

2021年9月作成（第1.1版）

市販直後調査

2021年9月～2022年3月

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。-----

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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
処方箋医薬品^注

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

Verquvo tablets 2.5mg/5mg/10mg

一般名：ベルイシグアト錠

注）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]

製造販売元 バイエル薬品株式会社

はじめに

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（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ーリン酸（cyclic guanosine monophosphate : cGMP）の産生を増加させる新たな心不全治療薬です。

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 が合成されます。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 の生成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[®]錠の臨床開発は Bayer 社により開始され、その後 Merck 社（米国）との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（いずれも日本人患者を含む）、ベリキューボ[®]錠の有効性と安全性が確認されました。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。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項を添付文書の各項目別に解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本解説書は、承認時の情報に基づき作成しております。本剤の使用に際しましては、最新の添付文書、インタビューフォーム、適正使用に関する資料並びに関連学会のガイドラインも併せてご参照くださいますようお願いいたします。

目 次

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと).....	2
4. 効能又は効果.....	3
5. 効能又は効果に関連する注意.....	4
6. 用法及び用量.....	6
8. 重要な基本的注意.....	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	8
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	8
9.2 腎機能障害患者.....	9
9.3 肝機能障害患者.....	9
9.4 生殖能を有する者.....	10
9.6 授乳婦.....	10
9.7 小児等.....	11
10. 相互作用.....	11
10.1 併用禁忌(併用しないこと).....	11
10.2 併用注意(併用に注意すること).....	12
11.1 重大な副作用.....	17
11.2 その他の副作用.....	17
13. 過量投与.....	18
13.1 症状.....	18
13.2 処置.....	18
14. 適用上の注意.....	18
14.1 薬剤交付時の注意.....	18

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

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ました。

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でください。

本剤の有効成分及び添加物は以下のとおりです（本剤の添付文書「3.1 組成」の項より）。

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

2.2 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】

本剤は同じ作用機序の薬剤であり、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ため、降圧作用が増強されるおそれがあること、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ました。

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。

【解説】

本剤は、以下に示すとおり、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493/P001/VICTORIA）において、有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果を「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。」として承認されました。

試験 16493 は、左室駆出率（LVEF）が 45%未満の慢性心不全患者を対象に、本剤 10mg とプラセボを標準治療下において比較検討したイベント主導型試験であり、有効性主要評価項目は、「心血管（CV）死」又は「心不全による入院」の複合エンドポイントの初回発現までの期間としました。本試験計画時、プラセボ群における 12 ヶ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 と想定して実施し、日本人 319 例（本剤群 161 例、プラセボ群 158 例）を含む計 5,050 例（本剤群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が Intention-to-Treat（ITT 集団）に含まれ、有効性の主要評価項目の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、 $p=0.019$ ）であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性は示されました。また、副次評価項目に設定していた「心不全によるすべての入院」までの期間（ハザード比：0.91、95%CI：0.84～0.99）及び「全死亡又は心不全による初回入院」までの期間（ハザード比：0.90、95%CI：0.83～0.98）において、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な相対リスクの減少が示されました。一方、副次評価項目に設定していた「CV 死」までの期間（ハザード比：0.93、95%CI：0.81～1.06）、「全死亡」までの期間（ハザード比：0.95、95%CI：0.84～1.07）及び「心不全による初回入院」までの期間（ハザード比：0.90、95%CI：0.81～1.00）については、ハザード比の点推定値は 1 未満でした。

安全性では、本試験において治験薬が投与された被験者数は、日本人 318 例（本剤群 161 例、プラセボ群 157 例）を含む計 5,034 例（本剤群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例）であり、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、本剤群 80.5%（2,027/2,519 例）、プラセボ群 81.0%（2,036/2,515 例）でした。主な TEAE（発現割合が本剤群でプラセボ群に比べて高く、発現割合 5%以上）は、低血圧（本剤 15.4%、プラセボ群 14.1%、以下同順）、貧血（7.6%、5.7%）、浮動性めまい（6.7%、6.0%）、呼吸困難（5.3%、5.1%）、急性腎障害（5.3%、5.0%）、下痢（5.2%、4.9%）でした。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は本剤群（14.6%）でプラセボ群（11.7%）に比べて高い結果でしたが、いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE は低血圧（本剤群 6.8%、プラセボ群 5.9%）のみでした。低血圧は本剤の作用機序に関連する事象であり、このうち本試験において注目すべき有害事象としていた、症候性低血圧及び失神の発現割合は、症候性低血圧（本剤群 9.1%、プラセボ群 7.9%）及び失神（本剤群 4.0%、プラセボ群 3.5%）でした。

このうち重篤なものは、低血圧（本剤群 1.3%、プラセボ群 1.7%）、症候性低血圧（本剤群 1.2%、プラセボ群 1.5%）、失神（本剤群 1.7%、プラセボ群 1.3%）であり、治験薬と関連があった重篤な低血圧は 0.4%、重篤な症候性低血圧は 0.4%、重篤な失神は 0.1%でした。いずれにおいても死亡例はありませんでした。

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。

【解説】

本剤の試験 16493 は、LVEF が 45%未満の慢性心不全患者を対象に実施しており、LVEF が保たれた心不全患者に対する検証的試験を実施していないため、本剤の投与対象を明確にするため設定しました。

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】

適応患者を、本剤の有効性及び安全性を確認した試験 16493 に基づいて適切に選択できるよう設定しました。「臨床成績」の項における試験 16493 の内容は以下のとおりです。

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）5050 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 ヶ月であり、投与期間は平均 1 年、最長 2.6 年であった。

※1：無作為割付け前 6 ヶ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 ヶ月以内に入院を要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。

有効性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、並びに副次評価項目である心血管死及び心不全による初回入院の発現割合及び発現率は下表のとおりであった。

(つづき)

有効性の結果（全体集団）

本剤群 n=2526		プラセボ群 n=2524		ハザード比 (95%信頼区間) ※2	P 値※3
n (%)	発現率※1	n (%)	発現率※1		
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)					
897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82-0.98)	0.019
副次評価項目（心血管死）					
414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81-1.06)	0.269
副次評価項目（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

※1：100人年当たりの発現率

※2：無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）を含めたCox比例ハザードモデルに基づき推定

※3：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

日本人集団における有効性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、並びに副次評価項目である心血管死及び心不全による初回入院の発現割合及び発現率は下表のとおりであった。

有効性の結果（日本人集団）

本剤群 n=161		プラセボ群 n=158		ハザード比 (95%信頼区間) ※2
n (%)	発現率※1	n (%)	発現率※1	
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)				
49 (30.4)	27.6	49 (31.0)	30.3	0.93 (0.63-1.39)
副次評価項目（心血管死）				
23 (14.3)	11.0	11 (7.0)	5.4	2.01 (0.98-4.12)
副次評価項目（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)

※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

副作用は2519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。

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、血压等患者の状態に応じて適宜減量する。

【解説】

日本も参加した国際共同第Ⅱ相試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）は、LVEF が45%未満の慢性心不全患者を対象に、標準治療下において、本剤を4つの用法・用量〔1.25mg、2.5mg、2.5-5mg（2.5mgで投与を開始し2週間間隔で5mgまで漸増）、2.5-10mg（2.5mgで投与を開始し2週間間隔で10mgまで漸増）〕により1日1回12週間食後経口投与した用量設定試験でした。その結果、1.25mgは全体的なプロファイルがプラセボと同等であったこと等から、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ました。また、2.5-10mg群の忍容性は良好でした。NT-proBNPの低下には用量反応関係が示唆され、2.5-10mg群では、その低下が最も大きく、また、CV死や心不全による入院などの臨床イベントの発現において良好な傾向が認められました。これらの結果に基づき、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験である試験 16493における本剤の用法・用量は、2.5mgを開始用量、10mgを目標用量及び維持用量としました。

試験 16493の本剤群において、本剤1日1回2.5mgから投与を開始し、無作為割付けの14±4日後に5mg、28±4日後に目標用量の10mgに増量しました。投与は食後経口投与としました。用量調節は、治験薬の服用前の座位SBPの平均値及び低血压症状の有無に基づいて、下表のとおり行いました。

収縮期血圧 (mmHg)・低血压症状	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未満で低血压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未満で低血压症状がある場合	投与を中断する。

本試験において、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）した被験者の割合は本剤群で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80%以上で用量が維持された被験者の割合は、それぞれ61.6%及び63.8%でした。治験薬の用量調節に関するデータを有する4,913例のうち、少なくとも1回減量を必要とした被験者の割合は、本剤群で8.9%、プラセボ群で7.4%でした。主要評価項目であるCV死又は心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果が示されました。本剤は、漸増投与及び長期間における用量維持期を通じて忍容性は良好であり安全性上の懸念は認められませんでした。日

本人集団においても、本剤を投与された 83.9%の被験者で 10mg までの増量を達成しました。第 56 日まで目標用量の 10mg に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は 63.4%でした。全体集団と一貫した本剤の有効性が示され、安全性においても特に問題となる懸念は認められませんでした。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人には本剤として、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、血压等患者の状態に応じて適宜減量する。」と設定しました。

7. 用法及び用量に関連する注意

定期的に血压測定を行い、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

収縮期血压 (mmHg) ・低血压症状	1回投与量の調節
収縮期血压が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。
収縮期血压が90mmHg以上100mmHg未満	用量を維持する。
収縮期血压が90mmHg未満で低血压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。
収縮期血压が90mmHg未満で低血压症状がある場合	投与を中断する。

【解説】

試験 16493 で用いた本剤の用量調節基準を、本剤の漸増可否及び用量調節を判断する際の参考情報として記載しました。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血管を拡張し血压を低下させる作用を有しており、症候性低血压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、安静時低血压、自律神経機能障害、低血压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、血压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、血管を拡張して血压を低下させる作用があります。低血压は本剤の重大な副作用であり、また、症候性低血压があらわれる

おそれがあることから、上記のような血液量減少、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いただく必要があります。

本剤の投与に際しては、添付文書の「8. 重要な基本的注意」（本項）、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」、「11. 副作用」の項等の内容を十分に理解した上で行ってください。また、定期的に血圧測定を行い、本剤の用量調節には、「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載の「臨床試験で用いられた用量調節基準」をご参考としてください。

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ってください。

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ました。国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493/P001/VICTORIA）における本剤群での副作用として、浮動性めまいが 37 例（1.5%）、回転性めまいが 7 例（0.3%）認められています。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ます。

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なため、本剤の投与患者への十分なご指導をお願いいたします。

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〕

【解説】

本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があり、投与前の収縮期血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定しました。

当該患者へ本剤を投与した際には、過度の血圧低下が起こるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与くださいますようお願いいたします。

本剤の投与に際しては、添付文書の「8.重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」（本項）、「11.副作用」の項等の内容を十分に理解した上で行ってください。また、定期的に血圧測定を行い、本剤の用量調節には、「7.用法及び用量に関連する注意」に記載の「臨

床試験で用いられた用量調節基準」をご参考としてください。

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ってください。

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】

腎機能障害患者（投与前の eGFR:15mL/min/1.73m²未満）又は透析中の患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定しました。

当該患者への本剤投与の可否を慎重にご判断いただき、本剤を投与する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから患者の状態を十分に観察くださいますようお願いいたします。

本剤の臨床薬理試験（外国人データ）において、中等度（eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、14例）又は重度（eGFR 30mL/min/1.73m²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、本剤の非結合型AUCは健康成人（8例）と比較してそれぞれ76%及び128%高い結果となりました（添付文書「16.6.1 腎機能障害患者」の項参照）。

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]

【解説】

重度の肝機能障害患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定しました。

当該患者への本剤投与の可否は慎重にご判断いただき、本剤を投与する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから患者の状態を十分に観察くださいますようお願いいたします。

本剤の臨床薬理試験において、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非結合型AUCは健康成人（9例）と比較して8%及び41%高い結果となりました（外国人データ）。

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ました（添付文書「9.5 妊婦」の項参照）。

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十分なお指導をお願いいたします。

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、本剤の投与は推奨されないことから設定しました。

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毒性が認められました。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、本剤 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ました。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本剤 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ました。

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ました。

授乳ラット（出産後 8 日）に本剤の [¹⁴C] 標識体（1mg/kg）を単回静脈内投与し、本剤の乳

汁排泄を検討しました。投与後、母動物にはそれぞれの同腹仔に試料採取時点（投与後 8 及び 24 時間）まで授乳させ、各母動物の同腹仔に含まれる合計の放射エネルギーを、放射能の乳汁排泄（分泌）のサロゲートとして測定した結果、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エネルギーは、投与量の約 12%でした。

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のご検討をお願いいたします。

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ました。

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。

【解説】

本剤は同じ作用機序の薬剤（sGC 刺激薬）であり、血管を拡張して血圧を低下させる作用があるため、降圧作用が増強されるおそれがあること、また、併用での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ました。

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
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。

【解説】

臨床薬理試験成績に基づき設定しました。

健康成人 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、シルデナフィル 25、50 及び 100mg を併用投与したときのシルデナフィルの AUC(0-22) 及び Cmax は、プラセボとシルデナフィルを併用投与した健康成人 16 例と比較して 13～22% 及び 14～20% 高くなりました。シルデナフィル 100mg との併用投与時の本剤の AUC(0-24) 及び Cmax は本剤単独投与時と比較して 0.7% 及び 3% 低下しました。本剤とシルデナフィルを併用投与した被験者では、プラセボとシルデナフィルを併用した被験者と比較して、5.4mmHg の血圧低下が認められました（外国人データ）。

本剤の臨床試験における 併用経験は極めて限られており、本剤との併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用が増強し症候性低血圧を起こすおそれがあることから、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ようにお願いいたします。

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】

臨床薬理試験成績に基づき設定しました。

冠動脈疾患患者を対象として本剤を 10mg までの用量で 1 日 1 回反復投与した定常状態下において、短時間及び長時間作用型ニトログリセリン（速効性ニトログリセリンエアゾール

製剤 0.4mg 及び一硝酸イソソルビド 60mg) を併用投与したとき、これらの硝酸剤を単独投与したときと比較して、臨床的に意味のある血圧の変化はみられませんでした(外国人データ)が、本剤の臨床試験における併用経験は限られており、本剤との併用により、細胞内 cGMP 濃度が増加し、降圧作用が増強し症候性低血圧を起こすおそれがあることから、血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与いただきますようお願いいたします。

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。

国際共同第Ⅲ相試験(試験 16493)において本剤投与群で認められた副作用を以下に示します。

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=2519 (100%)
全体 (何らかの副作用の総発現例数)		367 (14.6%)
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%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=2519 (100%)
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%)
	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%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=2519 (100%)
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 (0.9%)
	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%)
	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%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=2519 (100%)
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%)
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%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=2519 (100%)
皮膚および皮下組織障害		14 (0.6%)
	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%)

* : ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.0 (MedDRA/J version 22.0) の器官別大分類及び基本語を使用

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ました。

なお、低血圧については、以下の同類事象も統合した発現頻度を用いています。

- ・低血圧：低血圧、起立性低血圧

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ました。国際共同第Ⅲ相試験（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）の発現頻度を用いており、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て記載しました。

*治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

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危険性があるため設定しました。

過量投与時には症状に応じて適切な処置を行ってください。

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。

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定しています(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)。

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りました。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ます。

最新の添付文書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ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>



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://byl.bayer.co.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)