2.2 緒言

ベルイシグアト（JAN：ベルイシグアト、INN：vericiguat）は、Bayer 社により合成された新規の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である。ベルイシグアトは、一酸化窒素（NO）－sGC 結合の安定化により内因性 NO に対する sGC の感受性を高めることに加え、NO とは異なる結合部位を介して NO 受容体である sGC を直接刺激することにより NO－sGC－環状グアノシン一リン酸（cGMP）経路を刺激し、cGMP の生成を増加させるという二つの作用機序を有する。

心不全は、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。慢性心不全は、心不全の程度や病状が持続的かつ慢性的に進行する状態で、その経過中に急性増悪を伴う。慢性心不全による死亡率及び再入院率は依然として高く、慢性心不全の増悪は、患者及び医療制度に大きな負担をもたらしている。慢性心不全の治療のうち、HFrEF に対する薬物治療は確立されている。国内外の心不全の管理に関するガイドラインにおいて、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、β遮断薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）が標準治療薬に位置付けられており、国内でもこれらの薬剤は「慢性心不全」の適応症で承認されている。一方、標準治療を受けているにもかかわらず、HFrEF 患者の心血管死亡率及び心不全による入院率は依然として許容できないほど高い。したがって、慢性心不全の増悪による入院、又は外来で利尿薬の IV 投与を必要とするような予後不良な患者に対して、有効性及び安全性が良好な、新たな標的及び作用機序による薬剤が必要とされている。

心不全の病態は、NO 産生障害およびその受容体である sGC の活性低下と関連している。sGC 由来 cGMP の欠乏は、心筋および血管の機能不全の一因となるが、現在の標準治療療法では対処されていない。sGC 刺激薬であるベルイシグアトは、NO-sGC シグナル伝達経路を回復することにより細胞内 cGMP のレベルを高めるという新たな治療アプローチから、標準治療を受けている慢性心不全患者のアンメットメディカルニーズに対応可能な新たな薬物治療の選択肢となることが期待された。

非臨床試験において、ベルイシグアトの作用機序が確認され、心血管疾患及び心不全モデルに対して有効性を示したことから臨床試験を開始した。

白人健康成人男性を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15355）を開始した。試験 15355 では、ベルイシグアトの経口液剤を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。白人健康男性被験者を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15357）及びアジア人（中国人）を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15837）では、ベルイシグアトのフィルムコーテイング錠（即放錠、以下、錠剤）をそれぞれ反復、単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。国内では、日本人健康成人男性にベルイシグアトを単回及び反復投与後の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する第Ⅰ相試験（試験 15836）を実施した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験は日本を含む国際共同治験として計画した。HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相国際共同試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）及び LVEF が保持された心不全（HFpEF）患者を対象とした第Ⅱ相国際共同試験（試験 15829/P003/SOCRATES-PRESERVED 及び試験 19334/P032/VITALITY）を実施した。HFrEF 患者を対象とする第Ⅲ相国際共同試験（試験 16493/P001/VICTORIA）を本製造販売承認申請のピボタル試験として実施した。

第Ⅲ相国際共同試験（試験 16493）は、プラセボを対象としたイベント主導型試験で、標準治療を受けている、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象として行った。その結果、主要評価項目である心血管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はプラセ

ボに対し有意な延長が認められ、ベルイシグアトの有効性が確認された。また、安全性については、ベルイシグアトの安全性プロファイルは良好であり、高い忍容性が示された。

日本人においてもベルイシグアトの有効性及び安全性が確認され、有用性が示されたことから、下記の効能・効果及び用法・用量にて、製造販売承認申請を行うこととした。

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ベリキューボ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg
一般名	ベルイシグアト
効能・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。
用法・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する。約 2 週間間隔で 5mg、10mg を 1 日 1 回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。