12例（33.3%）であり、死亡又は重篤な副作用は認められなかった。起立性低血圧が10mg群及びプラセボ群の各1例に認められたが、いずれも中等度で発現日のうちに消失した。バイタルサインでは本剤のいずれの投与群でも心拍数の増加が認められたが、血圧には明らかな傾向は認められなかった。

② 国外第Ⅱb相（試験18979）（外国人データ）³⁾

外国人安定冠動脈疾患患者74例を対象に、本剤がQT間隔に及ぼす影響を検討した。用量漸増法により本剤2.5、5及び10mgをいずれも1日1回、各14日間反復投与したとき、10mg投与時の定常状態におけるQTcFのベースラインからの変化量の平均値の差（本剤－プラセボ）はいずれの評価時点（投与1.5～7時間）においても6msec未満、90%信頼区間（CI）の上限は10msec未満であり、本剤によるQTc間隔延長は認められなかった。なお、陽性対照としたモキシフロキサシン投与時のQTcFのベースラインからの変化量の平均値の差（モキシフロキサシン－プラセボ）の調整済み90%CIの下限値は5msecを超えており、本試験の分析感度が示された。

注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国際共同第Ⅱb相試験 (SOCRATES-REDUCED、試験15371) 4),5)

目的	心不全増悪の既往を有するLVEFの低下した慢性心不全患者におけるベルイシグアトの薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価し、標準治療と併用可能な至適用量を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
対象	心不全増悪の既往を有するLVEF45%未満の慢性心不全患者456例（日本人30例を含む）
主な選択基準	<p>心不全増悪により入院した（又は入院を要しないが静注利尿薬を投与した）慢性心不全患者を対象とし、臨床的安定が得られた後に治験薬投与を開始する。</p> <p>(1) 慢性心不全の既往があり、入院（又は静注利尿薬投与）の30日以上前に、NYHA心機能分類のクラスⅡ～Ⅳで標準治療を受けていた患者</p> <p>(2) 入院（又は静注利尿薬投与）時に心不全の急性増悪を呈し、以下を満たす患者</p> <p>a. 洞調律の場合：NT-proBNP\geq1000pg/mL又はBNP\geq300pg/mL*、 心房細動合併の場合：NT-proBNPが\geq1600pg/mL又はBNP\geq500pg/mL* *BNP値は国外で使用されているTriage® BNP TESTを用いた場合の値。国内で使用されているシオノリア®BNPを用いた場合はそれぞれ（洞調律）192pg/mL、（心房細動）319pg/mLに該当し、国内の選択基準ではこれらの値を用いた。</p> <p>かつ</p> <p>b. うっ血の症状及び徴候（臨床所見、もしくは通常診療での胸部X線検査で胸水、肺うっ血又は心拡大を示す徴候）を認める</p> <p>(3) 臨床的に安定しており以下を満たす患者</p> <p>a. 無作為割付け前24時間以内に静注血管拡張薬が、および12時間以内に静注利尿薬が投与されていない</p> <p>かつ</p> <p>b. 無作為割付け時のSBP\geq110mmHg及び$<$160mmHgで、安静時心拍数\geq50bpm及び$<$100bpm</p> <p>(4) 無作為割付け時の心エコー検査によりLVEF$<$45%の患者</p>
主な除外基準	<p>(1) 入院から無作為割付けまでの期間に静注用強心薬を投与した患者</p> <p>(2) 虚血性心疾患又は心不全に対する治療として硝酸剤（投与経路を問わない、頓用を含む）を併用している患者又はその使用が見込まれる患者</p> <p>(3) 心臓併存症を有する患者：左室流出路狭窄を伴う肥大型心筋症、心膜疾患、浸潤性又は炎症性的心筋疾患、重度の大動脈弁又は一次性僧帽弁逆流、中等度又は重度の大動脈弁狭窄症、外科的修復術を要する僧帽弁狭窄症又は活動期心内膜炎を伴う心臓弁膜症、無作為割付け前60日以内に急性冠症候群を発症、無作為割付け前60日以内に冠動脈バイパス術（CABG）を施行 等</p> <p>(4) 心臓以外の併存症を有する患者：eGFR*$<$30mL/min/1.73m²、Child-Pugh分類B/C、BMI$>$45kg/m²、悪性腫瘍 等 *国外ではMDRD式、国内では日本人推算式を用いた。</p> <p>(5) ホスホジエステラーゼ5阻害剤又は可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤を併用している患者</p>
試験方法	<p>対象患者を本剤1.25mg、2.5mg、2.5-5mg、2.5-10mg、又はプラセボの5群に無作為に割付け（本剤群各91例、プラセボ群92例）、それぞれ1日1回12週間、食後に経口投与した。2.5-5mg群は、2.5mgで投与を開始し、第2週に5mgに増量した。2.5-10mg群は、2.5mgで投与を開始し、第2週に5mg、第4週に10mgに増量した。1.25mg、2.5mg及びプラセボ群では第2週及び第4週に見かけ上の増量を行った。</p> <p>すべての投与群で、SBP値及び臨床症状の有無を指標として用量調節を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2倍用量に増量：SBPが100mmHg以上の場合 ・用量を維持：SBPが90mmHg以上100mmHg未満の場合 ・半量に減量：SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合 <p>安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも用量を半減してよいこととした。ただし、2回目の減量又は1.25mgからの減量が必要となった場合は、治験薬の投与を中止することとした。</p>

V. 治療に関する項目

		<p>0週 2週 4週 12週</p> <p>ベリキューボ®</p> <p>91例 1.25mg</p> <p>91例 2.5mg</p> <p>91例 2.5mg > 5mg</p> <p>91例 2.5mg > 5mg > 10mg</p> <p>92例 プラセボ 2週～4週時 見かけ上の増量</p> <p>無作為化症例数 456例</p> <p>無作為化</p>
主要評価項目		NT-proBNP（対数変換値）の第12週におけるベースラインからの変化量
探索的評価項目		心エコー検査のパラメータ：LVEFの第12週におけるベースラインからの変化量、第84日までの心不全による初回入院又は心血管死の複合イベント発現までの期間 等
安全性評価項目		有害事象、臨床検査、12誘導心電図、バイタルサイン等
解析方法		<p>●主要評価項目</p> <p>主解析：本剤群高用量の3群（2.5mg群、2.5-5mg群及び2.5-10mg群）を併合し、2標本t検定（片側有意水準$\alpha=5\%$）を用いてプラセボ群と比較した。</p> <p>副次解析（探索的）：主解析において本剤併合群とプラセボ群に有意差が示されなかった場合、探索的解析として、本剤の各用量群について、高用量群から順に2標本t検定（片側有意水準$\alpha=5\%$）を用いてプラセボ群と比較する逐次解析を実施した。また、線形回帰モデルを用いて用量反応関係を評価した。</p> <p>●探索的評価項目</p> <p>全ての解析は探索的に実施し、多重性の調整は行わなかった。</p> <p>●解析対象集団</p> <p>有効性主要評価項目の主解析はPPS集団を対象とし、安全性の解析はSAF集団を対象とした。</p> <p>FAS：無作為割付けされたすべての患者</p> <p>PPS：ベースライン及び第12週にNT-proBNPの測定値があり、治験実施計画書からの重大な逸脱のない全ての患者。</p> <p>SAF：安全性解析対象集団。治験薬の投与を受けた全ての患者。</p>
結果	患者背景	全患者において平均年齢は67.6歳、男性が80.3%であった。LVEFの平均値は29.6%、患者の70.3%がLVEF35%以下であった。NT-proBNPの中央値は3076.4pg/mLであったが、投与群間でばらつきがみられた。NYHA心機能分類はクラスⅡが49.7%、クラスⅢが45.9%であった。試験開始前の心不全増悪の既往の内訳は、入院が77.8%、外来での静注利尿薬投与が22.2%であった。臨床的安定が得られてから無作為化までの期間の平均値は14.5日であった。
	有効性	<p>●主要評価項目（PPS解析）</p> <p>主解析では、第12週におけるNT-proBNPのベースラインからの変化量（対数変換値、平均\pmSD）は、プラセボ群（69例）で$-0.280 \pm 0.8197 \log(\text{pg/mL})$、本剤併合群（2.5mg/2.5-5mg/2.5-10mg群、213例）で$-0.402 \pm 0.8603 \log(\text{pg/mL})$、群間差は$-0.1220 \log(\text{pg/mL})$（90%CI$-0.32 \sim -0.07$）であり、群間で有意差は示されなかった（$p=0.15$、2標本t検定）。</p> <p>副次解析では、本剤各用量群におけるNT-proBNPのベースラインからの変化量は、本剤の用量増加に伴って大きくなり（傾き推定値-0.026、$p<0.02$、線形回帰モデル）、2.5-10mg群で最も低下した（2.5-10mg群 vs プラセボ群：$p<0.05$、2標本t検定）。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p style="text-align: center;">NT-proBNPの第12週におけるベースラインからの変化のプラセボに対する割合 (幾何平均値の比)</p> <p style="text-align: center;">本剤群 † 線形回帰モデル、‡ 2標本t検定</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">Gheorghide M, et al. JAMA. 2015; 314: 2251-2262. Copyright © 2015 American Medical Association. All rights reserved.</p> <p>● 探索的評価項目 (FAS解析) LVEFの第12週におけるベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群1.52%、本剤1.25mg群2.84%、2.5mg群2.74%、2.5-5mg群2.07%、2.5-10mg群で3.68%であった。 第84日までの心不全による初回入院又は心血管死の複合イベント発現までの期間において、プラセボに対する本剤各用量群のハザード比 (95% CI) は1.25mg群0.97 (0.50-1.88)、2.5mg群1.01 (0.52-1.94)、2.5-5mg群0.63 (0.30-1.34)、2.5-10mg群0.53 (0.25-1.16)、2.5/2.5-5/2.5-10mg併合群0.72 (0.41-1.26) であった。</p>
安全性	<p>(SAF解析) すべての副作用発現例は、本剤群全体で50/363例 (13.8%)、プラセボ群で13/92例 (14.1%) であった。主な副作用は、本剤群全体及びプラセボ群でそれぞれ、低血圧が14例 (3.9%) 及び4例 (4.3%)、浮動性めまいが4例 (1.1%) 及び2例 (2.2%)、悪心が4例 (1.1%) 及び2例 (2.2%) であった。重篤な副作用は、本剤群全体で7例、プラセボ群で3例に認められ、本剤群の用量別の内訳は、1.25mg群で1例 (転倒)、2.5mg群で1例 (関節痛)、2.5-5mg群で1例 (胃腸出血)、2.5-10mg群で4例 (腹痛、メレナ、胆管炎、胆嚢炎、低血圧、各1件) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は本剤群全体で14例、プラセボ群で4例に認められ、本剤群の用量別の内訳は、1.25mgで2例 (上腹部痛、転倒、各1件)、2.5mg群で6例 (心不全、疲労、肝機能検査異常、食欲減退、関節痛、浮動性めまい、発疹、各1件)、2.5-5mg群で3例 (胃腸障害、胃腸出血、低血圧、各1件)、2.5-10mg群で3例 (腹痛、メレナ、胆嚢炎、各1件) であった。死亡に至った副作用は両群で認められなかった。</p>

注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）^{6),7)}

目的	心不全増悪の既往を有するLVEFが低下した慢性心不全患者を対象として、心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイントについて、本剤とプラセボを標準治療下において比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、イベント主導型試験
対象	心不全増悪の既往を有するLVEF45%未満の慢性心不全患者5050例（日本人319例を含む）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 心不全増悪の基準に該当する前に、慢性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ～Ⅳ）に対して標準治療を受けていた患者 (2) 無作為割付け前6ヵ月以内に心不全による入院の既往がある患者、又は無作為割付け前3ヵ月以内に入院を必要としない心不全に対して静注用利尿薬の投与を受けた患者 (3) 無作為割付け前30日以内のBNP*又はNT-proBNPの値が以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・洞調律の場合：NT-proBNPが$\geq 1000\text{pg/mL}$以上、BNPが$\geq 300\text{pg/mL}$以上 ・心房細動：NT-proBNPが$\geq 1600\text{pg/mL}$以上、BNPが$\geq 500\text{pg/mL}$以上 *BNP値は国外で使用されているTriage® BNP TESTを用いた場合の値。国内で使用されているシオノリア®BNPを用いた場合はそれぞれ（洞調律）192pg/mL、（心房細動）319pg/mLに該当し、国内の選択基準ではこれらの値を用いた。 (4) 無作為割付け前12ヵ月以内に何らかの方法により測定したLVEFが45%未満の患者（直近の測定値を用いて適格性を判定することとした）
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 無作為割付け時に、以下に定義する臨床的に不安定な状態にある患者 <ol style="list-style-type: none"> a. 割付け前24時間以内に静注用治療薬を投与された患者 b. SBPが$\geq 100\text{mmHg}$未満又は症候性低血圧が認められる患者 (2) 長時間作用型硝酸薬又は一酸化窒素供与体を併用している患者又は使用が見込まれる患者 (3) ホスホジエステラーゼ5阻害剤を併用している患者又は使用が見込まれる患者 (4) 他のsGC刺激剤を併用している患者又は使用が見込まれる患者 (5) 心臓移植待機中の患者、強心薬の持続点滴静注を受けている患者、心室補助装置が留置されている患者 (6) 心臓併存症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●手術又は介入を要する一次性心臓弁膜症、心臓弁膜症の手術又は介入後3ヵ月以内 ●閉塞性肥大型心筋症、急性心筋炎、アミロイドーシス、サルコイドーシス、たこつぼ心筋症、心臓移植後心筋症、頻拍誘発性心筋症 ●無作為割付け前60日以内に急性冠症候群を発症、無作為割付け前60日以内に冠血行再建術を施行 等 (7) 心臓以外の併存症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●eGFR*$< 15\text{mL/min/1.73m}^2$又は長期間透析、重度の肝機能不全 ●心臓疾患以外の原因により余命3年未満 ●継続的な在宅酸素療法を必要とする重度の肺疾患、間質性肺疾患 等 <p>*国外ではMDRD式、国内では日本人推算式を用いた。</p>

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>対象患者を本剤群又はプラセボ群に1：1の割合で無作為に割付け（本剤群2526例、プラセボ群2524例）、本剤2.5、5又は10mg、若しくはプラセボを1日1回、食後に経口投与した。本剤群は2.5mgで投与を開始し、第2週に5mg、第4週に目標用量である10mgに増量した。プラセボ群では第2週及び第4週に見かけ上の増量を行った。</p> <p>すべての投与群で、SBP値及び臨床症状の有無を指標として用量調節を行った。</p> <table border="1"> <tr> <td>増量</td> <td>2.5又は5mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合</td> </tr> <tr> <td>用量を維持</td> <td>10mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合、又はSBPが90mmHg以上100mmHg未満の場合</td> </tr> <tr> <td>減量</td> <td>5又は10mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合</td> </tr> <tr> <td>投与中断</td> <td>2.5mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合、又はSBPが90mmHg未満で低血圧の症状がある場合</td> </tr> </table> <p>5又は10mg投与中に、安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも減量してよいこととした。</p> <p>治験薬に対する不寛容性により投与を中断した場合は、治験責任（分担）医師が医学的に妥当と判断した時点で投与を再開することとした。投与中断期間の上限は設けなかった。再開する場合は、以下の方法で用量調節を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量調節期（第0日～第28日）に中断した場合：規定来院に投与を再開し、以下の表に従って用量調節した。 ・ 第28日より後に中断した場合：可能な限り早期に投与を再開し、SBP値に基づく用量調節基準及び以下の表に従って用量調節した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与中断時の用量</th> <th>投与中断期間</th> <th>再開時の用量</th> <th>1回目増量時 (再開2週後)の用量</th> <th>2回目増量時 (再開4週後)の用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5mg</td> <td>特に規定しない</td> <td>2.5mg</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>5mg</td> <td>特に規定しない</td> <td>2.5mg</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">10mg</td> <td>5日超</td> <td>2.5mg</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>5日以内</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table>	増量	2.5又は5mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合	用量を維持	10mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合、又はSBPが90mmHg以上100mmHg未満の場合	減量	5又は10mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合	投与中断	2.5mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合、又はSBPが90mmHg未満で低血圧の症状がある場合	投与中断時の用量	投与中断期間	再開時の用量	1回目増量時 (再開2週後)の用量	2回目増量時 (再開4週後)の用量	2.5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg	5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg	10mg	5日超	2.5mg	5mg	10mg	5日以内	5mg	10mg	10mg
増量	2.5又は5mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合																																
用量を維持	10mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合、又はSBPが90mmHg以上100mmHg未満の場合																																
減量	5又は10mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合																																
投与中断	2.5mg投与中に、SBPが90mmHg未満で低血圧の症状がない場合、又はSBPが90mmHg未満で低血圧の症状がある場合																																
投与中断時の用量	投与中断期間	再開時の用量	1回目増量時 (再開2週後)の用量	2回目増量時 (再開4週後)の用量																													
2.5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg																													
5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg																													
10mg	5日超	2.5mg	5mg	10mg																													
	5日以内	5mg	10mg	10mg																													

0週 2週 4週 // 16週ごと

ベリキューボ®

2.5mg > 5mg > 10mg

プラセボ

1:1

無作為化症例数 5,050例

無作為化

V. 治療に関する項目

主要評価項目	心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現までの期間
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管死までの期間 ・心不全による初回入院までの期間 ・心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間 ・全死亡又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現までの期間 ・全死亡までの期間
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、12誘導心電図、バイタルサイン
解析方法	<p>●主要評価項目 無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）により層別したLog-rank検定を用いて、本剤群とプラセボ群を比較した。試験全体での有意水準を片側2.5%（両側5.0%）に制御した。無作為割付け時の層別因子を含めたCox比例ハザードモデルに基づき、プラセボ群に対するハザード比、相対リスク減少率及び対応する両側95%CIを推定した。なお、試験計画時には、主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイントについて、プラセボ群における12ヵ月後のイベント発現率を23%、本剤群による相対リスク減少率を20%、ハザード比を0.8と想定した。</p> <p>●副次評価項目 主要評価項目において統計学的な有意差が示された場合にのみ、副次評価項目についても有意差検定を行うこととした。主要評価項目の構成要素である心血管死までの期間及び心不全による初回入院までの期間については、多重性を調整せずに並行して検定を行った。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイント発現までの期間、全死亡までの期間については、検定の多重性を調整するために階層的検定法を用いて上記の順序で検定を行い、試験全体の有意水準を維持した。 副次評価項目のうち、心不全によるすべての入院までの期間についてはAndersen-Gillモデルを用いて比較検討した。その他の項目については主要評価項目と同様の層別Log-rank検定を用いて解析した。</p> <p>●部分集団解析 主要評価項目について、事前規定した部分集団解析（年齢、性別、地域、人種、心不全増悪の既往、スクリーニング/ベースライン時のNT-proBNP、LVEF、NYHA心機能分類、eGFR、サクビトリルバルサルタン併用の有無）を無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）、投与群、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルを用いて実施した。</p> <p>●解析対象集団 有効性の解析はITT集団を対象とし、安全性の解析はAll subjects as treated (ASaT) 集団を対象とした。 ITT：無作為割付けされた全ての患者。 ASaT：少なくとも1回治療薬が投与された患者。</p>
結果	<p>患者背景 全患者において、平均年齢は67.3歳、男性が76.1%であった。LVEFの平均値は28.9%、NYHA心機能分類はクラスⅡが58.9%、クラスⅢが39.7%、NT-proBNPの中央値は2816.0pg/mL、SBPの平均値は121.4mmHgであった。試験開始前の心不全増悪の既往の内訳は、3ヵ月以内の入院が66.9%、3～6ヵ月の入院が17.2%、3ヵ月以内の外来での静注利尿薬投与が15.9%であった。前治療薬として、β遮断薬が93.1%、ACE阻害薬又はARBが73.4%、MRAが70.3%、サクビトリルバルサルタンが14.5%投与されていた。β遮断薬、ACE阻害薬又はARB、MRAの3剤併用例は59.7%であった。日本で無作為割付けされた症例は319例（本剤群161例、プラセボ群158例）であった。 主要評価項目の評価期間（中央値）は本剤群11.1ヵ月、プラセボ群10.4ヵ月（全体10.8ヵ月）であり、投与期間の平均値は本剤群で375.5日（最長964日）、プラセボ群で374.7日（最長966日）であった。</p> <p>有効性 ●主要評価項目（ITT解析） 心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント初回発現までの期間における本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.90（95%CI：0.82~0.98）であり、発現リスクを10%有意に減少させた（p=0.019、地域及び人種の層別因子で調整したLog-rank検定、検証的な解析結果）。なお、本結果は試験計画時に想定していた20%より低い結果であった。1年あたりの発現率は、本剤群で33.6%/年、プラセボ群で37.8%/年であり、プラセボ群に対する本剤群の絶対リスク減少は4.2%/年であった。1年あたりのNNTは24例であった。</p>

V. 治療に関する項目

結果	心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現までの期間						
	本剤群 (N=2526)		プラセボ群 (N=2524)		ハザード比 [‡] (95%CI)	p値 [§]	
	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]			
心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	
心血管死	206 (8.2)		225 (8.9)				
心不全による初回入院	691 (27.4)		747 (29.6)				

†: 1年あたりのイベント発現率 (%/年)
‡: 地域及び人種の層別因子で調整したCox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比
§: 地域及び人種を層別因子としたLog-rank 検定

心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイントのKaplan-Meier曲線

No. at risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
本剤群	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
プラセボ群	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

●副次評価項目 (ITT解析)

心血管死及び心不全による初回入院の発現までの期間						
	本剤群 (N=2526)		プラセボ群 (N=2524)		ハザード比 [‡] (95%CI)	p値 [§]
	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]		
心血管死	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)	0.269
心不全	165 (6.5)		191 (7.6)			
心筋梗塞	10 (0.4)		11 (0.4)			
脳卒中	7 (0.3)		16 (0.6)			
他の循環器イベント	13 (0.5)		9 (0.4)			
心臓突然死	107 (4.2)		113 (4.5)			
原因不明死	112 (4.4)		101 (4.0)			
心不全による初回入院	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)	0.048

†: 1年あたりのイベント発現率 (%/年)
‡: 地域及び人種の層別因子で調整したCox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比
§: 地域及び人種を層別因子としたLog-rank 検定

心不全によるすべての入院 (初回及び再入院) 発現までの期間								
	本剤群 (N=2526)			プラセボ群 (N=2524)			ハザード比 [‡] (95%CI)	p値 [§]
	回数	全追跡期間 (年)	発現率 [†]	回数	全追跡期間 (年)	発現率 [†]		
心不全によるすべての入院 (初回及び再入院)	1223	3190.7	38.3	1336	3151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)	0.023

†: 1年あたりのイベント発現率 (%/年)
‡: 地域及び人種の層別因子で調整したAndersen-Gillモデルによるプラセボ群に対するハザード比
§: 地域及び人種の層別因子で調整したAndersen-Gillモデルによる検定

V. 治療に関する項目

結果	全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイント及び全死亡の発現までの期間					
	本剤群 (N=2526)		プラセボ群 (N=2524)		ハザード比 [‡] (95%CI)	p値 [§]
	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]		
全死亡又は心不全による初回入院の複合エンドポイント	957 (37.9)	35.9	1032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83, 0.98)	0.021
全死亡	512 (20.3)	16.0	534 (21.2)	16.9	0.95 (0.84, 1.07)	0.377

†: 1年あたりのイベント発現率 (%/年)
‡: 地域及び人種の層別因子で調整したCox比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比
§: 地域及び人種を層別因子としたLog-rank検定

●部分集団解析
年齢 (75歳未満/75歳以上) 及びベースラインのNT-proBNP値 (四分位点ごと) の部分集団において交互作用項のp値が0.05を下回った。プラセボ群に対するハザード比は、75歳以上の患者集団で1.04 (95%CI: 0.88~1.21)、ベースラインのNT-proBNP値が5314pg/mLを超える集団 (Q4) で1.16 (95%CI: 0.99~1.35) であった。

主要評価項目 (心血管死又は心不全による初回入院) の患者背景因子別解析

	本剤群 (N=2526)		プラセボ群 (N=2524)		ハザード比 [‡] (95%CI)
	n/N (%)	発現率 [†]	n/N (%)	発現率 [†]	
性別					
男性	704/1921 (36.6)	34.8	762/1921 (39.7)	38.9	0.90 (0.81, 1.00)
女性	193/605 (31.9)	29.84	210/603 (34.8)	34.2	0.88 (0.73, 1.08)
年齢区分1 (歳)					
<65	290/926 (31.3)	29.3	348/947 (36.7)	36.4	0.81 (0.70, 0.95)
≥65	607/1600 (37.9)	36.1	624/1577 (39.6)	38.6	0.94 (0.84, 1.06)
年齢区分2 [§] (歳)					
<75	579/1741 (33.3)	31.3	669/1741 (38.4)	37.5	0.84 (0.75, 0.94)
≥75	318/785 (40.5)	39.0	303/783 (38.7)	38.4	1.04 (0.88, 1.21)
人種					
白人	593/1621 (36.6)	32.7	635/1618 (39.2)	36.4	0.91 (0.81, 1.02)
アジア人	199/571 (34.9)	35.9	207/561 (36.9)	39.5	0.91 (0.75, 1.11)
黒人	41/123 (33.3)	38.0	50/126 (39.7)	44.0	0.85 (0.56, 1.28)
その他	64/210 (30.5)	33.6	80/219 (36.5)	42.0	0.80 (0.57, 1.11)
地域					
東ヨーロッパ	310/848 (36.6)	33.6	345/846 (40.8)	39.1	0.87 (0.75, 1.01)
西ヨーロッパ	173/443 (39.1)	34.3	178/446 (39.9)	35.9	0.96 (0.78, 1.18)
北アメリカ	103/281 (36.7)	34.0	117/279 (41.9)	41.1	0.85 (0.65, 1.10)
ラテンアメリカ	100/362 (27.6)	27.8	116/362 (32.0)	33.8	0.83 (0.63, 1.08)
アジア太平洋	211/592 (35.6)	36.4	216/591 (36.5)	38.2	0.96 (0.79, 1.16)
心不全増悪の既往					
3ヵ月以内の静注利尿薬の投与	96/399 (24.1)	20.5	120/402 (29.9)	26.4	0.78 (0.60, 1.02)
3ヵ月以内の入院	660/1673 (39.5)	39.3	701/1705 (41.1)	42.5	0.93 (0.84, 1.04)
3-6ヵ月の入院	141/454 (31.1)	27.1	151/417 (36.2)	32.4	0.85 (0.67, 1.07)
NT-proBNP [§] (pg/mL)					
Q1 (≤1,556)	128/599 (21.4)	17.3	161/604 (26.7)	22.2	0.78 (0.62, 0.99)
Q2 (1,556-2,816)	165/613 (26.9)	22.7	201/589 (34.1)	31.4	0.73 (0.60, 0.90)
Q3 (2,816-5,314)	213/586 (36.3)	35.5	257/613 (41.9)	43.6	0.82 (0.69, 0.99)
Q4 (>5,314)	355/616 (57.6)	73.6	302/585 (51.6)	63.6	1.16 (0.99, 1.35)
LVEF (%)					
<35	637/1725 (36.9)	35.4	703/1741 (40.4)	41.1	0.88 (0.79, 0.97)
≥35	255/791 (32.2)	29.7	265/779 (34.0)	30.8	0.96 (0.81, 1.14)
<40	773/2158 (35.8)	34.0	851/2158 (39.4)	39.3	0.88 (0.80, 0.97)
≥40	119/358 (33.2)	31.0	117/362 (32.3)	29.2	1.05 (0.81, 1.36)
NYHA心機能分類					
クラスI/II	445/1478 (30.1)	27.3	484/1499 (32.3)	29.9	0.91 (0.80, 1.04)
クラスIII/IV	451/1045 (43.2)	43.6	487/1024 (47.6)	51.1	0.87 (0.77, 0.99)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)					
≤30	143/259 (55.2)	65.1	128/247 (51.8)	61.7	1.06 (0.83, 1.34)
30<~≤60	392/1054 (37.2)	35.1	455/1064 (42.8)	42.5	0.84 (0.73, 0.96)
60<	346/1161 (29.8)	27.0	372/1174 (31.7)	29.5	0.92 (0.80, 1.07)

V. 治療に関する項目

結果	主要評価項目（心血管死又は心不全による初回入院）の患者背景因子別解析（つづき）																																
	本剤群 (N=2526)		プラセボ群 (N=2524)		ハザード比 [‡] (95%CI)																												
	n/N (%)	発現率 [†]	n/N (%)	発現率 [†]																													
サクビト rilバルサルタン使用																																	
あり	134/360 (37.2)	39.7	153/371 (41.2)	45.7	0.88 (0.70, 1.11)																												
なし	760/2161 (35.2)	32.7	818/2148 (38.1)	36.7	0.90 (0.81, 0.99)																												
[†] ：1年あたりのイベント発現率（%/年） [‡] ：無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）、投与群、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比 [¶] ：交互作用p=0.030 [無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）、投与群、年齢及び投与群と年齢の交互作用項を含めたCox 比例ハザードモデル] [§] ：交互作用p=0.001 [無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）、投与群、NT-proBNP及び投与群とNT-proBNPの交互作用項を含めたCox 比例ハザードモデル]																																	
<p><日本人集団></p> <p>日本人集団において、主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現までの期間における本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.93（95%CI：0.63～1.39）であった。また、副次的評価項目のうち心血管死発現までの期間における本剤群のプラセボ群に対するハザード比は2.01（95%CI：0.98～4.12）であった。心血管死の内訳は臨床イベント判定委員会（CEC）判定、医師報告のいずれにおいても心不全が半数以上を占めていた。心血管死の発現時期は投与中（投与終了後14日目まで）が本剤群39.1%、プラセボ群36.4%、投与後（投与終了後15日目以降）が本剤群60.9%、プラセボ群63.6%であった。</p>																																	
<p>主要評価項目（部分集団解析）：心血管死又は心不全による初回入院発現までの期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤群 (N=161)</th> <th colspan="2">プラセボ群 (N=158)</th> <th rowspan="2">ハザード比[‡] (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>発現率[†]</th> <th>n (%)</th> <th>発現率[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント</td> <td>49 (30.4)</td> <td>27.6</td> <td>49 (31.0)</td> <td>30.3</td> <td>0.93 (0.63, 1.39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]：1年あたりのイベント発現率（%/年） [‡]：Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比</p>							本剤群 (N=161)		プラセボ群 (N=158)		ハザード比 [‡] (95%CI)	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]	心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント	49 (30.4)	27.6	49 (31.0)	30.3	0.93 (0.63, 1.39)												
	本剤群 (N=161)		プラセボ群 (N=158)		ハザード比 [‡] (95%CI)																												
	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]																													
心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント	49 (30.4)	27.6	49 (31.0)	30.3	0.93 (0.63, 1.39)																												
<p>副次評価項目（部分集団解析）：心血管死、心不全による初回入院、全死亡発現までの期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤群 (N=161)</th> <th colspan="2">プラセボ群 (N=158)</th> <th rowspan="2">ハザード比[‡] (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>発現率[†]</th> <th>n (%)</th> <th>発現率[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管死</td> <td>23 (14.3)</td> <td>11.0</td> <td>11 (7.0)</td> <td>5.4</td> <td>2.01 (0.98, 4.12)</td> </tr> <tr> <td>心不全による初回入院</td> <td>38 (23.6)</td> <td>21.4</td> <td>44 (27.8)</td> <td>27.2</td> <td>0.82 (0.53, 1.26)</td> </tr> <tr> <td>全死亡</td> <td>25 (15.5)</td> <td>12.0</td> <td>15 (9.5)</td> <td>7.4</td> <td>1.6 (0.85, 3.04)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]：1年あたりのイベント発現率（%/年） [‡]：Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対するハザード比</p>							本剤群 (N=161)		プラセボ群 (N=158)		ハザード比 [‡] (95%CI)	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]	心血管死	23 (14.3)	11.0	11 (7.0)	5.4	2.01 (0.98, 4.12)	心不全による初回入院	38 (23.6)	21.4	44 (27.8)	27.2	0.82 (0.53, 1.26)	全死亡	25 (15.5)	12.0	15 (9.5)	7.4	1.6 (0.85, 3.04)
	本剤群 (N=161)		プラセボ群 (N=158)		ハザード比 [‡] (95%CI)																												
	n (%)	発現率 [†]	n (%)	発現率 [†]																													
心血管死	23 (14.3)	11.0	11 (7.0)	5.4	2.01 (0.98, 4.12)																												
心不全による初回入院	38 (23.6)	21.4	44 (27.8)	27.2	0.82 (0.53, 1.26)																												
全死亡	25 (15.5)	12.0	15 (9.5)	7.4	1.6 (0.85, 3.04)																												
<p>CEC判定[‡]に基づく心血管死（死因）の内訳</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>本剤群 (N=23)</th> <th>プラセボ群 (N=11)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心不全</td> <td>13 (8.1)</td> <td>7 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>脳卒中</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>心臓突然死</td> <td>1 (0.6)</td> <td>2 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>原因不明の死亡</td> <td>9 (5.6)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[‡]：本試験の有効性及び安全性の解析で用いた臨床評価項目イベントはCECにより盲検化で判定された。</p>							本剤群 (N=23)	プラセボ群 (N=11)	n (%)	n (%)	心不全	13 (8.1)	7 (4.4)	脳卒中	0 (0.0)	1 (0.6)	心臓突然死	1 (0.6)	2 (1.3)	原因不明の死亡	9 (5.6)	1 (0.6)											
	本剤群 (N=23)	プラセボ群 (N=11)																															
	n (%)	n (%)																															
心不全	13 (8.1)	7 (4.4)																															
脳卒中	0 (0.0)	1 (0.6)																															
心臓突然死	1 (0.6)	2 (1.3)																															
原因不明の死亡	9 (5.6)	1 (0.6)																															

V. 治療に関する項目

結果	<p>医師報告[†]に基づく心血管死（死因）の内訳</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (N=23)</th> <th>プラセボ群 (N=11)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心不全/うっ血性心不全/ 急性心不全</td> <td>14^a</td> <td>8^f</td> </tr> <tr> <td>マラスムス*</td> <td>3^b</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>2^c</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心室性頻脈</td> <td>1^d</td> <td></td> </tr> <tr> <td>うっ血性心筋症</td> <td>1^e</td> <td>1^g</td> </tr> <tr> <td>突然死</td> <td>1^e</td> <td></td> </tr> <tr> <td>死亡[§]</td> <td>1^e</td> <td></td> </tr> <tr> <td>くも膜下出血</td> <td></td> <td>1^h</td> </tr> <tr> <td>心肺停止</td> <td></td> <td>1^g</td> </tr> </tbody> </table> <p>(各事象のCEC判定[‡]) a : 心不全 (10例) /原因不明の死亡 (4例) b : 心不全 (1例) /原因不明の死亡 (2例) c : 心不全 (2例) d : 心臓突然死 (1例) e : 原因不明の死亡 (各1例) f : 心不全 (7例) /原因不明の死亡 (1例) g : 心臓突然死 (各1例) h : 脳卒中 (1例)</p> <p>† : 治験責任 (分担) 医師報告用語に基づくMedDRA基本語 ‡ : 本試験の有効性及び安全性の解析で用いた臨床評価項目イベントはCECにより盲検化で判定された。 * : 医師報告用語は「geromarasumus (老衰)」 § : 医師報告用語は「unknown cause of death」</p> <p>心血管死の時期別発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">本剤群</th> <th colspan="3">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>投与中[†] n (%)</th> <th>投与終了後[‡] n (%)</th> <th>N</th> <th>投与中[†] n (%)</th> <th>投与終了後[‡] n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団</td> <td>414</td> <td>226 (54.6)</td> <td>188 (45.4)</td> <td>441</td> <td>238 (54.0)</td> <td>203 (46.0)</td> </tr> <tr> <td>日本人集団</td> <td>23</td> <td>9 (39.1)</td> <td>14 (60.9)</td> <td>11</td> <td>4 (36.4)</td> <td>7 (63.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† : 投与終了後14日まで ‡ : 投与終了後15日以降</p>		本剤群 (N=23)	プラセボ群 (N=11)		n	n	心不全/うっ血性心不全/ 急性心不全	14 ^a	8 ^f	マラスムス*	3 ^b		肺炎	2 ^c		心室性頻脈	1 ^d		うっ血性心筋症	1 ^e	1 ^g	突然死	1 ^e		死亡 [§]	1 ^e		くも膜下出血		1 ^h	心肺停止		1 ^g		本剤群			プラセボ群			N	投与中 [†] n (%)	投与終了後 [‡] n (%)	N	投与中 [†] n (%)	投与終了後 [‡] n (%)	全体集団	414	226 (54.6)	188 (45.4)	441	238 (54.0)	203 (46.0)	日本人集団	23	9 (39.1)	14 (60.9)	11	4 (36.4)	7 (63.6)
		本剤群 (N=23)	プラセボ群 (N=11)																																																										
	n	n																																																											
心不全/うっ血性心不全/ 急性心不全	14 ^a	8 ^f																																																											
マラスムス*	3 ^b																																																												
肺炎	2 ^c																																																												
心室性頻脈	1 ^d																																																												
うっ血性心筋症	1 ^e	1 ^g																																																											
突然死	1 ^e																																																												
死亡 [§]	1 ^e																																																												
くも膜下出血		1 ^h																																																											
心肺停止		1 ^g																																																											
	本剤群			プラセボ群																																																									
	N	投与中 [†] n (%)	投与終了後 [‡] n (%)	N	投与中 [†] n (%)	投与終了後 [‡] n (%)																																																							
全体集団	414	226 (54.6)	188 (45.4)	441	238 (54.0)	203 (46.0)																																																							
日本人集団	23	9 (39.1)	14 (60.9)	11	4 (36.4)	7 (63.6)																																																							
安全性	<p>本剤群の安全性解析対象例2519例中367例 (14.6%)、プラセボ群2515例中294例 (11.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、低血圧がそれぞれ172例 (6.8%) 及び149例 (5.9%)、浮動性めまいが37例 (1.5%) 及び22例 (0.9%)、悪心が19例 (0.8%) 及び5例 (0.2%)、消化不良が14例 (0.6%) 及び8例 (0.3%)、起立性低血圧が14例 (0.6%) 及び8例 (0.3%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群で30例 (1.2%)、プラセボ群で20例 (0.8%) に認められ、本剤群の内訳は、低血圧9例、急性腎障害5例、心室性頻脈、浮動性めまい、失神、慢性腎臓病が各2例等であった。治験薬の中止に至った副作用は、本剤群で64例 (2.5%)、プラセボ群で47例 (1.9%) に認められ、本剤群の内訳は低血圧24例、浮動性めまい9例、悪心4例等であった。死亡に至った副作用は、本剤群で急性腎障害1例が認められた。</p> <p>日本人集団における副作用は本剤群で161例中13例 (8.1%)、プラセボ群で157例中9例 (5.7%) に認められ、主な副作用は低血圧がそれぞれ3例 (1.9%)、5例 (3.2%) であった。</p>																																																												

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者を対象とした薬物動態試験を実施した（いずれも海外データ）。試験結果は「VII.10. 特定の背景を有する患者」を参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績比較調査（実施中）

本剤の投与を開始した慢性心不全患者を対象に、製造販売後の使用実態下における低血圧発現状況、硝酸剤及びNO供与体、PDE5阻害剤との併用状況等、肝機能障害患者、腎機能障害患者、血圧が100mmHg未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性を検討する。又、慢性心不全患者のうち、本剤の投与を開始した患者と慢性心不全の標準治療薬が投与されている本剤非投与の患者と比較して、心血管死の発現状況を含む長期投与時における本剤の安全性について検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤

一般名：リオシグアト

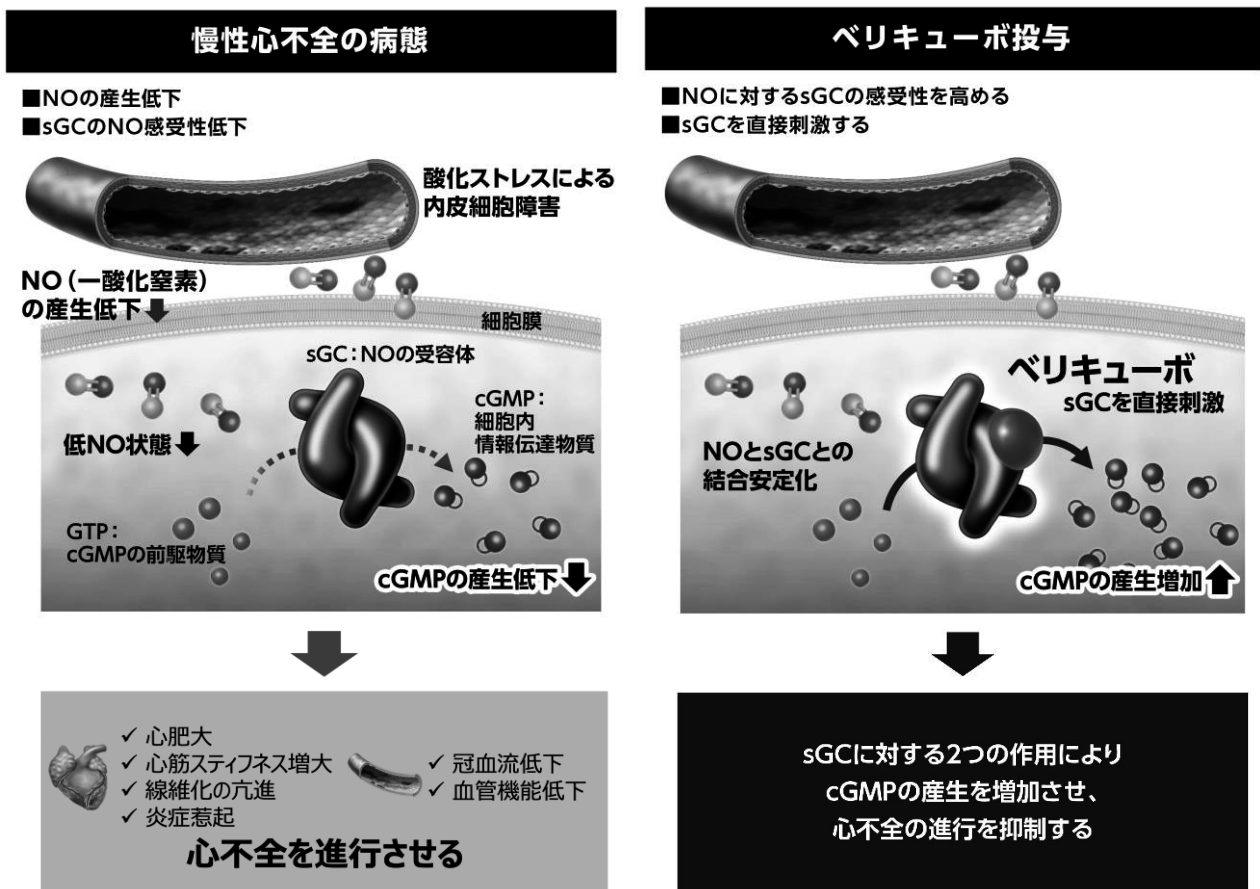
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8)~10)}

本剤は、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤である。選択的かつ特異的にsGCに結合し、sGCを直接刺激する作用と内因性NOに対するsGCの感受性を高める作用の2つの作用機序により、濃度依存的に環状グアノシンーリン酸（cGMP）の産生を増加させる。

一酸化窒素（NO）-sGC-cGMPシグナル伝達経路は、心血管系の重要な調節因子のひとつである。sGCは、内皮細胞由来NOの受容体として機能し、NOが結合するとシグナル伝達分子であるcGMPの産生反応を触媒する。cGMPは心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリング等の生理機能の調節において重要な役割を果たしている。しかし、心血管疾患及び心不全の病態では、内皮細胞機能不全によるNO産生の低下やsGCのNO利用能の低下が生じ、組織中cGMP量が低下している。cGMPシグナルの低下は心筋及び血管の機能不全の一因となり、さらなる心不全の悪化をもたらすことから、sGC刺激によるNO-sGC-cGMP経路の活性化は、慢性心不全の病態進行抑制に寄与すると考えられる。



VI. 薬効薬理に関する項目

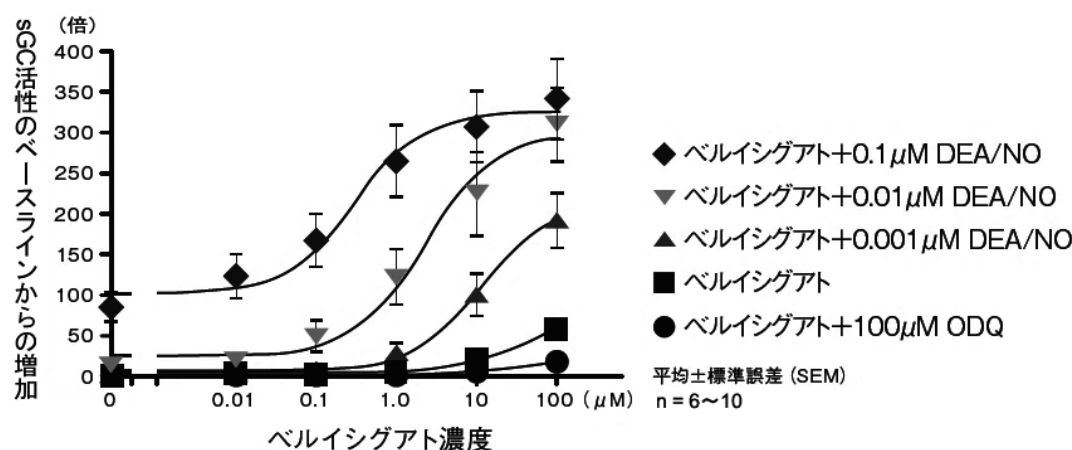
(2) 薬効を裏付ける試験成績

■ *In vitro* 試験

1) 高度精製組換えsGCに対する作用¹¹⁾

高度に精製した組換えsGC及び³²P標識 α -GTPにベルイシグアト（0.01~100 μ M）を添加し、NO供与体DEA/NO（0.001~0.1 μ M）の存在下/非存在下、並びにsGC阻害薬ODQ（100 μ M）の存在下/非存在下における、³²P標識cGMPの産生量をsGC活性の指標としてベルイシグアトのsGC刺激作用を評価した。sGC活性はベースライン値に対する比活性（倍率）で表した。その結果、ベルイシグアト単独では濃度依存的にsGCを活性化し、ベースラインの1.7~57.6倍に増加させた。DEA/NO存在下では、広範な濃度範囲でそれぞれの単独効果の和を上回るsGC活性の増加が認められたことから相乗効果が示唆された。ベルイシグアト100 μ M及びDEA/NO 0.1 μ MにおけるsGC活性はベースラインの341.6倍に達した。一方、ベルイシグアトによるsGC刺激作用は、sGC阻害薬（ODQ）存在下で抑制された（ベルイシグアト100 μ M添加時で18倍）。

ベルイシグアトによる精製sGCの刺激作用



sGC活性はベースライン値に対する比活性（倍率）で表した
DEA/NO: ジエチルアミン/NO複合体 (NO供与体)
ODQ: 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (sGC阻害薬)

2) GTP消費測定によるsGC刺激アッセイ¹²⁾

GTPの消費量 [GTPからcGMPと共に生成するピロリン酸量を測定] を指標として、NO供与体リンシドミン（SIN-1、5 μ M）存在下でベルイシグアトのsGC刺激作用を評価した。その結果、ベルイシグアト（0.001~10 μ M）は濃度依存的にsGCを刺激し、その最小有効濃度（MEC）は120nMであった。

3) sGC過剰発現細胞に対する作用¹³⁾

① ラットsGCを過剰発現する組換えCHO細胞株を用いた試験

環状ヌクレオチド感受性チャネル2（CNGA2）及びカルシウム感受性発光タンパク質（エクオリン）を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）株にラットsGCを過剰発現させ、細胞内cGMPの生成によるCNGA2の活性化及びそれに伴うカルシウム流入をエクオリンの発光を指標として測定し、ベルイシグアトのsGC刺激作用を評価した。

その結果、ベルイシグアト（0.0003~10 μ M）単独では、濃度依存的にsGCを刺激し、EC₅₀値は1005 \pm 145nMであった。NO供与体のS-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシルアミン（SNAP、30及び100nM）の存在下では、ベルイシグアトのsGC刺激作用は増強された（EC₅₀値はそれぞれ39.0 \pm 5.1nM及び10.6 \pm 1.7nM）。

VI. 薬効薬理に関する項目

また、本細胞株をsGC阻害薬ODQ10 μ Mで3時間前処理すると、ベルイシグアトの作用が抑制され、更に、SNAP存在下での作用の増強も認められなかった。

本細胞株を用いて、ベルイシグアトの主要代謝物M-1 (10 μ M) のsGC刺激作用についても同様に検討したところ、sGC活性の増加は認められなかった。M-1はsGCに対して明らかな作用を有さないと考えられる。

②GC-A及びGC-Bに対するベルイシグアトの作用

CNGA2及びエクオリンを発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO細胞株にラットGC-A〔心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 受容体/B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 受容体〕及びGC-B〔C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) 受容体〕を過剰発現させ、GC-A及びGC-Bに対するベルイシグアトの作用を検討したところ、検討濃度 (0.0003~30 μ M) においてGC-A及びGC-Bの活性の増加は認められず、ベルイシグアトはGC-A及びGC-Bへの作用は有さないと考えられる。

4) 血管内皮細胞に対する作用¹⁴⁾

ブタ肺動脈より調製した血管内皮細胞にベルイシグアト (0.001~10 μ M) を添加し、ベルイシグアト単独、又はNO供与体DEA/NO (0.01~1 μ M) の存在下/非存在下、sGC阻害薬ODQ (10 μ M) の存在下/非存在下における細胞内cGMP濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。その結果、ベルイシグアトはcGMPを濃度依存的に増加 (1.3~110.8倍) させた。DEA/NO (0.01~1 μ M) 存在下では、それぞれの単独効果をの和を上回るsGCの増加が認められ、ベルイシグアト10 μ M及びDEA/NO0.1 μ M添加時に最大 (604.7倍) となった。この作用は、sGC阻害薬ODQ10 μ M存在下で抑制された (ベルイシグアト10 μ M添加時で5倍)。

5) 単離血管に対する作用¹⁵⁾

ウサギ伏在動脈、ウサギ大動脈及びイヌ大腿静脈及びブタ冠動脈のリング標本を用いて、ベルイシグアト血管弛緩作用をそれぞれ検討した。その結果、ベルイシグアト (0.023~23 μ M) は、ウサギ伏在動脈、ウサギ大動脈及びイヌ大腿静脈のフェニレフリン誘発収縮を濃度依存的に抑制し、IC₅₀値はそれぞれ、798、692及び3072nMであった。また、ベルイシグアト (0.00023~23 μ M) は、ブタ冠動脈に対するU46619誘発収縮も濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀値は956nMであった。

6) ヒト血小板に対する作用¹⁶⁾

ヒト血小板にベルイシグアト (0.03~10 μ M) を添加し、ベルイシグアト単独、又はNO供与体〔ニトロプルシドナトリウム (SNP) 0.1~30 μ M及びDEA/NO0.001~0.3 μ M〕の共存下におけるcGMP濃度をラジオイムノアッセイにより、sGC依存的VASPのリン酸化 (Ser239及びSer157) をSDS-PAGE-イムノブロッティングにより測定した。

その結果、ベルイシグアトはcGMPを濃度依存的に増加させた (最大16倍)。NO供与体共存下では、cGMP濃度は各物質の濃度依存的に増加し、ベルイシグアト10 μ M及びSNP30 μ M又はDEA/NO0.1 μ M添加時に最大 (それぞれ18.4倍及び35.5倍) となった。血小板VASPのリン酸化についても濃度依存的な増加が認められた。

また、本作用が血小板機能に意義のある影響を及ぼすかを検討するため、ヒト血小板 (多血小板血漿及び洗浄血小板) を用いて、ベルイシグアトの血小板凝集に及ぼす影響を検討した。ベルイシグアト (0.3~100 μ M) は、アデノシン二リン酸 (ADP)、TRAP-6、コラーゲン又はトロンボキサンによって誘発された血小板凝集に対して抑制作用 (IC₅₀は多血小板血漿で18.9~>100 μ M、洗浄血小板で1.24~2.22 μ M) を示したものの、最高推奨臨床用量投与時のC_{max,u}を考慮すると臨床的に意義のある影響とは考えられなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

7) 硝酸耐性伏在動脈に対する作用¹⁷⁾

正常及び硝酸耐性ウサギから摘出した伏在動脈のリング標本を用いてベルイシグアトの血管弛緩作用を検討した。その結果、ベルイシグアト (0.00023~2.3 μ M) は正常ウサギ及び硝酸耐性ウサギの伏在動脈のフェニレフリン誘発収縮を抑制し、そのIC₅₀値はそれぞれ5.6及び5.8nMであった。同様にニトログリセリンについても検討したところ、そのIC₅₀値は正常ウサギ伏在動脈では1.9nM、硝酸耐性ウサギ伏在動脈では9.6nMであった。

■ In Vivo 試験

1) 麻酔正常ラットにおける作用¹⁸⁾

麻酔下の正常血圧ラット (雌性Wistar、各群7~8例) に、ベルイシグアトを単回経口投与 (0.3、1、3及び10mg/kg) 、又は急速静脈内投与 (0.03、0.1、0.3及び1mg/kg) したときの血行動態 (動脈圧及び心拍数) への影響を検討した。その結果、ベルイシグアトの経口投与では、平均動脈圧は用量依存的に低下し、その降圧作用は投与後50~60分までに最大となった。ベースラインからの変化量はそれぞれ最大で-12、-33、-45及び-45mmHgであった。また、心拍数の増加が高用量で認められた。ベルイシグアトの急速静脈内投与でも、平均動脈圧は用量依存的に低下し、投与後1分以内に最大となった。ベースラインからの変化量はそれぞれ最大で-16、-26、-31及び-62mmHgであった。経口投与と同様に心拍数は高用量で増加が認められた。

2) 麻酔イヌにおける作用¹⁹⁾

麻酔下のイヌ (雄性Mongrel、各群5例) に溶媒 (対照群) 及びベルイシグアト (10、30、100及び300 μ g/kg) を急速静脈内投与 (低用量から累積投与) し、血行動態に及ぼす作用を検討した。その結果、平均動脈圧は投与直後に、ベースラインと比べそれぞれ最大で2.1%、3.4%、8.6%、17.0%及び28.2%、用量依存的に低下した。平均動脈圧の低下に伴い、左室収縮期圧、左室拡張末期圧、中心静脈圧及び全身血管抵抗が低下し、心拍数及び左室の収縮力を示す+dP/dtの反射性増加が中程度に認められた。100及び300 μ g/kg投与では肺動脈圧が持続的に低下した。また、ベルイシグアト投与により、心拍出量、冠血流量及び冠静脈洞血酸素飽和度が用量依存的に増加し、心筋酸素バランスの改善が示唆された。

3) 自然発症高血圧ラットにおけるベルイシグアト単回経口投与の作用²⁰⁾

覚醒下の自然発症高血圧ラット (SHR、雌性、各群6例) にベルイシグアト (0.03、0.1、0.3、1及び3mg/kg) を単回経口投与したときの血行動態 (動脈圧及び心拍数) への影響を検討した。その結果、0.1mg/kg投与までは動脈圧に対する明らかな影響は認められなかった。0.3~3mg/kg投与では、平均動脈圧は用量依存的に低下し、投与後2時間以内に最大となった。ベースラインからの低下率は最大で15%~30%であった。0.3及び1mg/kg投与では、その後4~6時間、低下が持続した後、投与12時間後までにベースラインまで上昇した。3mg/kg投与では、投与24時間後においてもベースラインと比べ低値であった。投与に伴う一過性の頻脈が、全ての用量で認められた。心拍数は用量依存的に15%~30%増加し投与24時間後までに投与前値まで減少した。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 高血圧及び心不全ラットにおける作用²¹⁾

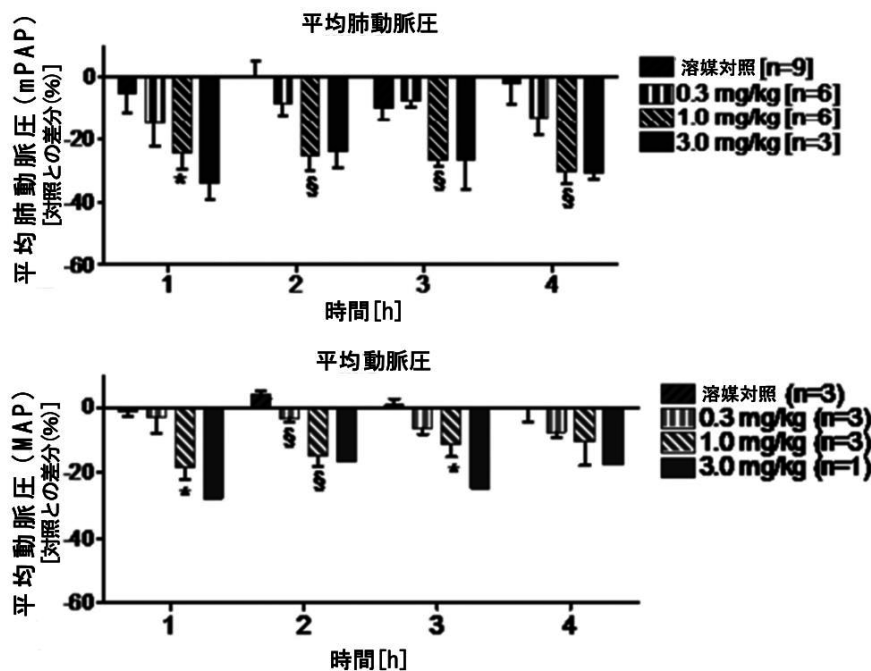
レニン-アンジオテンシン系の活性化による高血圧を呈するレニントランスジェニックラット (TGR(mRen2)27、雄性、各15-20例) にNO合成酵素阻害薬 (L-NAME) ^{22),23)} 投与し、内皮機能低下及び低NO産生状態にした高血圧及び心不全モデル動物を作成し、ベルイシグアト (3、10mg/kg) 又は溶媒 (対照群) を1日1回22日間反復経口投与して心血管及び血行動態パラメータに及ぼす影響等を評価した。その結果、収縮期血圧はいずれの投与群においても経時的に増加し、ベルイシグアト投与群では対照群と比べて低値を示したものの、有意差は認められなかった*。ベルイシグアト10mg/kg投与群では対照群と比べ、試験終了時の心臓の相対重量が有意に低く (p<0.001*)、血漿中ANP値が有意に低値であった (p<0.01*)。また、血漿中尿素 (3mg/kg投与群p<0.05*、10mg/kg投与群p<0.001*) 及びクレアチニン (同 p<0.05*、p<0.001*)、尿中タンパク排泄量 (同 p<0.001*、p<0.001*) はベルイシグアト投与群で対照群と比較して有意に低値であった。試験終了時までの生存例は対照群では5/20例、ベルイシグアト3mg/kg投与群では10/15例、10mg/kg投与群では14/15例であった。

*対応の無いt検定

5) 肺高血圧を有する頻回ペーシング心不全イヌモデルにおける作用²⁴⁾

頻回ペーシングによる左室機能不全に伴う肺高血圧 (PH-LVD) を呈する心不全イヌモデル (雄性Mongrel、3例) に溶媒 (対照群) 及びベルイシグアト0.3、1及び3mg/kgを経口投与 (低用量から累積投与) し、各投与4時間後までの肺動脈圧及び全身血圧に及ぼす影響を覚醒下で検討した。血圧測定は2~3日間隔で計3回繰り返したが、技術的問題及び嘔吐発生により各群各測定のn数は1~9となった。その結果、ベルイシグアトは平均動脈圧及び肺動脈圧を用量依存的に低下させた。

肺高血圧を有する頻回ペーシング心不全イヌモデルにおける肺動脈圧及び動脈圧に対するベルイシグアトの作用



* = p<0.05; \$ = p<0.01 (対照群との比較: 対応のないt検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

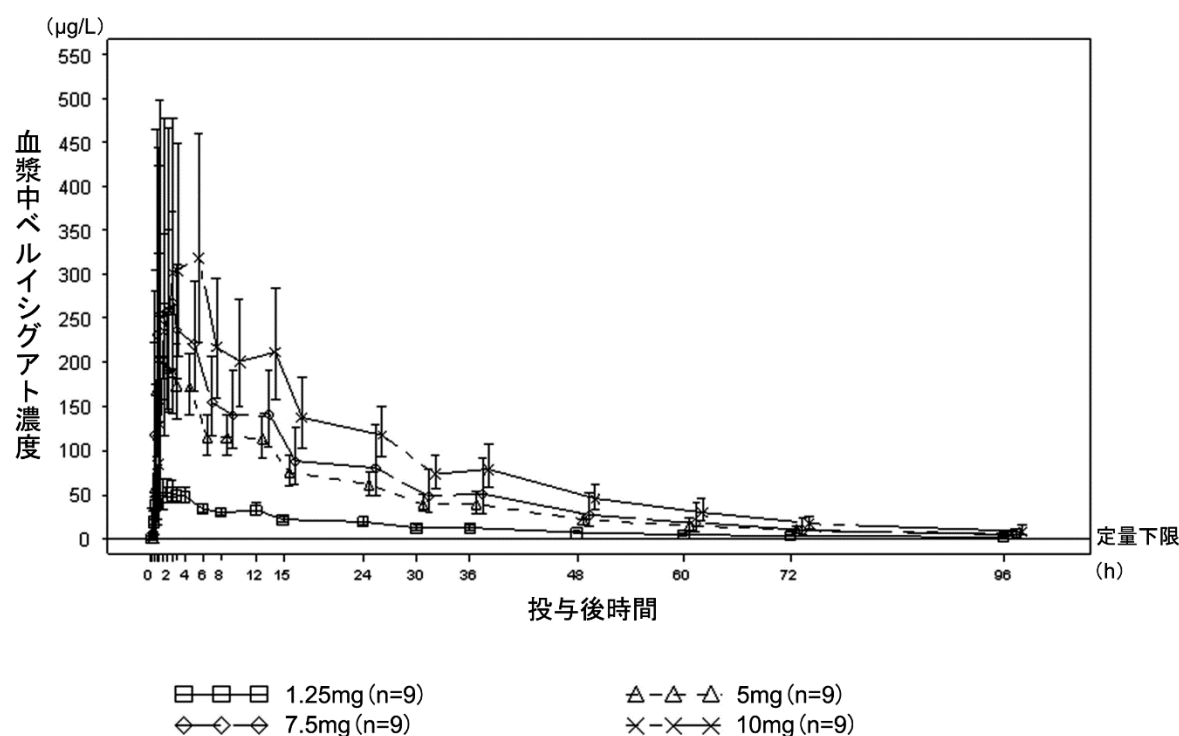
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<空腹時単回投与²⁾>

日本人健康成人男性36例（各用量9例）に本剤1.25、5、7.5又は10mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中ベルイシグアト濃度は投与後1.00～2.50時間で最高に達し、消失半減期は17.9～22.3時間であった。AUC及びC_{max}は投与量に応じて増加した。

本剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）



本剤を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (µg/L)	t _{max} [†] (h)	AUC (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.25mg	61.8/28.5	1.00 (0.750-3.00)	1190/17.5	22.3/18.2
5mg	236/28.9	1.00 (0.750-4.00)	4140/21.1	21.1/31.0
7.5mg	324/39.6	1.00 (0.500-2.50)	5140/38.6	17.9/17.9
10mg	365/37.1	2.50 (0.750-4.00)	7410/30.5	18.3/20.1

幾何平均値／幾何変動係数%、各用量9例

†：中央値（範囲）

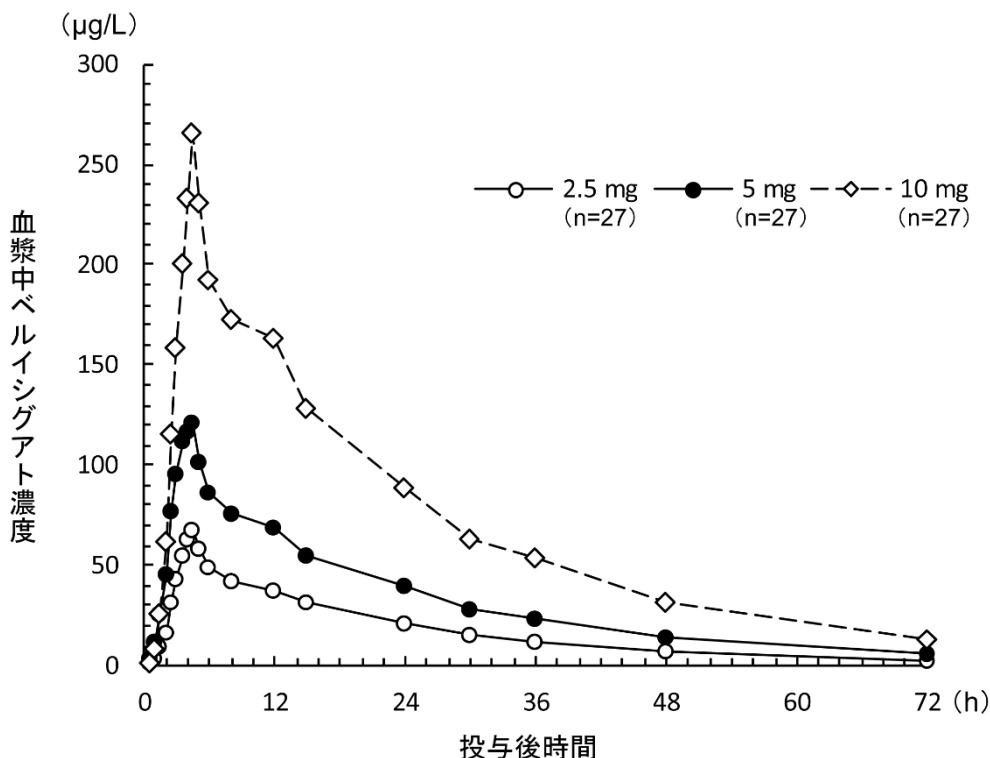
注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

<食後単回投与（外国人データ）²⁵⁾>

健康成人男性27例を対象として本剤2.5、5又は10mgを高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与したとき、血漿中ベルイシグアト濃度は投与後4.0～4.5時間で最高に達し、消失半減期は17.6～18.5時間であった。AUC及びC_{max}は投与量に比例して増加した。

本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値）



本剤を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (µg/L)	t _{max} [†] (h)	AUC (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
2.5mg	72.0/17.3	4.00 (1.47-5.00)	1360/20.1	18.5/17.6
5mg	129/22.8	4.02 (1.50-4.53)	2520/22.9	18.1/16.4
10mg	279/12.5	4.47 (2.98-5.00)	5480/18.0	17.6/15.5

幾何平均値／幾何変動係数%、各用量27例

†：中央値（範囲）

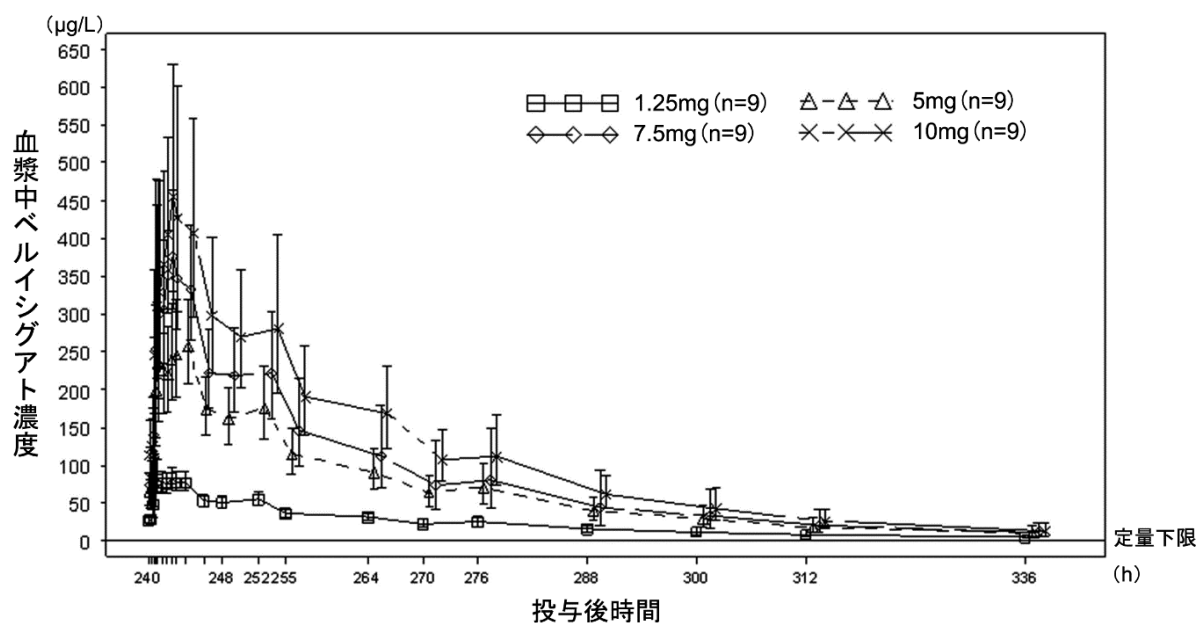
2) 反復投与²⁾

日本人健康成人男性36例（各用量9例）に、本剤1.25、5、7.5又は10mgを空腹時に1日1回7日間反復投与したとき、血漿中ベルイシグアト濃度は投与後1.00～2.50時間で最高に達し、消失半減期は20.7～27.0時間であった。AUCおよびC_{max}は投与量に応じた増加が認められ、空腹時単回投与後と比べそれぞれ1.40～1.66倍及び1.16～1.44倍に増加した。本剤の薬物動態に時間依存性は認められなかった。

注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤を空腹時に反復経口投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）



本剤を空腹時に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max,ss}$ (µg/L)	t_{max}^{\dagger} (h)	$AUC_{\tau,ss}$ (µg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
1.25mg (n=9)	89.2/18.6	1.00 (0.750-2.50)	1170/14.5	27.0/23.6
5mg (n=8)	289/25.1	1.75 (0.750-4.00)	3670/23.4	23.5/30.6
7.5mg (n=9)	407/24.2	2.50 (0.750-2.50)	4810/27.6	22.1/15.9
10mg (n=9)	472/30.6	2.50 (0.750-2.50)	6170/29.9	20.7/25.2

幾何平均値／幾何変動係数%

†：中央値（範囲）

$C_{max,ss}$ ：定常状態における最高濃度、 $AUC_{\tau,ss}$ ：定常状態における投与間隔 τ あたりのAUC

注：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始する。約2週間間隔で5mg、10mgを1日1回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

3) 母集団薬物動態解析²⁶⁾

国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のHFrEF患者2321例の薬物動態データを用いて実施した母集団薬物動態解析（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）の結果、本剤2.5、5及び10mgを24時間ごとに反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及びAUCは用量依存的に増加し、個体間変動は軽度から中程度であった。 $t_{1/2}$ は投与量によらず29.5時間であり、投与開始6日後に定常状態に達した。

母集団薬物動態解析における本剤反復経口投与時の定常状態の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (µg/L)	t_{max}^{\dagger} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg	120/29.0	2.13	2300/33.9	29.5/31.5
5mg	201/29.0	2.13	3850/33.9	29.5/31.5
10mg	350/29.0	2.13	6680/33.9	29.5/31.5

幾何平均値／幾何変動係数%、2321例

†：中央値

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

■ 食事の影響

健康成人男性15例に本剤5mgを高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したとき、 t_{max} は食後4.00時間、空腹時1.50時間であった。食後投与時のAUC及び C_{max} は空腹時と比べ、AUCは18.8%、 C_{max} は9.23%上昇した。AUC及び C_{max} の個体間のばらつき（幾何変動係数%）も食後投与時（AUC14.6%及び C_{max} 16.9%）には空腹時（AUC33.0%及び C_{max} 44.9%）に比べ減少した。（外国人データ）²⁷⁾。

健康成人男性29例に本剤10mgを高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したとき、 t_{max} は食後4.47時間、空腹時1.98時間であった。食後投与時のAUC及び C_{max} は空腹時と比べ、AUCは44%、 C_{max} は41%上昇した。また、AUC及び C_{max} の個体間のばらつき（幾何変動係数%）も食後投与時には空腹時に比べて減少した。（外国人データ）²⁵⁾。

本剤10mgを高脂肪・高カロリー食後及び空腹時に投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ

投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{\dagger} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
食後	274 / 15.5	4.47	5600 / 19.3	18.0 / 18.3
空腹時	195 / 60.4	1.98	3890 / 41.4	18.9 / 23.5

幾何平均値／幾何変動係数%

†：中央値

また、健康成人男性30例に本剤10mgを高脂肪・高カロリー食あるいは低脂肪高炭水化物食（標準食）の摂取後にそれぞれ単回経口投与したとき、高脂肪・高カロリー食後と標準食後のAUC/D（幾何平均値、0.578h/L及び0.625h/L）と C_{max}/D （幾何平均値、0.0267/L及び0.0316/L）は同程度であり、食事の種類はベルイシグアトの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。（外国人データ）²⁸⁾。

■ 併用薬の影響 [「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照]

① オメプラゾール及び制酸剤（外国人データ）^{29),30)}

健康成人男性10例にオメプラゾール40mgを1日1回4日間反復投与した翌日に、オメプラゾール40mgと本剤5mgを空腹時併用投与したとき、本剤5mg単独投与時と比較して、ベルイシグアトのAUCは32.2%、 C_{max} は49.6%低下し、 t_{max} の中央値は0.983時間から2.50時間に遅延した。また、水酸化アルミニウムゲル（酸化アルミニウムとして900mg）・水酸化マグネシウム600mg懸濁剤（10mL）と本剤5mgを空腹時単回併用投与したとき、ベルイシグアトのAUCは27.1%、 C_{max} は45.7%低下し、 t_{max} の中央値は0.983時間から3.49時間に遅延した。心不全患者を対象に本剤を食後投与した国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ試験では、これらの薬剤併用の影響はみられなかった（母集団薬物動態解析）。

② シルденаフィル（外国人データ）^{29),31)}

健康成人男性32例を対象として本剤10mgを1日1回反復投与した定常状態で、シルденаフィル25mg、50mg及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、同用量のシルденаフィルをプラセボと併用投与したときと比較して、シルденаフィルのAUC(0-22)は13.0～22.4%、 C_{max} は14.2～20.4%上昇した。シルденаフィル25mg、50mg及び100mgを本剤10mgと併用投与したときのベルイシグアトのAUC(0-24)及び C_{max} は、本剤単独投与時と同程度であり（シルденаフィル100mg投与時でそれぞれ0.7%及び3.0%低下）、シルденаフィル併用投与の影響は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

シルデナフィル25及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、同用量のシルデナフィルをプラセボと併用投与したときと比較して、SBPの低下がより大きかった。シルデナフィル25及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、プラセボと併用投与したときのSBPの差の点推定値（最小二乗平均値）はそれぞれ-4.8及び-5.4mmHgであった。

本剤10g併用時の座位血圧の最大低下量の評価（ANCOVAによる解析結果）

	シルデナフィル 投与量	n	プラセボ併用時との差	
			点推定値（最小二乗平均値）	両側90%CI
SBP (mmHg)	25mg	32	-4.8021	-8.0878 ; -1.5164
	50mg	31	-0.5991	-3.3596 ; 2.1614
	100mg	30	-5.3642	-9.3076 ; -1.4209
DBP (mmHg)	25mg	32	-1.6349	-5.3167 ; 2.0469
	50mg	31	-1.1166	-4.4382 ; 2.2050
	100mg	30	-1.0147	-4.8475 ; 2.8181

③サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（外国人データ）^{29),32)}

健康成人男性15例を対象として、サクビトリル/バルサルタンを反復投与した定常状態（49/51mgを1日2回14日間投与後、97/103mgを1日2回13日間）において、本剤2.5mgとサクビトリル/バルサルタン97/103mgを単回併用投与したとき、本剤2.5mgを単独投与したときと比較して、ベルイシグアトのAUC(0-24)は7.3%、 C_{max} は9.2%低下した。また、サクビトリル/バルサルタン97/103mgの1日2回投与と本剤2.5mgの1日1回投与を14日間反復併用投与したときには、サクビトリル/バルサルタン97/103mgを単独で反復投与したときと比較して、バルサルタンのAUC(0-12)及び C_{max} はそれぞれ11.7%及び12.7%上昇し、サクビトリルのAUC(0-12)及び C_{max} はそれぞれ8.0%及び18.2%上昇、サクビトリルの活性代謝物LBQ657のAUC(0-12)及び C_{max} はそれぞれ1.3%及び1.6%上昇した。サクビトリル/バルサルタンの定常状態下でサクビトリル/バルサルタン97/103mgと本剤2.5mgを単回及び反復経口投与したいずれの場合にも、座位血圧の最大低下量及び座位心拍数の最大増加量に薬力学的相互作用は認められなかった。

④硝酸剤（外国人データ）^{33),34)}

安定冠動脈疾患患者36例を対象として、本剤2.5、5及び10mgを1日1回反復投与した定常状態下で短時間作用型ニトログリセリン（舌下スプレー）0.4mgを単回併用投与したとき、ニトログリセリンに起因した血圧低下又は心拍数上昇に対する本剤の影響は認められなかった。安定冠動脈疾患患者41例を対象として、一硝酸イソソルビド徐放剤60mgを1日1回反復投与した定常状態下で、本剤2.5、5及び10mgを1日1回14日間反復併用投与したとき、プラセボを併用したときと比較して、1.4～5.1mmHgのSBPの低下が認められた。血圧の変化に本剤の用量依存性はみられなかった。

⑤ジゴキシシン（外国人データ）^{29),35)}

健康成人男性25例を対象として、ジゴキシシン0.375mgを1日1回反復経口投与した定常状態下で、本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、ジゴキシシンの定常状態におけるAUC_{τ,md}及びトラフ濃度は、ジゴキシシン0.375mgを単独で反復投与したときと比較してそれぞれ4.2%及び0.0～9.9%上昇した。ジゴキシシン0.375mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態下で、本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤10mgを単独で単回投与したときと比較して、ベルイシグアトのAUCは2.0%低下し、 C_{max} は0.9%上昇した。

VII. 薬物動態に関する項目

⑥ アスピリン（外国人データ）^{29),36)}

健康成人男性14例を対象として、アスピリン500mgを単回経口投与した翌日に本剤15mgとアスピリン500mgを併用投与したとき、本剤15mg単回単独投与したときと比較して、ベルイシグアトのAUCは5.1%、 C_{max} は6.8%低下した。アスピリン単独投与時と、本剤併用投与時で、出血時間及び抗凝固作用に差は認められず、本剤は出血時間及び抗凝固作用に影響しなかった。

⑦ ワルファリン（外国人データ）^{29),37)}

健康成人男性23例を対象として、本剤10mgを1日1回反復経口投与した定常状態でワルファリン25mgを本剤10mgと単回併用投与したとき、R-ワルファリンのAUC及び C_{max} は、プラセボと併用投与したときの98.5%及び99.4%であり、S-ワルファリンのAUC及び C_{max} は97.8%及び98.34%であった。本剤10mgの1日1回反復投与とワルファリン25mgの単回投与を併用したときのベルイシグアトの定常状態におけるAUC_r及び C_{max} は、本剤単独投与時の103.0%及び103.4%であった。また、本剤10mgの1日1回反復投与とワルファリン25mgの単回投与を併用したときのプロトロンビン時間、血液凝固第VII因子活性、血液凝固第II因子活性及び血液凝固第X因子活性のAUC(0-96)は、プラセボとワルファリンを併用投与したときのそれぞれ100.1%、97.4%、100.0%、100.4%であった。

⑧ ケトコナゾール（外国人データ）^{29),38)}

健康成人男性14例にケトコナゾール200mgを1日2回2日間反復投与した翌日に、ケトコナゾール200mgと本剤1.25mgを併用投与したとき、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑨ メフェナム酸（外国人データ）^{29),39)}

健康成人男性13例にメフェナム酸（初回500mg、その後6時間ごとに250mg）を1日4回反復投与した翌日にメフェナム酸250mgと本剤2.5mgを併用投与したとき、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑩ アタザナビル⁴⁰⁾

生理学的薬物動態モデルを用いて、アタザナビル併用投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。アタザナビル400mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを併用投与したとき、推定されるベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑪ リファンピシン（外国人データ）^{29),41)}

健康成人男性15例にリファンピシン600mgを食後に1日1回6日間反復投与した翌日にリファンピシン600mgと本剤10mgを併用投与したとき、本剤10mg単独投与時と比較して、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑫ ミダゾラム（外国人データ）^{29),42)}

健康成人男性者32例に本剤10mgを食後に1日1回3日間反復経口投与した翌日に、本剤10mgとミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データ）⁴³⁾

健康成人男性10例を対象に、^[14C] ベルイシグアト20 μ gを静脈内投与したときの全身クリアランス〔幾何平均値（幾何変動係数%）〕は、1.62（35.8）L/hであった。

(5) 分布容積

健康成人男性10例を対象に、^[14C] ベルイシグアト20 μ gを静脈内投与したときの定常状態における分布容積〔幾何平均値（幾何変動係数%）〕は、43.7（8.23）Lであった（外国人データ）⁴³⁾。国際共同第II相及び第III相試験のHFrEF患者の薬物動態データを用いて実施した母集団薬物動態解析では（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）、HFrEF患者の食後経口投与時の中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）は46.8Lであった²⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収と一次消失を伴う1コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

国際共同第II相試験（試験15371）の対象患者362例から得られた3375点、及び国際共同第III相試験（試験16493）の対象患者1959例から得られた4717点の本薬の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した結果、最終モデルにおいて、体重が見かけの全身クリアランス（CL/F）及びVc/Fの両方に対する統計学的に有意な共変量であることが示され、体重の増加に伴いCL/F及びVc/Fは増加した²⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

母集団解析対象患者の患者背景

年齢 (歳)		69 (24~96)
性別	男性	1786
	女性	535
人種	白人	1609
	アジア人	416
	Multiracial	156
	黒人	111
	その他	29
心房細動の既往	あり	1008
	なし	1313
胃内pHに影響を及ぼす薬剤の併用	あり	1362
	なし	959
NYHA心機能分類 (I / II / III / IV / 不明)		11 / 1402 / 880 / 27 / 1
アルブミン (g/dL)		4.20 (2.6~5.4)
ビリルビン (mg/dL)		0.59 (0.2~6.4)
LVEF (%)		30.00 (6.0~53.1)
NT-proBNP (pg/mL)		2659.50 (10.0~175000.0)
体重 (kg)		77.58 (32.5~164.0)
eGFR (mL/min/1.73m ²)		57.82 (11.0~221.2)

n又は中央値 (範囲) を示す

4. 吸収

- ・ バイオアベイラビリティ (外国人データ) ⁴³⁾

健康成人男性10例を対象に、本剤10mgを食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは93.0%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット⁴⁴⁾

アルビノラット (Wistar系) に [¹⁴C] ベルイシグアト (3mg/kg) を単回経口投与したとき、脳中放射能濃度は血液中濃度の約2~3%であり、血液脳関門透過性は低いことが示された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット⁴⁵⁾

妊娠ラット (Wistar系、妊娠19日目) に [¹⁴C] ベルイシグアト (3mg/kg) を単回経口投与したとき、胎児の血液中放射能のAUC(0-48)は、母動物の血液中放射能のAUC(0-48)の67%であり、胎盤通過が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット⁴⁶⁾

授乳ラット (Wistar系、出産後8日目) に [¹⁴C] ベルイシグアト1mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後から試料採取時点まで (投与後0~8時間及び0~24時間) に乳汁中に排泄された推定放射エネルギーは、投与量の約12%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

① ラットの全身オートラジオグラフィ⁴⁴⁾

アルビノラット (Wistar系) に [¹⁴C] ベルイシグアトを単回経口投与 (3mg/kg) し、定量的全身オートラジオグラフィにより臓器・組織分布を評価した。大部分の組織で投与後2~4時間に最高放射能濃度に達した。消失は速やかで、臓器・組織における見かけの消失半減期は1.5~3時間の範囲であった。t_{max}における放射能濃度が最も高かった組織は、腎皮質、腎髄質外側部及び副腎皮質 (血液の5~6倍)、並びに肝臓、ハーダー腺及び腎髄質 (血液の2~3倍) であった。最も放射能濃度が低かったのは、脳及び骨であった。

② 有色ラットのメラニン含有組織への分布⁴⁴⁾

有色ラットに [¹⁴C] ベルイシグアトを単回経口投与 (3mg/kg) し、定量的全身オートラジオグラフィにより臓器・組織分布、特にメラニン含有組織における分布を評価した。有色組織において最も高い曝露がみられ、総放射能のAUCは、有色眼球壁 (血液の>100倍)、皮膚の濃い有色部 (血液の約8倍) 及び副腎 (特に副腎皮質で高く、血液の約5倍) の順で高かった。皮膚の薄い有色部及び骨格筋における放射能の曝露量は、血液よりも低かった (それぞれ血液の0.64倍及び0.77倍)。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)⁴⁷⁾

ベルイシグアトのヒト血漿タンパクとの結合率は97.8%であり、主な結合成分は血清アルブミンであった。

VII. 薬物動態に関する項目

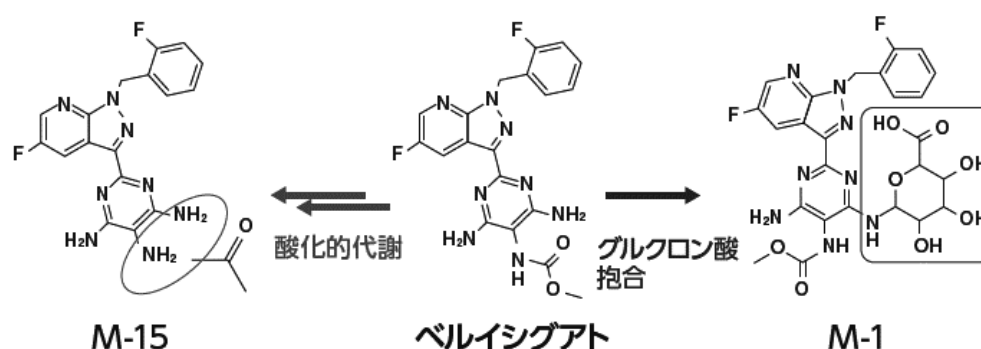
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁸⁾

主な代謝部位：肝臓及び腎臓

ベルイシグアトのヒトにおける主な代謝経路は薬理的に不活性な代謝物M-1へのグルクロン酸抱合であり、主代謝酵素はUGT1A9及びUGT1A1である。また、ベルイシグアトの脱メチル化、脱炭酸及びアセチル化によって代謝物M-15が生成されると考えられるが、尿中及び糞中の検出量は微量であり（それぞれ1.91%及び1.61%）、ベルイシグアトの消失において酸化代謝の寄与はわずかと考えられる。

ヒトにおけるベルイシグアトの推定代謝物と推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

1) グルクロン酸抱合に関わるUGT分子種 (*in vitro*)⁴⁹⁾

ベルイシグアトのグルクロン酸抱合は複数のUGT分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A7、1A8及び1A9）によって触媒され、UGT1A1及びUGT1A9発現系において、最もM-1の生成量が多かった。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、メフェナム酸（UGT1A9阻害剤）及びニフルム酸（UGT1A9阻害剤）はベルイシグアトのM-1への代謝を阻害した（ IC_{50} 値はそれぞれ26.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び4.7 $\mu\text{mol/L}$ ）。アタザナビル（UGT1A1阻害剤）及びプロベネシド（非選択的UGT阻害薬）は本薬のM-1への代謝を阻害しなかった（ IC_{50} 値はそれぞれ>100 $\mu\text{mol/L}$ 及び>2000 $\mu\text{mol/L}$ ）⁵⁰⁾。なお、メフェナム酸を用いた臨床薬物相互作用試験において、ベルイシグアトの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった [VII.1.(4) ■併用薬の影響⑨メフェナム酸] の項参照³⁹⁾。

2) 酸化代謝に関わるCYP分子種 (*in vitro*)⁵¹⁾

[¹⁴C] ベルイシグアトを21種のヒトCYP分子種発現系とインキュベーションしたところ、CYP1A1、CYP1A2、CYP2J2、CYP3A4及びCYP3A5の発現系においてベルイシグアトの代謝物が検出された。

3) 薬物代謝酵素の阻害及び誘導 (*in vitro*)⁵²⁾

ベルイシグアトはヒトUGT1A1、1A4、1A6、2B4及び2B7に対して阻害作用を示さなかった（ IC_{50} 値>50 μM ）が、UGT1A9に対しては阻害作用を示した（ IC_{50} 値10.6 $\mu\text{mol/L}$ ）。M-1は、検討したすべてのUGT分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4及び2B7）に対して阻害作用を示さなかった（ IC_{50} >50 μM ）。

ベルイシグアト及びM-1はCYP1A1に対して阻害作用を示した（ IC_{50} 値はそれぞれ2.9 μM 及び9.9 μM ）。ベルイシグアト及びM-1はヒトCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2及び3A4に対して阻害作用を示さなかった（ IC_{50} 値>50 μM ）。

VII. 薬物動態に関する項目

ヒト初代培養肝細胞を用いた検討において、ベルイシグアト及びM-1はCYP1A2、2B6及び3A4に対して意味のある誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

ヒトで本剤10mgを食後経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは93%と高く [「VII.4. 吸収」の項参照]、初回通過効果の影響は小さいと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (*in vitro*)^{8),53)}

In vitro 試験において、M-1は10 μ MまでsGCに対する薬理活性を示さなかった。また、M-1のオフターゲット作用を*in vitro* 放射性リガンド結合試験及び酵素試験において検討した結果、M-1は検討した77種類のオフターゲットに対し、10 μ Mの濃度まで阻害作用 (>50%の阻害) を示さなかった。 [「VI.2.(2)3) sGC過剰発現細胞に対する作用」の項及びIX.1.(3) その他の薬理試験」の項参照]

7. 排泄

マスバランス試験 (外国人データ)⁵⁴⁾

健康成人男性6例に [¹⁴C] ベルイシグアト5mgの経口液剤を空腹時単回経口投与したとき、投与された総放射能の98.3%が尿中及び糞中に回収された。そのうち、投与量の53.1%が尿中に、45.2%が糞中に排泄された。尿中へは総放射能の40.8%が代謝物M-1として、9.0%が未変化体として排泄され、糞中へは42.6%が未変化体として排泄された。M-1は糞中には検出されなかった。代謝物M-15は尿中及び糞中にわずかに認められた (それぞれ総放射能の1.91%及び1.61%)。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁵⁵⁾

In vitro 試験より、ベルイシグアトは高膜透過性であり、排出トランスポーターであるP-糖タンパク (P-gp) 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質であることが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ベルイシグアトは、血漿タンパク結合率が高いため、透析で除去されにくいと予想される [「VII.5.(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)」の項参照]。

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態

1) 腎機能障害患者（外国人データ）⁵⁶⁾

軽度（eGFR60～80mL/min/1.73m²）、中等度（eGFR30～59mL/min/1.73m²）又は重度（eGFR<30mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者（心不全を有さない）に本剤2.5mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の腎機能障害患者の非結合型ベルイシグアトのAUC_uは、年齢、性別及び体重を一致させた健康成人（eGFR>80mL/min/1.73m²）と比較してそれぞれ76.2%及び128%増加した。総ベルイシグアトにおいても同様に中等度及び重度の腎機能障害患者でAUC（AUC_u）の増加が認められた。

ベルイシグアト2.5mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	腎機能			
	eGFR>80 (n=8)	eGFR60～80 (n=9)	eGFR30～59 (n=14)	eGFR<30 (n=8)
非結合型ベルイシグアト				
C _{max,u} (µg/L)	1.77/16.0	1.54/27.9	2.11/26.6	2.01/19.9
AUC _u (µg·h/L)	28.3/25.5	28.0/38.3	49.9/45.2	64.5/25.1
総ベルイシグアト				
C _{max} (µg/L)	83.1/16.9	76.2/26.1	92.7/33.7	91.4/20.8
AUC (µg·h/L)	1330/25.9	1390/30.3	2200/30.4	2940/19.5

幾何平均値／幾何変動係数%

eGFR：mL/min/1.73m²

2) 母集団薬物動態解析（外国人データを含む）²⁶⁾

国際共同第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験におけるHFrEF患者の薬物動態データを用いて実施した併合母集団薬物動態解析（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）の結果、正常な腎機能を有するHFrEF患者と比較して、中等度（eGFR：30～59mL/min/1.73m²）及び重度（eGFR：15～29mL/min/1.73m²）の腎機能障害を有するHFrEF患者での総ベルイシグアトの曝露量は、それぞれ13%及び20%高かったが、これは各集団における体重の差に起因する違いと考えられ、腎機能による本薬の曝露量への影響は認められなかった。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）⁵⁷⁾

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者（心不全を有さない）に本剤2.5mgを単回経口投与したとき、非結合型ベルイシグアトのAUC_uは、年齢、性別及び体重を一致させた健康成人（肝機能正常）と比較して、それぞれ8.0%及び41.1%増加したが、C_{max,u}に肝機能障害の影響はみられなかった。

ベルイシグアト2.5mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	肝機能		
	正常 (n=9)	Child-Pugh A (n=9)	Child-Pugh B (n=9)
非結合型ベルイシグアト			
C _{max,u} (µg/L)	1.66/21.3	1.40/25.9	1.67/30.3
AUC _u (µg·h/L)	30.3/33.3	32.7/17.9	42.7/41.2
総ベルイシグアト			
C _{max} (µg/L)	68.7/29.2	66.6/27.2	69.5/34.4
AUC (µg·h/L)	1250/34.5	1550/23.4	1780/34.6

幾何平均値／幾何変動係数%

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 年齢及び性別（外国人データ）⁵⁸⁾

非高齢（45歳以下）及び高齢（65歳以上）の健康成人42例に本剤5mgを食後に単回経口投与したとき、非高齢者と比較して、高齢者のC_{max}は男性で0.5%減少、女性で1.0%増加、AUCは男性で4.6%、女性で14.9%増加したものの、臨床的に意味のある年齢の影響はみられなかった。また、男性と比較して女性のC_{max}は32.1%、AUCは37.3%増加したが、投与量及び体重で標準化したC_{max,norm}及びAUC_{norm}はそれぞれ12.6%、17.0%の増加であったことから、男女間の暴露量の差は体重の影響によるものと考えられ、臨床的に意味のある性別の影響はみられなかった。

非高齢及び高齢の健康成人に本剤5mgを単回経口投与したときのベルイシグアトの薬物動態パラメータ

年齢及び性別	N	C _{max} (µg/L)	C _{max,norm} (kg/L)	AUC (µg·h/L)	AUC _{norm} (kg·h/L)
非高齢（18～45歳）男性	9	169/26.2	2.52/23.8	3190/28.2	47.7/28.7
非高齢（18～45歳）女性	9	221/22.2	2.86/19.8	4160/20.5	53.8/19.2
高齢（65～75歳）男性	9	160/27.0	2.61/23.8	3150/19.8	51.2/17.7
高齢（65～75歳）女性	9	215/33.9	3.02/24.6	4620/34.6	64.9/30.6
高齢（76歳以上）男性	3	194/8.81	3.14/7.65	4000/34.2	65.0/46.7
高齢（76歳以上）女性	3	251/6.82	3.19/2.74	5280/26.3	67.0/19.1
幾何平均値／幾何変動係数%					
C _{max,norm} ：投与量及び体重で標準化した最高濃度、AUC _{norm} ：投与量及び体重で標準化したAUC					

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴がある患者においては、過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。本剤の有効成分及び添加物は「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1 参照]

【解説】

本剤はリオシグアト（販売名：アデムパス）と同じsGC刺激薬であり、sGC刺激薬は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから、併用により降圧作用が増強されるおそれがある。また、リオシグアト（販売名：アデムパス）と併用した使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血管を拡張し血圧を低下させる作用を有しており、症候性低血圧があらわれるおそれがある。血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往のある患者や、降圧剤、利尿剤、硝酸剤等の降圧作用を有する薬剤を投与中の患者では、血圧等患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 [7.、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

【解説】

本剤は、sGC刺激薬の作用機序である血管平滑筋の弛緩作用より、血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから設定した。血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往のある患者や、降圧剤、利尿剤、硝酸剤等の降圧作用を有する薬剤を投与中の患者では、症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、血圧等患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。併せて「VIII.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」、「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」を参照すること。

本剤を投与する際には定期的に血圧測定を行い、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の「臨床試験で用いられた用量調節基準」を参考に患者ごとに用量調節を行うこと。本剤投与により症候性低血圧等、異常が認められた場合には本剤の減量又は投与中断など適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.2 めまいがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

【解説】

臨床試験においてめまいが報告されていることから設定した。国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）の副作用として、浮動性めまいが37例（1.5%）、回転性めまいが7例（0.3%）に認められた。このうち、浮動性めまいは本剤の血管拡張作用に基づくものと考えられる。本剤の投与により、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 投与前の収縮期血圧が100mmHg未満又は症候性低血圧の患者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。過度の血圧低下が起こるおそれがある。臨床試験では除外されている。〔7.、8.1、11.1.1、17.1.1 参照〕

【解説】

国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、本剤投与前の収縮期血圧が100mmHg未満又は症候性低血圧の患者は除外されており、安全性は確立していない。本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があり、収縮期血圧が100mmHg未満又は症候性低血圧の患者に投与すると過度の血圧低下が起こるおそれがある。

本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。また、定期的に血圧測定を行い、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の「臨床試験で用いられた用量調節基準」を参考に患者ごとに用量調節を行うこと。過度の症候性低血圧等、異常が認められた場合には本剤の減量又は投与中断など適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m²未満の腎機能障害患者又は透析中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。〔16.6.1、17.1.1 参照〕

【解説】

国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、腎機能障害患者（投与前のeGFR 15mL/min/1.73m²未満）又は透析中の患者は除外されており、安全性は確立していない。

また、第Ⅰ相試験（試験15813）において、中等度（eGFR30～59mL/min）又は重度（eGFR <30mL/min）の腎機能障害患者に本剤2.5mgを単回経口投与したとき、非結合型ベルイシグアトのAUCは健康成人（eGFR >80mL/min）と比較してそれぞれ76.2%及び128%増加した。

腎機能障害患者（投与前のeGFR 15mL/min/1.73m²未満）又は透析中の患者に本剤を投与すると、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、本剤投与の可否は慎重に判断し、投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

〔「VII.10.(1) 腎機能障害患者における薬物動態」参照〕

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。[16.6.2、17.1.1 参照]

【解説】

国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）は除外されており、安全性は確立していない。

また、第Ⅰ相試験（試験15840）において、軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者（心不全を有さない）に本剤2.5mgを単回経口投与したとき、非結合型ベルイシグアトのAUCは、健康成人（肝機能正常）と比較して、それぞれ8.0%及び41.1%増加した。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）に本剤を投与すると、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、本剤投与の可否は慎重に判断、投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

[「VII.10.(2) 肝機能障害患者における薬物動態」参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は本剤の投与中及び投与終了後一定期間は確実な避妊法を用いること。[9.5 参照]

【解説】

非臨床試験（ウサギ及びラット）から、ヒトでの影響が懸念されていることから設定した。妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は、確実な避妊法を用いるよう指導すること。

[「VIII.6.(5) 妊婦」参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ウサギにおける流産及び全胚吸収がヒトの6倍以上の全身曝露量で、ラットにおける出生児の死亡率の増加及び体重増加抑制がそれぞれヒトの49倍及び21倍以上の全身曝露量で発現することが報告されている。[9.4 参照]

【解説】

非臨床試験（ウサギ及びラット）からヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、投与が推奨されないことから設定した。

ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、本剤の薬理作用に起因すると考えられる親動物の一般状態の悪化および出生児への影響が認められた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験ではベルイシグアト0.75、2.5及び7.5mg/kg/日を妊娠6～20日に1日1回経口投与したとき、2.5mg/kg/日以上を投与した群で流産が、7.5mg/kg/日を投与した群で全胚吸収が認められた。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験ではベルイシグアト7.5、15及び30mg/kg/日を妊娠6日～授乳21日に1日1回経口投与したとき、15mg/kg/日以上を投与した群で出生児の体重増加が抑制され、30mg/kg/日を投与した群で出生児の死亡率の増加が認められた。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

〔「VIII.6.(4) 生殖能を有する者」、「X.2.(5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」、「X.2.(5) 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」参照〕

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中移行性については不明である。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

【解説】

非臨床試験（ラット）において乳汁移行が認められるが、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

授乳ラット（出産後8日）に [¹⁴C] ベルイシグアト（1mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後から試料採取時点まで（投与後0～8時間及び0～24時間）に乳汁中に排泄された推定放射エネルギーは、投与量の約12%であった。

授乳婦に本剤を投与する場合、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬リオシグアト（アデムパス） [2.2 参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

【解説】

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩等 [16.7.2 参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

【解説】

本剤との併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用が増強して症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。

健康成人男性32例を対象として本剤10mgを1日1回反復投与した定常状態で、シルденаフィール25mg、50mg及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、同用量のシルденаフィールをプラセボと併用投与したときと比較して、シルденаフィールのAUC(0-22)は13.0～22.4%、Cmaxは14.2～20.4%上昇した。シルденаフィール100mgを本剤10mgと併用投与したときのベルイグアトのAUC(0-24)及びCmaxは、本剤単独投与時と同程度であり（それぞれ0.7%及び3.0%低下）、シルденаフィール併用投与の影響は認められなかった。

シルденаフィール25及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、同用量のシルденаフィールをプラセボと併用投与したときと比較して、SBPの低下がより大きかった。シルденаフィール25及び100mgを本剤10mgと併用投与したときと、プラセボと併用投与したときのSBPの差の点推定値（最小二乗平均値）はそれぞれ-4.8及び-5.4mmHgであった。

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等 [16.7.4 参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

【解説】

本剤との併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用が増強して症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。

安定冠動脈疾患患者36例を対象として、本剤2.5、5及び10mgを1日1回反復投与した定常状態で短時間作用型ニトログリセリン（舌下スプレー）0.4mgを単回併用投与したとき、ニトログリセリンに起因した血圧低下又は心拍数上昇に対する本剤の影響は認められなかった。また、安定冠動脈疾患患者41例を対象として、一硝酸イソソルビド徐放剤60mgを1日1回反復投与した定常状態で、本剤2.5、5及び10mgを1日1回14日間反復併用投与したとき、一硝酸イソソルビドに起因した血圧低下並びに心拍数上昇に対する本剤の臨床的に意味のある影響は認められなかった。ただし、慢性心不全患者において、本剤と短時間あるいは長時間作用型硝酸薬を併用した使用経験は限定的である。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧（7.4%） [7.、8.1、9.1.1 参照]

【解説】

低血圧は本剤の作用機序から想定される事象であり、本剤の重要な特定されたリスクに設定していることから、重大な副作用で注意喚起することとした。

なお、低血圧は以下の同類事象を統合した発現頻度を用いて記載している。

- ・低血圧：低血圧、起立性低血圧

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			貧血
神経系障害	浮動性めまい	頭痛	
胃腸障害		消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	

【解説】

企業中核データシート（CCDS）*に記載のある事象を記載した。頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）において、治験担当医師により本剤との関連があると判断された有害事象**（副作用）の発現頻度を用いた。CCDSに記載のある事象のうち、当該臨床試験で報告されていない副作用は頻度不明とした。

*企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）：各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われている。

** 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）で本剤との関連性ありとされたもの。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

副作用一覧表

国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、試験16493）のベルイシグアト群において認められた副作用

安全性解析症例数	2519
副作用等の発現症例数	367
副作用等の発現率	14.6%

副作用の種類	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	1	(0.0)
血小板減少症	1	(0.0)
心臓障害	15	(0.6)
狭心症	1	(0.0)
心不全	5	(0.2)
動悸	2	(0.1)
洞性徐脈	1	(0.0)
洞結節機能不全	1	(0.0)
上室性期外収縮	1	(0.0)
頻脈	2	(0.1)
心室性不整脈	1	(0.0)
心室性頻脈	2	(0.1)
耳および迷路障害	7	(0.3)
回転性めまい	7	(0.3)
内分泌障害	1	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(0.0)
眼障害	4	(0.2)
複視	1	(0.0)
眼の炎症	1	(0.0)
眼充血	1	(0.0)
霧視	1	(0.0)
胃腸障害	64	(2.5)
腹部不快感	2	(0.1)
腹部膨満	1	(0.0)
上腹部痛	8	(0.3)
肛門失禁	1	(0.0)
腹水	1	(0.0)
便秘	1	(0.0)
下痢	7	(0.3)
消化不良	14	(0.6)
嚥下障害	1	(0.0)
変色便	1	(0.0)
排便回数増加	1	(0.0)
胃炎	2	(0.1)
胃腸障害	1	(0.0)
胃食道逆流性疾患	9	(0.4)
歯肉出血	1	(0.0)
悪心	19	(0.8)

副作用の種類	例数	(%)
嚥下痛	1	(0.0)
吐き戻し	1	(0.0)
上部消化管出血	1	(0.0)
嘔吐	2	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(0.9)
無力症	5	(0.2)
胸痛	1	(0.0)
薬物不耐性	1	(0.0)
疲労	11	(0.4)
歩行障害	2	(0.1)
全身健康状態悪化	1	(0.0)
倦怠感	2	(0.1)
末梢性浮腫	1	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.0)
発熱	1	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.0)
肝損傷	1	(0.0)
免疫系障害	1	(0.0)
過敏症	1	(0.0)
感染症および寄生虫症	11	(0.4)
気管支炎	2	(0.1)
蜂巣炎	1	(0.0)
膀胱炎	1	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.0)
上咽頭炎	1	(0.0)
咽頭炎	1	(0.0)
上気道感染	2	(0.1)
尿路感染	2	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.2)
偶発的過量投与	3	(0.1)
転倒	2	(0.1)
臨床検査	22	(0.8)
血中クレアチニン増加	5	(0.2)
血中ブドウ糖増加	1	(0.0)
血中カリウム増加	1	(0.0)
血圧低下	1	(0.0)
血中ナトリウム増加	1	(0.0)

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

副作用の種類	例数	(%)
血中尿酸増加	2	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.1)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.0)
心拍数減少	1	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.0)
血小板数減少	1	(0.0)
脈圧上昇	1	(0.0)
体重減少	1	(0.0)
体重増加	1	(0.0)
白血球数減少	2	(0.1)
代謝および栄養障害	5	(0.2)
痛風	1	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.0)
高乳酸血症	1	(0.0)
高尿酸血症	2	(0.1)
代謝性アシドーシス	1	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.2)
関節痛	2	(0.1)
腱付着部症	1	(0.0)
筋骨格痛	1	(0.0)
神経系障害	63	(2.5)
軸索型ニューロパチー	1	(0.0)
浮動性めまい	37	(1.5)
味覚異常	2	(0.1)
頭痛	10	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.0)
筋緊張低下	1	(0.0)
意識消失	1	(0.0)
神経痛	1	(0.0)
錯感覚	3	(0.1)
失神寸前の状態	2	(0.1)
傾眠	3	(0.1)
失神	7	(0.3)
振戦	2	(0.1)
精神障害	2	(0.1)
不安	1	(0.0)
うつ病	1	(0.0)

副作用の種類	例数	(%)
腎および尿路障害	20	(0.8)
急性腎障害	8	(0.3)
慢性腎臓病	3	(0.1)
血尿	1	(0.0)
腎症	1	(0.0)
腎不全	5	(0.2)
腎機能障害	2	(0.1)
腹圧性尿失禁	1	(0.0)
尿管結石症	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	3	(0.1)
勃起不全	1	(0.0)
勃起増強	1	(0.0)
女性化乳房	1	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(0.6)
咳嗽	3	(0.1)
呼吸困難	8	(0.3)
鼻出血	1	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.0)
肺水腫	1	(0.0)
鼻漏	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	14	(0.5)
水疱	1	(0.0)
貨幣状湿疹	1	(0.0)
紅斑	2	(0.1)
多汗症	1	(0.0)
そう痒症	3	(0.1)
乾癬	1	(0.0)
発疹	5	(0.2)
そう痒性皮疹	1	(0.0)
皮膚変色	1	(0.0)
顔面腫脹	1	(0.0)
血管障害	182	(7.2)
循環虚脱	1	(0.0)
潮紅	1	(0.0)
血腫	1	(0.0)
低血圧	172	(6.8)
起立性低血圧	14	(0.6)

MedDRA/J version 22.0

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

【解説】

本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから、過量投与が行われた場合、過度の血圧低下等が起こるおそれがある。過量投与時には症状に応じて適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTPシートの誤飲対策のために設定した。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している（平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁹⁾

安全性薬理試験において認められた所見は、ベルイシグアトの薬理作用から想定される影響であり、ヒトでの暴露量を考慮すると臨床問題となる可能性は低いと考えられる。

試験項目	動物種/系統 (雌雄 例数/群)	投与量 mg/kg (投与経路)	結果
①中枢神経系に及ぼす影響			
行動	ラット/Wistar (雄6)	1.5、5、15 (p.o.単回)	15mg/kg：眼瞼下垂、後肢開脚、随意歩行、活動性低下、正向反射遅延
自発運動 (オープンフィールド)			影響なし
体重/体重増加			影響なし
体温			15mg/kg：体温低下
協調運動 (RotaRod 試験)	ラット/Wistar (雄12)	1.5、5、15 (p.o.単回)	影響なし
化学物質誘発痙攣 (ペンチレンテトラゾール：PTZ)	ラット/Wistar (雄7)		15mg/kg：PTZによる痙攣誘発用量増加*
・呼吸機能	ラット/Wistar (雄8)		影響なし
②心血管系に及ぼす影響			
・血圧 (収縮期/拡張期動脈圧)	イヌ/ビーグル (雌雄4)	0.6、2、6 (p.o.単回)	動脈圧の用量依存的低下（高用量群で最大23% [収縮期]、17% [拡張期] 低下）
・心拍数			反射的調節応答による増加（高用量群で最大68%増加）
・ECG (PQ、QRS、QT 間隔)			心拍数の増加に従いPQ及びQTが短縮、心拍数による補正でQTc間隔の延長はみられず。
・hERG 電流 (<i>In vitro</i> 試験)	(ヒト胎児腎細胞HEK293に発現させたhERG K ⁺ チャンネル)	0、0.1、1、10μM	濃度依存的にhERG介在性テール電流の振幅が抑制された。 50%阻害濃度 (IC ₅₀)：9.9μM
③胃腸管運動に及ぼす影響			
胃内容排出及び腸管排出（硫酸バリウム）	ラット/Wistar (雄6)	1.5、5、15 (p.o.単回)	5mg以上で腸管排泄（小腸通過）を用量依存的に抑制。 胃内容排出には用量依存的な影響なし。

*高用量群（15mg/kg）でのわずかな変化であり、生理学的な意義はないと判断された。

(3) その他の薬理試験⁵³⁾

In vitro 試験

①本剤のオフターゲットに対する作用

放射性リガンド結合試験（標的数68）及び酵素試験（標的数42）により、広範なオフターゲットに対する本剤の作用を検討し特異性を評価した。

その結果、ヒトドパミントランスポーター阻害作用（IC₅₀=2.9μM）を認めた以外、10μMの濃度まで、オフターゲットに対する阻害作用（>50%の阻害）は認められなかった。ヒト最高推奨臨床用量（MRHD）投与時C_{max,u}は17.9nMであることから、本剤のドパミントランスポーター阻害作用は臨床的に問題にならない程度と考えられた。

②主要代謝物M-1のオフターゲットに対する作用

ヒトにおける本剤の主要代謝物M-1（BAY1222707）のオフターゲット作用を放射性リガンド結合試験及び酵素試験において検討した結果、検討した77種類のオフターゲットに対し、10μMの濃度まで阻害作用（>50%の阻害）を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁰⁾

ベルイシグアトの単回投与毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験の中で、ラットに最高用量（100mg/kg/日）を投与した2週間反復投与毒性試験、及びイヌに最高用量（25mg/kg/日）を投与した4週間反復投与毒性試験の結果から、ベルイシグアトの急性毒性を評価した。

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	
		雄	雌
ラット (Wistar、雌雄各 n=5)	経口	>100	>100
イヌ (ビーグル、雌雄各 n=3)	経口	>25	>25

- ・ラット：2週間反復投与毒性試験において、本剤の0、10、30及び100mg/kg/日をラットに強制経口投与した。100mg/kg/日群の雄1例が4日目に死亡した。死因は本剤の血圧低下作用による状態悪化の可能性が高いと考えられた。いずれの群においても投与初日に一般状態の変化は観察されず、投与初期（3日目まで）の変化は100mg/kg群で2日目から認められた立毛のみであった。以上より、ラットにおける単回経口投与時の概略の致死量は100mg/kgより大きいと考えられた。
- ・イヌ：4週間GLP反復投与毒性試験において、本剤の0、2.5、7.5及び25mg/kg/日（投与開始時用量）をビーグル犬に強制経口投与した。投与初期（1週目）に死亡例は認められず、投与1週目にみられた一般状態の変化は、全用量群の強い脈動、7.5mg/kg/日以上群の嘔吐、25mg/kg群の振戦（雌1例）であった。以上より、イヌにおける単回経口投与時の概略の致死量は25mg/kgより大きいと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験⁶¹⁾

ベルイシグアトに起因した変化として、薬理作用である血管拡張作用や血圧低下作用、消化管の平滑筋弛緩に起因する二次的な変化（摂水量の増加、尿・血中電解質の変化、血液学的パラメータの変化、総タンパク減少、歩様異常、糞の変化、流涎、腸の変化等）が認められた。

動物種/ 系統	投与期 間	投与量 (mg/kg/日) 〔投与経路〕 (例数/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見
マウス/ CD-1	13週	0、5、15、50〔経口（混餌）〕 (雌雄10)	雄：50 雌：50	5mg/kg/日群以上：摂水量の増加、クレアチニンの低値 50mg/kg/日群：尿素の低値（雌）
ラット /Wistar	4週 + 2週間 休薬	0、15、30、60 〔強制経口投与（1回/日）〕 (雌雄10)	雄：<15 雌：<15	15mg/kg/日群以上：消化管症状、歩様異常、摂水量の増加、血液学的パラメータの低値、尿比重・クレアチニンの低値、肝代謝酵素活性の変化、尿沈渣の結晶様構造、副腎の球状帯・束状帯の肥大、大腿骨成長板の肥厚、骨のリモデリング 30mg/kg/日群以上：興奮行動、尿量の増加、尿タンパクの低値（雄）、心臓の血管中膜の肥厚、胆管周囲の脂肪沈着 60mg/kg/日群：体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、一般状態の悪化、前立腺・精囊の重量低値・萎縮、副腎・肝臓重量の高値（雌）、肝臓の肝細胞肥大（雄） 回復性：あり

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種/ 系統	投与期 間	投与量 (mg/kg/日) 〔投与経路〕 (例数/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見
ラット /Wistar	13週	0、3、10、30 〔強制経口投与 (1回/日)〕 (雌雄10)	雄：10 雌：10	3mg/kg/日群以上：尿沈渣の結晶様構造、脾臓重量の高値、副腎の球状帯の肥大 10mg/kg/日群以上：摂水量の増加、クレアチニンの低値、リンの低値 (雌)、副腎重量の高値 (雄)、副腎の束状帯の空胞化 (雄)、腸の延長・拡張・内容物の硬さの変化 (雄)、空腸・回腸のパネート細胞肥大、盲腸粘膜の炎症性細胞浸潤 30mg/kg/日群：摂餌量の減少、尿量の増加 (雄)、トリグリセリド・総タンパクの低値、脾臓の髓外造血亢進、心臓の血管中膜の肥厚、骨のリモデリング
	26週	0、3、10、30 〔強制経口投与 (1回/日)〕 (雌雄20)	雄：30 雌：30	3mg/kg/日群以上：摂水量の増加、尿量の増加、腸間膜静脈の叢状変化、副腎の球状帯の肥大・過形成、副腎髓質のクロム親和性細胞活性化 10mg/kg/日群以上：Naの高値 (雄)、クレアチニンの低値、Clの低値 (雄)、尿沈渣の結晶様構造、盲腸の拡張、小腸・大腸の内容物の硬さの変化 (雄)、肝臓の肝細胞肥大 (雌) 30mg/kg/日群：コレステロールの低値 (雄)、小腸・大腸の延長 (雄)、心臓の血管中膜の肥厚 (雄)、胆管明瞭化 (雌)
イヌ/ ビーグル	4週	0、2.5、7.5、25/15* 〔強制経口投与 (1回/日)〕 (雌雄3)	雄：2.5 雌：2.5	死亡：25mg/kg/日群 (雄1/3例)、直腸脱 2.5mg/kg/日群以上：心血管系の影響 (SBPの低値、反射性頻脈、強い脈動)、心臓の心筋動脈肥大 7.5mg/kg/日群：心臓の心筋線維化 (雌) 7.5mg/kg/日群以上：体重増加抑制、嘔吐 (雌)、流涎、直腸脱、直腸の炎症、腎臓の傍系球体肥大 25/15mg/kg/日群：摂餌量の減少 (雌)、振戦 (雌)、心臓の限局性細胞浸潤 (雌)、好塩基性尿細管 (雌)、副腎の球状帯の幅の増大
	13週	0、1.25、2.5、5 〔強制経口投与 (1回/日)〕 (雌雄4)	雄：5 雌：5	1.25mg/kg/日群以上：体重増加抑制、流涎 5mg/kg/日群：摂餌量の減少、血圧の低値、心拍数の高値 (雌)、心臓の心乳頭筋動脈の肥大
	39週	0、0.5、1.5、5 〔強制経口投与 (1回/日)〕 (雌雄4)	雄：5 雌：5	0.5mg/kg/日群以上：流涎 1.5mg/kg/日群：嘔吐 (雄)

*重度の消化管障害 (直腸脱) が認められたため、投与15日目から15mg/kg/日に減量した。

(3) 遺伝毒性試験⁶²⁾

In vitro 試験としてネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験) 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験⁶³⁾

1) マウス2年間混餌投与がん原性試験

マウス (CD-1) 雌雄各60例/群にベルイシグアトを雄150mg/kg/日、雌250mg/kg/日まで2年間混餌投与したがん原性試験において最高用量まで発がん性は認められなかった。

2) ラット2年間経口投与がん原性試験⁶⁴⁾

ラット (Wistar) 雌雄各60例/群にベルイシグアト20mg/kg/日までの用量を連日反復経口投与したラット2年間がん原性試験において、投薬に起因した統計学的*に有意な腫瘍の増加はみられなかった。統計学的*に有意でない良性の褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腺腫の増加傾向が雄の20mg/kg/日 (AUCu比でMRHDの41倍) でみられた。良性の褐色細胞腫及びライディッヒ細胞腫は加齢雄ラットではよくみられる所見であり、自然発生性の腫瘍が本剤の薬理作用により増強されたことによるラット特有の所見であると考えられる。

*Peto検定

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁵⁾

1) 受胎能及び初期胚発生試験 (ラット)

ラット (Wistar) 雌雄各24例/群にベルイシグアト0、5、15、50mg/kg/日を、雄ラットは交配前28日間～剖検前日まで、雌ラットは交配前14日間～剖検前日まで1日1回経口投与した。その結果、50mg/kg/日群でベルイシグアトの薬理作用に起因すると考えられる一時的な体重増加量の抑制、摂水量の増加等がみられ、4例 (雄1、雌3) が死亡した。

投薬に関連した剖検所見、精巣又は卵巣重量への影響、授精率、受胎率、妊娠率、黄体数、着床前胚死亡、着床数、着床後胚死亡、生存胚数等の生殖パラメータへの影響はみられなかった。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は15mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

妊娠ラット (Wistar) 各22例/群にベルイシグアト0、5、15、50mg/kg/日を妊娠6～17日に1日1回経口投与した。

その結果、ベルイシグアト薬理作用に起因する母体毒性として、15mg/kg/日群以上で用量に依存した体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられた。受胎率、妊娠率、胎盤の外観及び重量、着床後死亡数、胎児数、胎児の性比、胎児体重に関しては、50mg/kg/日まで投薬の影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は5mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

妊娠ウサギ (NZW) 各20例/群にベルイシグアト0、0.75、2.5、7.5mg/kg/日を妊娠6～20日に1日1回経口投与した。その結果、母体毒性として2.5mg/kg/日群で流産、体重減少、摂餌量の減少、糞量の減少、尿の変色、赤色の排泄物、淡色の糞が認められ、7.5mg/kg/日群で全胚吸収、軟便、胎盤の白色点状部位が認められた。これはベルイシグアトの薬理作用作用による二次的な影響と考えられた。胎児では7.5mg/kg/日群で生存胎児数の低値、着床後胚死亡率の高値が認められた。

以上より、母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも0.75mg/kg/日と推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

妊娠ラット（Wister）各22例/群にベルイシグアト0、7.5、15、30mg/kg/日までを妊娠6日～授乳21日に1日1回経口投与した。

その結果、15mg/kg/日群以上で体重増加抑制、摂餌量の減少等がみられたことから母動物一般毒性に関する無毒性量は7.5mg/kg/日と推定された。

生殖能に関する無毒性量は、30mg/kg/日群で着床後死亡の増加がみられたことから15mg/kg/日と推定された。

7.5mg/kg/日群では、出生児への影響が認められたが、いずれも体重増加抑制に関連する軽微な変化で、有害でないと考えられた。15mg/kg/日群以上では、体重増加抑制とそれに関連する発達指標及び性成熟の遅延が認められ、30mg/kg/日群で死亡率の増加が認められた。以上より、出生児に関する無毒性量は7.5mg/kg/日と推定された。

4) 幼若動物毒性試験（ラット）

・幼若ラット4及び13週間反復投与毒性試験（4及び8週間休薬）

幼若ラット（Wistar）各群雌雄各12例にベルイシグアト0、1、3及び10mg/kg/日を1日1回、生後10日から投与を開始し、4週間の投与期間と4週間の休薬期間及び13週間の投与期間と8週間の休薬期間を設けた反復強制経口投与毒性試験を実施した。4週間投与群において、一般状態の変化や病理組織学的変化は認められなかった。

13週間投与群において、10mg/kg/日群では11例（雌7例及び雄4例）の死亡が認められた。死亡例には一般状態の悪化及び壊死性腸炎がみられた。また、同群の生存例において流涎、立毛、呼吸音、削瘦、低体温、歩様異常といった一般状態の変化が認められた。

以上より、幼若ラットに関する無毒性量は3mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験⁶⁶⁾

ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験（それぞれ最長26週間及び39週間投与）の一環として、局所刺激性を評価したところ、ベルイシグアトは局所刺激性を有しないと判断した。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性⁶⁷⁾

ラットの4週間反復投与毒性試験に含まれた免疫毒性評価（脾臓細胞数、脾臓細胞サブポピュレーション解析など）において、免疫系に対する直接的な影響は認められなかった。また、その他のマウス、ラット及びイヌ反復投与試験の結果から、免疫抑制作用やリンパ組織に対する有害作用はみられなかった。以上より、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。

2) 光毒性試験（in vitro）⁶⁸⁾

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3.A31）にUV-A（5J/cm²）照射あり/なしの条件下でベルイシグアト0～60μg/mLを1時間曝露させ、24時間後の細胞生存率を算出した結果、ベルイシグアトは光毒性を示さなかった〔光毒性係数（PIF）：1〕。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ベリキューボ錠 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベルイシグアト

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：小冊子「ベリキューボ錠を服用される方へ」（RMP：追加のリスク最小化活動として作成されている資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2021年1月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2021年6月23日

承認番号：ベリキューボ錠2.5mg 30300AMX00275000

ベリキューボ錠5mg 30300AMX00276000

ベリキューボ錠10mg 30300AMX00277000

薬価収載年月日：2021年8月12日

販売開始年月日：2021年9月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2021年6月23日～2029年6月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベリキューボ錠 2.5mg	2190042F1021	2190042F1021	128710301	622871001
ベリキューボ錠 5mg	2190042F2028	2190042F2028	128711001	622871101
ベリキューボ錠 10mg	2190042F3024	2190042F3024	128712701	622871201

14. 保険給付上の注意

本製剤を「慢性心不全」に用いる場合は、効能又は効果において、「ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。また、効能又は効果に関連する注意において、「左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。」とされているので、投与開始に当たっては、左室駆出率の計測年月日及び左室駆出率の値を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、他の医療機関で左室駆出率を測定した場合には、当該測定結果及び医療機関名を記載することで差し支えない。

[使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年8月11日 保医発0811 第3号）抜粋]

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料 [ベリキューボ錠の自動錠剤分包機による一包化調剤テスト]
- 2) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験 (試験15836)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.9)
- 3) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [安定冠動脈疾患患者を対象としたQT/QTc評価試験 (試験18979)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.28)
- 4) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [増悪が認められたLVEFが低下した心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱb相試験 (試験15371)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.30)
- 5) Gheorghiade M et al., JAMA 2015;314:2251-2262 (PMID : 26547357)
- 6) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [LVEFが低下した心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (試験16493)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.2.2, 2.7.6.31)
- 7) Armstrong PW et al., N Engl J Med 2020;382:1883-1893 (PMID : 32222134)
- 8) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [効力を裏付ける試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1.1)
- 9) Stasch JP et al., Circulation 2011;123:2263-2273 (PMID : 21606405)
- 10) Farah C et al., Nat Rev Cardiol 2018;15:292-316 (PMID : 29388567)
- 11) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [高度精製組換えsGCに対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 12) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [GTP消費測定によるsGC刺激アッセイ] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [sGC過剰発現細胞に対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 14) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [血管内皮細胞に対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 15) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単離血管に対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
- 16) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ヒト血小板に対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.7、CTD2.6.2.3.1)
- 17) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [硝酸耐性伏在動脈に対する作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1.8)
- 18) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [麻酔正常ラットにおける作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 19) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [麻酔イヌにおける作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.6)
- 20) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [自然発症高血圧ラットにおけるベルイシグアト単回経口投与の作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
- 21) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [高血圧及び心不全ラットにおける作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.5)
- 22) Engler S et al., Regul Pept 1998;77:3-8 (PMID : 9809790)
- 23) Sharkovska Y et al., J Hypertens 2010;28:1666-1675 (PMID : 20613628)

XI. 文 献

- 24) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [肺高血圧を有する頻回ペーシング心不全イヌモデルにおける作用] (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.9)
- 25) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした食事の影響及び用量比例性試験 (試験18580)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 26) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (試験15371及び試験16493) におけるHFrEF患者を対象とした併合母集団薬物動態モデル [解析20964]] (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.6.3)
- 27) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (試験15356)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [小児用製剤及び粉碎した錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の種類の影響試験 (試験18581)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.1.2.5, 2.7.6.5)
- 29) Boettcher M et al., Clin Pharmacokinet 2020;59:1407-1418 (PMID : 32458378)
- 30) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたオメプラゾール及び制酸剤 (水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液) との薬物相互作用試験 (試験15811)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.15)
- 31) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用試験 (試験17743)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.24)
- 32) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたサクビトリル/バルサルタンとの薬物相互作用試験 (試験17745)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.25)
- 33) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [安定冠動脈疾患患者を対象としたニトログリセリンとの薬物相互作用試験 (試験17849)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.23)
- 34) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [安定冠動脈疾患患者を対象とした一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験 (試験18582)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.27)
- 35) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験 (試験15841)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.22)
- 36) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたアスピリンとの薬物相互作用試験 (試験15838)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.17)
- 37) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験 (試験15839)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.21)
- 38) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (試験15812)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.16)
- 39) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたメフェナム酸との薬物相互作用試験 (試験17116)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.19)
- 40) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [内因性及び外因性要因を評価するためのPBPKシミュレーション (解析20871)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.6.8)
- 41) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験 (試験17746)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.26)
- 42) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験 (試験15815)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.20)
- 43) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験 (試験17114)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 44) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [臓器・組織分布] (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.1)

XI. 文 献

- 45) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [胎盤通過性] (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 46) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラットの乳汁排泄]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.4)
- 47) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [*In vitro* 血漿タンパク結合]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 48) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [代謝]
(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
- 49) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ベルイシグアトのグルクロン酸抱合に関わるUGT分子種の
同定] (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.1.2)
- 50) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [UGT阻害薬がベルイシグアトのグルクロン酸抱合に与える
影響] (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.1.3)
- 51) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ベルイシグアトの酸化的代謝に関わるCYP分子種の同定]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.1.1)
- 52) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [薬物代謝酵素の阻害]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 53) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1.2)
- 54) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたマスバランス試験
(試験15817)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.10)
- 55) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ベルイシグアトの分布におけるトランスポーターの役割]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.4)
- 56) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験
(試験15813)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.2, 2.7.6.13)
- 57) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験
(試験15840)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.14)
- 58) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響を検討した単
回投与試験 (試験15816)] (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.12)
- 59) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験]
(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4、2.6.2.1.3)
- 60) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.2)
- 61) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3)
- 62) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4)
- 63) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [がん原性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5)
- 64) 承認時評価資料：ベリキューボ錠審査報告書「5.4 がん原性試験」「5.R.3 がん原性について」
(2021年6月23日承認)
- 65) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6)
- 66) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.7)
- 67) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [免疫毒性] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 68) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [光毒性試験] (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.7)
- 69) バイエル薬品社内資料 [ベリキューボ錠粉碎後安定性試験]

XI. 文 献

- 70) バイエル薬品社内資料 [ベリキューボ錠簡易懸濁法適用調査試験]
- 71) バイエル薬品社内資料 [ベリキューボ錠懸濁後安定性試験]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2021年1月に米国で「慢性心不全」に対する治療薬として承認され、同年2月より発売された。また、2021年7月に欧州連合（EU）、2021年11月にオーストラリアで「慢性心不全」に対する治療薬として承認された。2022年6月時点において、「慢性心不全」に対する治療薬として60カ国以上で承認されている。

米国における添付文書の概要（2026年1月時点）

販売名	VERQUVO
会社名	Merck & Co., Inc.
承認年月日 発売年月日	2021年1月19日 2021年2月1日
剤形・規格	フィルムコーティング錠（2.5mg、5mg、10mg）
効能・効果	心不全による入院あるいは外来での静注利尿薬投与が行われた駆出率45%未満の症候性慢性心不全の成人患者における、心血管死及び心不全入院のリスクの低減
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 推奨開始用量は、1日1回5mgを食後経口投与。 症候性低血圧のリスクのある患者に対する推奨開始用量は、1日1回2.5mgを食後経口投与。 患者の忍容性に応じて、目標維持用量1日1回10mgに達するまで、約2週間毎に用量を2倍に増量する。 嚥下困難な患者には、投与直前に錠剤を粉砕して水と混ぜてもよい。

EUにおける添付文書の概要（2026年4月時点）

販売名	Verquvo
会社名	Bayer AG
承認年月日	2021年7月16日
剤形・規格	フィルムコーティング錠（2.5mg、5mg、10mg）
効能・効果	左室駆出率が低下し、静注用利尿薬投与を必要とする代償不全イベントを最近経験した後に症状が安定した、成人の症候性慢性心不全患者
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 推奨開始用量は、1日1回5mgを食後経口投与。 4週間以内に症候性低血圧の既往のある場合の推奨開始用量は、1日1回2.5mgを食後経口投与。 患者の忍容性に応じて、目標維持用量1日1回10mgに達するまで、約2週間毎に用量を2倍に増量する。 忍容性に問題がある場合は（症候性低血圧、収縮期血圧90mmHg未満）、適宜減量又は中断する。 嚥下困難な場合は、投与直前に錠剤を粉砕して水と混ぜてもよい。

オーストラリアにおける添付文書の概要（2022年7月時点）

販売名	VERQUVO
会社名	Bayer Australia Ltd
承認年月日	2021年11月15日
剤形・規格	フィルムコーティング錠（2.5mg、5mg、10mg）
効能・効果	左室駆出率が45%未満に低下し、入院や静注用利尿薬投与を必要とする非代償性心不全イベントを最近経験した後に症状が安定した、成人の症候性慢性心不全患者における、標準治療への追加投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 推奨開始用量は、1日1回2.5mgを食後経口投与。

XII. 参考資料

	<ul style="list-style-type: none">・患者の忍容性に応じて、目標維持用量1日1回10mgに達するまで、約2週間毎に用量を2倍に増量する。・症候性低血圧が持続する場合は、適宜減量又は中断する。・嚥下困難な場合は、投与直前に錠剤を粉砕して水と混ぜてもよい。
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>[効能又は効果] 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</p> <p>[用法及び用量] 通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5mg、10mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における注意事項等情報

<p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性は本剤の投与中及び投与終了後一定期間は確実な避妊法を用いること。 [9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ウサギにおける流産及び全胚吸収がヒトの6倍以上の全身曝露量で、ラットにおける出生時の死亡率の増加及び体重増加抑制がそれぞれヒトの49倍及び21倍以上の全身曝露量で発現することが報告されている。 [9.4 参照]</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中移行性については不明である。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。</p>
--

FDA（米国添付文書の記載）（2026年1月時点）

<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Surveillance Program</u> There is a Pregnancy Surveillance Program that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VERQUVO during pregnancy. Health care providers should report any prenatal exposure to VERQUVO by calling 1-877-888-4231 or at https://pregnancyreporting.verquvo-us.com.</p> <p><u>Risk Summary</u> Based on data from animal reproduction studies, VERQUVO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman and is contraindicated during pregnancy [see Contraindications (4)]. There are no available data with VERQUVO use in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of vericiguat to pregnant rabbits during</p>
--

XII. 参考資料

organogenesis, at ≥ 4 times the human exposure (total AUC) with the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg, resulted in malformations of the heart and major vessels, as well as increased number of abortions and resorptions (see Animal Data). In a pre/postnatal toxicity study, vericiguat administered orally to rats during gestation through lactation caused maternal toxicity, which resulted in decreased pup body weight gain (≥ 10 times the MRHD) and increased pup mortality (24 times the MRHD) during the preweaning period (see Animal Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in rabbits, vericiguat was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis from gestation day (GD) 6 to 20 at doses of 0.75, 2.5 or 7.5 mg/kg/day.

An increased incidence of cardiac ventricular septal defect along with truncus arteriosus communis was observed at ≥ 2.5 mg/kg/day, which is ≥ 4 times the human exposure at the MRHD. Maternal toxicity (decreased food consumption and body weight loss), which may have resulted in late spontaneous abortions and resorptions was noted at ≥ 2.5 mg/kg/day (≥ 4 times the human exposure at the MRHD). There were no maternal toxicity or abortions/resorptions and no malformations of the heart and major vessels in rabbits at an exposure approximately equivalent to the human exposure at the MRHD.

In a prenatal developmental toxicity study in rats, vericiguat was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis from GD 6 to 17 at doses of 5, 15 or 50 mg/kg/day. No developmental toxicity was observed up to the highest dose (36 times the human exposure [total AUC] at the MRHD). Maternal toxicity (decreased body weight gain and food consumption) was observed at ≥ 15 mg/kg/day (≥ 10 times the human exposure at the MRHD). There was no maternal toxicity at 5 mg/kg/day (4 times the human exposure at the MRHD).

In a pre-postnatal development study in rats, vericiguat was administered orally at doses of 7.5, 15 or 30 mg/kg/day from GD 6 through lactation day 21. Maternal toxicity (decreases in food consumption and body weight gain) was observed at all dose levels ≥ 6 times the human exposure (total AUC) at the MRHD and resulted in decreased pup body weight gain at ≥ 15 mg/kg/day (≥ 10 times the human exposure at the MRHD) and pup mortality at 30 mg/kg/day (24 times the MRHD).

[¹⁴C]-vericiguat was administered orally to pregnant rats at a dose of 3 mg/kg. Vericiguat-related material was transferred across the placenta, with fetal plasma concentrations of approximately 67% maternal concentrations on GD 19.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of vericiguat in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Vericiguat is present in the milk of lactating rats and it is likely that vericiguat or its metabolites are present in human milk (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from VERQUVO, advise women not to breastfeed during treatment with VERQUVO.

Data

[¹⁴C]-vericiguat was administered intravenously to lactating rats at a dose of 1 mg/kg. Vericiguat-related material was excreted into milk at concentrations approximately 12% maternal plasma concentrations on LD 8.

XII. 参考資料

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
---	---

(2022年7月時点)

2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国、EU及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

本邦における注意事項等情報

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2026年1月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of VERQUVO have not been established in pediatric patients.
EU 添付文書 (2026年4月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of vericiguat in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. No clinical data are available. Undesirable effects were observed on growing bone in non-clinical studies.
オーストラリア添付文書 (2022年7月)	<i>Paediatric Use</i> Safety and efficacy of VERQUVO have not been established in patients less than 18 years of age. Undesirable effects were observed on growing bone in non-clinical studies.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

■粉砕物の安定性⁶⁹⁾

ベリキューボ錠2.5mg、10mgについて、それぞれの錠剤の粉砕物の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
湿度	25℃ 75%RH	ガラス容器（開放）	3ヵ月	2.5mg錠および10mg錠：外観にわずかな変化（粉末の凝集）及び水分の上昇を認めたが、類縁物質及び含量は変化を認めず、安定であった。
光	D65昼光色 蛍光ランプ	ガラス容器（開放）	10日間 ^a	2.5mg錠：すべての項目について変化を認めず、安定であった。 10mg錠：外観にわずかな着色（表面が薄い黄色）を認めた。その他の項目は変化を認めず、安定であった。

a 総照度 120万lx・hr

測定項目：性状、類縁物質、水分、吸湿量、含量

■粉砕物の薬物動態（外国人データ）²⁸⁾

健康成人男性30例に本剤10mgを錠剤として、あるいは粉砕して高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、錠剤と粉砕物のAUC/D（幾何平均値、0.578 h/L及び0.584 h/L）とC_{max}/D（幾何平均値、0.0267 /L及び0.0272 /L）、t_{max}（中央値、4.50 h及び4.50 h）は同程度であった。

■崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁷⁰⁾

ベリキューボ錠2.5mg、5mg、10mgについて、各1錠をシリンジに取り、約55℃の水20mLを加え5分間放置後、ふり混ぜて状態を観察した。その結果、いずれの製剤も崩壊し、懸濁液となった。この懸濁液を内径8Fr.の経管栄養チューブに約2～3mL / 秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、いずれの製剤の懸濁液も8Fr.のチューブを通過した。

■懸濁後の安定性⁷¹⁾

ベリキューボ錠2.5mg、5mg、10mgについて、それぞれの錠剤の水懸濁液の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検 体	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
ベリキューボ錠2.5mg懸濁液	室温 室内散乱光下	ガラス容器	24時間	性状、含量に変化を認めず、安定であった。
ベリキューボ錠5mg懸濁液				
ベリキューボ錠10mg懸濁液				

調整方法：各1錠に55℃の水20mLを加えて5分間放置後、ふり混ぜて懸濁液とした。

測定項目：性状、含量

XIII. 備 考

2. その他の関連資料

- ・追加のリスク最小化活動に関連する資料

医療従事者向け資料：

「ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって」

(<https://pharma-navi.bayer.jp/verquvo/basic-docs>)

患者向け資料：

「ベリキューボ錠を服用される方へ」

(<https://bayer-jp-bos.logi-asp.ne.jp/servlet/jp.co.nekonet.logi.a2.as.AS92SS10>)

- ・バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト バイエルフーマナビ

<https://pharma-navi.bayer.jp>

専用アプリ「添文ナビ」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ベリキューボ錠
電子添文



(01)14987341113749

「添文ナビ」の使い方は下記 URL をご参照ください。

https://www.dsri.jp/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

