

# 総合製品情報概要



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

薬価基準収載

**ベリキューボ錠** 2.5mg  
5mg  
10mg

ベリシグアト錠

Verquvo®

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

- 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
  - 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]

# 目次

I.開発の経緯	3
II.特徴	4
III.製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
IV.臨床成績	9
1. 国際共同第IIb相試験(用量設定試験、SOCRATES-REDUCED)	9
2. 国際共同第III相試験(検証的試験、VICTORIA)	17
V.薬物動態	30
1. 血中濃度	30
2. 食事の影響(外国人データ)	33
3. 腎機能障害患者(外国人データ)	34
4. 肝機能障害患者(外国人データ)	35
5. 年齢、性別、体重(外国人データ)	35
6. 薬物相互作用	36
7. 吸収、バイオアベイラビリティ(外国人データ)	38
8. 分布	38
9. 代謝(外国人データ)	39
10. 排泄(外国人データ)	39
VI.薬効薬理	41
1. 作用機序	41
2. 効力を裏付ける試験成績	42
3. 副次的薬理作用( <i>in vitro</i> )	44



VII.安全性薬理試験及び毒性試験	45
1. 安全性薬理試験	45
2. 毒性試験	46
VIII.有効成分に関する理化学的知見	51
IX.製剤学的事項	52
X.取扱い上の注意	53
XI.包装	53
XII.関連情報	54
XIII.主要文献	55
XIV.製造販売業者の氏名又は名称及び住所	58

# I. 開発の経緯

ベリキューボ<sup>®</sup>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（soluble guanylate cyclase: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リン酸（cyclic guanosine monophosphate:cGMP）の産生を増加させる心不全治療薬です。

心血管系の重要なシグナル伝達経路であるNO-sGC-cGMP経路では、内皮細胞由来の一酸化窒素（nitric oxide:NO）がsGCに結合して細胞内cGMPが産生されます。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すが、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量が低下しています。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ます。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ました。

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2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ました。

ベリキューボ<sup>®</sup>錠の臨床開発はBayer社により開始され、その後Merck社（米国）と共同で行われました。海外及び国内で実施された第I相試験を経て、2013年から国際共同第II相試験（試験15371、SOCRATES-REDUCED）が、2016年から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（試験16493、VICTORIA）が、いずれも心不全増悪の既往を有し、標準治療を受けている左室駆出率（left ventricle ejection fraction:LVEF）の低下した慢性心不全（heart failure with reduced ejection fraction:HFrEF）患者を対象として実施され、ベリキューボ<sup>®</sup>錠の臨床的有用性が示されました。

ベリキューボ<sup>®</sup>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月に承認申請を行い、2021年6月23日に製造販売承認を取得しました。

## II. 特徴

1

可溶性グアニル酸シクラーゼ (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す。

2

一酸化窒素 (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、環状グアノシンリン酸 (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します。(→ 41 頁)

3

1 日 1 回食後投与の経口剤です。(→ 6 頁)

4

心不全増悪の既往を有する左室駆出率の低下した慢性心不全 (慢性 HFrEF) 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (VICTORIA) において、プラセボ群に対し、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の発現リスクを有意に低下させました (ハザード比 0.90 [95% 信頼区間 (confidence interval: CI): 0.82~0.98、Cox 比例ハザードモデル]、 $p=0.019$ 、Log-rank 検定、検証的な解析結果)。(→ 17~29 頁)

5

### 副作用

重大な副作用は低血圧 (7.4%) です。

その他の副作用は浮動性めまい (1~10% 未満)、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) です。

詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

# Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

[2022年9月(第3版)]

## 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
- 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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錠中ベリシグアト 2.5mg含有	1錠中ベリシグアト 5mg含有	1錠中ベリシグアト 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

### 3.2 製剤の性状

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
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色	褐赤色	黄橙色
外形			
直径	7mm	7mm	9mm
厚さ	3.0mm	3.0mm	3.7mm
質量	124mg	124mg	246mg
識別コード	2.5 VC	5 VC	10 VC

## 4. 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。

## 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]

## 6. 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。

## 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。

## 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]
- 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup>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]

### 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]

### 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]

### 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]

### 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。

### 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。

## 10. 相互作用

### 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。



## 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 シルデナ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。
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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低血圧(7.4%)

[7.、8.1、9.1.1参照]

### 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	

## 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。

## 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。

# IV. 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は5～8頁をご参照ください。

## 1. 国際共同第IIb相試験 (用量設定試験、SOCRATES-REDUCED)<sup>1,2)</sup>

一部承認外の用法及び用量が含まれるデータですが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

1)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)]

2)Gheorghiade M, et al. JAMA. 2015; 314: 2251-2262.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	HFrEF患者を対象として、ベリキューボ®の忍容性、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	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。 (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 (New York Heart Association)心機能分類のクラスII～IVで標準治療を受けていた患者 (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 a.洞調律の場合:NT-proBNP $\geq$ 1,000pg/mL又はBNP $\geq$ 300pg/mL <sup>*1</sup> 、 心房細動合併の場合:NT-proBNP $\geq$ 1,600pg/mL又はBNP $\geq$ 500pg/mL <sup>*1</sup> <sup>*1</sup> 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(洞調律)192pg/mL、(心房細動合併)319pg/mLに該当し、国内の選択基準ではこれらの値を用いた。 NT-proBNP(N-terminal pro-brain natriuretic peptide):ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント かつ 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 (3)臨床的に安定しており、以下を満たす患者 a.無作為割付け前24時間以内に静注血管拡張薬が、及び12時間以内に静注利尿薬が投与されていない かつ b.無作為割付け時の収縮期血圧(systolic blood pressure:SBP) $\geq$ 110mmHg及び $<$ 160mmHgで、安静時心拍数 $\geq$ 50bpm及び $<$ 100bpm (4)無作為割付け時の心エコー検査によりLVEFが45%未満の患者
主な除外基準	(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 (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 (3)心臓併存症を有する患者 (4)心臓以外の併存症を有する患者:推算糸球体ろ過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR <sup>*2</sup> ) $<$ 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 、Child-Pugh分類B/C、体格指数(body mass index:BMI) $>$ 45kg/m <sup>2</sup> 、悪性腫瘍 等 <sup>*2</sup> 国外ではModification of Diet in Renal Disease(MDRD)式、国内では日本人推算式を用いた。 (5)ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase:PDE)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

## 試験方法

対象患者456例をベリキューボ®1.25mg群、2.5mg群、2.5-5mg群、2.5-10mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1:1:1の割合で無作為割付けし、1日1回、12週間、食後に経口投与した。各群で以下のように用量調節又は見かけ上の用量調節を実施した。

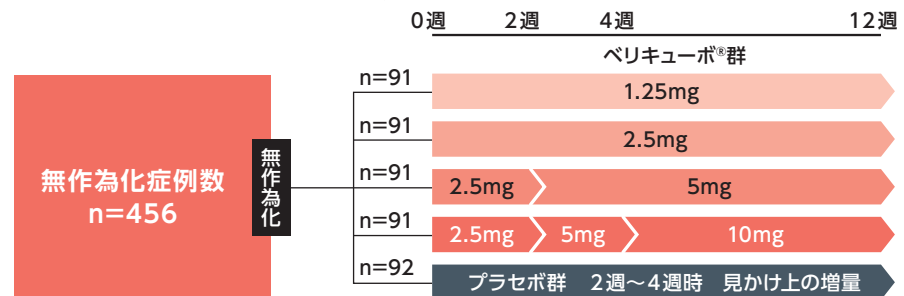
## 【用量調節法】

- 1.25mg群：1.25mgで投与を開始し、第2週及び第4週に見かけ上の増量
- 2.5mg群：2.5mgで投与を開始し、第2週及び第4週に見かけ上の増量
- 2.5-5mg群：2.5mgで投与を開始し、第2週に5mgに増量、第4週に見かけ上の増量
- 2.5-10mg群：2.5mgで投与を開始し、第2週に5mg、第4週に10mgに増量
- プラセボ群：第2週及び第4週に見かけ上の増量

すべての投与群で、以下のSBP及び臨床症状に基づいて用量調節を行った。

- 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

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。



## 6. 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。

## 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。

## IV. 臨床成績

<p>開発の経緯</p> <p>特徴</p> <p>製品情報</p>	<p><b>評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●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(検証的な解析項目)</li> <li>●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入院又は心血管死の複合イベント発現までの期間 等</li> <li>●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</li> </ul>
<p>臨床成績</p> <p>薬物動態</p> <p>薬効薬理</p> <p>安全性薬理試験 及び毒性試験</p> <p>有効成分に関する 理化学的知見</p> <p>製剤学的事項</p> <p>取扱い上の注意、 包装、関連情報</p> <p>主要文献</p> <p>製造販売業者の 氏名又は名称及び住所</p>	<p><b>解析計画</b></p> <p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●主解析: ベリキューボ®の高用量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<math>\alpha=5\%</math>)を用いてプラセボ群と比較した。</li> <li>●副次解析(探索的): 主解析においてベリキューボ®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、ベリキューボ®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<math>\alpha=5\%</math>)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。</li> </ul> <p>&lt;探索的評価項目&gt;</p> <p>すべ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>&lt;解析対象集団&gt;</p> <p>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 (full analysis set) : 無作為割付けされたすべての患者。</p> <p>PPS (per protocol set) : 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すべての患者。</p> <p>SAF (safety analysis set) : 安全性解析対象集団。治験薬の投与を受けたすべての患者。</p>

### 6. 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。

## <患者背景>

患者全体において、平均年齢は67.6歳、男性が80.3%、LVEFの平均値は29.6%でした。NT-proBNPの中央値は3,076.4pg/mL、NYHA心機能分類はクラスⅡが49.7%、クラスⅢが45.9%でした。

試験開始前の心不全増悪の内訳は、入院が77.8%、外来での静注利尿薬投与が22.2%でした。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日でした。

### ■患者背景

人口統計学的特性 (FAS)	ペリキューボ <sup>®</sup> 群				プラセボ群 n=92	全体 n=456	
	1.25mg n=91	2.5mg n=91	2.5-5mg n=91	2.5-10mg n=91			
年齢(歳)、平均値±SD	67.6±12.9	67.6±11.5	66.7±11.6	68.9±12.4	67.0±13.1	67.6±12.3	
男性、n(%)	70(76.9)	72(79.1)	74(81.3)	77(84.6)	73(79.3)	366(80.3)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )、平均値±SD	27.9±5.9	28.3±5.0	28.8±5.1	28.0±5.1	27.4±4.8	28.1±5.2	
ベースラインの疾患特性 (SAF)	ペリキューボ <sup>®</sup> 群				プラセボ群 n=92	全体 n=455	
	1.25mg n=91	2.5mg n=90	2.5-5mg n=91	2.5-10mg n=91			
LVEF(%), 平均値±SD	29.5±8.6	29.1±8.2	31.5±8.5	29.3±8.3	28.6±8.5	29.6±8.5	
NT-proBNP(pg/mL)、中央値	3,669.7	2,720.5	2,644.2	2,805.2	4,042.6	3,076.4	
SBP(mmHg)、平均値±SD	125.8±13.8	124.5±11.8	125.3±12.6	128.4±14.6	123.9±14.3	125.6±13.5	
心房細動、n(%)	32(35.2)	30(33.3)	30(33.0)	32(35.2)	30(32.6)	154(33.8)	
糖尿病、n(%)	36(39.6)	54(60.0)	39(42.9)	49(53.8)	41(44.6)	219(48.1)	
慢性腎臓病、n(%)	35(38.5)	41(45.6)	37(40.7)	35(38.5)	38(41.3)	186(40.9)	
高血圧、n(%)	71(78.0)	70(77.8)	68(74.7)	78(85.7)	70(76.1)	357(78.5)	
冠動脈疾患、n(%)	45(49.5)	55(61.1)	41(45.1)	52(57.1)	53(57.6)	246(54.1)	
心不全増悪の既往、n(%)	入院	72(79.1)	75(83.3)	68(74.7)	68(74.7)	71(77.2)	354(77.8)
	静注利尿薬投与	19(20.9)	15(16.7)	23(25.3)	23(25.3)	21(22.8)	101(22.2)
臨床的安定から無作為化までの期間(日)、平均±SD	14.8±9.7	15.1±9.5	14.3±8.9	13.0±10.8	15.0±9.9	14.5±9.8	
NYHA心機能分類、n(%)	I	2(2.2)	4(4.4)	4(4.4)	1(1.1)	2(2.2)	13(2.9)
	II	42(46.2)	42(46.7)	40(44.0)	50(54.9)	52(56.5)	226(49.7)
	III	47(51.6)	44(48.9)	43(47.3)	38(41.8)	37(40.2)	209(45.9)
	IV	0	0	4(4.4)	2(2.2)	1(1.1)	7(1.5)

SD:標準偏差

<有効性>

● 主要評価項目:NT-proBNPの第12週におけるベースラインからの変化量 (検証的な解析結果)

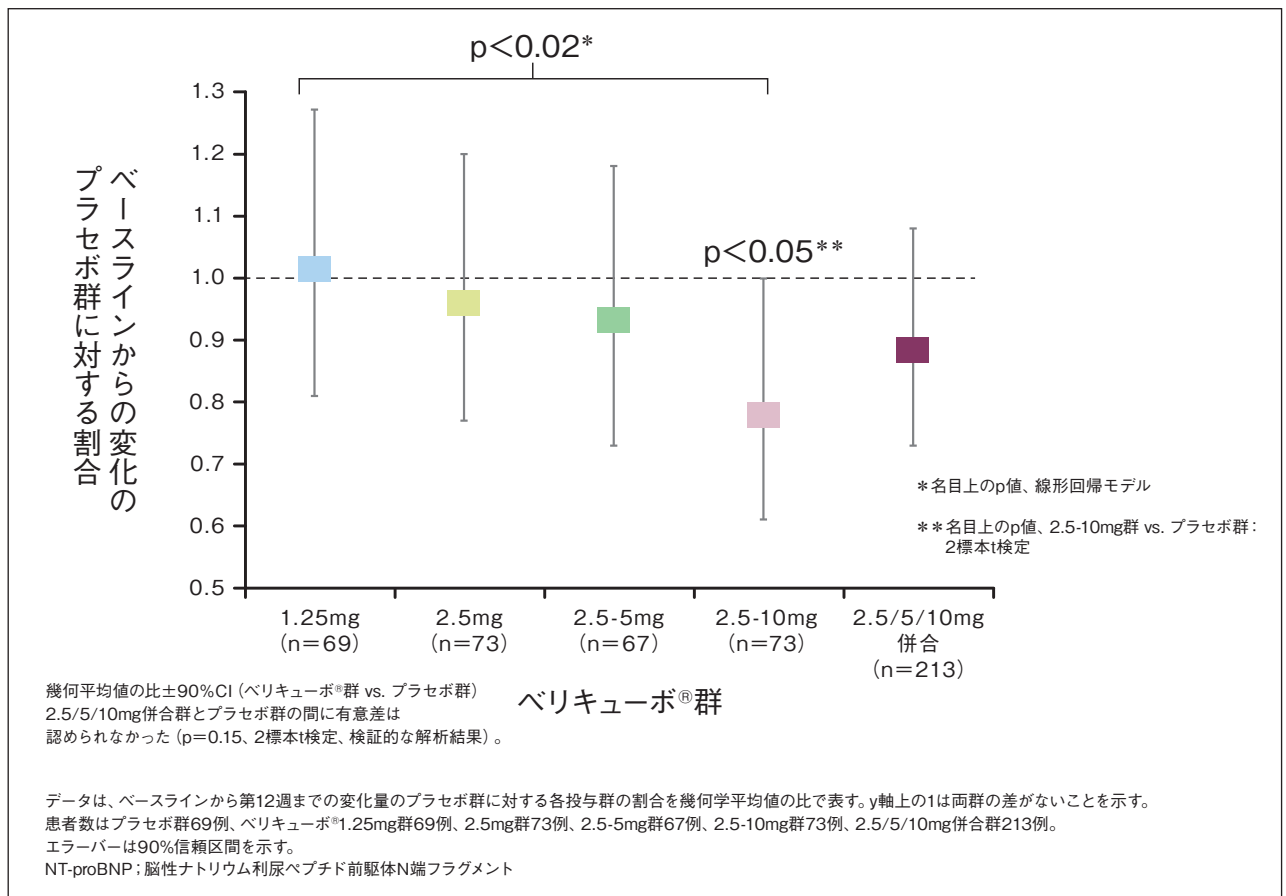
<主解析>

NT-proBNPの第12週におけるベースラインからの変化量(対数変換値、平均値±標準偏差)は、ベリキューボ®併合群(2.5mg/2.5-5mg/2.5-10mg群、213例)で $-0.402 \pm 0.8603 \log(\text{pg/mL})$ 、プラセボ群(69例)で $-0.280 \pm 0.8197 \log(\text{pg/mL})$ 、群間差は $-0.1220 \log(\text{pg/mL})$  (90%CI:  $-0.32 \sim 0.07$ )であり、両群間で有意差は認められませんでした( $p=0.15$ 、2標本t検定、検証的な解析結果)。

<副次解析(探索的)>

NT-proBNPの第12週におけるベースラインからの変化量について、ベリキューボ®各用量群とプラセボ群で比較したところ、ベリキューボ®の用量増加とともにNT-proBNPの変化量は大きくなり(傾き推定値 $-0.026$ 、 $p<0.02$  [名目上のp値]、線形回帰モデル)、2.5-10mg群で最も低下しました(2.5-10mg群 vs. プラセボ群:  $p<0.05$  [名目上のp値]、2標本t検定)。

■ NT-proBNPの第12週におけるベースラインからの変化の群間比較(幾何平均値)



PPS解析

Gheorghide M, et al. JAMA. 2015; 314: 2251-2262. Copyright © 2015 American Medical Association. All rights reserved.

6. 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。

## ● 探索的評価項目:LVEFの第12週におけるベースラインからの変化量(心エコー検査)

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、プラセボ群で1.52%、2.5-10mg群で3.68%であり、有意差が認められました(名目上のp値)。

### ■ LVEFの第12週におけるベースラインからの変化量

		ベースラインから 第12週までの変化量 (%)、平均値	平均差 投与群-プラセボ群 (95%CI)	p値*
プラセボ群		1.52	—	—
ベリキューホ <sup>TM</sup> 各用量群	1.25mg	2.84	1.33(-0.12-2.77)	0.07
	2.5mg	2.74	1.23(-0.30-2.76)	0.12
	2.5-5mg	2.07	0.56(-1.08-2.19)	0.50
	2.5-10mg	3.68	2.17(0.33-4.00)	0.02

FAS解析

\*名目上のp値、2標本t検定(両側有意水準5%)

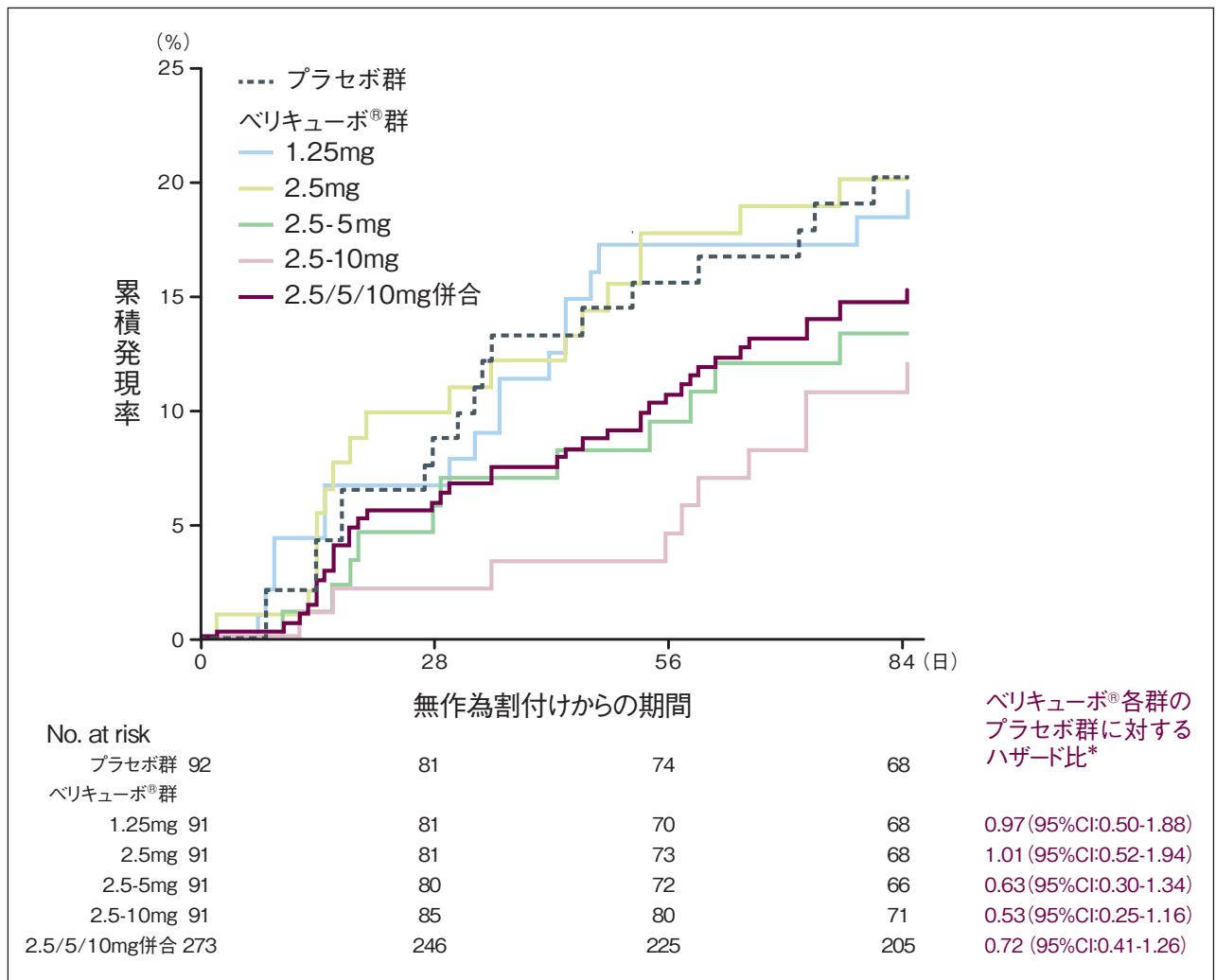


● 探索的評価項目：心不全による初回入院又は心血管死の複合イベント

第84日までのイベントでは、ベリキューボ®各用量群のプラセボ群に対するハザード比\*は1.25mg群0.97(95%CI:0.50~1.88)、2.5mg群1.01(95%CI:0.52~1.94)、2.5-5mg群0.63(95%CI:0.30~1.34)、2.5-10mg群0.53(95%CI:0.25~1.16)、併合群(2.5mg/2.5-5mg/2.5-10mg群)0.72(95%CI:0.41~1.26)でした。

\*Cox比例ハザードモデル

■ 心不全による初回入院又は心血管死の複合イベントのKaplan-Meier曲線



FAS解析

\*Cox比例ハザードモデル

Gheorghide M, et al. JAMA. 2015; 314: 2251-2262.

Copyright © 2015 American Medical Association. All rights reserved.

6. 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。



## <安全性>

### ● 副作用

副作用は、ベリキューボ®群全体及びプラセボ群でそれぞれ363例中50例(13.8%)及び92例中13例(14.1%)に認められました。

### ■ 副作用

副作用の種類	発現症例数(%)				
	ベリキューボ®群 n=363				プラセボ群 n=92
	1.25mg n=91	2.5mg n=90	2.5-5mg n=91	2.5-10mg n=91	
すべての副作用	10(11.0)	13(14.4)	12(13.2)	15(16.5)	13(14.1)
低血圧	2(2.2)	2(2.2)	2(2.2)	8(8.8)	4(4.3)
消化不良	0	0	1(1.1)	3(3.3)	0
腹痛	1(1.1)	0	0	2(2.2)	0
下痢	1(1.1)	0	0	2(2.2)	0
浮動性めまい	1(1.1)	1(1.1)	0	2(2.2)	2(2.2)
失神	0	1(1.1)	0	2(2.2)	0
便秘	0	1(1.1)	2(2.2)	1(1.1)	0
悪心	1(1.1)	2(2.2)	0	1(1.1)	2(2.2)
無力症	0	0	1(1.1)	0	2(2.2)
疲労	0	3(3.3)	0	0	0
頭痛	0	0	2(2.2)	0	0
筋緊張低下	0	0	2(2.2)	0	0

MedDRA ver.18.0

いずれかの群で発現割合が2%以上の副作用

SAF解析

重篤な副作用は、ベリキューボ®群全体で7例、プラセボ群で3例に認められ、ベリキューボ®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)、プラセボ群の内訳は、心不全、水分過負荷、急性腎不全が各1件でした。投与中止に至った副作用はベリキューボ®群全体で14例、プラセボ群で4例に認められ、ベリキューボ®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)、プラセボ群の内訳は、心不全、悪心、無力症、急性腎不全、低血圧が各1件でした。死亡に至った副作用は両群で認められませんでした。

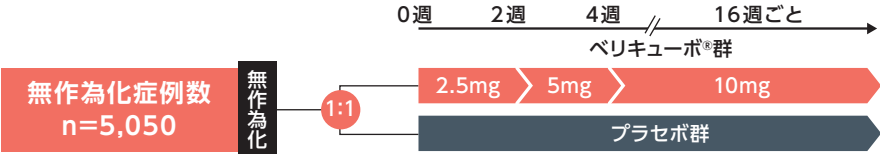
## 2. 国際共同第Ⅲ相試験(検証的試験、VICTORIA)<sup>3,4)</sup>

3)承認時評価資料: パ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))

4)Armstrong PW, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 1883-1893.

COI: 本研究はパイエルの資金により行われた。また、著者にパイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

目的	HFrEF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、ベリキューボ®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5,050例(日本人319例を含む)
主な選択基準	<p>(1)心不全増悪の基準に該当する前に、慢性心不全(NYHA心機能分類のクラスⅡ~Ⅳ)に対して標準治療を受けていた患者</p> <p>(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利尿薬の投与を受けた患者</p> <p>(3)無作為割付け前30日以内のBNP<sup>*1</sup>又はNT-proBNPの値が以下を満たす患者</p> <p>a.洞調律の場合:NT-proBNP<math>\geq</math>1,000pg/mL又はBNP<math>\geq</math>300pg/mL</p> <p>b.心房細動合併の場合:NT-proBNP<math>\geq</math>1,600pg/mL又はBNP<math>\geq</math>500pg/mL</p> <p><small>*1 国外で使用されているTriage<sup>®</sup>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<sup>®</sup>BNPを用いた場合は(洞調律)192pg/mL、(心房細動合併)319pg/mLに該当し、国内の選択基準ではこれらの値を用いた。</small></p> <p>(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)</p>
主な除外基準	<p>(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</p> <p>a.無作為割付け前24時間以内に静注用治療薬を投与された患者</p> <p>b.SBPが100mmHg未満又は症候性低血圧が認められる患者</p> <p>(2)長時間作用型硝酸剤又はNO供与体を併用している患者又は使用が見込まれる患者</p> <p>(3)PDE5阻害剤を併用している患者又は使用が見込まれる患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(6)心臓併存症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p>(7)心臓以外の併存症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・eGFR<sup>*2</sup>&lt;15mL/min/1.73m<sup>2</sup>又は長期間透析、重度の肝機能不全</li> <li>・心臓疾患以外の原因により余命3年未満</li> <li>・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</li> </ul> <p><small>*2 国外ではMDRD式、国内では日本人推算式を用いた。</small></p>

<p><b>試験方法</b></p>	<p>対象患者5,050例をベリキューボ®群又はプラセボ群に1:1に無作為割付けし、2.5、5又は10mgを1日1回、食後に経口投与した。 開始用量は2.5mgとし、患者の忍容性に応じて、目標維持用量の10mgの1日1回投与に到達するまで、約2週間間隔で2倍ずつ増量した。プラセボ群には見かけ上の増量を実施した。目標維持用量の10mgに達していない場合は、以下のSBP及び臨床症状に基づいて用量調節を行った。</p> <p><b>【用量調節法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●増量：2.5又は5mg投与中に、SBPが100mmHg以上の場合</li> <li>●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</li> <li>●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</li> <li>●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</li> </ul> <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><b>評価項目</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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(検証的な解析項目)</li> <li>●副次評価項目 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</li> <li>●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</li> </ul>

## 6. 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。

## 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。

## 解析計画

### <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、ベリキューボ®群のプラセボ群に対する優越性を検証した。有意水準は片側2.5%(両側5.0%)とした。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。

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%、ベリキューボ®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。

### <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。

### <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)を層別因子(地域及び人種)、投与群、サブグループ、投与群とサブグループの交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて実施した。

### <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ASaT集団を対象とした。

ITT (intention-to-treat): 無作為割付けされたすべての患者。

ASaT (all subjects as treated): 少なくとも1回治験薬の投与を受けたすべての患者。

## <患者背景>

患者全体において、平均年齢は67.3歳、男性が76.1%でした。

NT-proBNPの中央値は2,816.0pg/mL、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%でした。

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ヵ月以内の外来での静注利尿薬投与が15.9%でした。

### ■患者背景

		ベリキューボ <sup>®</sup> 群 n=2,526	プラセボ群 n=2,524	全体 n=5,050
年齢(歳)、平均値±SD		67.5±12.2	67.2±12.2	67.3±12.2
男性、n(%)		1,921(76.0)	1,921(76.1)	3,842(76.1)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )、平均値±SD		27.7±5.8	27.9±6.1	27.8±5.9
NT-proBNP(pg/mL)、中央値		2,803.5	2,821.0	2,816.0
LVEF(%)、平均値±SD		29.0±8.3	28.8±8.3	28.9±8.3
SBP(mmHg)、平均値±SD		121.2±15.7	121.5±15.8	121.4±15.7
併存症 <sup>*</sup> 、n(%)	高血圧、n(%)	2,002(79.3)	1,993(79.0)	3,995(79.1)
	冠動脈疾患、n(%)	1,511(59.8)	1,433(56.8)	2,944(58.3)
	糖尿病、n(%)	1,226(48.6)	1,143(45.3)	2,369(46.9)
	心房細動、n(%)	1,098(43.5)	1,170(46.4)	2,268(44.9)
	脳卒中、n(%)	282(11.2)	296(11.7)	578(11.5)
心不全増悪の既往、n(%)	心不全入院(3ヵ月以内)	1,673(66.2)	1,705(67.6)	3,378(66.9)
	心不全入院(3-6ヵ月)	454(18.0)	417(16.5)	871(17.2)
	静注利尿薬投与(3ヵ月以内、入院なし)	399(15.8)	402(15.9)	801(15.9)
NYHA心機能分類、n(%)	I	0	2(0.1)	2(<0.1)
	II	1,478(58.5)	1,497(59.3)	2,975(58.9)
	III	1,010(40.0)	993(39.3)	2,003(39.7)
	IV	35(1.4)	31(1.2)	66(1.3)
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )、平均値±SD		61.3±27.0	61.7±27.3	61.5±27.2
eGFR≤60(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )、n(%)		1,313(52.0)	1,311(52.0)	2,624(51.9)
心不全の標準治療として投与されていた併用薬 <sup>**</sup> 、n(%)	ACE阻害薬又はARB	1,847(73.3)	1,853(73.6)	3,700(73.4)
	β遮断薬	2,349(93.2)	2,342(93.0)	4,691(93.1)
	MRA	1,747(69.3)	1,798(71.4)	3,545(70.3)
	RAA系阻害薬、β遮断薬、MRAの3剤併用	1,480(58.7)	1,529(60.7)	3,009(59.7)
	サクビトリルバルサルタン	360(14.3)	371(14.7)	731(14.5)

ITT解析

SD:標準偏差

ACE:アンジオテンシン変換酵素、ARB:アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、MRA:ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、RAA系:レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

\*ベリキューボ<sup>®</sup>群は2,525例、プラセボ群は2,523例で割合を算出している。

\*\*ベリキューボ<sup>®</sup>群は2,521例、プラセボ群は2,519例で割合を算出している。

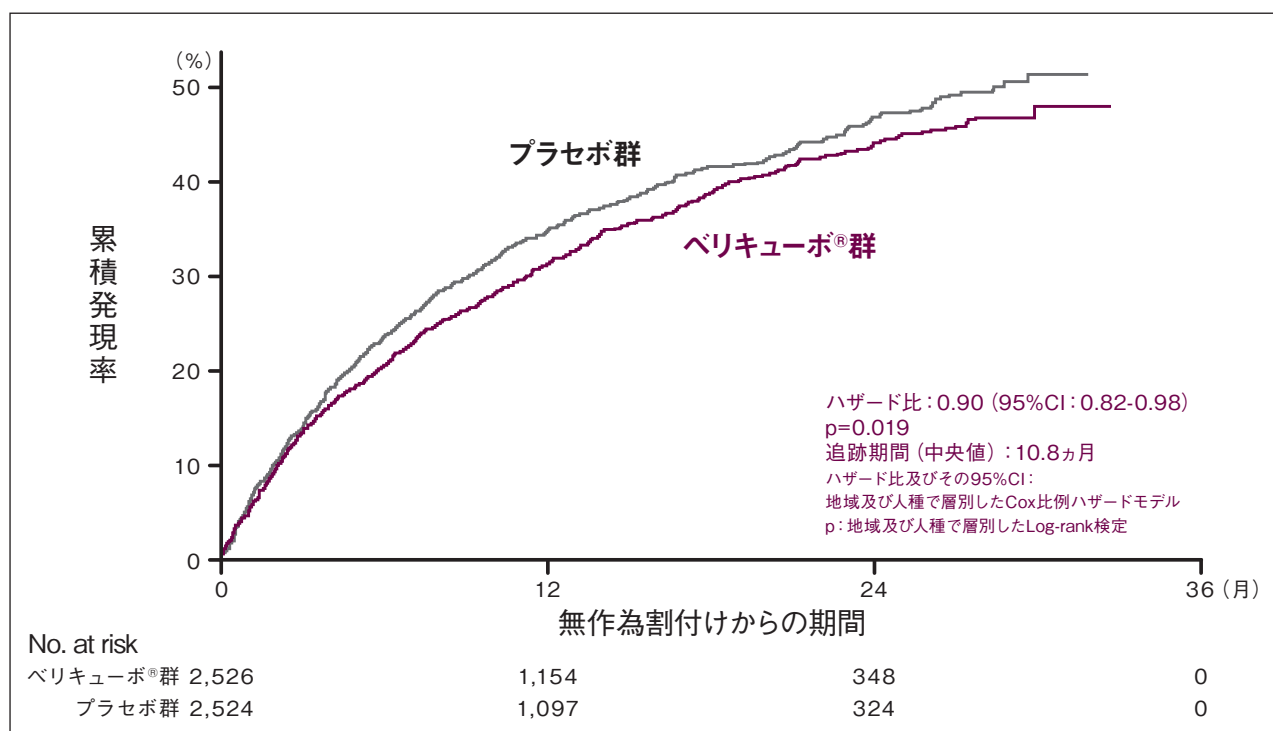
<有効性>

● 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 (検証的な解析結果)

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におけるベリキューボ®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%有意に減少させました(p=0.019、検証的な解析結果)\*。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ®群で33.6%/年、プラセボ群で37.8%/年でした。プラセボ群に対するベリキューボ®群の絶対リスク減少は4.2%/年であり、1年間のベリキューボ®による治療で1件の主要評価項目のイベント発現を抑制するために必要な例数(number needed to treat:NNT)は24例でした。

\*ハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定(層別因子:地域及び人種)

■ 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



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における発現率

	ベリキューボ®群 n=2,526		プラセボ群 n=2,524		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>b</sup>	絶対リスク 減少 (%/年)	NNT <sup>c</sup>
	n (%)	発現率 (%/年)	n (%)	発現率 (%/年)				
主要評価項目	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82-0.98)	0.019	4.2	24
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)					

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

b: 地域及び人種で層別したLog-rank検定

c: 治療必要数 (1件のイベントを抑制するために必要なベリキューボ®の投与例数)



## ● 部分集団解析：日本人集団におけ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

日本人集団において、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おけるベリキューボ®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)\*でした。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ®群で27.6%/年、プラセボ群で30.3%/年でした。

\*Cox比例ハザードモデル

### ■ 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発現率(日本人集団)

	ベリキューボ®群 n=161		プラセボ群 n=158		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)
	n(%)	発現率(%/年)	n(%)	発現率(%/年)	
主要評価項目	49(30.4)	27.6	49(31.0)	30.3	0.93(0.63-1.39)
心血管死	11 (6.8)		5 (3.2)		
心不全による 初回入院	38(23.6)		44(27.8)		

ITT解析

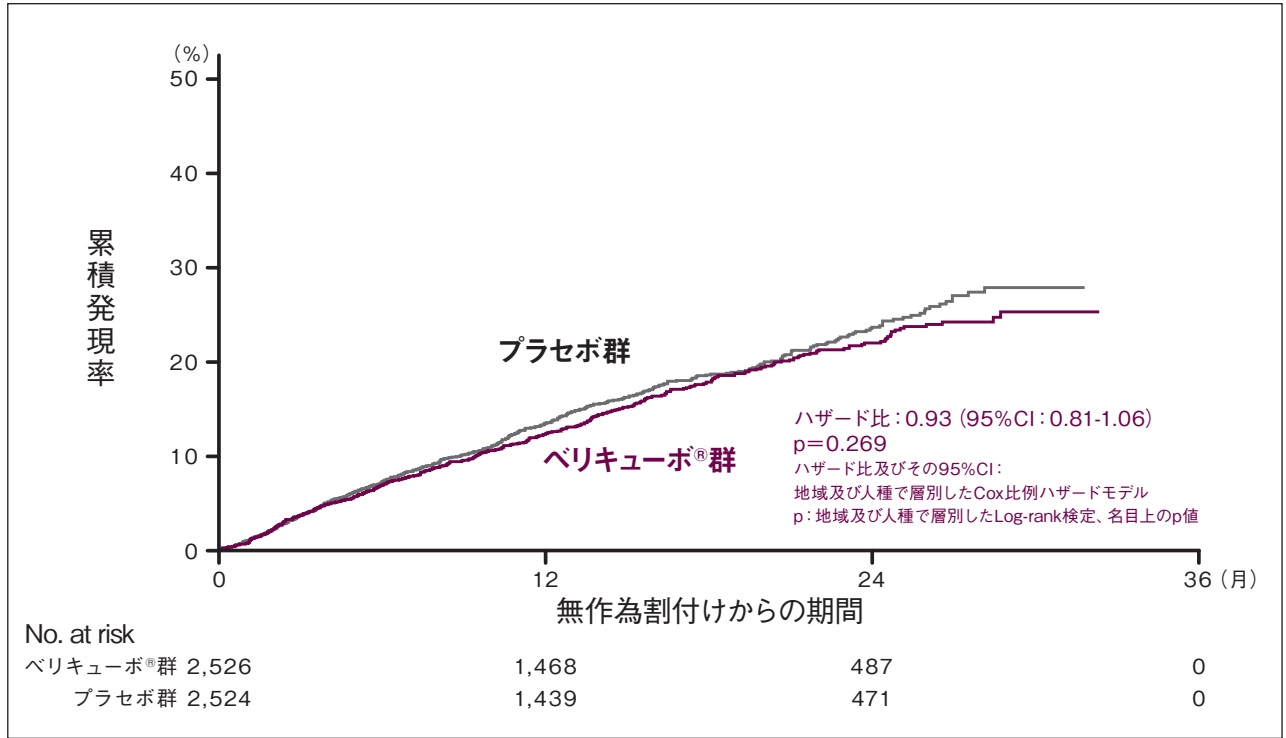
a: Cox比例ハザードモデル

● 副次評価項目：心血管死

心血管死におけるベリキューボ®群のプラセボ群に対するハザード比は0.93 (95%CI:0.81~1.06)\*でした。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ®群で12.9%/年、プラセボ群で13.9%/年でした。

\*地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

■ 心血管死のKaplan-Meier曲線



ITT解析

■ 心血管死の発現率

	ベリキューボ®群 n=2,526		プラセボ群 n=2,524		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>b</sup>
	n(%)	発現率(%/年)	n(%)	発現率(%/年)		
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)			
心突然死	107 (4.2)		113 (4.5)			
原因不明死	112 (4.4)		101 (4.0)			

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

b: 地域及び人種で層別したLog-rank検定、名目上のp値

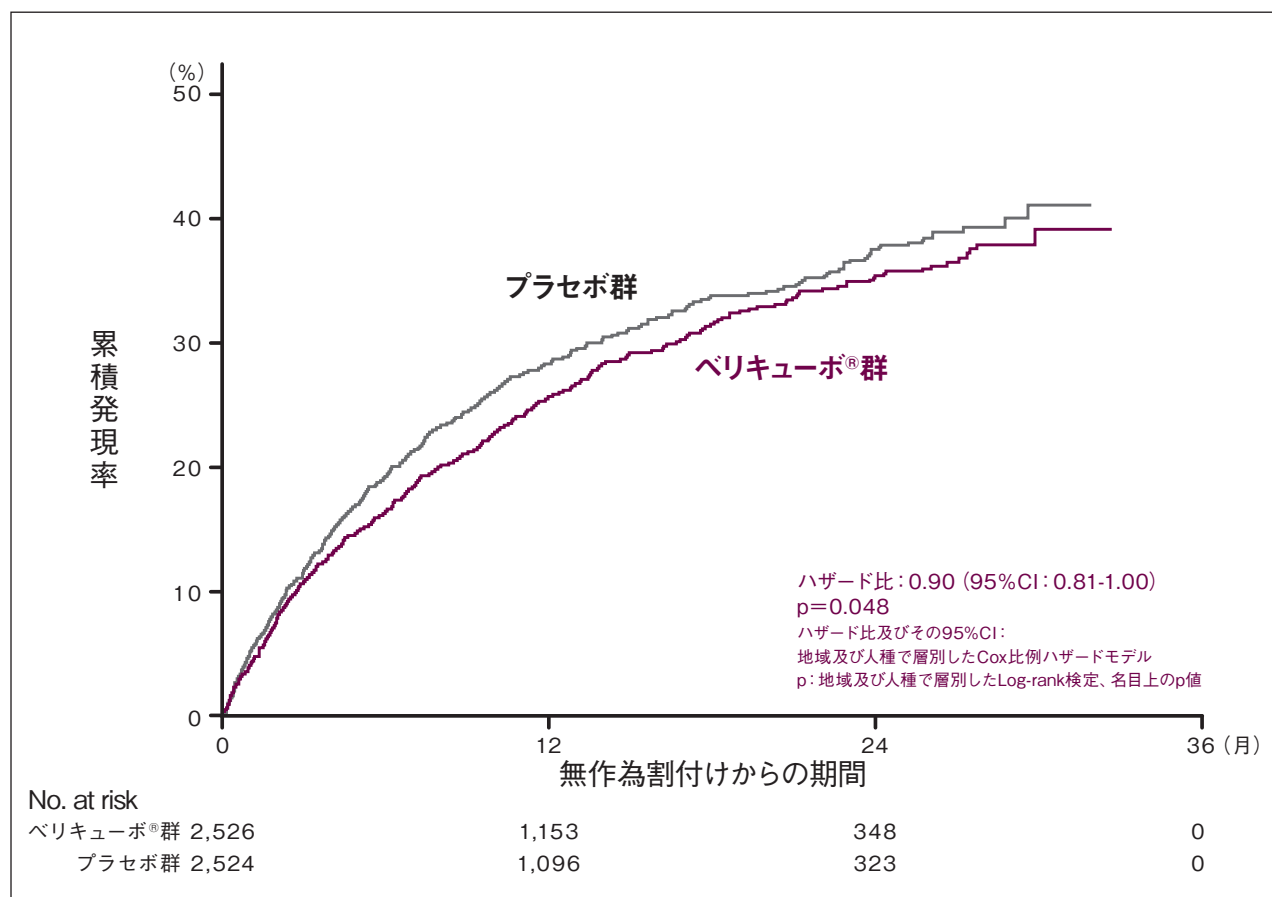


## ● 副次評価項目：心不全による初回入院

心不全による初回入院におけるベリキューボ<sup>®</sup>群のプラセボ群に対するハザード比は0.90(95%CI:0.81~1.00)\*でした。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ<sup>®</sup>群で25.9%/年、プラセボ群で29.1%/年でした。

\*地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

### ■ 心不全による初回入院のKaplan-Meier曲線



ITT解析

### ■ 心不全による初回入院の発現率

	ベリキューボ <sup>®</sup> 群 n=2,526		プラセボ群 n=2,524		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>b</sup>
	n(%)	発現率(%/年)	n(%)	発現率(%/年)		
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

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

b: 地域及び人種で層別したLog-rank検定、名目上のp値

● 副次評価項目：心不全によるすべての入院（初回及び再入院）

心不全によるすべての入院（初回及び再入院）におけるベリキューボ®群のプラセボ群に対するハザード比は0.91 (95% CI: 0.84~0.99) であり、発現リスクを9%有意に減少させました (p=0.023)\*。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ®群で38.3%/年、プラセボ群で42.4%/年でした。

\*地域及び人種で層別したAndersen-Gillモデル

■ 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）の回数及び発現率

	ベリキューボ®群 n=2,526			プラセボ群 n=2,524			ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>a</sup>
	回数	全追跡 期間(年)	発現率 (%/年)	回数	全追跡 期間(年)	発現率 (%/年)		
心不全による すべての入院 (初回及び再入院)	1,223	3,190.7	38.3	1,336	3,151.0	42.4	0.91 (0.84-0.99)	0.023

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したAndersen-Gillモデル

● 副次評価項目：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

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におけるベリキューボ®群のプラセボ群に対するハザード比は0.90 (95% CI: 0.83~0.98) であり、発現リスクを10%有意に減少させました (p=0.021)\*。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ®群で35.9%/年、プラセボ群で40.1%/年でした。

\*ハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定(層別因子:地域及び人種)

■ 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の発現率

	ベリキューボ®群 n=2,526		プラセボ群 n=2,524		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>b</sup>
	n(%)	発現率(%/年)	n(%)	発現率(%/年)		
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	1,032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83-0.98)	0.021

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

b: 地域及び人種で層別したLog-rank検定

## ● 副次評価項目：全死亡

全死亡におけるベリキューボ<sup>®</sup>群のプラセボ群に対するハザード比は0.95 (95%CI:0.84~1.07)\*でした。また、1年あたりの発現率は、ベリキューボ<sup>®</sup>群で16.0%/年、プラセボ群で16.9%/年でした。

\*地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

### ■ 全死亡の発現率

	ベリキューボ <sup>®</sup> 群 n=2,526		プラセボ群 n=2,524		ハザード比 <sup>a</sup> (95%CI)	p値 <sup>b</sup>
	n(%)	発現率(%/年)	n(%)	発現率(%/年)		
全死亡	512(20.3)	16.0	534(21.2)	16.9	0.95 (0.84-1.07)	0.377

ITT解析

a: 地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル

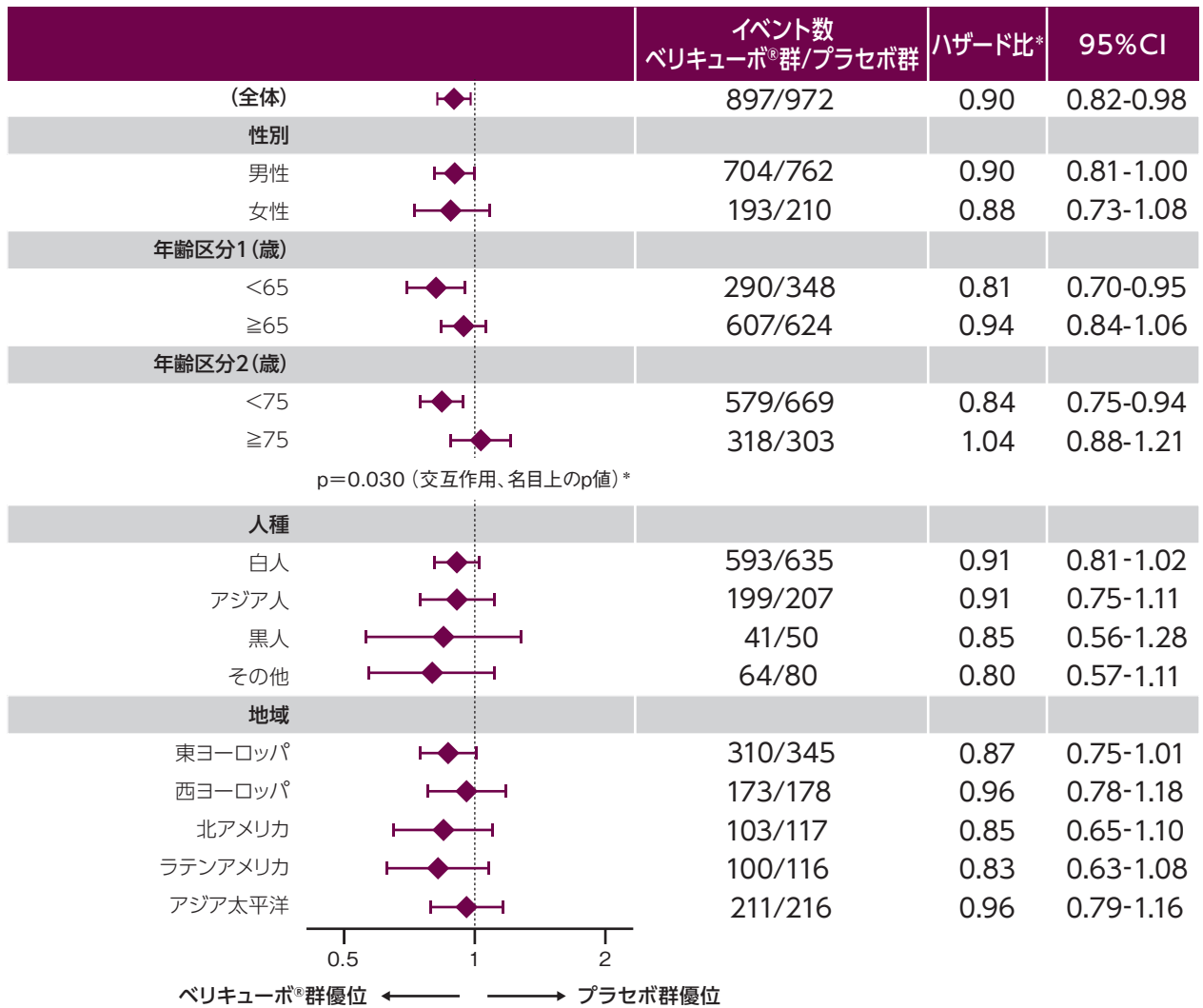
b: 地域及び人種で層別したLog-rank検定

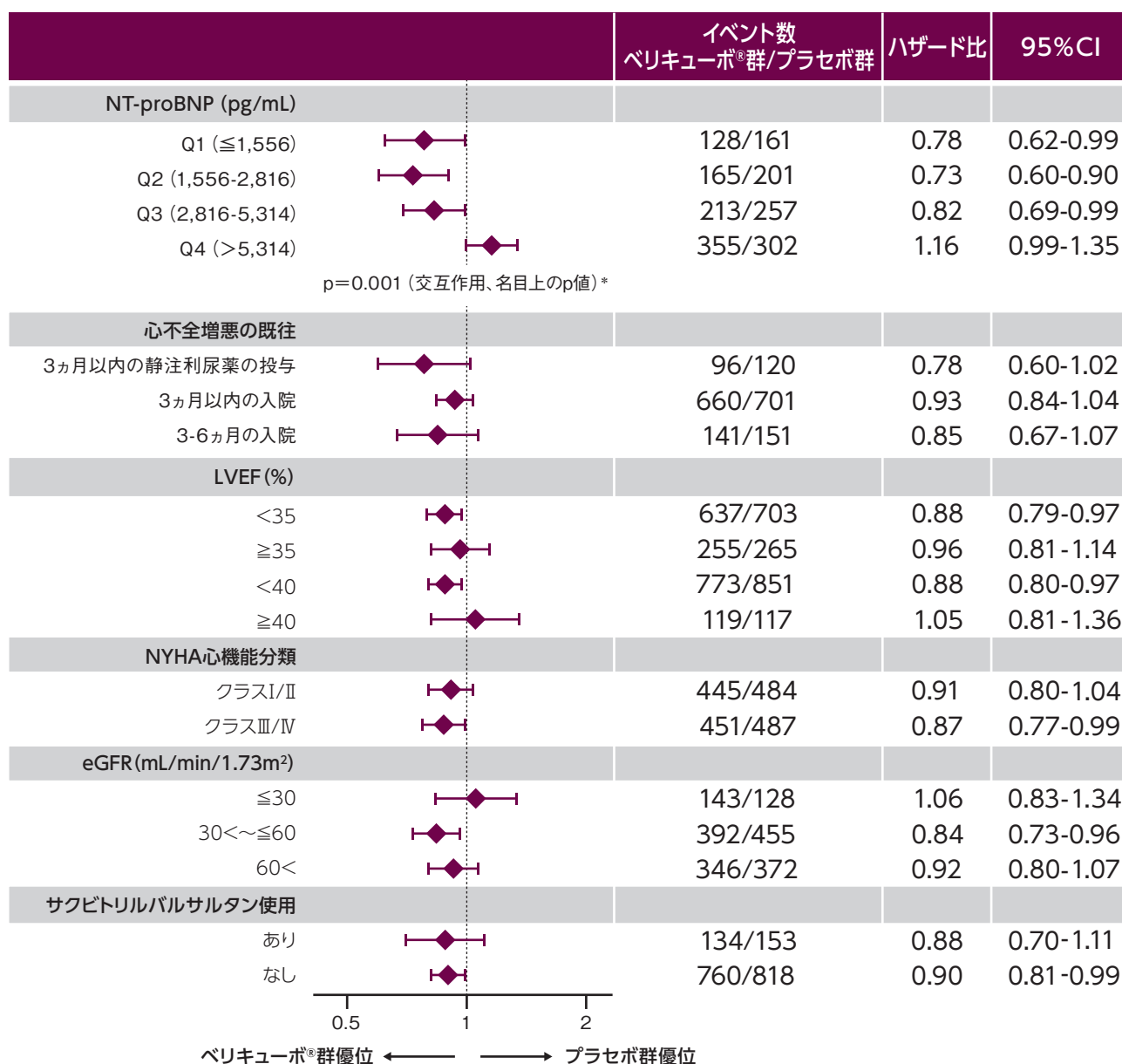
● 部分集団解析：主要評価項目（心血管死又は心不全による初回入院）の患者背景因子別解析

年齢（75歳未満/75歳以上）及びベースラインのNT-proBNP（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を下回りました。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が5,314pg/mLを超える集団（Q4）で1.16（95%CI:0.99~1.35）\*でした。

\*層別因子（地域及び人種）、投与群、年齢、投与群と年齢の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

■ 主要評価項目の部分集団解析





ITT解析

\*全体集団のハザード比は地域及び人種で層別したCox比例ハザードモデル、各部分集団のハザード比及び交互作用のp値は層別因子(地域及び人種)、投与群、年齢、投与群と年齢の交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup>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]

<安全性>

● 副作用

副作用は、ベリキューボ®群で2,519例中367例(14.6%)、プラセボ群で2,515例中294例(11.7%)に認められました。

■ 副作用

副作用の種類	発現症例数(%)	
	ベリキューボ®群 n=2,519	プラセボ群 n=2,515
すべての副作用	367(14.6)	294(11.7)
低血圧	172 (6.8)	149 (5.9)
浮動性めまい	37 (1.5)	22 (0.9)
悪心	19 (0.8)	5 (0.2)
消化不良	14 (0.6)	8 (0.3)
起立性低血圧	14 (0.6)	8 (0.3)
疲労	11 (0.4)	5 (0.2)
頭痛	10 (0.4)	9 (0.4)
胃食道逆流性疾患	9 (0.4)	0 (0.0)
上腹部痛	8 (0.3)	4 (0.2)
急性腎障害	8 (0.3)	6 (0.2)
呼吸困難	8 (0.3)	3 (0.1)
回転性めまい	7 (0.3)	4 (0.2)
下痢	7 (0.3)	5 (0.2)
失神	7 (0.3)	11 (0.4)
心不全	5 (0.2)	5 (0.2)
無力症	5 (0.2)	6 (0.2)
血中クレアチニン増加	5 (0.2)	4 (0.2)
腎不全	5 (0.2)	2 (0.1)
発疹	5 (0.2)	1 (0.0)

MedDRA ver.22.0

ベリキューボ®群で発現割合が0.2%以上の副作用

ASaT解析

重篤な副作用は、ベリキューボ®群で30例(1.2%)、プラセボ群で20例(0.8%)に認められ、ベリキューボ®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、プラセボ群の内訳は、低血圧9例、急性腎障害4例、失神2例等でした。投与中止に至った副作用は、ベリキューボ®群で64例(2.5%)、プラセボ群で47例(1.9%)に認められ、ベリキューボ®群の内訳は低血圧24例、浮動性めまい9例、悪心4例、急性腎障害3例、回転性めまい、下痢、消化不良、血中クレアチニン増加、そう痒症、発疹が各2例等、プラセボ群の内訳は、低血圧20例、消化不良、急性腎障害が各2例等でした。死亡に至った副作用は、ベリキューボ®群で急性腎障害1例が認められました。

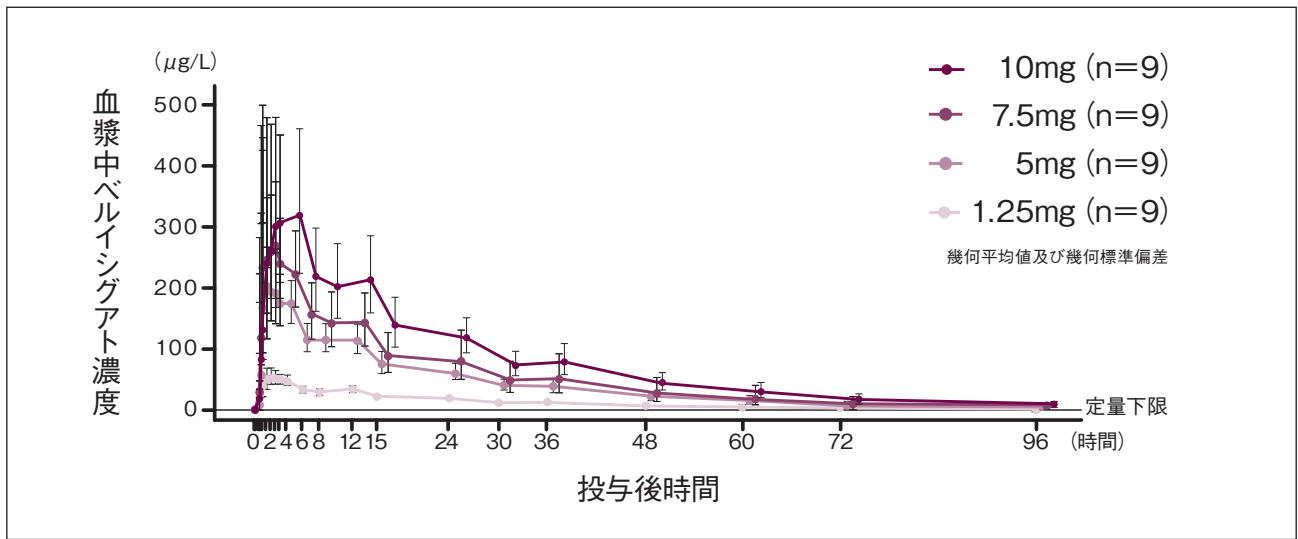
# V. 薬物動態

## 1. 血中濃度

### (1) 空腹時単回投与<sup>5)</sup>

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( $t_{1/2}$ )は17.9~22.3時間でした。

#### ■ 単回投与後の血漿中ベルイシグアト濃度推移 (空腹時)



#### ■ 単回投与後のベルイシグアトの薬物動態パラメータ (空腹時)

投与量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^*$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)
1.25mg	61.8/28.5	1.00(0.750-3.00)	1,190/17.5	22.3/18.2
5mg	236/28.9	1.00(0.750-4.00)	4,140/21.1	21.1/31.0
7.5mg	324/39.6	1.00(0.500-2.50)	5,140/38.6	17.9/17.9
10mg	365/37.1	2.50(0.750-4.00)	7,410/30.5	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)

対象：日本人健康成人男性36例

方法：対象者を9例ずつ4群に無作為に割付け、ベルイシグアト1.25、5、7.5又は10mgを空腹時に単回経口投与した。

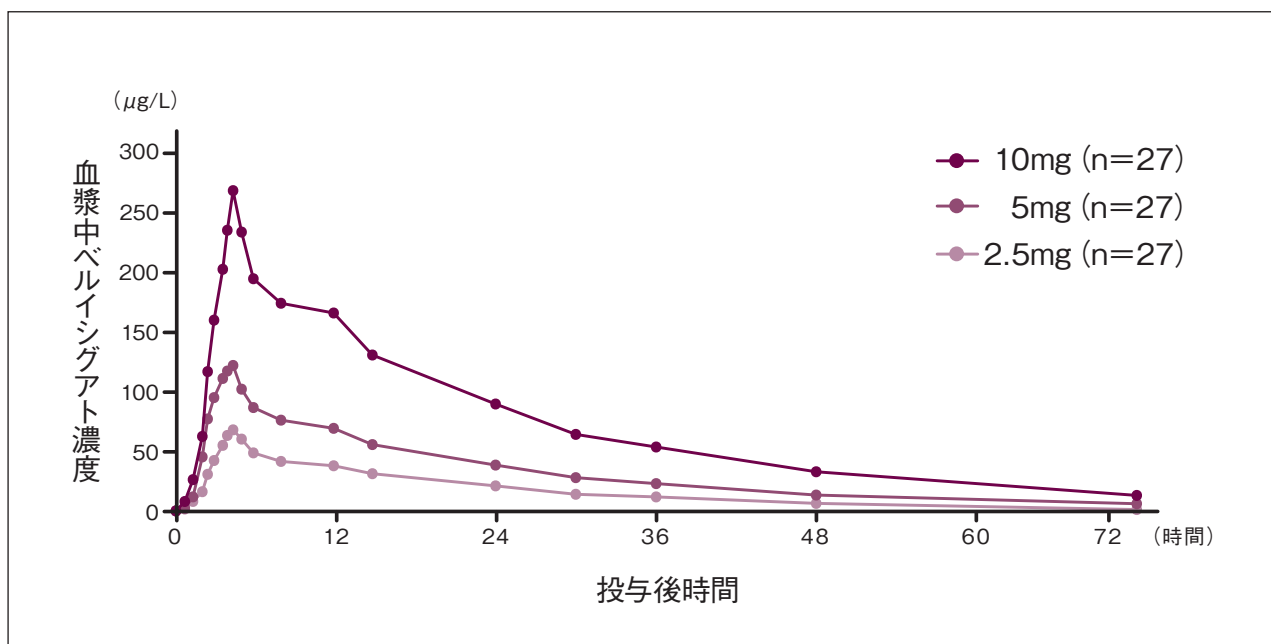
#### 6. 用法及び用量

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) 食後単回投与(外国人データ)<sup>6)</sup>

健康成人男性27例に本剤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、 $t_{1/2}$ は17.6～18.5時間でした。AUC及び $C_{max}$ は投与量に比例して増加がみられました。

■単回投与後の血漿中ベルイシグアト濃度推移(食後)



■単回投与後のベルイシグアトの薬物動態パラメータ(食後)

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)	1,360/20.1	18.5/17.6
5mg	129/22.8	4.02(1.50-4.53)	2,520/22.9	18.1/16.4
10mg	279/12.5	4.47(2.98-5.00)	5,480/18.0	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)

対象：外国人健康成人男性27例

方法：ベルイシグアト2.5、5又は10mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与し、クロスオーバー試験を実施した。各用量の投与間に5日以上の休薬期間を設けた。

6. 用法及び用量

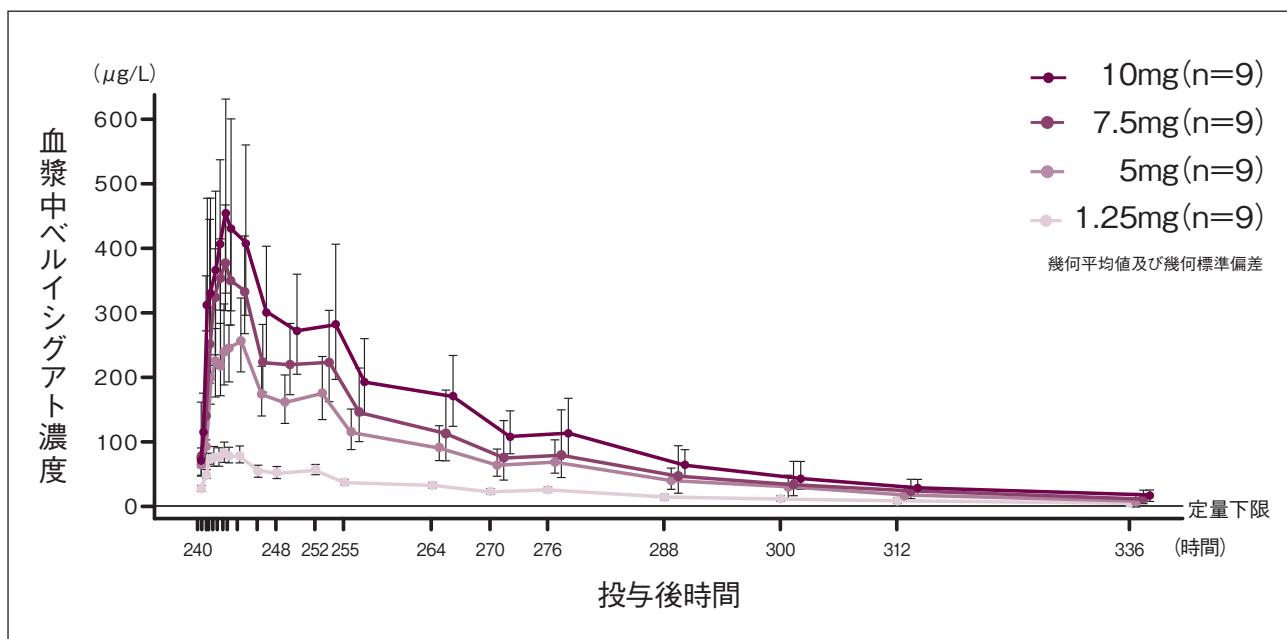
通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5mg及び10mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。



### (3) 空腹時反復投与<sup>5)</sup>

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1日1回7日間空腹時反復経口投与したとき、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、 $t_{1/2}$ は20.7～27.0時間でした。AUC及び $C_{max}$ は空腹時単回投与後と比べ、それぞれ1.40～1.66倍、1.16～1.44倍に増加しました。ベルイシグアトの薬物動態特性に時間依存性はみられませんでした。

#### ■反復投与時の血漿中ベルイシグアト濃度推移(空腹時)



#### ■反復経口投与時のベルイシグアトの薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	$C_{max, ss}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^*$ (h)	$AUC_{\tau, ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)
1.25mg (n=9)	89.2/18.6	1.00(0.750-2.50)	1,170/14.5	27.0/23.6
5mg (n=8)	289/25.1	1.75(0.750-4.00)	3,670/23.4	23.5/30.6
7.5mg (n=9)	407/24.2	2.50(0.750-2.50)	4,810/27.6	22.1/15.9
10mg (n=9)	472/30.6	2.50(0.750-2.50)	6,170/29.9	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 $\tau$ あたりのAUC

対象：日本人健康成人男性36例

方法：対象者を9例ずつ4群に無作為に割付け、ベルイシグアト1.25、5、7.5又は10mgを1日1回7日間、空腹時に反復経口投与した。

## 2. 食事の影響(外国人データ)<sup>6-8)</sup>

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時間でした。食後投与時のAUC及び $C_{max}$ は空腹時と比べ、AUCは19%、 $C_{max}$ は9%上昇しました。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%)に比べ減少しました。

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時間でした。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%上昇しました。AUC及び $C_{max}$ の個体間のばらつき(幾何変動係数%)も食後投与時には空腹時に比べて減少しました。

### ■ベルイシグアト10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ (高脂肪・高カロリー食後及び空腹時)

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^*$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)
ベルイシグアト 10mg高脂肪・ 高カロリー食後	274 / 15.5	4.47	5,600 / 19.3	18.0 / 18.3
ベルイシグアト 10mg空腹時	195 / 60.4	1.98	3,890 / 41.4	18.9 / 23.5

幾何平均値/幾何変動係数%、29例

\*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しませんでした。

### 6. 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。

### 3. 腎機能障害患者(外国人データ)<sup>9)</sup>

軽度(eGFR60~80mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度(eGFR30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)又は重度(eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)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(AUC<sub>u</sub>)は、年齢、性別及び体重を一致させた健康成人(eGFR>80mL/min/1.73m<sup>2</sup>)と比較してそれぞれ76.2%及び128%増加しました。

#### ■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 <sub>max,u</sub> (µg/L)	1.77/16.0	1.54/27.9	2.11/26.6	2.01/19.9
AUC <sub>u</sub> (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(結合型+非結合型)				
C <sub>max</sub> (µg/L)	83.1/16.9	76.2/26.1	92.7/33.7	91.4/20.8
AUC(µg·h/L)	1,330/25.9	1,390/30.3	2,200/30.4	2,940/19.5

C<sub>max,u</sub>:非結合型のC<sub>max</sub>, AUC<sub>u</sub>:非結合型のAUC

幾何平均値/幾何変動係数%

eGFR:推算糸球体ろ過量、mL/min/1.73m<sup>2</sup>

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup>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]

## 4. 肝機能障害患者(外国人データ)<sup>10)</sup>

軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害患者(心不全を有さない)において、本剤2.5mgを単回経口投与したとき、AUC<sub>0-∞</sub>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%増加しました。

### ■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分類A (n=9)	Child-Pugh分類B (n=9)
非結合型ベルイシグアト			
C <sub>max,u</sub> (µg/L)	1.66/21.3	1.40/25.9	1.67/30.3
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/L)	30.3/33.3	32.7/17.9	42.7/41.2
総ベルイシグアト(結合型+非結合型)			
C <sub>max</sub> (µg/L)	68.7/29.2	66.6/27.2	69.5/34.4
AUC(µg·h/L)	1,250/34.5	1,550/23.4	1,780/34.6

C<sub>max,u</sub>:非結合型のC<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>:非結合型のAUC  
幾何平均値/幾何変動係数%

## 5. 年齢、性別、体重(外国人データ)<sup>11,12)</sup>

非高齢(45歳以下、男女各9例)及び高齢(65歳以上、男女各12例)の健康成人に本剤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<sub>max</sub>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認められませんでした。

また、男性と比較して女性のC<sub>max</sub>は32.1%、AUCは37.3%増加しましたが、投与量及び体重で標準化したC<sub>max,norm</sub>及びAUC<sub>norm</sub>はそれぞれ12.6%、17.0%の増加であったことから、男女間の曝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認められませんでした。

国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組入れられたHFrEF患者2,321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の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)及び分布容積(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は増加しましたが、臨床的に意味のある影響は認められませんでした。

### 6. 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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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]

## 6. 薬物相互作用

### (1) オメプラゾール/制酸剤(外国人データ)<sup>13,14)</sup>

健康成人男性10例を対象としてオメプラゾール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を単独投与したときと比較して、ベルイシグアトのAUCは32.2%、 $C_{max}$ は49.6%低下し、 $t_{max}$ は0.983時間から2.50時間に遅延しました。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には、ベルイシグアトのAUCは27.1%、 $C_{max}$ は45.7%低下し、 $t_{max}$ は0.983時間から3.49時間に遅延しました。

### (2) シルденаフィル(外国人データ)<sup>13,15)</sup>

健康成人男性16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下において、シルденаフィル25、50及び100mgを本剤10mgと併用投与したとき、同用量のシルденаフィルとプラセボを併用投与した健康成人男性16例と比較して、シルденаフィルのAUC<sub>0-22</sub>は13.0~22.4%、 $C_{max}$ は14.2~20.4%上昇しました。本剤10mgをシルденаフィル100mgと併用投与したときのベルイシグアトのAUC<sub>0-24</sub>及び $C_{max}$ は、本剤10mgを単独投与したときと比較して、AUC<sub>0-24</sub>が0.7%、 $C_{max}$ が3.0%低下しました。また、シルденаフィル100mgを本剤10mgと併用投与したとき、プラセボと併用したときと比較して、5.4mmHgのSBPの低下が認められました。

### (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)<sup>13,16)</sup>

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日間投与)において、本剤2.5mgをサクビトリル/バルサルタン97/103mgと単回併用投与したとき、本剤2.5mgを単回単回投与したときと比較して、ベルイシグアトのAUC<sub>0-24</sub>は7.3%、 $C_{max}$ は9.2%低下しました。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2.5mg1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1日2回単回反復投与したときと比較して、バルサルタンのAUC<sub>0-12</sub>は11.7%、 $C_{max}$ は12.7%上昇、サクビトリルのAUC<sub>0-12</sub>は8.0%、 $C_{max}$ は18.2%上昇、サクビトリルの活性代謝物LBQ657のAUC<sub>0-12</sub>は1.3%、 $C_{max}$ は1.6%上昇しました。いずれの場合にも、座位血圧に本剤併用投与による影響は認められませんでした。

13) Boettcher M, et al. Clin Pharmacokinet. 2020; 59: 1407-1418.、COI:本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員8名が含まれる。

#### 10. 相互作用

##### 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。
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。

(4) 硝酸剤 (外国人データ)<sup>17,18)</sup>

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を本剤と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ませんでした。

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の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の低下が認められました。血圧の変化に本剤の用量依存性はみられませんでした。

(5) ジゴキシシン (外国人データ)<sup>13,19)</sup>

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、ジゴキシシンの投与間隔 $\tau$ における反復投与後のAUC (AUC <sub>$\tau$ ,md</sub>)は、ジゴキシシン0.375mgを1日1回単独で反復投与したときと比較して4.2%上昇しました。ジゴキシシン0.375mgを1日1回反復投与したときの定常状態下で本剤10mgを単回併用投与したとき、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<sub>max</sub>は0.9%上昇しました。

(6) アスピリン (外国人データ)<sup>13,20)</sup>

健康成人男性14例を対象として、アスピリン500mgを単回投与した翌日に本剤15mgをアスピリン500mgと併用投与したとき、本剤15mgを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<sub>max</sub>は6.8%低下しました。本剤は出血時間及び抗凝固作用に影響せず、アスピリン単独投与時と本剤併用投与時の出血時間及び抗凝固作用にも変化はみられませんでした。

(7) ワルファリン (外国人データ)<sup>13,21)</sup>

健康成人男性23例を対象として、本剤10mgの1日1回反復経口投与した定常状態下で、ワルファリン25mgを本剤10mgと単回併用投与したとき、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<sub>0-96</sub>は、プラセボと併用投与したときのそれぞれ100.1%、97.4%、100.0%、100.4%でした。ワルファリンあるいは本剤の薬物動態にも併用投与による影響は認められませんでした。

6. 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。

10. 相互作用

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 シルデナ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。
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。



## 7. 吸収、バイオアベイラビリティ(外国人データ)<sup>22)</sup>

健康成人男性10例に、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%でした。

## 8. 分布

### (1) 分布容積(外国人データ)<sup>12,22)</sup>

健康成人男性10例に<sup>14</sup>C]ベルイシグアト20 $\mu$ 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でした。

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、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(V<sub>c</sub>/F)は46.8Lでした。

### (2) タンパク結合率(*in vitro*)<sup>23)</sup>

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した。

### (3) 血液-脳関門通過性(ラット)<sup>24)</sup>

アルビノラット(Wistar)に<sup>14</sup>C]ベルイシグアト(3mg/kg)を単回経口投与したとき、脳放射能濃度は、血液中濃度の約2~3%であり、血液脳関門通過性は低いことが示されました。

### (4) 血液-胎盤通過性(ラット)<sup>25)</sup>

妊娠ラット(Wistar、妊娠19日目)に<sup>14</sup>C]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AUC<sub>0-48</sub>は、母動物の血液中放射能AUC<sub>0-48</sub>の67%であり、胎盤を通過することが示されました。

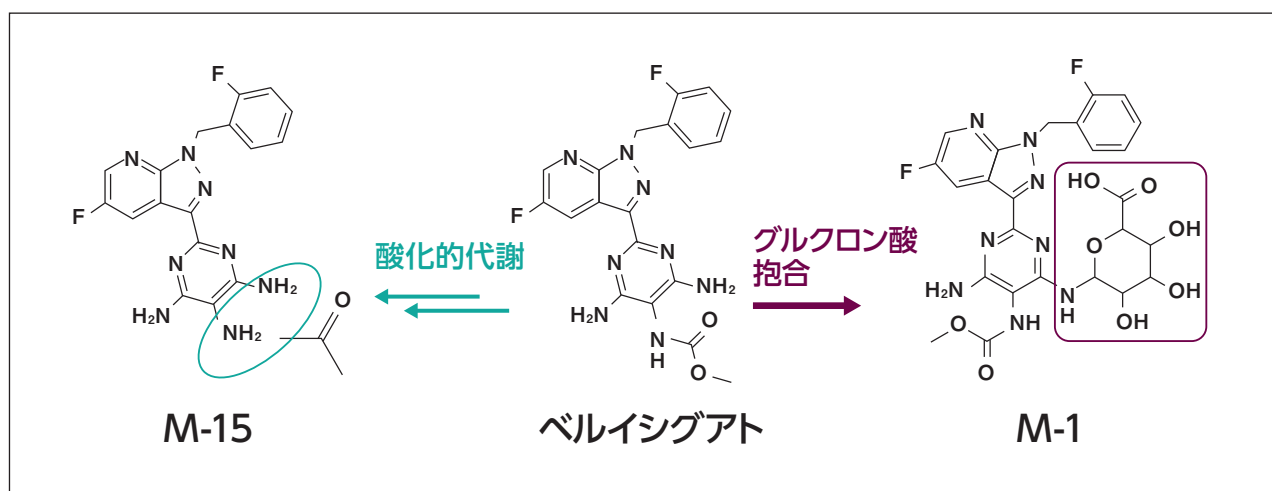
### (5) 乳汁中移行性(ラット)<sup>26)</sup>

授乳中のラット(Wistar、出産後8日目)に<sup>14</sup>C]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(投与後0~8時間及び0~24時間)までに、乳汁中に排泄された推定放射能量は、投与量の約12%でした。

## 9. 代謝(外国人データ)<sup>27)</sup>

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代謝経路は薬理学的に不活性な代謝物M-1へのグルクロン酸抱合で、主代謝酵素はUGT1A9及びUGT1A1です。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M-15が産生されると考えられますが、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ます。



## 10. 排泄(外国人データ)<sup>22,28)</sup>

健康成人男性10例を対象として本剤を静脈内投与したときの全身クリアランスは1.62L/hでした。

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C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ました。うち、53.1%が尿中に、45.2%が糞中に排泄されました。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ました。M-1は糞中には検出されませんでした。代謝物M-15は尿中及び糞中にわずかに認められました(それぞれ総放射能の1.91%及び1.61%)。

### 6. 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。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

# VI. 薬効薬理

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意、  
包装、関連情報

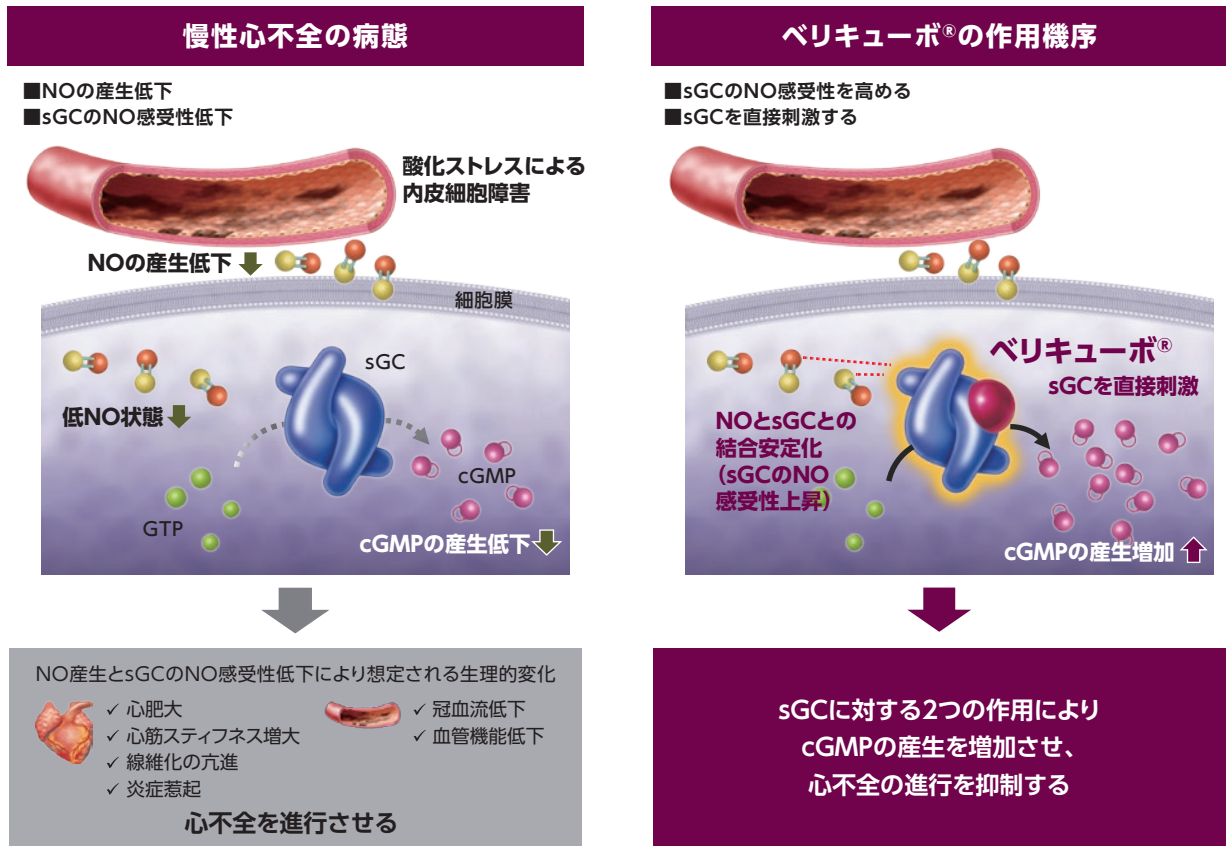
主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

## 1. 作用機序<sup>29-31)</sup>

本剤は、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤です。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リン酸 (cGMP) の産生を増加させます。

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り、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の産生反応を触媒します。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ますが、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NO利用能の低下が生じ、組織中cGMP量が低下しています。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ます。



NO:一酸化窒素 sGC:可溶性グアニル酸シクラーゼ (NOの受容体)

cGMP:環状グアノシンリン酸 (細胞内情報伝達物質) GTP:グアノシン三リン酸 (cGMPの前駆物質)

29) Stasch JP, et al. Circulation. 2011; 123: 2263-2273. COI:著者にパイエル社員1名が含まれる。

30) Farah C, et al. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 292-316.を参考に作図

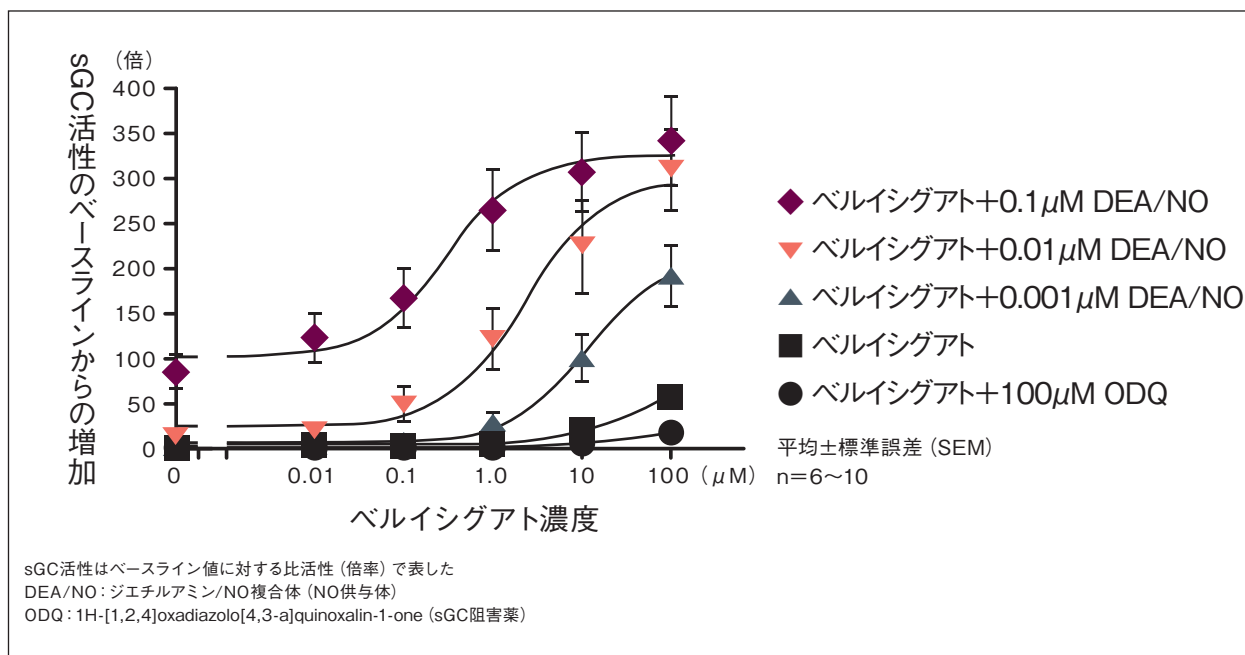
## 2. 効力を裏付ける試験成績

### (1) sGC刺激作用試験

#### ① 高度精製組換えsGCに対する作用 (*in vitro*)<sup>32)</sup>

ベルイシグアト (0.01~100 $\mu$ M) は、組換えsGCによるcGMP産生を濃度依存的に活性化し、ベースラインの1.7~57.6倍に増加させました (ベルイシグアト単独)。DEA/NO存在下では、ベルイシグアトあるいはDEA/NO単独での効果の和を上回る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ました。ベルイシグアト100 $\mu$ M及びDEA/NO0.1 $\mu$ MにおけるsGC活性はベースラインの341.6倍に達しました。一方、ベルイシグアトによるsGC刺激作用は、sGC阻害薬ODQ存在下で抑制されました。

#### ■ ベルイシグアトによる精製sGCの刺激作用



試験方法: sGCによるcGMP産生に対するベルイシグアトの影響をNO供与体 (DEA/NO) あるいはsGC阻害薬 (ODQ) の存在下/非存在下で検討した。高度に精製した組換えsGCにベルイシグアト0.01~100 $\mu$ Mを添加し、<sup>32</sup>P標識cGMPの生成量を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。

## ②GTP消費測定によるsGC刺激アッセイ (*in vitro*)<sup>33)</sup>

ベルイシグアトのsGCの刺激作用をGTP消費量を指標として検討したところ、NO供与体であるリンシドミン(SIN-1)存在下で濃度依存的なsGC刺激作用を示しました。酵素反応速度をベースラインの2倍に増加させるベルイシグアトの最小有効濃度は120nMでした。

## ③sGC過剰発現細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>34)</sup>

環状ヌクレオチド感受性チャンネル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(CHO)細胞株にラットsGCを過剰発現させ、細胞内cGMPの産生による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刺激作用を検討したところ、ベルイシグアト(0.0003~10 $\mu$ M)は濃度依存的なsGC刺激作用を示しました(50%有効濃度[EC<sub>50</sub>値]は1,005 $\pm$ 145nM)。NO供与体であるS-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシルアミン(SNAP、30及び100nM)存在下でベルイシグアトのsGC刺激作用は増強されました(EC<sub>50</sub>値はそれぞれ39.0 $\pm$ 5.1nM及び10.6 $\pm$ 1.7nM)。また、sGC阻害薬ODQ(10 $\mu$ M)で本細胞株を前処理すると、ベルイシグアトの作用が抑制され、ベルイシグアトのsGC刺激作用に対するSNAPの増強作用も消失しました。

## ④血管内皮細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>35)</sup>

ブタ肺動脈より調製した血管内皮細胞を用いて、細胞内cGMP濃度に対するベルイシグアトの作用について検討した結果、ベルイシグアト(0.001~10 $\mu$ M)はcGMPを濃度依存的に増加させました。また、このcGMP産生に対するベルイシグアトの作用は、DEA/NO(0.01~1 $\mu$ M)との併用で増強し、sGC阻害薬OQD(10 $\mu$ M)により抑制されました。

## ⑤ヒト血小板に対する作用<sup>36)</sup>

ヒト血小板を用いて、細胞内cGMP濃度及びsGC依存的血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質(VASP)のリン酸化に対するベルイシグアトの作用について検討しました。その結果、ベルイシグアト(0.03~10 $\mu$ M)は血小板の細胞内cGMPを濃度依存的に増加させました。この作用は、NO供与体[ニトロプルシドナトリウム(SNP) 0.1~30 $\mu$ M及びDEA/NO 0.001~0.3 $\mu$ M]の存在下で増強しました。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ました。

本作用が血小板機能に意義のある影響を及ぼすかどうかについて、ヒト血小板を用いて、ベルイシグアトの血小板凝集に及ぼす影響を検討しました。ベルイシグアト(0.3~100 $\mu$ M)は、アデノシン二リン酸(ADP)、トロンビン受容体活性化ペプチド6 (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(50%阻害濃度[IC<sub>50</sub>]は多血小板血漿で18.9~>100 $\mu$ M、洗浄血小板で1.24~2.22 $\mu$ M)を示したものの、最高推奨臨床用量投与時のC<sub>max,u</sub>を考慮すると臨床的に意義のある影響とは考えられませんでした。

## (2) 麻酔イヌにおける作用(イヌ)<sup>37)</sup>

麻酔下のイヌ(雄、各群5例)にベルイシグアト(0、10、30、100及び300 $\mu$ g/kg)を急速静脈内投与すると、平均動脈圧はベースラインと比べ、投与直後にそれぞれ最大で2.1%、3.4%、8.6%、17.0%及び28.2%、用量依存的に低下しました。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左室圧一次微分値(+dP/dt)の反射性増加が中程度に認められました。高用量(100及び300 $\mu$ g/kg)では肺動脈圧が持続的に低下しました。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ました。

## (3) 高血圧及び心不全ラットにおける作用(ラット)<sup>38-40)</sup>

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、各15~20例]にNO合成酵素阻害薬L-NAMEを投与して、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製し、ベルイシグアトのsGC刺激作用による心血管への影響を評価しました。ベルイシグアト(3及び10mg/kg)又は溶媒を1日1回、22日間反復経口投与した時、SBPI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、有意差は認められませんでした\*。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\*)、血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド値が有意に低値でした(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した\*。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例でした。

\*対応のないt検定

40) Sharkovska Y, et al. J Hypertens. 2010; 28: 1666-1675.、COI:著者にバイエル社員3名が含まれる。

## 3. 副次的薬理作用(*in vitro*)<sup>41)</sup>

放射性リガンド結合試験及び酵素試験において、ベルイシグアトでは臨床的に意味のあるオフターゲットに対する阻害作用は認められませんでした。また、ベルイシグアトは、ADP、TRAP-6及びコラーゲンによって誘発されたヒト血小板凝集に対し、*in vitro*で臨床的に意味のある抗凝集作用を示しませんでした。

# VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験<sup>42)</sup>

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(ラット)			
・行動	ラット/Wistar (雄6)	1.5、5、15 (単回経口)	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 (単回経口)	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( <i>In vitro</i> 、イヌ)			
・血圧 (収縮期/拡張期動脈圧)	イヌ/ビーグル (雌雄4)	0.6、2、6 (単回経口)	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)
・心電図 (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 <sup>+</sup> チャンネル)	0、0.1、1、10 $\mu$ M	濃度依存的にhERG介在性テール電流の振幅が抑制された IC <sub>50</sub> : 9.9 $\mu$ M
③胃腸管運動に及ぼす影響(ラット)			
・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 (単回経口)	5mg/kg以上で腸管排泄(小腸通過)を用量依的に抑制 胃内容排出には用量依的な影響なし

\*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。



## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)<sup>43)</sup>

ベルイシグアトの単回投与毒性試験は実施していません。

反復投与毒性試験の中で、ラット(Wistar、雌雄、各群5例)に最高用量(100mg/kg/日)を経口投与した2週間反復投与毒性試験、及びイヌ(ビーグル、雌雄、各群3例)に最高用量(25mg/kg/日)を経口投与した4週間反復投与毒性試験の結果より、ベルイシグアトの急性毒性を評価したところ、単回経口投与時の概略の致死量はラットで>100mg/kg、イヌで>25mg/kgと考えられました。



(2) 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)<sup>44)</sup>

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)が認められました。

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
	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 腎髄質のフ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)

開発の経緯

特  
徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

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
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、腎臓の傍糸球体肥大 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<sup>45)</sup>

*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、遺伝毒性は示されませんでした。

### (4) がん原性試験(マウス、ラット)<sup>46)</sup>

#### ① マウス2年間混餌投与がん原性試験

マウス(CD-1、雌雄、各群60例)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ませんでした。

#### ② ラット2年間経口投与がん原性試験<sup>47)</sup>

ラット(Wistar、雌雄、各群60例)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、雌雄とも投薬に起因した統計学的\*に有意な腫瘍の増加はみられませんでした。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チ細胞腺腫の増加傾向が雄の20mg/kg/日(AUC<sub>0</sub>比でMRHDの41倍)でみられました。良性の褐色細胞腫及びライディッチ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ます。

\*Peto検定

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>48)</sup>

#### ① 受胎能及び初期胚発生試験(ラット)

ラット(Wistar、雌雄、各群24例)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回経口投与したとき、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ませんでした。

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所見及び死亡がみられたため、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/日と推定されました。

#### ② 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

妊娠ラット(Wistar、各群22例)にベルイシグアト0、5、15、50mg/kg/日を妊娠6～17日に1日1回経口投与したとき、血行動態及び消化管へのベルイシグアトの作用に続発する母体毒性として、15mg/kg/日以上群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ました。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ませんでした。以上の結果より、母動物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/日と推定されました。

妊娠ウサギ[CrI:KBL(NZW)BR、各群20例]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回経口投与したとき、2.5mg/kg/日以上群で流産や全胚吸収が認められました。これは、ベルイシグアトの薬理作用による二次的な影響と考えられました。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ました。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/日と推定されました。

### 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、各群22例)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回経口投与したとき、15mg/kg/日以上群で体重増加抑制、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/日と推定されました。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/日と推定されました。7.5mg/kg/日群では、出生児への影響が認められましたが、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ました。また、15mg/kg/日以上群では、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ました。以上より、出生児に関する無毒性量は7.5mg/kg/日と推定されました。

## (6) 局所刺激性試験(ラット、イヌ)<sup>49)</sup>

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されました。

## (7) その他の毒性試験

### ① 免疫毒性<sup>50)</sup>

マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験においてベルイシグアトは免疫毒性を示さず、免疫毒性リスクはみられなかったため、追加の免疫毒性試験は実施しませんでした。

### ② 光毒性試験(*in vitro*)<sup>51)</sup>

マウス線維芽細胞(Balb/c 3T3.A31)にUV-A(5J/cm<sup>2</sup>)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しませんでした〔光毒性係数(PIF):1〕。

## Ⅳ. 有効成分に関する理化学的知見

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

一般的名称：ベルイシグアト (Vericiguat)

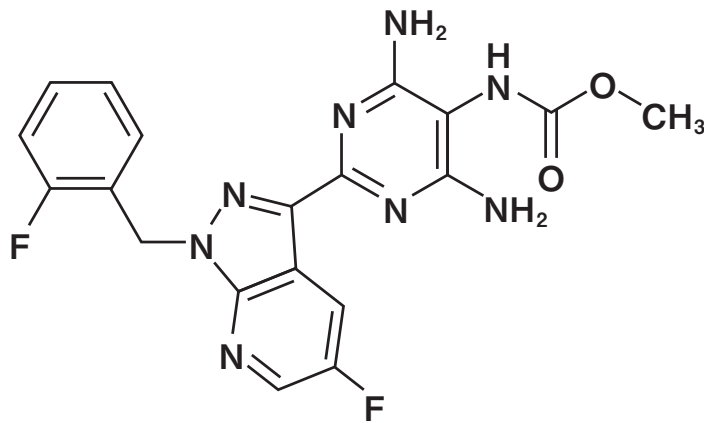
化学名：Methyl(4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

分子量：426.38

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

化学構造式：



# IX. 製剤学的事項

## ● 製剤（ベリキューポ<sup>®</sup>錠2.5mg、5mg、10mg）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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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/m<sup>2</sup>照射

測定項目: 性状、溶出性、類縁物質、含量 等

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

氏名又は名称及び住所  
製造販売業者の



# X. 取扱い上の注意

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

貯 法：室温保存

有効期間：36カ月

# XI. 包装

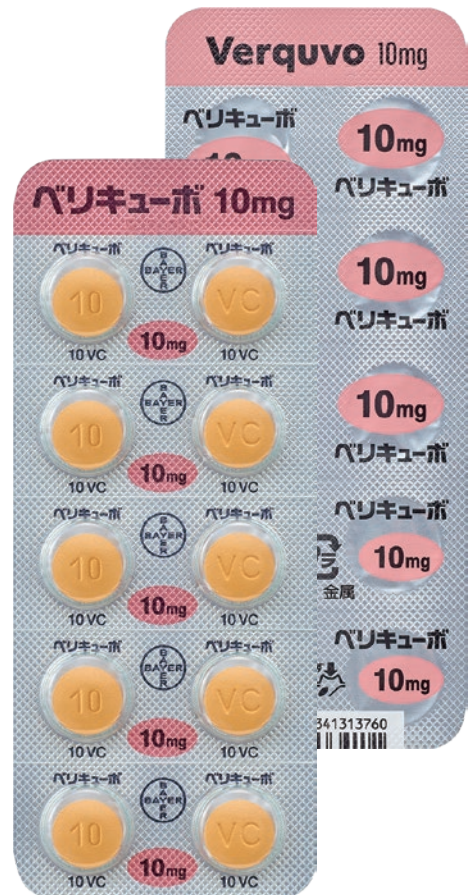
<ベリキューボ錠®2.5mg>  
100錠  
[10錠(PTP)×10]



<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]





## XII. 関連情報

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

承認年月: 2021年6月

薬価基準収載年月: 2021年8月

販売開始年月: 2021年9月

国際誕生年月: 2021年1月

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。

再審査期間満了年月: 2029年6月(8年)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

## Ⅻ. 主要文献

- 1) 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)
- 2) Gheorghiade M, et al. JAMA. 2015; 314: 2251-2262.
- 3) 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、CTD2.7.6.31、2.7.3.2.2)
- 4) Armstrong PW, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 1883-1893.
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) Boettcher M, et al. Clin Pharmacokinet. 2020; 59: 1407-1418.
- 14) 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)
- 15) 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дена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)
- 16) 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)
- 17) 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)



- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) Stasch JP, et al. Circulation. 2011; 123: 2263-2273.
- 30) Farah C, et al. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 292-316.
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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、2.6.2.3.1)
- 37) 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)
- 38) 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)

## XII. 主要文献

- 39) Engler S, et al. Regul Pept. 1998; 77: 3-8.
- 40) Sharkovska Y, et al. J Hypertens. 2010; 28: 1666-1675.
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 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)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

## XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

文献請求先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

お問い合わせ先：バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

フリーダイヤル 0120-106-398

受付時間 9:00-17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意、  
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

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.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



Bayer

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)

