日本標準商品分類番号	87219
医薬品リスク管理計画対象製品	

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

ベリキューボ®錠を
ご使用いただくにあたって

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

ベルイシグアト錠　Verquvo®

処方箋医薬品（注意ー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］

バイエル薬品株式会社

2024年8月作成

適正使用に関するお願い

ベリキューボ®錠（一般名：ベルイシグアト、以下「本剤」）は、Bayer社により合成された可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC：soluble guanylate cyclase）刺激薬です。

本剤は、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つの機序により、心血管疾患や心不全の病態で低下しているNO-sGC-cGMP経路を活性化し、環状グアノシンーリン酸（cGMP：cyclic guanosine monophosphate）の生成を増加させます。

標準治療を受けている左室駆出率（LVEF：left ventricle ejection fraction）が低下した慢性心不全患者さんを対象とした臨床試験を実施した結果、慢性心不全に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤は2021年6月、「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。」の効能又は効果で承認されました。

本冊子は、より安全に本剤をご使用いただくために作成いたしました。

最新の電子添文とあわせて、本冊子の内容を十分にご理解いただいた上で、本剤の適正使用をお願い申し上げます。

ベリキューボ®錠の対象患者（効能又は効果）

効能又は効果

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。

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]

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

ベリキューボ®錠の用法及び用量

用法及び用量

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

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。

本剤の投与に際して

低血圧について

本剤は、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬であり、選択的かつ特異的にsGCに結合します。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、血管拡張作用を有することから低血圧が起こるおそれがあります。

重要な基本的注意

- 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ります。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してください。
- 本剤投与後には、めまいがあらわれることがあるので、患者には高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要であることをご指導ください。

特に注意が必要な併用薬

併用禁忌

- 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]
  臨床症状・措置方法：症候性低血圧を起こすおそれがあります。
  機序・危険因子：細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがあります。

臨床症状・措置方法：症候性低血圧を起こすおそれがあります。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してください。

- 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、

臨床症状・措置方法：症候性低血圧を起こすおそれがあります。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与してください。

本剤の投与に際して

特定の背景を有する患者に関する注意

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^{2}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

本剤の副作用

本剤投与後には、以下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ってください。

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	

17.　臨床成績
17.1　有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

ACE阻害薬、ARB、β遮断薬及びMRA等の慢性心不全の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患者※1（LVEF45%未満、NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）5,050例（日本人319例を含む）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤を1日1回食後に経口投与し、本剤は2.5mgより投与を開始し、投与2週間後に5mg、投与4週間後に目標用量である10mgに増量した。なお、血圧、忍容性等に応じて、2週間程度の間隔で1日1回2.5～10mgの範囲で用量を調節した。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）の評価期間の中央値は11ヵ月であり、投与期間は平均1年、最長2.6年であった。

＊本試験における有効性の結果は次頁以降（7、8頁）のとおりである。
※1：無作為割付け前6ヵ月以内に心不全による入院の既往又は無作為割付け前3ヵ月以内に入院を

副作用は2,519例中367例（14.6%）に認められ、主な副作用は、低血圧172例（6.8%）、浮動性めまい37例（1.5%）、悪心19例（0.8%）等であった。
日本人集団における副作用は161例中13例（8.1%）に認められ、主な副作用は低血圧3例（1.9%）であった。
なお、症候性低血圧（有害事象）及び失神（有害事象）は本剤群で9.1%及び4.0%、プラセボ群で7.9%及び3.5%であった。また、日本人集団における症候性低血圧（有害事象）及び失神（有害事象）は本剤群で5.0%及び3.1%、プラセボ群で3.8%及び1.9%であった。

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
詳細は電子添文17.1.1をご参照ください

「禁忌を含む注意事項等情報」の詳細については電子添文をご参照ください。

付録：HFrEFを対象としたベリキューボ®の第Ⅲ

● 国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、16493試験）[1)]

対象

ACE阻害薬、ARB、β遮断薬及びMRA等の慢性心不全の標準治療を受けているLVEFの低下した慢性心不全患者※1
[18歳以上、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF45%未満]
[無作為割付けされたすべての患者（ITT） 5,050例（ベリキューボ群2,526例、プラセボ群2,524例）、少なくとも1回治験薬の投与を受けたすべての患者（ASaT） 5,034例（ベリキューボ群2,519例、プラセボ群2,515例）]

※1：無作為割付け前6ヵ月以内に心不全による入院の既往又は無作為割付け前3ヵ月以内に入院を必要としない静注用利尿薬の投与経験がある患者が組み入れられた。

[主な除外基準]

「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」、又は「無作為割付け時に収縮期血圧（SBP）が100mmHg未満又は症候性低血圧が認められる患者」、又は「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」、又は「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」、又は「他のsGC刺激薬を併用している患者又は使用が見込まれる患者」

試験方法

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。ベリキューボ又はプラセボを1日1回食後に経口投与した。
ベリキューボは2.5mgより投与を開始し、投与2週間後に5mg、投与4週間後に目標維持用量である10mgに増量した。なお、血圧、忍容性等に応じて、2週間程度の間隔で1日1回2.5～10mgの範囲で用量を調節した。投与期間は最終来院までとし、可能な限り継続した。

解析計画

有効性評価項目はITTを主要な解析集団とした。

- 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：主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素（心血管死及び心不全による初回入院までの期間）、全死亡までの期間 等

主要評価項目の解析は、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、ベリキューボのプラセボに対する優越性を検証した。試験全体での有意水準は片側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%信頼区間（CI）を推定した。
事前に規定されたサブグループ解析として、年齢、人種、NYHA心機能分類、心不全増悪の既往、eGFR、ベースラインのNT-proBNP四分位別について、Cox比例ハザードモデルで解析した。
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。副次評価項目の、心血管死までの期間、心不全による初回入院までの期間及び全死亡までの期間等については、主要評価項目と同様に層別Log-rank検定を用いて解析した。
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。全死亡までの期間については階層的検定法（多重性調整あり）を用いた。
安全性の評価はASaTを対象に実施した。
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%、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。

相臨床試験

評価項目とその結果

● 主要評価項目：心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント発現までの期間
心血管死又は心不全による初回入院の発現までの期間におけるプラセボ群に対するベリキューボ群のハザード比は0.90（95%CI：0.82～0.98）であり、相対リスク減少率は10%であった（p=0.019、Log-rank検定）。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。また、イベントの発現率は、ベリキューボ群で33.6%/年、プラセボ群で37.8%/年であった。

ベリキューボ群 N=2,526		プラセボ群 N=2,524		ハザード比（95%CI）※2	p値※3
n（%）	発現率（%/年）※1	n（%）	発現率（%/年）※1		
897（35.5）	33.6	972（38.5）	37.8	0.90（0.82-0.98）	0.019

※1：100人年当たりの発現率
※2：地域および人種で層別したCox比例ハザードモデル
※3：地域および人種で層別したLog-rank検定

● 副次評価項目：主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素（心血管死までの期間、心不全による初回入院までの期間）、全死亡までの期間

各イベントにおける、プラセボ群に対するベリキューボ群のハザード比、また、1年あたりの発現率

CEC判定※1	ベリキューボ群 N=2,526		プラセボ群 N=2,524		ハザード比※3（95%CI）	p値※4
	n（%）	発現率（%/年）※2	n（%）	発現率（%/年）※2		
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
全死亡	512（20.3）	16.0	534（21.2）	16.9	0.95（0.84-1.07）	0.377

※1：Clinical Events Committee（臨床イベント判定委員会）
※2：100人年当たりの発現率
※3：地域および人種で層別したCox比例ハザードモデル
※4：地域および人種で層別したLog-rank検定

1）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）

付録：HFrEFを対象としたベリキューボ®の第Ⅲ相臨床試験（つづき）

● 国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、16493試験）[1)]

主要評価項目におけるNT-proBNPの四分位別の部分集団解析

「主要評価項目」の結果に関する参考情報として、「主要評価項目におけるNT-proBNPの四分位別の部分集団解析」の結果を以下に示す。
全体集団のNT-proBNP値がQ1、Q2及びQ3の集団では、主要評価項目において、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1を下回っていた。一方、Q4の集団ではプラセボ群に対する本剤群のハザード比は1を上回っており、当該集団では、特に重症度が高い患者が含まれていたことが考えられる。
しかしながら、NT-proBNPは背景因子により影響を受ける変動しやすい指標であり、また、本部分集団解析は患者のNT-proBNPの分布に基づき事後的に設定したカットオフ値を用いていることから、結果の解釈には限界がある。

	ベリキューボ群 N=2,526		プラセボ群 N=2,524		ハザード比（95%CI）※2
ベースラインのNT-proBNP（pg/mL）	イベント数（%）	発現率（%/年）※1	イベント数（%）	発現率（%/年）※1	
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）

※1：100人年当たりの発現率
※2：割付け時の層別因子、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

主要評価項目のサブグループ解析の結果（日本人集団）

● 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までの期間

ベリキューボ群 N=161		プラセボ群 N=158		ハザード比（95%CI）※2
n（%）	発現率（%/年）※1	n（%）	発現率（%/年）※1	
49（30.4）	27.6	49（31.0）	30.3	0.93（0.63-1.39）

※1：100人年当たりの発現率
※2：Cox比例ハザードモデルに基づき推定

副次評価項目のサブグループ解析の結果（日本人集団）

● 心血管死、心不全による初回入院及び全死亡までの期間（日本人集団）

CEC判定※1	ベリキューボ群 N=161		プラセボ群 N=158		ハザード比（95%CI）※3
	n（%）	発現率（%/年）※2	n（%）	発現率（%/年）※2	
心血管死	23（14.3）	11.0	11（7.0）	5.4	2.01（0.98-4.12）
心不全	13（8.1）		7（4.4）		
脳卒中	0（0.0）		1（0.6）		
心突然死	1（0.6）		2（1.3）		
原因不明の死亡	9（5.6）		1（0.6）		
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	1.60（0.85-3.04）

※1：Clinical Events Committee（臨床イベント判定委員会）
※2：100人年当たりの発現率
※3：Cox比例ハザードモデルに基づき推定

● 心血管死の投与中（投与終了後14日まで）及び投与終了後の時期別発現状況
投与中データは「投与終了後14日までのデータ」と、また、投与終了後データを「投与終了後15日以降のデータ」とした。全体集団におけるすべての心血管死（ベリキューボ群：414例、プラセボ群：441例）のうち、投与中に発現した心血管死は、ベリキューボ群、プラセボ群でそれぞれ226例（54.6%）、238例（54.0%）、投与終了後15日目以降に発生した心血管死はベリキューボ群、プラセボ群で、それぞれ、188例（45.4%）、203例（46.0%）であった。また、日本人におけるすべての心血管死（ベリキューボ群：23例、プラセボ群：11例）のうち、投与中に発現した心血管死は、ベリキューボ群、プラセボ群でそれぞれ9例（39.1%）、4例（36.4%）、投与終了後15日目以降に発現した心血管死はベリキューボ群、プラセボ群で、それぞれ14例（60.9%）、7例（63.6%）であった。

● 日本人における心血管死（CEC判定）の医師報告に基づく死因の内訳（MedDRA基本語）
日本人における心血管死（CEC判定）の医師報告に基づく死因の内訳（MedDRA基本語）は、ベリキューボ群で、「心不全/うっ血性心不全/急性心不全」が14例、「マラスムス*」が3例、「肺炎」が2例、「心室性頻脈」「うっ血性心筋症」「突然死」「死亡**」が各1例、プラセボ群で、「心不全/うっ血性心不全/急性心不全」が8例、「うっ血性心筋症」「くも膜下出血」「心肺停止」が各1例であり、両群とも医師の報告では「心不全」が心血管死（CEC判定）の半数以上を占めていた（ベリ

＊：医師報告用語は“geromarasmus”（老衰）、＊＊：医師報告用語は“unknown cause of death”

1）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）

付録：HFrEFを対象としたベリキューボ®の第Ⅲ相臨床試験（つづき）

● 国際共同第Ⅲ相試験（VICTORIA、16493試験）[1)]

安全性

●全体集団
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、ベリキューボ群80.5%（2,027/2,519例）、プラセボ群81.0%（2,036/2,515例）であった。主なTEAE（いずれかの群で発現割合5%以上）は、低血圧（ベリキューボ群15.4%、プラセボ群14.1%、以下同順）、心不全（8.9%、9.9%）、貧血（7.6%、5.7%）、浮動性めまい（6.7%、6.0%）、肺炎（6.4%、7.2%）、呼吸困難（5.3%、5.1%）、急性腎障害（5.3%、5.0%）、下痢（5.2%、4.9%）、上咽頭炎（4.8%、5.0%）、高カリウム血症（4.4%、5.6%）であった。

重篤なTEAEの発現割合は、ベリキューボ群32.8%（826/2,519例）、プラセボ群34.8%（876/2,515例）であった。主な事象（いずれかの群で発現割合が2%以上）は、肺炎（ベリキューボ群4.0%、プラセボ群4.5%、以下同順）、心不全（3.2%、4.4%）、急性腎障害（2.5%、2.0%）であった。

投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ベリキューボ群6.6%（167/2,519例）、プラセボ群6.3%（158/2,515例）であった。最も発現割合が高かった事象は両群共に低血圧（ベリキューボ群1.9%、プラセボ群1.3%）であった。

死亡に至ったTEAEの発現割合は、ベリキューボ群3.3%（83/2,519例）、プラセボ群3.4%（85/2,515例）であった。主な事象（いずれかの群で4例以上）は、心不全（ベリキューボ群9例、プラセボ群15例、以下同順）、肺炎（7例、14例）、急性腎障害（6例、4例）、敗血症（5例、6例）、敗血症性ショック（5例、3例）、うっ血性心不全（1例、4例）であった。

●日本人集団
治験薬投与下で発現したTEAEは、ベリキューボ群で90.1%（145/161例）、プラセボ群で89.8%（141/157例）であった。主なTEAE（いずれかの群で発現割合が6%以上のTEAE）は、貧血（ベリキューボ群 6.8%、プラセボ群 6.4%、以下同順）、心不全（10.6%、12.7%）、便秘（10.6%、10.2%）、下痢（8.7%、7.0%）、脱水（6.8%、10.8%）、糖尿病（3.1%、7.0%）、高カリウム血症（8.1%、3.8%）、背部痛（8.1%、5.7%）、浮動性めまい（3.7%、7.0%）及び低血圧（6.8%、10.2%）であった。発現割合がベリキューボ群でプラセボ群に比べて高かった（群間差の95%CIが0を含まない）TEAEは、足部白癬（ベリキューボ群 2.5%、プラセボ群 0.0%）であった。

重篤なTEAEの発現割合は、ベリキューボ群で31.7%（51/161例）、プラセボ群で36.3%（57/157例）であった。いずれかの群で発現割合が2%以上の重篤なTEAEは、心不全（ベリキューボ群3.7%、プラセボ群3.8%、以下同順）、白内障（2.5%、2.5%）及び肺炎（2.5%、6.4%）であった。

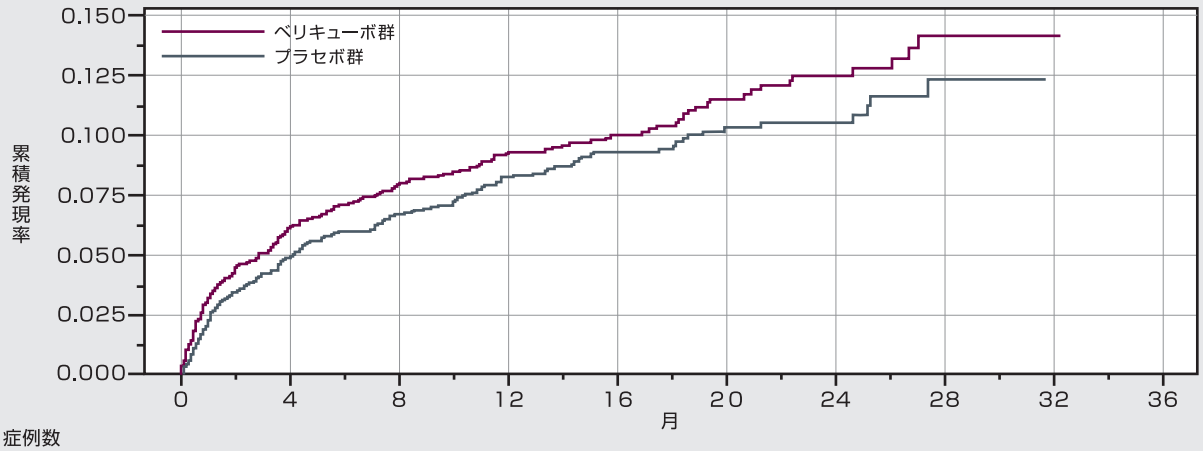
治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ベリキューボ群で5.0%（8/161例）、プラセボ群で3.8%（6/157例）であった。治験薬の投与中止に至ったTEAEは、ベリキューボ群では心室性頻脈、胃食道逆流性疾患、血中クレアチニン増加、食欲減退、マラスムス、シェーグレン症候群、低酸素性虚血性脳症、慢性腎臓病が各1例であり、プラセボ群では低血圧が2例、胃腸出血、播種性結核、高カリウム血症、慢性腎臓病、間質性肺疾患が各1例であった。

死亡に至ったTEAEは、ベリキューボ群で2.5%（4/161例）、プラセボ群で0.6%（1/157例）に発現した。死亡に至ったTEAEは、ベリキューボ群では肺炎（2例）、細菌性肺炎（1例）、マラスムス（1例）、プラセボ群ではくも膜下出血（1例）であった。

■ 症候性低血圧の有害事象発現状況（全体集団）[2)]

症候性低血圧（有害事象）は、ベリキューボ群で9.1%、プラセボ群で7.9%に認められた。
両群共に無作為割付け後の最初の4ヵ月間における発現割合が最も高く、発現割合の投与群間差は試験早期からみられ、試験期間を通して継続していた。

症候性低血圧の累積発現率のKaplan-Meierプロット



症例数

ベリキューボ群	2,519	2,034	1,574	1,112	803	554	326	118	1	0
プラセボ群	2,515	2,075	1,586	1,098	784	545	309	101	0	0

累積発現件数

ベリキューボ群	0	146	182	201	209	220	225	229	229	229
プラセボ群	0	117	153	175	186	193	194	198	198	198

1）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）
2）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料［有害事象］（2021年6月23日承認、CTD2.7.4.2）

申請資料の一部（参考資料）であり、適正使用推進のためにご紹介します。

付録：HFpEFを対象としたベリキューボ®の第Ⅱ

● 国際共同第Ⅱb相試験（VITALITY-HFpEF、19334試験）[3)]

対象

LVEFが保たれた慢性心不全（HFpEF）患者
[45歳以上、NYHA心機能分類Ⅱ又はⅢ度、LVEF45%以上]
[最大の解析対象集団（FAS）789例（ベリキューボ10mg群263例、ベリキューボ15mg群264例、プラセボ群262例）、安全性解析対象集団（SAF）788例（ベリキューボ10mg群262例、ベリキューボ15mg群264例、プラセボ群262例）]

[主な除外基準]

「無作為割付け前24時間以内に静注用治療薬（静注用利尿薬又は静注用輸液など）を投与された患者」、又は「無作為割付け時にSBPが160mmHg以上の患者」、又は「無作為割付け時にSBPが110mmHg未満、拡張期血圧が40mmHg未満又は症候性低血圧が認められる患者」、又は「無作為割付け時に安静時の心拍数が50bpm未満又は100bpm以上の患者」、又は「適格性を示す心不全イベントから無作為割付けまでのいずれかの時点で静注用強心薬を投与された患者」、又は「過去にLVEF低下（40%未満）と診断された患者」、又は「長時間又は短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」、又は「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」、又は「他のsGC刺激薬を併用している患者又は使用が見込まれる患者」

方法

ベリキューボ10mg群、ベリキューボ15mg群又はプラセボ群に1：1：1の割合で無作為割付けし、ベリキューボ10mg又は15mg又はプラセボを1日1回、食後に経口投与した。
無作為割付け来院時にベリキューボ2.5mg（開始用量）又はプラセボの投与を開始し、第2週に5mg、第4週に10mg、第6週に15mg（10mg群では見かけ上の増量）に増量した。プラセボ群には見かけ上の増量を実施した。
用量調節期の後は、第8週、第12週、第18週及び第24週に、治験実施医療機関に来院することとした。第24週の来院で主要評価項目を評価し、治験薬投与を終了とした。第28週に安全性のフォローアップ来院を実施した。
本試験が終了するまですべての患者の追跡調査を実施し、生存状況及びすべての評価項目を評価

解析方法

有効性評価項目はFASを主要な解析集団とした。
- 主要評価項目：カンザスシティ心筋症質問票 身体的制限に関するスコア（KCCQ PLS）の第24週におけるベースラインからの変化量
- 副次評価項目：6分間歩行テスト（6MWT）の第24週におけるベースラインからの変化量
- 探索的評価項目：心血管死、全死亡の発現割合 等

ベースライン後のすべての評価を解析対象とした。
主要評価項目及び副次評価項目のそれぞれについて、ベリキューボ10mgとプラセボ及びベリキューボ15mgとプラセボの2つの検定を実施した。試験全体の有意水準を5%（両側）とするため、検定の多重性の制御にはMaurer and Bretzのグラフィカルアプローチを適用した。
主解析にはmixed model repeated-measures（MMRM）を用い、固定効果として投与群（ベリキューボ対プラセボ）及び来院を、ランダム効果として患者を、共変量として来院と投与群との交互作用及びPLSのベースライン値を含めた。
安全性の評価はSAFを対象に実施した。

b相臨床試験

評価項目とその結果

● 主要評価項目：KCCQ PLSの第24週におけるベースラインからの変化量
第24週におけるKCCQ PLSのベースラインからの変化量について、いずれのベリキューボ群においても、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められず、プラセボ群との最小二乗平均値の差はベリキューボ10mg群で−0.52（p＝0.8008）、ベリキューボ15mg群で−1.46（p＝0.4772）であった。いずれの時点においても、2つのベリキューボ群でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と同様であった。

● 副次評価項目：6MWTの第24週におけるベースラインからの変化量
第24週における6MWTのベースラインからの変化量について、プラセボ群との最小二乗平均値の差はベリキューボ10mg群で−1.81（p＝0.8054）、ベリキューボ15mg群で−5.49（p＝0.4502）であった。第12週及び第24週の両時点において、2つのベリキューボ群でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と同様か小さかった。

● 探索的評価項目：心血管死、全死亡の発現状況
試験期間中に32例の死亡が認められた。死亡に至った患者は、ベリキューボ10mg群で15例（発現率14.13%/年）、ベリキューボ15mg群で10例（発現率9.28%/年）、プラセボ群で7例（発現率6.44%/年）であった。報告された死亡のうち24例は心血管死、7例は非心血管死であり、1例は判定不能であった。心血管死に至った患者は、ベリキューボ10mg群で12例（4.6%）、ベリキューボ15mg群で8例（3.0%）、プラセボ群で4例（1.5%）であった。心血管死24例のうち、心不全及び突然死は各10例（1.3%）、脳卒中は3例（0.4%）、その他の心血管性の原因が1例（0.1%）であった。心不全及び突然死の発現割合は、プラセボ群に比べてベリキューボ群で高かった。心不全による死亡は、ベリキューボ10mg群で6例（2.3%）、ベリキューボ15mg群で3例（1.1%）、プラセボ群で1例（0.4%）に認められた。突然死は、プラセボ群では認められず、ベリキューボ10mg群で5例（1.9%、4.71%/年）、ベリキューボ15mg群で5例（1.9%、4.64%/年）に認められた。

3）承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［LVEFが保持された心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱb相試験（試験19334）］
（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.32）

ベリキューボ錠電子添文
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］

付録：HFpEFを対象としたベリキューボ®の第Ⅱb相臨床試験（つづき）

● 国際共同第Ⅱb相試験（VITALITY-HFpEF、19334試験）[3)]

安全性

治験薬投与下で発現したTEAEの発現割合は、ベリキューボ10mg群62.2%（163/262例）、ベリキューボ15mg群65.2%（172/264例）、プラセボ群65.6%（172/262例）であった。主なTEAE（いずれかの群で発現割合3%以上）は、低血圧（ベリキューボ10mg群6.9%、ベリキューボ15mg群9.5%、プラセボ群6.1%、以下同順）、末梢性浮腫（6.1%、3.8%、3.1%）、貧血（3.1%、5.7%、3.4%）、高血圧（1.9%、4.2%、4.6%）、心房細動（3.4%、3.8%、2.7%）、浮動性めまい（3.1%、2.7%、4.2%）、呼吸困難（2.7%、1.9%、5.3%）であった。
重篤なTEAEの発現割合は、ベリキューボ10mg群17.6%（46/262例）、ベリキューボ15mg群20.5%（54/264例）、プラセボ群18.3%（48/262例）であった。主な事象（いずれかの群で発現割合1%以上）は、肺炎（ベリキューボ10mg群1.1%、ベリキューボ15mg群2.7%、プラセボ群1.5%、以下同順）、急性腎障害（1.1%、1.1%、1.5%）、心房細動（1.5%、1.5%、0.4%）、低血圧（0.8%、1.1%、1.5%）であった。
投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ベリキューボ10mg群3.4%（9/262例）、ベリキューボ15mg群4.5%（12/264例）、プラセボ群2.7%（7/262例）であった。2例以上に発現した事象は、低血圧（4例、0.5%）、肺炎（3例、0.4%）、悪心、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少及び頭痛（各2例、0.3%）であった。その他の事象はすべて1例のみの発現であった。
死亡に至ったTEAEの発現割合は、ベリキューボ10mg群3.1%（8/262例）、ベリキューボ15mg群1.9%（5/264例）、プラセボ群1.5%（4/262例）であった。

3）承認時参考資料：バイエル薬品社内資料［LVEFが保持された心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱb相試験（試験19334）］（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.32）

ベリキューボ錠電子添文
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］

MEMO

MEMO

MEMO

最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

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

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）

2024年8月作成
（202608）VRQ-0.3（MR/HH）
PP-M_VER-JP-0016-24-07
資材記号 VRQ262802