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
に係る医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式2）

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に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	ベルイシグアト
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和8年8月25日	

1.1.　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】
低血圧	硝酸剤及びNO供与剤との併用	肝機能障害患者への投与時の安全性
	PDE5阻害剤との併用	腎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）

1.2.　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

2.　医薬品安全性監視計画の概要
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
使用成績比較調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.　リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和 3 年 6 月 23 日	薬効分類	87219
再審査期間	8 年間	承認番号	①30300AMX00275000 ②30300AMX00276000 ③30300AMX00277000
国際誕生日	2021 年 1 月 19 日		
販売名	①ベリキューボ錠　2.5mg ②ベリキューボ錠　5mg ③ベリキューボ錠 10mg		
有効成分	ベルイシグアト		
含量及び剤形	①　1 錠中にベルイシグアト 2.5mg を含有するフィルムコーティング錠 ②　1 錠中にベルイシグアト 5mg を含有するフィルムコーティング錠 ③　1 錠中にベルイシグアト 10mg を含有するフィルムコーティング錠		
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。		
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。		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和７年２月７日
変更内容の概要： ・患者向け資材「ベリキューボ錠を服用される方へ」の監修医の所属に関する記載を変更
変更理由： ・監修医の所属名称に変更が生じたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク
低血圧
重要な特定されたリスクとした理由： ・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、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一リン酸（cGMP）の産生を増加させることにより血管拡張作用を有することから低血圧がおこるおそれがある。また、本事象は、転倒、意識消失が続発する可能性がある。 ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）において、低血圧の有害事象の発現割合は、本剤群で 15.4%〔388/2,519 例、このうち重篤な低血圧は 1.3%（33/2,519 例）〕、プラセボ群で 14.1%〔354/2,515 例、このうち重篤な低血圧は 1.7%（44/2,515 例）〕であった。 本剤との因果関係が否定できない重篤な低血圧は、0.4%〔9/2,519 例〕であり、このうち死亡例はなかった。 ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）において、症候性低血圧の有害事象の発現割合は、本剤群で 9.1%〔229/2,519 例、このうち重篤な症候性低血圧は 1.2%（30/2,519 例）〕、プラセボ群で 7.9%〔198/2,515 例、このうち重篤な症候性低血圧は 1.5%（37/2,515 例）〕であった。 本剤との因果関係が否定できない重篤な症候性低血圧は、0.4%〔9/2,519 例〕であり、このうち死亡例はなかった。 ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）において、失神の有害事象の発現割合は、本剤群で 4.0%〔101/2,519 例、このうち重篤な失神は 1.7%（43/2,519 例）〕、プラセボ群で 3.5%〔88/2,515 例、このうち重篤な失神 1.3%（33/2,515 例）〕であった。 本剤との因果関係が否定できない重篤な失神は、0.1%〔2/2,519 例〕であり、このうち死亡例はなかった。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における本剤投与後の低血圧発現状況に関する情報を収集するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「薬物相互作用」の「併用注意」及び「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
    1. 医療従事者向け資材の作成、配布
    2. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験における低血圧の発現状況等に関する情報を、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
硝酸剤及びNO供与剤との併用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤と硝酸剤及びNO供与剤との併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、血圧低下作用が増強するおそれがある。 ・慢性心不全患者における患者背景を踏まえると、併存疾患に対する硝酸剤又はNO供与剤の併用が一定の頻度で想定されるが、本剤の臨床試験における併用経験（種類、併用期間等）は限られている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後の本剤と硝酸剤及びNO供与体との併用状況等を把握する必要があると考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「薬物相互作用」の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 本剤と当該薬剤が併用注意であることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
PDE5阻害剤との併用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤とPDE5阻害剤との併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、血圧低下作用が増強するおそれがある。 ・本剤の臨床試験におけるPDE5阻害剤との併用経験は極めて限られている。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後の本剤と PDE5 阻害剤との併用状況等を把握する必要があると考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「薬物相互作用」の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 本剤と当該薬剤が併用注意であることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報	
肝機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ・肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 ・軽度（Child-Pugh 分類 A、9 例）及び中等度（Child-Pugh 分類 B、9 例）の肝機能障害を有する患者における本剤の AUC は健康成人（9 例）と比較して 8%及び 41%高かった。 ・重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者は、本剤の臨床試験では除外されていた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後における当該患者での本剤投与後の副作用発現状況等を把握し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 本剤における肝機能障害患者に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
腎機能障害患者への投与時の安全性	

	重要な不足情報とした理由： ・腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 ・中等度（eGFR 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満、14 例）又は重度（eGFR 30mL/min/1.73m^2 未満、8 例）の腎機能障害患者に本剤 2.5mg を食後に単回経口投与したとき、本剤の AUC は健康成人（8 例）と比較してそれぞれ 76%及び 128%高かった。 ・eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満又は透析中の患者は、本剤の臨床試験では除外されていた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後における当該患者での本剤投与後の副作用発現状況等を把握し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 本剤における腎障害患者に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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	
	重要な不足情報とした理由： ・過度の血圧低下が起こるおそれがある。 ・本剤の臨床相試験では除外されている。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項に関しては本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後における当該患者での本剤投与後の副作用発現状況等を把握し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 本剤における血圧が 100 mmHg 未満又は症候性低血圧の患者に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
長期投与時の安全性（心血管死の発現状況を含む）	
	重要な不足情報とした理由： ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）における本剤の投与期間の平均値は 375.5 日であった。本剤は、製造販売後、慢性心不全患者に対してより長期に使用されることが想定され、また、日本人の治験症例数が限られているため。 ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）において、全体集団における心血管死に至った被験者の割合は、本剤群で 16.4%（414/2,526 例）、プラセボ群で 17.5%（441/2,524 例）であった。このうち、日本人集団における心血管死に至った被験者の割合は、本剤群で 14.3%（23/161 例）、プラセボ群で 7.0%（11/158 例）であった。また、本試験の全期間※での全体集団における心血管死に至った被験者の割合は、本剤群で 17.7%（448/2,526 例）、プラセボ群で 18.3%（463/2,524 例）であった。このうち、日本人集団における心血管死に至った被験者の割合は、本剤群で 17.4%（28/161 例）、プラセボ群で 7.0%（11/158 例）であった。 ※：ITT（Intention-to-Treat）集団の最終被験者の最終来院までの期間における全データ。なお、本リスク管理計画書に記載の他の発現割合は全て ITT 集団の主解析のカットオフまでのデータに基づく。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として、使用成績比較調査を実施する（本安全性検討事項のうち、比較調査を実施する対象は「心血管死の発現状況」についてのみとする。その他については本剤投与群のみを調査対象とする）。 【選択理由】 製造販売後における本剤の長期投与時の副作用発現状況等を把握し、必要に応じて適切な安全性確保措置を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・心血管死の発現状況について、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「臨床成績」の項に記載して注意喚起する。 ・心血管死の発現状況について、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。 【選択理由】 国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16493）における心血管死の発現状況（全体集団及び日本人集団での発現割合に関する情報）を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。 製造販売後の本剤の長期投与時の副作用発現状況に応じて、更なるリスク最小化活動を検討する。

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、学会報告、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績比較調査
【安全性検討事項】 低血圧、硝酸剤及びNO供与体との併用、PDE5阻害剤との併用、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎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） 【目的】 1. 契約医療機関において本調査への参加に係る同意書に署名の上、本剤の投与を開始した慢性心不全患者を対象に、使用実態下における低血圧、硝酸剤及びNO供与剤との併用、PDE5阻害剤との併用、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎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を検討する。 2. 契約医療機関において本調査への参加に係る同意書に署名した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を比較して、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。 【実施計画】 調査方式：中央登録方式 実施予定期間：2022年6月～2028年12月 登録予定期間：2022年6月～2025年12月 目標症例数：本剤投与群700例（安全性解析対象症例として600例） 心血管死についての比較対照群（慢性心不全の標準治療薬が投与されている本剤非投与患者）700例（安全性解析対象例として600例） 観察期間：2年間

【実施計画の根拠】

例数の設定根拠：本剤による治療の対象となる慢性心不全患者及び慢性心不全の標準治療薬が投与されている本剤非投与患者を、市販直後調査後から2年間において中央登録方式により調査予定症例数として700例を収集することとした。国際共同第Ⅲ相試験（試験16493：VICTORIA）の結果から、本調査における重要な特定されたリスクを「低血圧」とした。本試験の全体集団における低血圧の発現割合は15.4%、日本人集団での発現割合は6.8%であった。低血圧の発現回数が二項分布に従うと仮定すると、安全性解析対象として600例を収集した場合、6.8%の発現頻度の有害事象であれば、95%以上の確率で少なくとも31例で観察可能である。また、特定のリスク因子を有する患者の割合を20%（600例中120例）と想定すると、特定のリスク因子「有」の「無」に対するリスク比が3の場合には、特定のリスク因子「有」と「無」それぞれの集団における低血圧の発現割合の差について統計的に有意となる確率（検出力）は、有意水準両側5%のカイ二乗検定で97%となる。さらに、「硝酸剤及びNO供与剤との併用」「PDE5阻害剤との併用」（重要な潜在的リスク）「肝機能障害患者への投与時の安全性」「腎機能障害患者への投与時の安全性」「血圧が100㎜Hg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）」（重要な不足情報）についての発現状況や発現時期等についても、患者背景及び治療背景と併せて検討することができる。以上、600例の調査を行うことにより安全性検討事項について発現状況や発現時期等を検討できると考えた。なお、安全性解析対象除外例を約15%と想定し、本剤投与群における調査予定症例数を700例とした。
また、心血管死については、対照群を置いた比較調査を実施する。対照群における心血管死の発現率（年率）を3%、対照群に対する本剤群の真のハザード比を1.0と想定すると、安全性解析対象として1,200例（各群600例）集積した場合、対照群に対する本剤群のハザード比の点推定値が1.5あるいは2.0を下回る確率は、それぞれ94%及び99%である。さらに、対照群に対する本剤群の真のハザード比を1.5あるいは2.0と想定した場合、ハザード比の両側95%信頼区間の下限が1を超える確率は、44%及び90%である。なお、実臨床における追跡可能性等を考慮し、心血管死の追跡は各症例2年間行うことを想定して算出した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時、目標症例数が集積された段階及び最終報告書作成時に臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、追加の安全性監視活動計画の改訂（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。対照群を置いた比較調査についても、目標症例数が集積された段階及び最終報告書作成時に心血管死の評価を行い、追加の安全性監視活動計画の改訂の必要性について検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。

・新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
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	
	【安全性検討事項】 低血圧、硝酸剤及びNO供与体との併用、PDE5阻害剤との併用、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎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） 【目的】 医療従事者に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を行うと共に、本リスクに関し、注意喚起する。 【具体的な方法】 本剤納入時に医薬情報担当者が医療従事者に説明後、提供する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び使用成績比較調査の結果が得られた時点において、副作用の発現件数を確認する。これらの結果から、更なる追加のリスク最小化策が必要と判断される場合には本資材の改訂及び追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時、再審査申請時
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	
	【安全性検討事項】 低血圧 【目的】 患者に対して、本剤の使用に関する正しい理解を促し、本リスクに関し平易な表現により注意喚起する。 【具体的な方法】

	本剤納入時に医薬情報担当者が医療従事者に説明後、提供し、患者への説明、配布についての活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び使用成績比較調査の結果が得られた時点において、副作用の発現件数を確認する。これらの結果から、更なる追加のリスク最小化策が必要と判断される場合には本資材の改訂及び追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヵ月	終了	作成済み（2022 年 5 月提出）
使用成績比較調査	本剤投与群 700 例（心血管死についての比較対照群 700 例）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる 症例数／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
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、提供	安全性定期報告提出時、 再審査申請時	実施中
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	安全性定期報告提出時、 再審査申請時	実施中