2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 8
2.5.1.2　申請効能・効果 8
2.5.1.3　科学的背景 8
2.5.1.3.1　疾患又は症状 8
2.5.1.3.2　現在の治療 9
2.5.1.3.3　ベルイシグアトの作用機序及び科学的妥当性 10
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.5　各国規制当局との協議 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1　製剤 14
2.5.2.2　溶出特性 14
2.5.2.3　吸収及びバイオアベイラビリティ 14
2.5.2.4　溶解性及び膜透過性 14
2.5.2.5　食事の影響 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　薬物動態 15
2.5.3.2　健康被験者における薬力学及び安全性 17
2.5.3.3　ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響 17
2.5.3.4　ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性要因の影響 18
2.5.3.4.1　ベルイシグアトの薬物動態相互作用の可能性 19
2.5.3.4.2　薬力学的相互作用試験 20
2.5.3.5　心臓電気生理学 21
2.5.3.6　患者集団における母集団薬物動態、薬物動態－薬力学、薬物動態－安全性及び薬物動態－有効性の評価 23
2.5.4　有効性の概括評価 25
2.5.4.1　第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザインの設定根拠 25
2.5.4.2　有効性解析の統計手法 26
2.5.4.3　試験対象集団 27
2.5.4.4　有効性の結果 29
2.5.4.4.1　主要評価項目及び副次評価項目 29
2.5.4.4.2　その他の副次評価項目 35

2.5.4.4.2.1　心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間 35
2.5.4.4.2.2　全死亡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 36
2.5.4.4.2.3　全死亡までの期間 36
2.5.4.4.3　主要な探索的評価項目及びその他の評価項目 36
2.5.4.4.4　部分集団解析 37
2.5.4.4.5　日本人集団の結果 41
2.5.4.4.5.1　試験対象集団 41
2.5.4.4.5.2　有効性の結果 42
2.5.4.4.6　日本人集団における死亡の数値的な不均衡に関する考察 48
2.5.4.4.7　有効性の結果のまとめ 49
2.5.5　安全性の概括評価 50
2.5.5.1　安全性の評価計画 50
2.5.5.2　安全性の結果 50
2.5.5.2.1　曝露状況 50
2.5.5.2.2　有害事象の概要 51
2.5.5.2.2.1　死亡 56
2.5.5.2.2.2　注目すべき有害事象 56
2.5.5.2.2.3　部分集団解析 58
2.5.5.2.3　バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 58
2.5.5.2.3.1　バイタルサイン 58
2.5.5.2.3.2　心電図 59
2.5.5.2.3.3　臨床検査値 59
2.5.5.2.4　日本人集団における安全性 59
2.5.5.2.5　特定の患者集団及び状況下における安全性（内因性要因及び外因性要因） 60
2.5.5.2.5.1　内因性要因 60
2.5.5.2.5.2　外因性要因 60
2.5.5.2.5.3　小児の使用 62
2.5.5.2.5.4　高齢者の使用 62
2.5.5.2.5.5　妊娠及び授乳時の使用 62
2.5.5.3　その他の安全性 62
2.5.5.3.1　過量投与 62
2.5.5.3.2　薬物乱用 62
2.5.5.3.3　離脱症状及び反跳現象 63
2.5.5.4　市販後データの要約 63
2.5.5.5　安全性のまとめ 63

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1 治療の背景 64
2.5.6.1.1 疾患又は症状 64
2.5.6.1.2 現状の治療 64
2.5.6.2 ベネフィット 64
2.5.6.3 リスク 67
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 68
2.5.6.5 補遺 71
2.5.7 参考文献 72

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACCF	American College of Cadiology Forundation	米国心臓病学会財団
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ARNI	Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬
ASaT	All subjects as treated	-
AUC	Area under the concentration vs.time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度ー時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除したAUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したAUC
$AUC(t_1-t_2)$	AUC from time t_1 to t_2	投与t_1時間後からt_2時間後までのAUC
AUC_u	AUC of the unbound drug	非結合型薬物のAUC
$AUC_{u,norm}$	AUC_u divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したAUC_u
AUC_τ	AUC for the actual dosing interval	投与間隔τにおけるAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CCS	Canadian Cardiovascular Society Functional Classification of Angina	-
CEC	Clinical Events Committee	臨床イベント判定委員会
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence Interval	信頼区間
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸

略語	英語名称	日本語名称
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} devided by dose	投与量で除した C_{max}
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化した C_{max}
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CV	cardiovascular	心血管
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
ECG	electrocardiogram	心電図
EF	ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
[redacted]	[redacted]	[redacted]
EU	European Union	欧州連合
[redacted]	[redacted]min[redacted]	[redacted]
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HF	Heart failure	心不全
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率が保持された心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
HR	Heart rate	心拍数
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention-to-Treat	-
LV	Left ventricle	左室

略語	英語名称	日本語名称
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤・毒性化合物排出輸送体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MDZ	midazolam	ミダゾラム
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
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
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transpoter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pK_a	acid dissociation constant	解離定数
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
RIF	rifampicin	リファンピシン
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ

略語	英語名称	日本語名称
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TQT	thorough QT	綿密な QT
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_c/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

臨床試験使用製剤について
臨床試験で使用された製剤は、経口液剤、静脈注射剤、フィルムコーティング錠（即放錠）及び小児用[redacted]錠である。第Ⅱ相臨床試験以降ではベルイシグアトの錠剤〔フィルムコーティング錠（即放錠）1.25、2.5、5 及び 10 mg錠〕を用いた（2.7.1.1.2）。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

ベルイシグアトは、慢性心不全の治療薬として開発中の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である。sGC は心血管系の重要なシグナル伝達酵素であり、心筋細胞、血管平滑筋細胞、繊維芽細胞に多く発現している。内皮細胞由来の一酸化窒素（NO）により活性化されると、sGC は細胞内環状グアノシン一リン酸（cGMP）の合成を触媒する。cGMP は、心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリングといった重要な生理学的プロセスを調節するシグナル分子である。NO-sGC-cGMP シグナリングの障害は心不全の悪化に寄与しているが、今日のエビデンスに基づいた心不全治療として一般的に使用されている神経ホルモン拮抗薬〔（β遮断薬、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）〕では対応していない。ベルイシグアトは、sGC を刺激して NO-cGMP 経路を活性化することで、ガイドラインに沿った心不全治療を受けているにもかかわらず増悪がみられる慢性心不全患者に対する新たな治療方法となる。

2.5.1.2 申請効能・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。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 疾患又は症状

心不全の患者数は全世界で 6,000 万人と推定され、世界中で重要な公衆衛生上の問題となっている[1)]。米国だけで 600 万人が心不全と診断されており、2030 年までにこの数は 800 万人以上に増加すると予想されている[2)]。欧州では、1,500 万人が心不全に罹患していると報告されている[3)]。本邦においても、心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、推計では 2005 年において約 100 万人であり、2020 年には 120 万人に達すると予想されている。また、本邦における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡は悪性新生物（癌）に次ぎ 2 番目に多く、心不全による死亡は心疾患の中で最も死亡数が多い[4)]。

心不全は多様な左室異常がみられる臨床症候群であり、左室駆出率（LVEF）に基づいて分類される。LVEF が低下した心不全（HFrEF）は一般に LVEF が 40%未満の患者、LVEF が保持された心不全（HFpEF）は LVEF が 50%以上の患者を指す[5)]。LVEF が 40～49%の心不全患者については、これまで臨床試験において十分に評価されておらず、エビデンスに基づいた治療が確立されていない。レジストリデータによると、心不全患者の約 40～60%が HFrEF であると報告されている[6,7)]。心不全患者のすべての LVEF 範囲を評価するため、ベルイシグアトの心不全開発プログラムでは、LVEF＜45%の患者を HFrEF、それ以外を HFpEF と分類した。

慢性心不全患者の臨床経過は、呼吸困難、倦怠感、浮腫などの症状の悪化を伴う臨床的に非代償性の急性イベントがたびたび起きて安定な期間が中断されるため一定ではない。再代償に成功した後でさえ、将来的な非代償リスクは増加し、生活の質は低下し、それぞれのイベントからの回復が不完全なため、これらのイベントは結果的に長期的な生命予後の悪化につながる。この慢性心不全の増悪は、慢性心不全の治療における薬剤の臨床試験に対する欧州規制当局（EMA）の 2017 ガイドラインに定義されている[8)]。

ここ 20 年の慢性心不全の治療における医学的進歩にもかかわらず、心不全の増悪は依然として発生している。米国の保険請求を調査した 2 つの後ろ向き調査から、HFrEF 患者のうち、最初の請求から 1 年以内に増悪（心不全による入院若しくは利尿薬の静注と定義）を経験している患者が 33%に上ることが判明した[9,10]。European Society of Cardiology Heart Failure Long-term Registy に登録された 5,000 名以上の HFrEF 患者のうち、1 年時の転帰で 8.8%が死亡し、31.9%が何らかの理由で、14.6%が心不全のためにそれぞれ入院し、21.2%が心不全のために入院するか又は死亡していた[7]。

心不全の増悪は、心不全レジストリの最近のレビューで述べられているように、明らかに予後の不良と関連している。ACC PINNACLE レジストリでは、レジストリに含まれた 11,064 名の HFrEF 患者のうち、心不全と最初に診断されてから平均 1 年半以内に 17%で増悪が認められた。更に、患者の 56%が増悪後 30 日以内に再入院し、2 年死亡率は 22.5%であった[11]。Medicare にリンクした Get-with-the-Guidelines-Heart-Failure registry では、HFrEF 患者（LVEF≦40%と定義）の 48.5%が 5 年以内に心不全のために再入院し、96.4%が 5 年以内に死亡又は再入院の複合イベントを発現した[12]。

心不全増悪後の高い罹患率及び死亡率は患者に大きな負担を与え、医療資源利用に相当な影響をもたらしている[13]。

本邦では、「循環器疾患診療実態調査報告書（2018 年度実施・公表）」[14]によると調査対象 1,561 施設における心不全入院患者数は 281,481 人（うち、慢性心不全は 128,189 人）であり、年々増加している。また、国内 19 施設が参加した多施設観察研究である KCHF（Kyoto Cognitive Heart Faiure）Registry[15]によると、退院後も約半数が介護保険を使用（予定を含む）している。欧米と比較して長い入院期間〔16 日（中央値）〕であることも考慮すると、正確な統計はないものの、本邦においても医療資源利用や経済にかなりの負担をもたらしていると考えられる。

したがってこの患者集団における治療選択肢の開発が望まれている。

2.5.1.3.2　現在の治療

慢性心不全のうち、HFrEF に対する現在の治療は、大規模、無作為化、比較対照試験の結果に基づき、米国心臓病学会財団／米国心臓協会（ACCF/AHA）や欧州心臓病学会（ESC）のガイドラインにおいて、β遮断薬、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）、アンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬（ARNI）、MRA 及び心臓治療機器療法がクラスⅠとして推奨がされている[5,16,17,18,19]。また、ACCF/AHA ガイドラインは、ACE 阻害薬及びβ遮断薬による至適治療を受けているニューヨーク心臓協会（NYHA）分類Ⅲ～Ⅳのアフリカ系アメリカ人に対して、ヒドララジンと硝酸イソソルビドの併用投与も推奨している。本邦においても、ARNI は現時点では未承認であるものの、ACE 阻害薬、ARB、β遮断薬、MRA、心臓治療機器療法は HFrEF に対する標準治療として十分に確立されており、国外と心不全の治療環境や診断基準に大きな差はみられていない[4]。

ガイドラインに沿った心不全治療は、LVEF、腎機能、カリウムレベル、ECG 所見に基づいた患者集団の一部分に焦点を当てている。したがって、例えば LVEF＞40%あるいは推算糸球体ろ過量（eGFR）＜30mL/min/1.73m^2 などの患者はガイドライン推奨の心不全治療の使用基準に合致しない可能性がある。更に、エビデンスに基づいた治療への忍容性不足のため、これらの治療の使用や用量の増量ができないこともありうる。したがって、個々の患者の特性や忍容性の違いのため、各患者に対するガイドライン推奨治療の適用は、実臨床においては多様である。

既存の薬剤へのよりよい服薬遵守が治療目標として残る一方、至適な治療を行っているにもかかわらず心不全の非代償性イベントは依然として発生し、長期間安定な状態を維持するためには追加の治療が必要となる。エビデンスに基づいた治療の使用率は、大規模臨床試験では実臨床と比較してかなりよい。しかしながら、これらの臨床試験内でのエビデンスに基づいた治療の使用にもかかわず、HFrEF 患者の心血管（CV）死亡率及び心不全による入院率は依然として高い。最近の 3 つの臨床試験が、増悪がみられる慢性の HFrEF 患者（ASTRONAUT）やより安定した慢性の HFrEF 患者（PARADIGM-HF、DAPA-HF）において、ガイドラインに沿った心不全治療を至適に使用しているにもかかわらず残存する相当なリスクについて示している。

アリスキレンの試験（ASTRONAUT）は、直近に心不全により入院し、血行動態が安定した LVEF≦40%で割付け時点の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（NT-proBNP）（中央値）が 2,718pg/mL の慢性心不全患者〔入院後 5 日目（中央値）〕を評価したプラセボ対照試験であるが、基礎治療としてガイドラインに沿った治療を行ったにもかかわらず、プラセボ群の 1 年死亡率は 17%、心不全による 1 年再入院率は 28%であった[20)]。

PARADIGM-HF や DAPA-HF のような、より安定した慢性の HFrEF 患者を評価した試験においても現在のガイドラインに沿った心不全治療を受けている患者に対して、十分なアンメットメディカルニーズがあることが示されている。サクビトリル／バルサルタンを評価した PARADIGM-HF は、LVEF≦40%の安定した慢性の HFrEF 患者を、スクリーニング期間中の 2 つの連続した run-in 期間（最大 8 週間）に続いて、ガイドラインに沿った心不全治療下でサクビトリル／バルサルタン又はエナラプリルのいずれかに割付けた実薬対照試験である。PARADIGM-HF では、ベースラインの NT-proBNP（中央値）は 1,608pg/mL であり、スクリーニング前の 6 ヵ月以内に心不全の入院の既往がある集団は 31%であった[21,22)]。27 ヵ月（中央値）の追跡調査期間を通した CV 死又は心不全による入院の有効性主要評価項目の複合エンドポイントは、サクビトリル／バルサルタン群で 21.8%（10.5/100 人年）、CV 死は 13.3%（6.0/100 人年）であった[23,24)]。また、標準治療下でダパグリフロジン又はプラセボに割付けた安定した慢性の HFrEF 患者（LVEF≦40%）を対象としたプラセボ対照試験である DAPA-HF では、ベースラインの NT-proBNP（中央値）は 1,437pg/mL であり、組入れ前 6 ヵ月以内の心不全による入院例は 16.4%であった。18 ヵ月（中央値）の追跡調査期間を通した CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントは、ダパグリフロジン群で 16.1%（11.4/100 人年）、CV 死は 9.6%（6.5/100 人年）であった[25,26)]。

これら最近の臨床試験は、ARNI やダパグリフロジンを含むガイドラインに沿った心不全治療を行っているにもかかわらず、心不全患者には相当なリスクが残存することを示している。これらのリスクは、増悪がみられる慢性の HFrEF 患者で特に高く、より安定した慢性の HFrEF 患者と比較して、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの発現リスクは高い[20,23,24,25)]。増悪がみられる慢性心不全患者におけるこの罹患率及び死亡率は、重要なアンメットメディカルニーズがあることを示しており、このリスクを低減させるため、よりよい薬物治療の開発が必要とされている[27)]。

2.5.1.3.3　ベルイシグアトの作用機序及び科学的妥当性

心不全は、NO の合成の障害、及びその受容体である sGC の活性低下に関連している。sGC は細胞内 cGMP の合成を触媒するが、cGMP は心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリングといった重要な生理学的プロセスを調節するシグナル分子である。sGC を介した cGMP 産生が不足すると、心筋及び血管機能不全を引き起こす。ベルイシグアトは、NO 非依存的に、及び NO を介して sGC を刺激することで細胞内 cGMP レベルを増幅させ、このシグナル伝達経路における相対的な欠乏を回復させるが、これは現在のエビデンスに基づいた主要な心不全治療では対応していない作用機序である。

硝酸薬やホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬などが、cGMP を増加させること、あるいは cGMP の分解を遅らせることでこの相対的欠乏を克服することを目的として評価が行われている。ヒドララジンと硝酸イソソルビドの併用が、ACE 阻害薬及びβ遮断薬による至適治療を受けている NYHA 分類Ⅲ～Ⅳのアフリカ系アメリカ人に対して有効であることが示されているが、1 日 3 回の投与頻度を含む、おそらく様々な要因によって、実臨床では一般的には用いられていない[16)]。また、この併用療法は他の集団では効果が示されていないが、これは長期的な硝酸薬投与に伴う忍容性や酸化ストレスなどの要因におそらく関連していると考えられる。したがって、硝酸薬は現在の心不全治療では広く使用されていない。PDE5 阻害薬も長期の心不全治療では有効性が証明されていないが、心臓組織中には PDE5 の発現が限られていることや、心不全においては相対的に欠乏している内因性の cGMP に依存していることが主な原因と考えられる。したがって、ガイドラインに沿った心不全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、心不全に関連した cGMP の欠乏に安全に対応できる新規の薬剤が必要である。

HFrEF における sCG 刺激薬の臨床での効果については、進行した左室機能収縮不全に伴う肺高血圧における別の sGC 刺激薬であるリオシグアトを用いた試験成績より示唆された[28)]。当該試験は、肺動脈圧の低下に関する主要目的を達成していないが、進行した左室機能収縮不全を有した、心不全に伴う肺高血圧患者において sGC 刺激薬の忍容性が良好であることを示し、投与 16 週間後の心係数、生活の質、並びに肺及び全身血管抵抗の改善を示唆した。これらの血行動態の改善は、心拍数（HR）又は血圧の変化なしに生じ、増悪がみられる慢性心不全患者集団で有効である可能性が示唆された。

ベルイシグアトは、その半減期から 1 日 1 回投与が可能であり、薬物動態の変動が小さく、PK/PD 相互作用が限定的であることから、心不全患者の長期治療に適していると考えられており、ガイドラインに沿った治療で増悪が認められた慢性心不全患者に対するアンメットメディカルニーズに対応できる可能性がある。

2.5.1.4 臨床開発計画

本申請に関わるベルイシグアトの臨床開発プログラムは、第Ⅲ相試験 1 試験（試験 16493/P001/VICTORIA）、第Ⅱ相用量設定試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）、及び第Ⅰ相試験 28 試験からなる。また、HFpEF の 2 つの第Ⅱ相試験の安全性データも支持するデータとして含まれる（試験 15829/P003/SOCRATES-PRESERVED、試験 19334/P032/VITALITY）。この包括的なプログラムによって、ベルイシグアトの生物薬剤学的特性、PK/PD、ADME 及び臨床薬理学的特性を明らかにし、ベルイシグアトが慢性心不全の治療に有効で安全であることを裏付けるための臨床的根拠を得ている。

2 つの第Ⅱ相試験、試験 15371（HFrEF）、試験 15829（HFpEF）では、それぞれ増悪がみられる慢性の HFrEF、HFpEF 患者を合計で約 900 例割付け、各患者集団に対して有効で忍容性が良好な用量を特定することを目的とした。また、これらの試験では、ベルイシグアトの PK/PD 評価も実施した。また、HFpEF 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 19334）が、ベルイシグアトの有効性、安全性を更に評価するために実施された。本申請における主要な第Ⅲ相試験が HFrEF を対象としているため、第Ⅱ相試験に関する有効性の考察は試験 15371 に限定し、試験 15829 及び試験 19334 は安全性評価のみに含めることとした（2.7.4.1.1.2.2）。

国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）では、増悪がみられた高リスクな慢性 HFrEF 患者 5,050 例を対象に、ベルイシグアトの有効性及び安全性をプラセボと比較評価した。また、PK/PD 評価も実施した。

第Ⅱ相、第Ⅲ相試験は、東欧、西欧、北米、ラテンアメリカ、南米、アジア太平洋の 43 ヵ国が参加した国際共同試験として実施しており、様々な民族背景を有する患者の包括的な評価が可能である。申請データパッケージに含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を以下に示す。

表 2.5.1-1　申請データパッケージに含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量／投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 16493 ／P001／ VICTORIA PH-41322 5.3.5.1.5 2.7.6.31	評価	有効性、安全性	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	HFrEF 患者	全被験者： ベルイシグアト群 2,519 例 プラセボ群 2,515 例 日本人： ベルイシグアト群 161 例 プラセボ群 157 例	ベルイシグアト 2.5、5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、食後に経口投与 （用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：最終来院まで可能な限り継続
国際共同 第Ⅱ相	試験 15371 ／P002／ SOCRATES- REDUCED PH-38448 5.3.5.1.3 2.7.6.30	評価	安全性、忍容性、薬力学的作用、薬物動態	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	HFrEF 患者	全被験者： 1.25mg 群 91 例 2.5mg 群 90 例 2.5-5mg 群 91 例 2.5-10mg 群 91 例 プラセボ群 92 例 日本人： 1.25mg 群 8 例 2.5mg 群 5 例 2.5-5mg 群 4 例 2.5-10mg 群 8 例 プラセボ群 5 例	ベルイシグアト 1.25、2.5、5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に経口投与 （用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：12 週間
国際共同 第Ⅱ相	試験 15829 ／P003／ SOCRATES- PRESERVED PH-38449 5.3.5.1.1 2.7.6.29	参考	安全性、忍容性、薬力学的作用、薬物動態	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	HFpEF 患者	全被験者： 1.25mg 群 96 例 2.5mg 群 95 例 2.5-5mg 群 95 例 2.5-10mg 群 96 例 プラセボ群 93 例 日本人： 1.25mg 群 6 例 2.5mg 群 11 例 2.5-5mg 群 7 例 2.5-10mg 群 7 例 プラセボ群 8 例	ベルイシグアト 1.25、2.5、5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に経口投与 （用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：12 週間
国際共同 第Ⅱ相	試験 19334 ／P032／ VITALITY PH-40453 5.3.5.1.11 2.7.6.32	参考	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	HFpEF 患者	全被験者： 10mg 群 262 例 15mg 群 264 例 プラセボ群 262 例 日本人： 10mg 群 13 例 15mg 群 13 例 プラセボ群 15 例	ベルイシグアト 2.5、5、10、15mg 又はプラセボを 1 日 1 回、食後に経口投与 （用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：24 週間

HFpEF：左室駆出率が保持された心不全（45%以上）、HFrEF：左室駆出率が低下した心不全（45%未満）

2.5.1.5　各国規制当局との協議

慢性心不全患者を対象とする申請効能・効果を裏付ける臨床開発プログラムは、第Ⅲ相試験開始当時に有効であった米国、欧州連合（EU）及び日本の規制当局のガイダンスに従って計画、実施及び解析が行われた。

本申請効能・効果を裏付ける臨床開発プログラムについて、海外規制当局である[redacted]（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）から助言を得た。これらの各国の規制当局の助言は、[redacted]。

日本における臨床開発プログラムについては、20[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。本対面助言では、[redacted]について相談を行った。以下に、相談の協議の概要を示す。

- [redacted]との見解を得た。
- [redacted]との助言を得た。[redacted]との助言を得た。
- [redacted]との見解が示された。
- [redacted]との見解が示された。
- [redacted]との助言を得た。
- [redacted]との見解を得た。[redacted]との助言を得た。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

健康若年男性被験者を対象に実施した 5 試験で、ベルイシグアト及びその即放錠の生物薬剤学的特性を評価した。生物薬剤学試験の詳細を 2.7.1.2 に示す。

2.5.2.1　製剤

参照項目：2.7.1.1.2.2

ベルイシグアトは、[redacted]フィルムでコーティングされた即放錠として投与される。1 錠中の含量が異なる 3 種類の錠剤（2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠）の市販を予定している。臨床試験では 1.25mg 錠も使用したが、本含量錠剤の市販の予定はない。

臨床開発段階における錠剤の主処方（[redacted]）の変更はなく、市販予定の錠剤と同じである。臨床開発中、錠剤の製剤処方及び製造方法に大きな変更はなかった。

2.5.2.2　溶出特性

参照項目：2.7.1.1.3

ベルイシグアト 2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠は *in vitro* の試験条件下で速やかに溶出する特性をもつ固形経口製剤である。

2.5.2.3　吸収及びバイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.1.4

ベルイシグアトを経口液剤又は錠剤として空腹時に投与したときの t_{max}（中央値）は 1.00～1.50 時間であり、いずれの投与量でもベルイシグアトの体内への吸収は速やかであった。ベルイシグアト 10mg を錠剤として食後に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 93.0%であった。

2.5.2.4　溶解性及び膜透過性

参照項目：2.7.1.3.1
2.7.2.3.4.1.1

ベルイシグアトは解離定数（pK_a）が 4.68 の低溶解性塩基性であり、弱酸性から中性 pH の緩衝液に特に溶けにくかった。ベルイシグアトの *in vitro* 膜透過性を Caco-2 細胞を用いて検討した結果、頂端膜（A）側から基底膜（B）側方向への見かけの透過係数（P_{app}）値は A 側から B 側の方向では 111±22nm/s であり、高膜透過性薬物であることが示された。したがって、ベルイシグアトは低溶解性、高膜透過性の生物薬剤学的分類システム（BCS）クラス 2 に分類される薬剤と位置付けられる。

2.5.2.5　食事の影響

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.1.2.4
2.7.1.3.2

ベルイシグアトを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの t_{max}（中央値）は約 4 時間であり、ベルイシグアトの吸収に遅延がみられた。ベルイシグアトを食後投与したとき、被験者間変動は低下し、曝露量は増加した。ベルイシグアト 5 及び 10mg を高脂肪・高カロリー

食摂取後に投与したときの AUC は、空腹時に投与したときと比較して、それぞれ 19%及び 44%増加した。また、この食事の影響は食事内容にかかわらず認められた。5 及び 10mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの C_{max} は、空腹時に投与したときと比較して、それぞれ 9%及び 41%上昇した。したがって、ベルイシグアトは食後に投与することが推奨される。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に関する概括評価は、臨床薬理試験の概要に示したデータに基づいて行った。詳細及び試験の要約は 2.7.2.2 に示す。

2.5.3.1 薬物動態

参照項目：2.6.6.1
2.7.1.2.2
2.7.1.3.2
2.7.1.3.3
2.7.2.2.1.1
2.7.2.2.2.3
2.7.2.2.6.3
2.7.2.3.1.2
2.7.2.3.1.3
2.7.2.3.1.4
2.7.2.3.1.5

ベルイシグアトの生物薬剤学特性は 2.5.2 に示す。ベルイシグアトは食後に投与することが推奨される。

血漿タンパクとの結合

ベルイシグアトのヒト血漿タンパクとの *in vitro* での結合率は約 97.8%と高く、主な結合成分は血清アルブミンである。ベルイシグアトの血漿タンパク結合率は、臨床用量の範囲内（0.2～2.2μM）で濃度によらず一定で、腎及び肝機能障害によって変わることはなかった。血漿タンパク結合率が高いため、ベルイシグアトは透析で除去されにくいと予想される。

分布

健康被験者にベルイシグアトを静脈内投与したときの V_{ss} は 43.7L であった。HFrEF 患者にベルイシグアトを食後に経口投与したときの V_c/F は 46.8L であった。

代謝

ヒトにおける主な代謝経路は、ベルイシグアトから *N*-グルクロン酸抱合体（M-1）へのグルクロン酸抱合である。M-1 の生成は、主にウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 及び UGT1A1 によって触媒される。ヒトでの薬物動態試験によると、尿中の放射能の大部分（投与量の 40.8%）が M-1 であり、糞中の放射能の大部分（投与量の 42.6%）がベルイシグアトであった。経口バイオアベイラビリティが高いことを考慮すると、糞中に回収された未変化体は吸収されなかった薬物によるものではないと考えられた。M-1 はヒト糞中には検出されなかった。しかしながら、嫌気条件下でのヒト糞との *ex vivo* インキュベーションの結果、M-1 は細菌叢による加水分解的な開裂を受けてベルイシグアトを生成する可能性を示した。したがって、糞中に検出された未変化体は、腸内での M-1 からベルイシグアトへの加水分解と、未変化体の胆汁腸管分泌に起因する可能性が考えられる。このように、グルクロン酸抱合は尿中に回収された投与量の 41%を占めるだけでなく、腸内での M-1 の加水分解を介して糞中に回収されたベルイシグアトの一部を占める可能性がある。M-1 は sGC に対して薬理学的に不活性であり、化学的再構成しにく

いが、ヒト血漿中の主要な循環代謝物である。最高推奨用量でのヒトでの M-1 の曝露量の推定値及び非臨床試験での M-1 の曝露量に基づき、非臨床毒性試験で M-1 の安全性を適切に評価した。

ベルイシグアトの消失において酸化的代謝の寄与はわずかである。ヒトで認められた代謝物は、いずれも非臨床動物種においても認められた。

消失及び排泄

前述のように、ベルイシグアトは低クリアランス薬である。ベルイシグアトの血漿中からの消失半減期は健康被験者では約 20 時間であった。HFrEF 患者の消失半減期は約 30 時間で、投与開始約 6 日後に定常状態に達した。健康被験者に静脈内投与したときの CL/F（幾何平均値）は 1.62L/h であった。投与量の 10%未満が受動的な糸球体ろ過を介してベルイシグアト未変化体として排泄された。非結合型の腎クリアランスに基づくと、能動的分泌又は尿細管再吸収の寄与は小さいと考えられる。

要約すると、ベルイシグアトはヒトにおいて、グルクロン酸抱合、腎臓におけるベルイシグアト未変化体の糸球体ろ過、胆汁を介したベルイシグアト未変化体の腸管への排泄の可能性及びわずかな程度の酸化的生体内変換という複数の経路を介して消失する。

用量依存性及び時間依存性

健康被験者及び HFrEF 患者のいずれにおいても、ベルイシグアトの薬物動態に時間依存性はみられなかった。健康被験者にベルイシグアトを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの反復投与後と初回投与後の AUC_{τ} から算出した蓄積率（比）（$R_{A}AUC$）は 155%～171%であった。

健康被験者にベルイシグアトを 2.5～10mg の用量範囲で食後に投与したときの AUC 及び C_{max} は、用量に比例して増加した。HFrEF 患者では、ベルイシグアトの曝露量は用量比例性からわずかに下回り、ベルイシグアト 2.5mg を投与したときと比較して、10mg を投与したときの相対的バイオアベイラビリティは約 73%であり、5mg を投与したときの相対的バイオアベイラビリティは約 84%であった。

個体内及び個体間変動

ベルイシグアトの曝露量（AUC）のばらつきは小さく、健康被験者における個体内変動〔幾何変動係数（CV%）〕は全用量を通して約 11.3%であった。HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、CL/F 及び V_c/F の個体間変動（幾何 CV%）はそれぞれ 33.9%及び 35.5%であり、いずれも中程度であった。母集団薬物動態解析の結果、HFrEF 患者ではベルイシグアトの曝露量について二つの共変量が認められている。体重は、CL/F 及び V_c/F の共変量であり、体重が軽い被験者では重い被験者と比較して曝露量が大きかった。用量はバイオアベイラビリティの共変量であった。ベルイシグアト 5 及び 10mg を投与したときでは、2.5mg を投与したときと比較して相対的バイオアベイラビリティがわずかに低かった。しかしながら、これらの共変量の影響は小さく、用量調節は不要である。

2.5.3.2 健康被験者における薬力学及び安全性

参照項目：2.6.2.1.3
2.7.2.2.2.1
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.2.3
2.7.2.3.2
2.7.4.1.1.2.1

ベルイシグアトの薬力学は、健康被験者における単回及び反復投与後に評価され、sGC 刺激薬の作用機序である血管平滑筋の弛緩作用と関連していることが示された。非臨床試験でベルイシグアトの直接的な sGC 刺激薬としての薬理学的プロファイルが確立されたが、健康被験者においても血行動態への影響が認められた。健康被験者においては特にベルイシグアトの血圧低下作用に対する代償反応として、HR の増加が認められた。

全般的に、血漿中ベルイシグアト濃度と薬力学パラメータ（血行動態、血管作動性ホルモン及び活性並びに cGMP）との間に即時的及び直接的な相関が認められた。HR、血管作動性ホルモン及び血漿中 cGMP の増加並びにインピーダンスカルジオグラフィーのパラメータの変化（1 回拍出量、心拍出量及び心係数の増加並びに体血管抵抗の低下）がベルイシグアト 5mg 以上の用量で投与したときに一貫して認められた。血圧に対する作用は、HR に対する作用よりも概して一貫性は低かった。ほとんどの場合、収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）の低下はわずかで（2～3mmHg の範囲での低下）、これは HR の増加と関連していた。

全般的に、健康被験者におけるベルイシグアトの忍容性は良好であった。ベルイシグアトの有害事象プロファイルは、主にその薬力学の作用機序（すなわち、血行動態の変化及び胃腸の副作用につながる平滑筋の弛緩）と関連していた。有害事象の分析、臨床検査結果若しくはバイタルサイン又は心電図の評価のいずれにおいても、安全性シグナルは同定されなかった。詳細は、2.7.4.1.1.2.1 を参照。

2.5.3.3 ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響

参照項目：2.7.2.2.3.2
2.7.2.2.3.3
2.7.2.2.6.3
2.7.2.3.3

体重はベルイシグアトの曝露量に影響する主な内因性要因である。HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、CL/F 及び V_c/F のいずれについても体重が有意な共変量であることが示されている。定常状態の平均 AUC 及び C_{max} は、体重 60～90kg の HFrEF 患者と比較して、体重 60kg 未満の患者では約 27%高く、体重 90kg 超の患者では約 20%低かった。第Ⅲ相試験（試験 16943）の有効性について体重で層別化した部分集団ごとに検討したが、主要評価項目である複合エンドポイントに体重の影響はみられなかった。したがって、ベルイシグアトの曝露量に及ぼす体重の影響は臨床的に意味のない程度であると考えられる。

HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、性別は有意な共変量ではなかったが、ベルイシグアトの曝露量は、主に体重差のために、男性患者と比較して女性患者で約 20%高かった。

アジア人健康被験者でのベルイシグアトの AUC/D は白人健康被験者と比較して約 70%、C_{max}/D が約 80%高かった。体重で補正すると、差は約 38%（AUC_{norm}）、45%（$C_{max,norm}$）に縮小した。HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、人種及び民族性は有意な共変量ではなかった。

非高齢健康被験者と 65 歳以上の高齢被験者の間では、薬物動態プロファイルに加齢に関連する臨床的に意味のある差異はみられなかった。HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢の影響は認められなかった。65～75 歳の HFrEF 患者と比較して、65 歳未満の患者では曝露量が約 9%低く、75 歳超の患者では約 16%高かった。これらの差は意味のない程度であり、体重差によるものである。

心不全を有さない軽度の腎機能障害を有する被験者では、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較して、非結合型ベルイシグアトの曝露量（$AUC_{u,norm}$）は 7.6%増加したが、C_{max} に影響は認められなかった。心不全を有さない中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の $AUC_{u,norm}$ は、年齢及び体重を一致させた健康被験者対照群と比較して、それぞれ 72.6%及び 143%増加した。HFrEF 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、正常な腎機能を有する HFrEF 患者と比較して、中等度及び重度の腎機能障害を有する HFrEF 患者でのベルイシグアトの曝露量は、正常な腎機能を有する HFrEF 患者と比較して、それぞれ 13%及び 20%高く、eGFR は HFrEF 患者のベルイシグアトの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。腎機能障害を有する被験者でみられたベルイシグアトの曝露量の差は体重の差によるものであった。

心不全を有さない軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）では、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較して、ベルイシグアトの曝露量（$AUC_{u,norm}$）が 20.8%増加した。心不全を有さない中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）での $AUC_{u,norm}$ は、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較して 47.1%高かった。試験 15840 には重度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 C）を組入れなかった。

試験 16943 には軽度及び中等度の肝機能障害を有する HFrEF 患者も組入れたが、肝機能障害の程度に基づく用量調節は特に行われなかった。結果として、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えられた。

重度の肝機能障害を有する HFrEF 患者、スクリーニング時の eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害を有する HFrEF 患者及び透析を受けている HFrEF 患者は試験 16943 から除外された。したがって、これらの心不全患者に対するベルイシグアトの投与は推奨されない。

総合すると、心不全患者の薬物動態は健康被験者と類似しており、用量調節を必要とするような、ベルイシグアトの曝露量に影響を及ぼす内因性要因は認められなかった。

2.5.3.4 ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性要因の影響

参照項目：2.5.2.3
2.7.2.3.1.1
2.7.2.3.4

In vitro 試験において、ベルイシグアト及び M-1 は、臨床濃度で、主なチトクローム P450（CYP）分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）又は UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7）の阻害薬でもなく、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導薬でもないことが示されている。

ベルイシグアトは P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）トランスポーターの基質であるが、ベルイシグアトの高いバイオアベイラビリティ（93.0%）は、吸収過程での P-gp 及び BCRP の寄与が限定的であることを示している。ベルイシグアトは有機カチオントランスポーター（OCT）1 又は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3 の基質ではない。M-1 は P-gp、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。ベルイシグアト及び M-1 は、臨床濃度では、P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ（BSEP）、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランス

ポーター（OAT）1、OAT3、OCT1、OCT2、多剤・毒性化合物排出輸送体（MATE）1 及び MATE2-K を含む薬物トランスポーターの阻害薬ではない。

2.5.3.4.1 ベルイシグアトの薬物動態相互作用の可能性

参照項目：2.7.2.2.4.1
2.7.2.2.4.2.1
2.7.2.2.4.5.2
2.7.2.2.6.3
2.7.2.2.6.8
2.7.2.3.1.1
2.7.2.3.2
2.7.2.3.4.1
2.7.2.3.4.2

ベルイシグアトの薬物動態に対する併用薬の影響は、胃内 pH 調整剤（オメプラゾール及び水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム）、広域スペクトルの CYP 及びトランスポーター阻害薬であるケトコナゾール、UGT1A9 阻害薬であるメフェナム酸及び広域スペクトルの CYP 及びトランスポーター誘導薬であるリファンピシン（RIF）との薬物相互作用試験で評価した。UGT1A1 阻害薬であるアタザナビルとの薬物相互作用は生理学的薬物動態（PBPK）モデルで予測した。

オメプラゾール 40mg の前投与及び併用投与並びに水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用投与により、ベルイシグアト 5mg を空腹時に投与したときのベルイシグアトの吸収速度及び吸収量は低下した。オメプラゾールと併用投与したときのベルイシグアトの AUC（幾何平均値）は 32.2%、C_{max}（幾何平均値）は 49.6%減少し、t_{max}（中央値）を 0.983～2.50 時間に遅延した。水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムと併用投与したときのベルイシグアトの AUC（幾何平均値）は 27.1%、C_{max}（幾何平均値）は 45.7%減少し、t_{max}（中央値）は 0.983～3.49 時間に遅延した。しかし、本薬物相互作用試験（試験 15811）ではベルイシグアトを空腹時に投与したのに対し、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）では、食事がベルイシグアトの曝露量を増加させ、薬物動態のばらつきを減少させることから、ベルイシグアトを食後に投与することが推奨された。食事は胃内 pH を 5～6 に上昇させるが、食後に投与したときにはベルイシグアトの溶解及び溶出が促進されて、pH 上昇の影響を緩和するため、試験 15371 及び試験 16493 でベルイシグアトと胃内 pH を上昇させる薬物を食後に併用投与したときのベルイシグアトの曝露量に対する影響は、本薬物相互作用試験の成績より軽減されると予想された。その予想の通り、試験 15371 及び試験 16493 において、ベルイシグアトを胃内 pH 調整剤と併用投与した場合、HFrEF 患者のベルイシグアトの曝露量に影響は認められなかった。ベルイシグアトは食後に投与することが推奨されることから、胃内 pH を上昇させる薬剤を併用する場合でも、ベルイシグアトの用量調節は不要と考えられる。

ケトコナゾール（200mg 1 日 2 回）の前投与及び併用投与は、ベルイシグアト 1.25mg を単回投与したときの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（AUC が約 13%増加及び C_{max} が約 11%上昇、$t_{1/2}$ は同程度）。これは、ベルイシグアトの CL に対する CYP 酵素の寄与が小さかったことと一致している。メフェナム酸の前投与及び併用投与（総投与量 2,500mg を 3 日間かけて投与）は、ベルイシグアト 2.5mg を単回投与したときの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（AUC が約 20%増加、C_{max} 及び t_{max} は同程度）。PBPK モデル解析の結果、アタザナビル（400mg 1 日 1 回）の併用投与は、ベルイシグアト 10mg を投与したときの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される（AUC は 12%、C_{max} は 4%増加すると予想される）。RIF（600mg 1 日 1 回 6 日間）の前投与後にベルイシグアト 10mg を単回投与したとき、ベルイシグアトの曝露量は減少した（AUC は 28.7%、C_{max} は 8.58%減少）が、臨床的に重要とは考えられなかった。

要約すると、ベルイシグアトには複数の排泄経路があり、薬物相互作用試験や HFrEF 患者での母集団薬物動態解析で示されたように、ベルイシグアトを単独投与したときと比較して、他剤との併用投与したときにおけるベルイシグアトの曝露量の変化量は 30%以内であり、ベルイシグアトの薬物動態が併用薬の影響を受ける可能性は低いものと考えられた。

更に、ベルイシグアトが CYP3A4 の指標基質〔ミダゾラム（MDZ）〕及び P-gp の指標基質（ジゴキシン）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回併用投与したとき、MDZ 7.5mg を単回投与したときの曝露量は増加せず〔AUC（幾何平均値）は 17.8%、C_{max}（幾何平均値）は 23.2%減少〕、ベルイシグアトは CYP3A4 の阻害薬ではないことが示された。ベルイシグアトはジゴキシンの曝露量に影響を及ぼさず、ベルイシグアトは P-gp の阻害薬ではないことが示された。

要約すると、CYP3A4 や P-gp のような一般的な代謝又は排泄経路を有する薬剤の曝露量に対して、ベルイシグアトが臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。ベルイシグアトとの併用による、これらの代謝もしくは排泄経路を有する薬剤の曝露量の変化量は 25%未満であった。

2.5.3.4.2 薬力学的相互作用試験

参照項目：2.7.2.2.4.3.1
2.7.2.2.4.3.2
2.7.2.2.4.4.1
2.7.2.2.4.4.2
2.7.2.2.4.4.3
2.7.2.2.4.4.4
2.7.2.2.4.5.1
2.7.2.3.4.3
2.7.2.3.4.4
2.7.2.3.4.5

薬力学的相互作用の可能性を、抗血栓薬及び抗凝固薬（アスピリン、ワルファリン）、NO-sGC-cGMP 経路に作用する薬物〔すなわち、短時間及び長時間作用型硝酸薬並びに PDE5 阻害薬〕、並びに心不全患者に一般的に使用される他の薬物（サクビトリル／バルサルタン）で評価した。

ベルイシグアトは、単独投与したときに出血時間又は血小板凝集能に影響を及ぼさず、アスピリンと併用投与したときにも出血時間又は血小板凝集能に相加的な影響を及ぼさなかった。また、ワルファリンと併用投与したベルイシグアトは、ワルファリンを単独投与したときと比較して、血液凝固作用（プロトロンビン時間並びに第Ⅹ、第Ⅶ及び第Ⅱ因子の活性）に対して影響を及ぼさなかった。

短時間作用型硝酸薬については、健康被験者を対象としたニトログリセリン 0.2mg との薬物相互作用試験の結果、ニトログリセリンの血圧（低下）及び HR（上昇）に対する効果は、ベルイシグアトの併用による影響を受けないことが示された。これは、ラット及びイヌにおける非臨床試験の結果〔イヌ（4.2.1.4.3 PH-38604）及びラット（4.2.1.4.1 PH-39099）〕と一致しており、ベルイシグアトを併用投与したときの相加効果を超える影響は認められなかった。安定冠動脈疾患患者を対象として、ベルイシグアト 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態でニトログリセリン 0.4mg を単回経口投与を併用する薬物相互作用試験を実施した。その結果、ベルイシグアトとニトログリセリンを併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。ニトログリセリンを併用したとき、ベルイシグアト群とプラセボ群の血行動態パラメータ（SBP、DBP 及び HR）に有意な差は認められなかった。

安定冠動脈疾患患者にベルイシグアト（10mg まで漸増）の 1 日 1 回反復経口投与と長時間作用型硝酸薬（一硝酸イソソルビド 60mg）の反復経口投与を併用したときの忍容性はおおむね良好であり、一硝酸イソソルビドの併用中にベルイシグアト群とプラセボ群で報告された有害事象の発現率は同程度であった。一硝酸イソソルビドとベルイシグアトを併用投与したときでは、SBP 及び DBP が 2～5mmHg 低下し、HR が 1～2bpm 増加したが、臨床的に重要であるとは判断されなかった。

長時間作用型硝酸薬との薬物相互作用試験結果がまだ得られていなかったため、第Ⅲ相試験（試験 16493）では長時間作用型硝酸薬の併用は禁止とされたが、短時間作用型硝酸薬の併用は許容された。ベルイシグアト群、プラセボ群に関わらず、硝酸薬を併用した患者の 99.8%は硝酸薬の併用時の忍容性は良好と回答した。全体として、ベルイシグアトと有機硝酸薬との併用は、これらの薬力学相互作用試験でみられた以上の血圧低下や HR 上昇を起こさず、試験 16493 で短時間作用型硝酸薬と併用投与したときの忍容性は良好であった。なお、心不全患者にベルイシグアトと長時間作用型硝酸薬を併用投与した経験は限られている。

健康被験者にベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態で PDE5 阻害薬シルデナフィル 25、50 及び 100mg の単回経口投与を併用したときの忍容性はおおむね良好であった。ベルイシグアトとシルデナフィルの併用投与により一過性の有害事象の発現頻度の上昇がみられたが、ほとんどは軽度の頭痛及び頭部不快感であった。ベルイシグアトとシルデナフィルを併用投与したとき、プラセボとシルデナフィルを併用投与したときと比較して、座位 SBP、DBP 及び平均動脈圧が最大 5.4mmHg 低下した。シルデナフィルの用量の違いによる用量依存傾向はみられなかった。心不全患者においてベルイシグアトと PDE5 阻害薬の併用は検討されておらず、症候性低血圧のリスクが増加する可能性が考えられるため、シルデナフィルなどの PDE5 阻害薬との併用は推奨されない。

健康被験者において、ベルイシグアト 2.5mg とサクビトリル／バルサルタン 97／103mg の 1 日 2 回反復投与を併用投与した薬物相互作用試験の結果、ベルイシグアト併用投与により追加された血圧の低下量は 2mmHg 未満であり、サクビトリル／バルサルタンとベルイシグアトとの間に臨床的に重要な薬力学相互作用はみられなかった。試験 16493 でベルイシグアト群とプラセボ群の間にみられた症候性低血圧又は失神についての不均衡に、サクビトリル／バルサルタン 97／103mg の併用の有無による差は観察されなかった（2.7.4.2.1.5.2.1、5.3.5.1.5 PH-41322/able 14.3-25、14.3-26、Figure 14.3-5）。

以上、ベルイシグアトは、ジゴキシン、サクビトリル／バルサルタン並びに抗血栓薬及び抗凝固薬を含む、心不全患者に一般的に処方される薬物の曝露量又は薬力学効果に影響を及ぼす可能性が低かったことから、これらの薬物の用量調節は不要である。

2.5.3.5 心臓電気生理学

参照項目：2.6.2.4.2.3
2.7.4.4.2.2
2.7.2.2.5.1
2.7.2.2.6.3
2.7.2.2.6.6
2.7.2.3.2.5

ベルイシグアトの QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性を *in vitro* 試験、非臨床試験、健康被験者及び患者を対象とした臨床試験成績に基づき評価した。

非臨床試験において、ベルイシグアトが心臓再分極に及ぼす、生物学的に関連する内因性作用は、*in vitro* 試験でも *in vivo* 試験〔ビーグル犬の心電図記録におけるヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）又は QT/QTc 間隔〕でも観察されなかった。

健康被験者を対象とした単回（試験 15355）及び反復投与漸増試験（試験 15357）において、ベルイシグアトを 1 日 1 回 15mg まで投与したときの QTc 評価のために 3 回連続の心電図測定を実施した。ベルイシグアトがプラセボと比較して QTc 間隔を延長させる可能性を示す徴候は認められなかった。

HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験（試験 15371 及び試験 15829）のトラフ濃度時点で、中央測定により得られた心電図測定結果を用いた曝露量 - QTc 解析において、曝露量の最高四分位群における QTc のベースラインからの変化量の 90%信頼区間（CI）の上限は、10msec を十分に下回っていた。また、曝露量（ベルイシグアト濃度、C_{trough}）と補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）の間には負の相関が認められた。補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）及び QTcF のいずれの補正方法を用いても、QTc 評価の結果には両試験間で一貫性がみられた。

ICH E14 ガイダンス[29, 30, 31] では治療において予想される最大曝露量の相当倍までを使用して薬物濃度 - 反応関係を検討することが推奨されている。しかしながら、ベルイシグアトの治療曝露量を超える曝露には安全性の懸念があるため、健康被験者を対象とした従来の綿密な QT（TQT）試験は実施できなかった。具体的には、当該ガイダンスで推奨される最大曝露量の相当倍の曝露量を達成するためには、過去に健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験において安全だった用量よりも著しく高い用量のベルイシグアトを投与することが必要と考えられた。そこで、安定冠動脈疾患患者を対象にモキシフロキサシンを陽性対照とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験を実施し、ベルイシグアトの QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性を評価した。その結果、ベルイシグアト 10mg を 1 日 1 回反復投与した定常状態において、測定時点を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差（ベルイシグアトープラセボ）は、いずれの時点においても平均 6msec 未満で、両側 90%CI の上限は 10msec 未満であった。これらの結果は、濃度 - QTc モデルにより確認された。

また、第Ⅲ相試験（試験 16493）では、治験責任（分担）医師が判読した心電図を用いて QTc 間隔に対するベルイシグアトの影響を評価した。曝露量が目標投与量での定常状態に達していると推定できる 16 週目の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量にベルイシグアト群とプラセボ群との間に差は認められなかった。QTcF 間隔に基づくカテゴリカル解析の結果、450msec、480msec 及び 500msec を超える QTcF 間隔やベースラインから 30msec を超える QTcF 間隔延長がみられた被験者の割合はベルイシグアト群とプラセボ群で同様であった。しかしながら、16 週目に QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec を上回った被験者の割合は、ベルイシグアト群では 6.1%で、プラセボ群の 4.3%より高かった。血漿中濃度が最も高い四分位群の被験者に多くみられたわけではないことから、この不均衡は高曝露量によるものではないことが示唆された。転帰（心臓突然死）又は QTc 間隔延長に関連する有害事象（トルサード ド ポワント）などにも注意すべき不均衡は認められなかった。

以上より、*in vitro* 及び非臨床試験並びに健康被験者、冠動脈疾患患者及び HFrEF 患者を対象とした第Ⅰ相から第Ⅲ相までのすべての開発段階を通して、ベルイシグアトに起因する心臓再分極への有害な影響は認められていない。

2.5.3.6 患者集団における母集団薬物動態、薬物動態－薬力学、薬物動態－安全性及び薬物動態－有効性の評価

参照項目：2.5.6.4
2.7.2.2.6.2
2.7.2.2.6.3
2.7.2.2.6.4
2.7.2.3.5
2.7.2.3.6

第Ⅱ相試験（試験 15371）のデータを用いて予備的な母集団薬物動態モデルが構築された。このモデルを用いて試験 15371 の HFrEF 患者における曝露量を求め、曝露量と SBP 及び NT-proBNP との関係を評価した。

健康被験者では血漿中ベルイシグアト濃度と HR や血圧などの血行動態との間に直接的な関係が、HFrEF 患者では血漿中ベルイシグアト濃度と初回投与後のこれらの血行動態パラメータとの間に直接的な関係が認められる。第 I 相反復投与試験では、ベルイシグアト投与開始 1 週間後の最終投与日にも HR 上昇がみられたことから、薬力学的な定常状態には達していないことが示唆された。したがって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（試験 15371 及び試験 16493）の用法・用量において用量漸増の間隔は約 14 日間とした。

試験 15371 では、HFrEF 患者に 2.5mg から投与を開始し、目標治療用量である 10mg に達するまで約 2 週間ごとに用量を倍量ずつ漸増するというベルイシグアトの用量漸増法の忍容性を検討し、良好な忍容性が確認された。予備的な薬物動態－安全性解析の結果、ベルイシグアトの C_{max} と初回投与の SBP の低下量に相関関係が認められたが、定常状態ではこの関係は認められなかった。心不全のサロゲートバイオマーカーである NT-proBNP を用いた予備的な薬物動態－薬力学解析の結果、ベルイシグアトの曝露量に依存した NT-proBNP の減少が示された。ベルイシグアトの曝露量に依存的な NT-proBNP の減少は、NT-proBNP のベースライン値にも依存的であった。すなわち、ベースラインにおける NT-proBNP 値が低い心不全患者と比較して高い心不全患者では、曝露量依存的な NT-proBNP の減少が低い。全体として、薬物動態-安全性及び薬物動態－薬力学により、試験 16493 の用法・用量である、開始用量 2.5mg、約 2 週間ごとの用量漸増及び最高用量 10mg が支持された。

試験 16493 終了後、試験 15371 及び試験 16493 のデータを併合した母集団薬物動態解析を実施した。得られた最終の母集団薬物動態モデルは、濃度－時間プロファイル及び臨床用量での曝露量のシミュレーションに適していると考えられた。

試験 16493 でみられた曝露量－応答関係を評価するため、薬物動態－安全性及び薬物動態－有効性解析を実施した。少なくとも 1 つの評価可能な薬物濃度が測定された被験者（N＝1,959、無作為に割付けられたベルイシグアト群の 78%）を解析対象とした。プラセボ群についてはすべての被験者（N＝2,515）を解析対象とした。プラセボ群の血中濃度はすべて 0 とした。

曝露量－SBP 解析では、初回投与 2 時間後の SBP のベースラインからの低下量と C_{max} との間に統計的に有意な相関が認められた。しかしながら、用量漸増期の残りの期間及びそれ以降の試験期間中、SBP のベースラインからの低下量とベルイシグアトの曝露量との間に相関関係はみられなかった。更に、症候性の低血圧及び失神の発現に関しても、曝露量と意味のある関係はみられなかった。これは試験 16493 の用法・用量漸増法が安全で忍容性が良好であったことを支持する結果である。

試験 16493 では、有効性主要評価項目（CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間）に関する曝露量－応答解析を実施した。有効性について曝露量－応答関係を評価することは、試

験 16493 のような、患者ごとに適宜用量を増減する用量漸増法を採用した試験の曝露量－応答解析では、用量漸増中にみられた事象については低曝露量と交絡している可能性が、用量漸増後の事象については目標用量（すなわち、ベルイシグアト 10mg）に達しないか、維持できなかった部分集団により交絡が起こる可能性が考えられた。これらの課題を考慮して、曝露量－有効性解析には 2 つの補完的なアプローチを使用した。2 つのアプローチは、曝露量を計算する際の一時的な減量及び中断に対する考え方が異なった。1 つ目のアプローチにおける曝露量は、時間加重平均 AUC であり、投与の一時的な中断や減量を含む毎日の投与履歴に基づいて計算された。もう一方のアプローチにおける曝露量は、定常状態での投与量（被験者の約 80%、13%及び 7%に対してそれぞれ 10、5 及び 2.5mg を投与）に基づいて計算された定常状態の AUC であり、一時的な減量や中断は考慮されなかった。全体として、これらの解析から、試験 16493 でみられたベルイシグアトの曝露量の差は HFrEF 患者における有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

これらの成績と個々の臨床薬理試験の成績は、試験 16493 で検討した開始用量の 2.5mg、用量漸増法及び目標用量の 10mg を支持するものであった。

2.5.4 有効性の概括評価

本項は、第Ⅲ相試験（試験 16493）から得られた結果について示す。試験 16493 は、増悪が認められ、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、イベント主導型、多施設共同試験であった。本試験での心不全増悪に関するインデックスイベントは、無作為割付け前 6 ヵ月以内の入院、又は無作為割付け前 3 ヵ月以内の外来での静注用利尿薬投与とした。

HFrEF 患者を対象としたベルイシグアトの用量設定試験である第Ⅱ相試験（試験 15371）の結果については 2.7.3.2.1 に示した。試験 16493 のベルイシグアト群（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 10mg まで漸増）と同様の用法・用量でベルイシグアトを投与した試験 15371 の 2.5-10mg 群は、被験者数 91 例、投与期間 12 週間、総評価期間は 21 人年であり、これは試験 16493 のベルイシグアト群の総評価期間（2,668.9 人年）の 1%未満であった。したがって、試験 15371 と試験 16493 を併合することで追加の知見が得られる可能性は低く、試験デザインの相違を考慮して、併合解析は実施しなかった。

2.5.4.1 第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザインの設定根拠

第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザイン及び用法・用量は、第Ⅱ相試験（試験 15371）の結果に基づいて設定した。試験 15371 において、4 つの用法・用量のベルイシグアト〔1.25mg、2.5mg、2.5-5mg（2.5mg で投与を開始し第 2 週に 5mg に増量）、2.5-10mg（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 10mg まで漸増）〕を 1 日 1 回 12 週間投与したときの忍容性は良好であった。NT-proBNP の低下には用量反応関係が示され、2.5-10mg 群での低下が最も大きかった。NT-proBNP のベースラインからの変化と一致して、CV 死や心不全による入院などの臨床イベントの発現や、NYHA 分類クラスの改善において良好な傾向が認められた（2.7.3.2.1）。また、試験 15371 の日本人集団においても、各群の例数が限られており結果の解釈は困難であるものの、全体集団と比較して異なる結果を示唆するデータは示されず、全体的にベルイシグアトの安全性に国内外差は認められなかった（2.7.3.2.1.4、2.7.3.4.1）。これらの結果に基づき、試験 16493 は、慢性心不全の増悪が認められ、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象として、標準治療下におけるベルイシグアトの有効性をプラセボと比較して評価した。無作為割付けの時点で臨床的に安定な状態にある患者を組入れた。ベルイシグアトは、2.5mg で投与を開始し、第 2 週に 5mg、第 4 週に目標用量及び維持用量である 10mg に 2 週間間隔で増量した。試験 15371 と同様に、投与前の SBP の測定値及び臨床症状に基づく用量調節を行い、SBP、低血圧の症状及び治験責任（分担）医師の判断により減量を可能とした。導入期間は設定しなかった（図 2.5.4-1）。

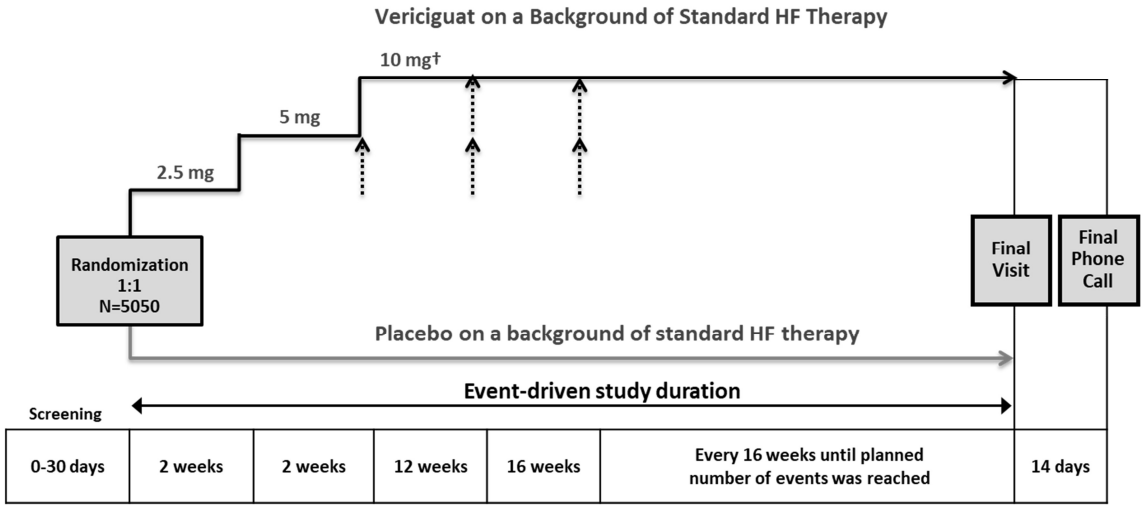
臨床イベント判定委員会（CEC）が盲検下で臨床イベントの中央判定を行い、主に CEC の判定結果を有効性の解析に用いた。死因が不確定であった死亡は CV 死イベントに含めた。本試験は、必要数の CV 死イベントが認められるまで試験を継続することとした。ベルイシグアトの潜在的な有効性及び安全性を評価するために、本試験が終了するまですべての被験者の追跡調査を実施し、評価項目のイベント発現の有無を評価した。

試験 16493 と試験 15371 の対象患者は全般的に類似していたが、心不全による入院又は外来での静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間に関する組入れ基準は、試験 15371 の 4 週間以内から、試験 16493 では心不全による入院から 6 ヵ月以内又は静注用利尿薬の投与から 3 ヵ月以内に変更し、無作為割付けまでに臨床的に安定した期間がより長い患者も組入れた。また、SBP に関する組入れ基準については、試験 15371 においてベルイシグアトの曝露量と SBP の変化に相関が示されなかったことから、試験 15371 で SBP 値が 110mmHg 以上の患者とした選択基準を、試験 16493 では 100mmHg 以上に変更した。また、eGFR の除外基準を、試験 15371 の 30mL/min/1.73m^2 未満から試験 16493 では 15mL/min/1.73m^2 未満に変更し、腎機能の低下がみられ

る患者も組入れ可能とした。これらの組入れ基準の変更により、試験 16493 では、高リスクを有する典型的な成人 HFrEF 患者を幅広く組入れることが可能となった。

試験 16493 は、5,000 例を超える HFrEF 患者を対象に、追跡調査期間の中央値が最短でも 10 ヵ月間となるまで継続するよう規定したイベント主導型試験であり、主要目的とした 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の延長効果について、標準治療下においてプラセボに対するベルイシグアトの優越性が評価可能な試験デザインであった。

図 2.5.4-1　第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザイン



HF=heart failure
†If the 10 mg target dose was not reached, then up-titration was considered at subsequent study visits, based on protocol-specified criteria.

In Japan, subjects were evaluated in clinic 4 weeks after up-titration to 10 mg.

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 9-1

2.5.4.2　　有効性解析の統計手法

参照項目：2.7.3.1.1.2、2.7.3.1.2.2

試験 16493 の有効性の主要評価項目を、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た。有効性の主解析は、主要評価項目の評価に必要な CV 死イベント数（782 件）の集積が予測された 2019 年 6 月 18 日をカットオフ日としたデータを用いた。また、補足的な解析として、主要評価項目及び副次評価項目、並びに、NYHA 分類、NT-proBNP 値及び健康関連 QOL の変化について、最終被験者の最終来院までのすべてのデータを含めた解析も実施した。

主要評価項目の解析は、無作為割付け時に用いた層別因子（地域及び人種）により層別した Log-rank 検定を用いて行った。試験全体での有意水準を片側 2.5%（両側 5.0%）に制御した。有効性の主解析で用いる層別因子と同じ因子で層別した 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〔（1－ハザード比）×100〕及び対応する両側 95%CI を推定した。検定結果として示した p 値はすべて両側 p 値である。

副次評価項目の解析は、主要評価項目と同様の層別 Log-rank 検定を用いて、CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間、全死亡までの期間、及び全死亡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について検定した。心不全によるすべての入院までの期間については、Andersen-Gill モデルを用いた。副次評価項目は、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検定を行った。副次評価項目のうち、主要評価項目の構成要素（CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）については、多重性を調整せずに並行して検定を行った。副次評価項目のうち、すべての心不全による入院までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、及び全死亡までの期間の 3 つの評価項目については、階層的検定法を用いて試験全体の有意水準を維持した。

有効性の評価項目の解析対象集団は、Intention-to-Treat（ITT）集団とした。ITT 集団は、無作為割付けされたすべての被験者と定義した。試験 16493 の統計解析手法及び事後解析の詳細は、5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.9 及び 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis を参照のこと。

2.5.4.3 試験対象集団

参照項目：2.7.3.2.2.1

試験 16493 において、42 ヵ国で計 5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が無作為割付けされ、ITT 集団に含まれた。有効性の主解析としたカットオフまでの評価期間において、主要評価項目の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 11.1 ヵ月、プラセボ群で 10.4 ヵ月であり、総評価期間はそれぞれ 2,668.9 人年及び 2,572.0 人年であった。主要評価項目の評価を完了した被験者の割合はベルイシグアト群で 99.6%（2,515 例）、プラセボ群で 99.5%（2,511 例）であり、生存状況の評価を行った被験者の割合はそれぞれ 99.9%（2,524 例）及び 99.8%（2,520 例）であった。無作為割付けされた被験者のうち、ベルイシグアト群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。そのうち、最終被験者の最終来院までの評価期間に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 7.0%（177 例）、プラセボ群で 6.4%（160 例）であった。

ITT 集団における人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡していた。被験者のほとんどは男性（76.1%）及び白人（64.1%）であった。年齢の平均値は 67.3 歳であり、75 歳以上の被験者は 31.0%（1,568 例）であった。地域は、約半数の被験者がヨーロッパ（イスラエル、南アフリカを含む）であり、アジア／太平洋地域、米国（ラテンアメリカ及び南米を含む）がそれぞれ約 1／4 であった。

試験 16493 は、慢性心不全の増悪が認められ、心不全に対する標準治療を受けている LVEF 45%未満の症候性の慢性心不全患者を組入れた。無作為割付け時に SBP が 100mmHg 以上であり、無作為割付け前 24 時間以内に静注用治療薬の投与を受けていない臨床的に安定な状態にある HFrEF 患者を対象とした。被験者の 66.9%は心不全による入院から 3 ヵ月以内、17.2%は心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、15.9%は心不全増悪に対し外来での静注用利尿薬の投与を受けてから 3 ヵ月以内に無作為割付けされた。心不全による入院又は静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間の中央値は 32.0 日（範囲：2～621 日）であった。最初に HFrEF と診断されてから無作為割付けまでの期間の平均値は 4.8 年であった。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 28.9%であり、被験者の約半数（49.3%）の LVEF は 30%未満であった。LVEF が 40%～45%であった被験者の割合は 14.3%であった。無作為割付け時の NYHA 分類は、ほとんどの被験者がクラスⅡ（58.9%）又はクラスⅢ（39.7%）であった。NT-proBNP の中央値は 2,816.0pg/mL であった。

本試験では eGFR が 15～30mL/min/1.73m^2 の被験者の組入れを全体の約 15%以内とするように規定していた。無作為割付け時の eGFR の平均値は 61.5mL/min/1.73m^2 であり、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった被験者は 10.0%であった。

多く報告された心不全以外の病歴は、高血圧（79.1%）、冠動脈疾患（58.4%）、高脂血症（57.3%）、糖尿病（46.9%）、心房細動（45.0%）及び心筋梗塞（42.1%）であった。

本試験では、治験実施計画書に基づき、各地域の添付文書やガイドラインに従った心不全の標準治療を受けている被験者を対象とした。心不全の標準治療として、ベースライン時に被験者の 91.4%が 2 剤以上の併用療法（β遮断薬、RAS 阻害薬、又は MRA）、59.7%が 3 剤の併用療法を受けていた。新規の心不全治療薬である ARNI のサクビトリル／バルサルタン（国内では未承認）を使用していた被験者の割合は 14.5%であった。植え込み型除細動器（ICD）の使用は 27.8%、両心室ペースメーカーの使用は 14.7%であった。全体的に、試験期間中に標準治療を減量又は中止した被験者の割合は各投与群で同程度であった。標準治療の用量調節を行った主な理由は被験者又は医師の判断であり、低血圧の発現により標準治療の用量調節を行った被験者の割合は低かった。

本試験では各地域の添付文書やガイドラインに従って標準治療を受けている被験者を対象としたため、利用可能な治療薬や治療法の地域差により、標準治療は地域によって異なっていた。ベースライン時に MRA を投与されていた被験者の割合は、北米と比較してその他の地域で高かった。ICD 又は両心室ペースメーカーによる治療を受けていた被験者の割合は、他の地域と比較して米国及び西ヨーロッパで高かった。ベースライン時にサクビトリル／バルサルタンを使用していた被験者の割合は、本試験期間でのサクビトリル／バルサルタンの開発及び承認状況を反映し、北米、西ヨーロッパ及びアジア／太平洋地域でそれぞれ 26.5%、24.9%及び 17.9%であり、その他の地域では 9%未満であった。こうした標準治療の使用状況の各地域による差異は試験期間を通じて一定であった。

本試験は、eGFR が 15～30mL/min/1.73m^2 の患者を含む、LVEF が 45%未満の広範な背景を有する HFrEF 患者を組入れたため、心不全の治療として ESC のガイドラインで推奨する RAS 阻害薬、β遮断薬、MRA 及び ICD 等の各療法の対象患者（例えば、RAS 阻害薬及びβ遮断薬では LVEF 40%以下の患者、MRA では LVEF 35%以下及び eGFR 30mL/min/1.73m^2 超の患者、ICD では LVEF 35%以下の患者）[5]以外の被験者もわずかに含まれた。本試験における心不全治療の推奨クラス分類Ⅰの使用状況をより正確に評価するために、各療法に対する禁忌又は不耐性を有する被験者を除外し、ガイドラインで推奨する心不全の各療法の基準を満たす被験者を対象に事後解析を行った結果、これらの被験者がベースライン時に各標準治療を行っていた割合は、β遮断薬が 95.5%、RAS 阻害薬が 94.7%、MRA が 78.9%、ICD の使用が 32.1%であった。

米国の HFrEF 患者 3,518 例を含む CHAMP-HF レジストリにおいて、ガイドラインで推奨する心不全の各標準治療の基準を満たす患者に心不全の各療法が行われていた割合は、β遮断薬が 66.8%、RAS 阻害薬が 72.1%、MRA が 33.1%であり[32]、本試験においてガイドラインで推奨する対象患者に心不全の各療法が行われていた割合は高かった。

試験 16493 の被験者は、HFrEF 患者を対象にサクビトリル／バルサルタンを評価した PARADIGM-HF 試験及びダパグリフロジンを評価した DAPA-HF 試験の対象集団と比較して、年齢及び NYHA 分類における重症度が高く、ICD 又は両心室ペースメーカーを使用していた被験者の割合が高かった。また、試験 16493 の被験者のベースライン時の NT-proBNP（中央値）は PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験の対象集団と比較して約 2 倍であった。なお、試験 16493 では無作為割付け前 6 ヵ月以内に慢性心不全の増悪が認められた被験者を対象としたが、PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験で無作為割付け前 6 ヵ月以内に心不全による入院の既往を有していた被験者の割合はそれぞれ 31%及び 16%であった[33,21,22,23,25,26]。

2.5.4.4 有効性の結果

本項では、試験 16493 の ITT 集団を対象に、主に主解析としたカットオフまでの評価期間における有効性の結果を示す。

2.5.4.4.1 主要評価項目及び副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.2.1
2.7.3.2.2.2.2

主要評価項目とした 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、主要評価項目及びその各構成要素（CV 死、心不全による入院）の 100 人年あたりの発現リスクについてそれぞれ表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。CV 死又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 35.5%（897／2,526 例）、プラセボ群で 38.5%（972／2,524 例）、発現率はそれぞれ 33.6／100 人年及び 37.8／100 人年であった。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における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）、相対リスク減少率は 10%であり、主要評価項目においてプラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

CV 死及び心不全による入院共にプラセボ群と比較してベルイシグアト群で発現率が低く、ベルイシグアト群における 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は、試験期間を通じて持続した（図 2.5.4-2）。100 人年あたりの発現率について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の絶対リスク減少率は 4.2%であり、1 年間のベルイシグアトによる治療で 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 例であった。

副次評価項目とした主要評価項目の構成要素である CV 死までの期間及び心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果は、おおむね主要評価項目の結果と一貫していた。CV 死に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 16.4%（414／2,526 例）、プラセボ群で 17.5%（441／2,524 例）であり、発現率はそれぞれ 12.9／100 人年及び 13.9／100 人年であった。CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93〔95%CI：0.81～1.06、p＝0.269（多重性の調整は実施していない）〕、相対リスク減少率は 7%であり、統計学的な有意差は示されなかった。心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 27.4%（691／2,526 例）、プラセボ群で 29.6%（747／2,524 例）、発現率はそれぞれ 25.9／100 人年及び 29.1／100 人年であった。心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90〔95%CI：0.81～1.00、p＝0.048（多重性の調整は実施していない）〕、相対リスク減少率は 10%であった。

試験 16493 における CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの 100 人年あたりの発現率は、本試験と比較してより症状の安定した慢性の HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験の約 3 倍であった（表 2.5.6-1）。試験 16493、PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験はいずれも、主要評価項目（CV 死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント）において対照群に対し統計学的な有意差が示されたが、相対リスクの減少は PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験と比較して試験 16493 で小さかった。一方、試験 16493 における主要評価項目の絶対リスク減少率は PARADIGM-HF 試験及び DAPA-HF 試験と比較して大きかったことを考慮すると、これらの試験における主要評価項目に対する効果は同程度と考えられた[23,24,25]。

主要評価項目及び副次評価項目（CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）について、感度分析を目的とした事後解析を実施した。主解析における CEC の中央判定では死因が不確定であった死亡を CV 死イベントに含めたため、CEC による判定結果から死因が不確定で

あった CV 死イベントを除外した解析を実施した。本解析での主要評価項目におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.81～0.98）、副次評価項目とした CV 死までの期間のプラセボ群に対するハザード比は 0.88（95%CI：0.75～1.02）であった。

また、治験責任（分担）医師の臨床イベント評価による解析を行った結果、主要評価項目におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.92（95%CI：0.84～1.00）であった。副次評価項目においては、CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.83～1.08）、心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98）であった。

主要評価項目及び副次評価項目（CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）における事後解析の結果は、いずれも主解析の結果と一貫していた。主要評価項目及び副次評価項目における人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及びベースラインの標準治療による部分集団解析の結果は 2.5.4.4.4 に示す。

表 2.5.4-1 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（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Primary Composite Endpoint	897	(35.5)	33.6	43.9 (41.5, 46.4)	972	(38.5)	37.8	46.9 (44.4, 49.4)	0.90 (0.82, 0.98)	0.019
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				
Cardiovascular Death	206	(8.2)			225	(8.9)				

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-22

表 2.5.4-2 主要評価項目及び各構成要素における絶対リスク減少率（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison (Placebo-Vericiguat)			
	n	(%)	Annual %†	n	(%)	Annual %†	HR (95% CI)‡	p-Value§	Annualized Absolute Risk Reduction %	Number Needed to Treat‖
Primary Composite Endpoint	897	(35.5)	33.6	972	(38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.18	23.9
CV Death	414	(16.4)	12.9	441	(17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)	0.269	1.02	97.9
1st Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)	25.9	747	(29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)	0.048	3.16	31.6

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.

‡ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).

§ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

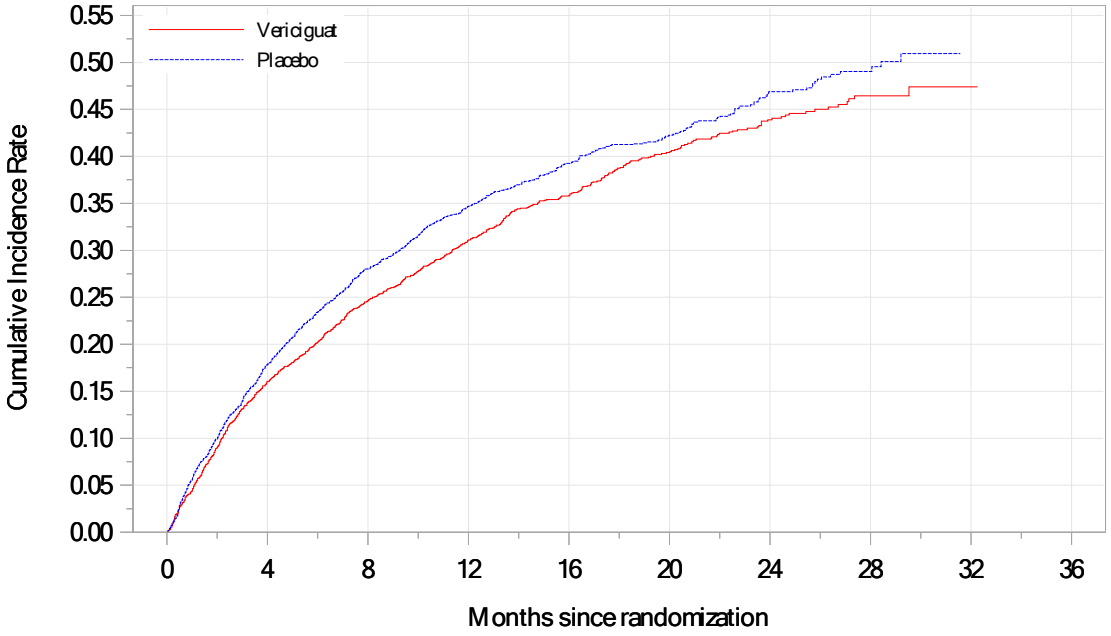
‖ Calculated as 100 divided by the difference in annual event rates (Placebo-Vericiguat). NNT is the number of patients who would need to be treated over an average of 1 year to prevent 1 endpoint event.

N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 34

図 2.5.4-2　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の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

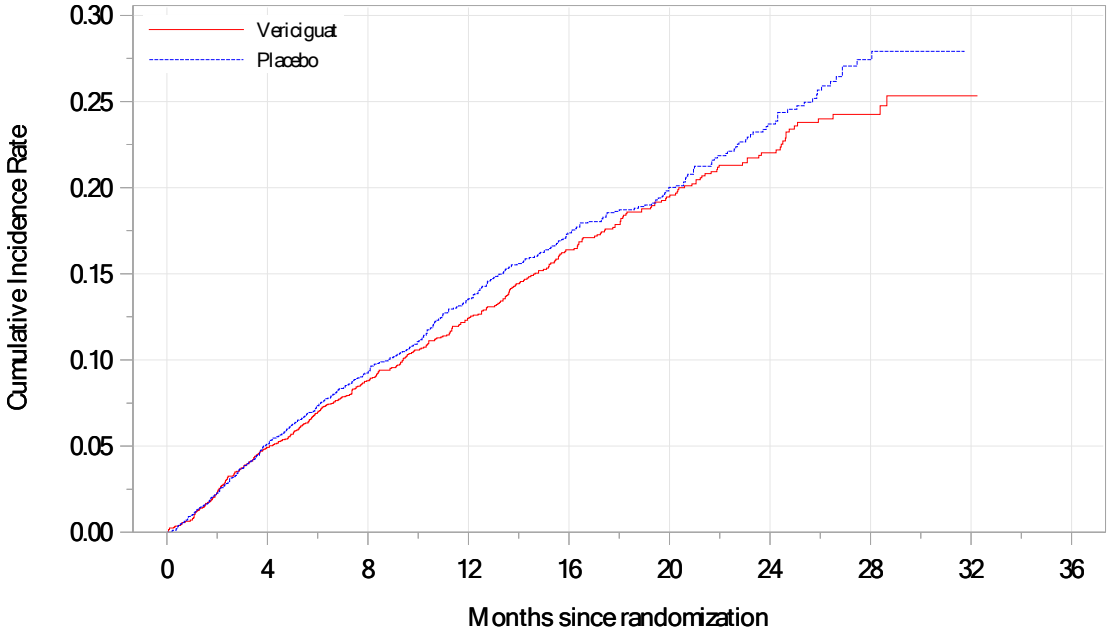
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	402	609	733	803	857	885	896	897	897
Placebo	0	448	694	823	890	924	960	969	972	972

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-4

図 2.5.4-3　CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

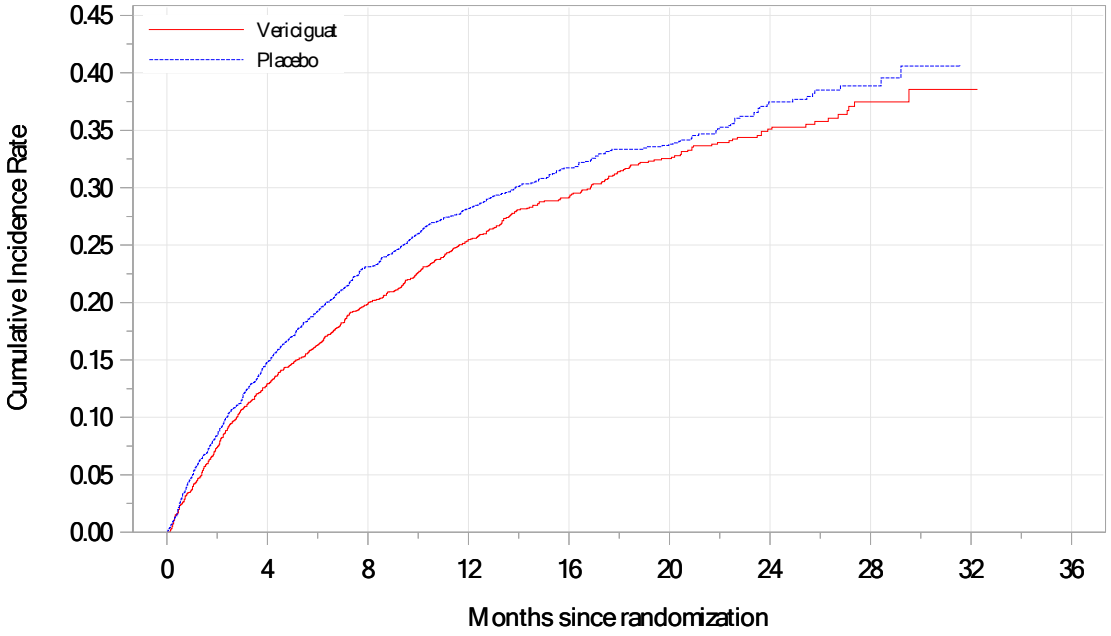
Vericiguat	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1	0
Placebo	2524	2370	1951	1439	1045	768	471	157	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	124	217	286	344	379	400	412	414	414
Placebo	0	129	228	310	366	395	424	440	441	441

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-7

図 2.5.4-4　心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2052	1554	1096	771	558	323	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	319	479	578	628	664	682	690	691	691
Placebo	0	366	557	648	695	716	740	745	747	747

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-10

2.5.4.4.2　その他の副次評価項目

2.5.4.4.2.1　心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間

参照項目：2.7.3.2.2.2.2.3

心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.91（95%CI：0.84～0.99、p＝0.023）、相対リスク減少率は 9%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。事前に規定した Wei-Lin-Weissfeld 法による感度解析の結果は、これらの結果と一致していた。

2.5.4.4.2.2 全死亡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

参照項目：2.7.3.2.2.2.2.4

全死亡又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 37.9%（957／2,526 例）、プラセボ群で 40.9%（1,032／2,524 例）、発現率はそれぞれ 35.9／100 人年及び 40.1／100 人年であった。全死亡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におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.83～0.98、p＝0.021）、相対リスク減少率は 10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

2.5.4.4.2.3 全死亡までの期間

参照項目：2.7.3.2.2.2.2.5

死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 20.3%（512／2,526 例）、プラセボ群で 21.2%（534／2,524 例）、発現率はそれぞれ 16.0／100 人年及び 16.9／100 人年であった。全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.84～1.07、p＝0.377）、相対リスク減少率は 5%であり、統計学的な有意差は示されなかった。

2.5.4.4.3 主要な探索的評価項目及びその他の評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.2.3

HFrEF 患者に対するベルイシグアトの有効性を更に検証するために、以下の評価項目について探索的に評価した。

- 心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に合致しないもの）を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 28.9%（730／2,526 例）、プラセボ群で 31.5%（795／2,524 例）、発現率はそれぞれ 27.8／100 人年及び 31.5／100 人年であった。心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.81～0.99）であった。

- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった（2.5.4.4.2.1）。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数におけるプラセボ群に対する発現率比は 0.90（95%CI：0.79～1.02）であった。

- 心不全による入院を発現せずに生存していた日数（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 457.59 日、プラセボ群で 451.47 日であり、プラセボ群との差は 6.11 日（95%CI：－7.15～19.38 日）であった。

- NT-proBNP（幾何平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 2,928.4pg/mL、プラセボ群で 2,886.8pg/mL、第 32 週にそれぞれ 1,747.8pg/mL 及び 1,913.3pg/mL であった。NT-proBNP の第 32 週のベースラインからの変化量（最小二乗平均）において、プラセボ群に対する幾何平均値の比は 0.90（95%CI：0.85～0.96）であり、プラセボ群と比較してベルイシグアト群の低下が大きかった。

更に、以下の評価項目について事後解析を実施した。

- CV 死、心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について探索的な解析を行った結果、本複合エンドポイントを発現した被験者の

割合は、ベルイシグアト群で 36.7%（928／2,526 例）、プラセボ群で 40.1%（1,011／2,524 例）、発現率はそれぞれ 35.3／100 人年及び 40.0／100 人年であった。本複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95% CI：0.82～0.98）であった。

2.5.4.4.4 部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.2.2.4

試験 16493 の主要評価項目及び副次評価項目のうち主要評価項目の各構成要素（CV 死、心不全による入院）について、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及びベースラインの標準治療によるベルイシグアトの治療の影響を評価するために、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を用いて部分集団解析を実施した。人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、インデックスイベント、地域、ベースラインのサクビトリル／バルサルタンの使用の有無別の各部分集団における主要評価項目の結果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた（図 2.5.4-5）。

一方、主要評価項目について、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（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、75 歳以上の被験者及びベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の部分集団で、プラセボ群に対するハザード比が 1 を上回った〔75 歳以上で 1.04（95%CI：0.88～1.21）、NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）で 1.16（95%CI：0.99～1.35）〕。副次評価項目における部分集団解析においても、主要評価項目と同様の結果が示された。

ベルイシグアトの有効性プロファイルを更に検討するために、心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、心不全に対する標準療法〔標準治療薬 3 剤の使用、医療機器（ICD、両心室ペースメーカー）の使用の有無を含む〕、インデックスイベントから無作為割付けまでの期間等による部分集団解析を実施した。これらの部分集団における主要評価項目の結果は、全体的に全体集団の主要評価項目の結果とおおむね一貫していた。また、副次評価項目においても、医療機器の使用の有無による CV 死までの期間において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、医療機器を使用していなかった被験者集団のハザード比が医療機器を使用していた被験者集団と比較して高かったことを除き、全体的に全体集団の結果とおおむね一貫していた。

更に、事後解析として、年齢及びベースラインの NT-proBNP（いずれも連続変数）の分布全体において、主要評価項目及び副次評価項目（CV 死、心不全による初回入院）のハザード比との関係を検討するための解析を実施した。組入れられた患者での年齢の範囲内で、主要評価項目又は副次評価項目に関して一貫した傾向は示されなかった。一方、NT-proBNP では、主要評価項目のハザード比が、ベースラインの NT-proBNP の上昇に伴い増加した。主要評価項目のハザード比が 1 を上回るときのベースラインの NT-proBNP 値は、ベースラインの NT-proBNP 値の四分位点の Q4（5,314pg/mL）に一致するものであった。同様の傾向が副次評価項目においても示された。

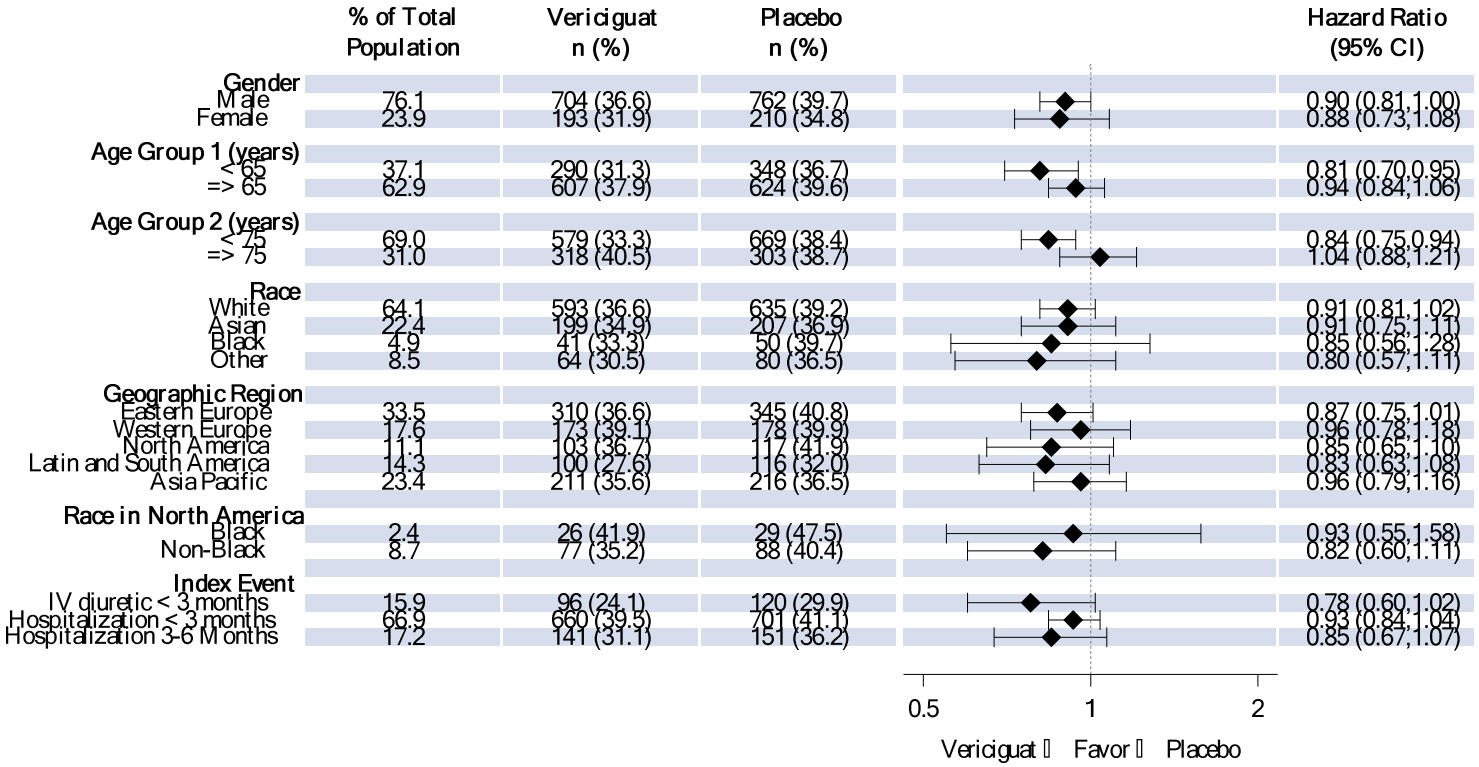
ベースラインの NT-proBNP の違いによる影響を更に検討するために、ベースラインの人口学的特性及び疾患特性について、ベースラインの NT-proBNP（四分位点ごと）の部分集団解析を実施した。各部分集団における人口学的特性及び疾患特性は全体的に一貫していたが、年齢、NYHA 分類、BMI、eGFR 及び心不全増悪のインデックスイベントから無作為割付けまでの期間にわずかな差異が認められ、ベースラインの NT-proBNP 値が高い被験者集団は、NT-proBNP 値が低い被験者集団と比較して、年齢及び NYHA クラスが高く、BMI 及び eGFR が低く、インデックスイベントから無作為割付けまでの期間が短かった。この結果は、NT-proBNP の上昇に関連する因子には心不全の他に高齢、腎機能障害及び心房細動等があげられ、NT-proBNP がこれらの因子に基づく臨

床症状により変動することを示したこれまでの研究結果と一致した[34)]。本試験におけるベースラインの NT-proBNP が高い被験者に、明らかな特異性は示されなかった。

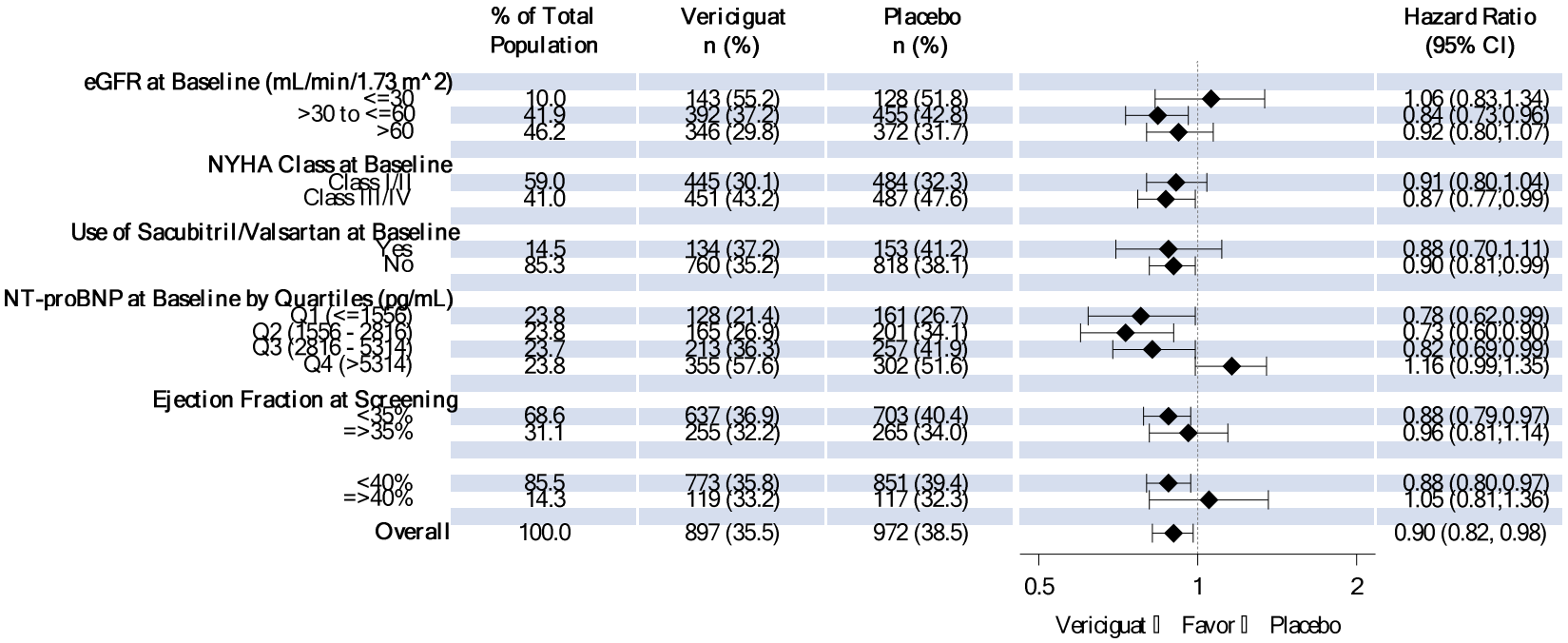
ベースラインの NT-proBNP 値が Q1、Q2 及び Q3（1,556pg/mL 以下、1,556～2,816pg/mL、2,816～5,314pg/mL）の被験者集団では、主要評価項目及び副次評価項目（CV 死、心不全による入院）共に、プラセボ群に対するベルイシグアト群の効果が試験期間を通じて持続した。ベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の被験者集団においては、主要評価項目及び副次評価項目共に、試験期間を通じてプラセボ群に対するベルイシグアト群の効果は明瞭ではなかった。一方、治験薬投与後の NT-proBNP の経時的推移についてベースラインの NT-proBNP の四分位点ごとに評価した結果、いずれの被験者集団においても、全体的にプラセボ群と比較してベルイシグアト群で NT-proBNP の低下が大きく、投与群間の相対的な差は四分位点ごとの被験者集団で一貫していた。

ベースラインの NT-proBNP 値に基づく治療効果の不均一性については、NT-proBNP の変動しやすい特徴、試験データに基づいて実施したベースラインの NT-proBNP の四分位点による恣意的なカットオフ及び NT-proBNP の上昇に寄与する可能性のある複数の因子の影響が考えられる[34)]。本試験の NT-proBNP を指標とした評価は探索的であることから、これらの結果は限定的なものであることを考慮する必要がある。

図 2.5.4-5　主要評価項目（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）における部分集団解析のフォレストプロット（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



(Continued)



Hazard ratio (Vericiguat over Placebo), confidence interval, and p-Value for treatment-by-subgroup interaction from Cox proportional hazard model with covariates of the stratification factors (defined by region and race), treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Figure 1

2.5.4.4.5　日本人集団の結果

2.5.4.4.5.1　試験対象集団

参照項目：2.7.3.2.2.4.1

日本人被験者 319 例（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 158 例）が無作為割付けされ、ITT 集団に含まれた。有効性の主解析としたカットオフまでの評価期間において、主要評価項目の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 11.8 ヵ月、プラセボ群で 10.6 ヵ月であり、総評価期間はそれぞれ 177.8 人年及び 161.5 人年であった。プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者が主要評価項目及び生存状況の評価を完了した。無作為割付けされた被験者のうち、プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 157 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。そのうち、最終被験者の最終来院までの評価期間に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 5.0%（8 例）、プラセボ群で 4.5%（7 例）であった。

ITT 集団において、男性は 79.3%であった。年齢の平均値は 73.0 歳であり、75 歳以上の被験者は 51.1%（163 例）であった。被験者の 51.7%は心不全による入院から 3 ヵ月以内、20.7%は心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、27.6%は心不全増悪に対し外来での静注用利尿薬の投与を受けてから 3 ヵ月以内に無作為割付けされた。心不全による入院又は静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間の中央値は 43.0 日（範囲：4～181 日）であった。最初に HFrEF と診断されてから無作為割付けまでの期間の平均値は 4.9 年であった。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 31.3%であり、LVEF が 30%未満であった被験者の割合は 38.6%であった。LVEF が 40%～45%であった被験者の割合は 18.5%であった。無作為割付け時の NYHA 分類は、クラスⅡが 78.7%、クラスⅢが 20.7%であった。NT-proBNP の中央値は 2,912.5pg/mL であった。eGFR の平均値は 55.8mL/min/1.73m^2 であり、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった被験者は 12.9%であった。多く報告された心不全以外の病歴は、高血圧（80.3%）、心エコー像（76.2%）、高尿酸血症（69.3%）、高脂血症（65.5%）、糖尿病（51.7%）、心房細動（50.8%）、冠動脈疾患（46.4%）、経皮的冠インターベンション（43.9%）、慢性腎臓病（42.9%）及び心筋梗塞（40.8%）であった。

被験者の 88.1%が心不全に対する標準治療として 2 剤以上の併用療法を受けており、40.8%が 3 剤の併用療法を受けていた。ICD の使用は 16.6%、両心室ペースメーカーの使用は 14.7%であった。標準治療の用量調節を行った主な理由は被験者又は医師の判断であり、低血圧の発現により標準治療の用量調節を行った被験者の割合は低かった。

有効性の主解析としたカットオフまでの評価期間及び治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。一方、心不全による入院又は静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間の中央値は、全体集団で 32.0 日、日本人集団で 43.0 日であり、日本人集団で長かった。また、人口統計学的及びベースライン特性については、全体集団と比較して、年齢（全体集団及び日本人集団の平均値はそれぞれ 67.3 歳、73.0 歳）、体重（78.9kg、60.3kg）、無作為割付け時の eGFR（61.5mL/min/1.73m^2、55.8mL/min/1.73m^2）、LVEF が 30%未満の割合（49.3%、38.6%）、NYHA 分類クラスⅢの割合（39.7%、20.7%）、心不全による入院から 3 ヵ月以内に無作為割付けされた被験者の割合（66.9%、51.7%）、MRA を使用していた被験者の割合（70.3%、53.3%）、3 剤の併用療法の割合（59.7%、40.8%）、ICD を使用していた被験者の割合（27.8%、16.6%）などで違いがみられた。

2.5.4.4.5.2 有効性の結果

2.5.4.4.5.2.1 主要評価項目及び副次評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.4.2.1
2.7.3.2.2.4.2.2

日本人集団における CV 死又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 30.4%（49／161 例）、プラセボ群で 31.0%（49／158 例）、発現率はそれぞれ 27.6／100 人年及び 30.3／100 人年であった。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におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93（95%CI：0.63～1.39）、相対リスク減少率は 7%であった（表 2.5.4-3）。

CV 死に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 14.3%（23／161 例）、プラセボ群で 7.0%（11／158 例）、発現率はそれぞれ 11.0／100 人年及び 5.4／100 人年であった。CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 2.01（95%CI：0.98～4.12）であった（表 2.5.4-4）。

心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 23.6%（38／161 例）、プラセボ群で 27.8%（44／158 例）、発現率はそれぞれ 21.4／100 人年及び 27.2／100 人年であった。心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.82（95%CI：0.53～1.26）、相対リスク減少率は 18%であった（表 2.5.4-5）。

日本人集団における 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、CV 死までの期間、及び心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-6、図 2.5.4-7 及び図 2.5.4-8 にそれぞれ示す。

日本人集団における主要評価項目及び副次評価項目（CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、標準治療薬 3 剤の使用、医療機器の使用の有無を含む）による部分集団解析を実施した。CV 死までの期間を除いた日本人集団におけるこれらの部分集団解析の結果は、例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、全体集団の部分集団の結果とおおむね同様の傾向であった。

表 2.5.4-3 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（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Primary Composite Endpoint	49	(30.4)	27.6	36.5 (27.8, 46.9)	49	(31.0)	30.3	42.0 (31.5, 54.4)	0.93 (0.63, 1.39)
Heart Failure Hospitalization	38	(23.6)			44	(27.8)			
Cardiovascular Death	11	(6.8)			5	(3.2)			

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2

表 2.5.4-4 CV 死までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Cardiovascular Death	23	(14.3)	11.0	15.2 (9.6, 23.6)	11	(7.0)	5.4	10.9 (5.7, 20.5)	2.01 (0.98, 4.12)
Heart Failure	13	(8.1)			7	(4.4)			
Stroke	0	(0.0)			1	(0.6)			
Sudden Cardiac Death	1	(0.6)			2	(1.3)			
Undetermined Cause Of Death	9	(5.6)			1	(0.6)			

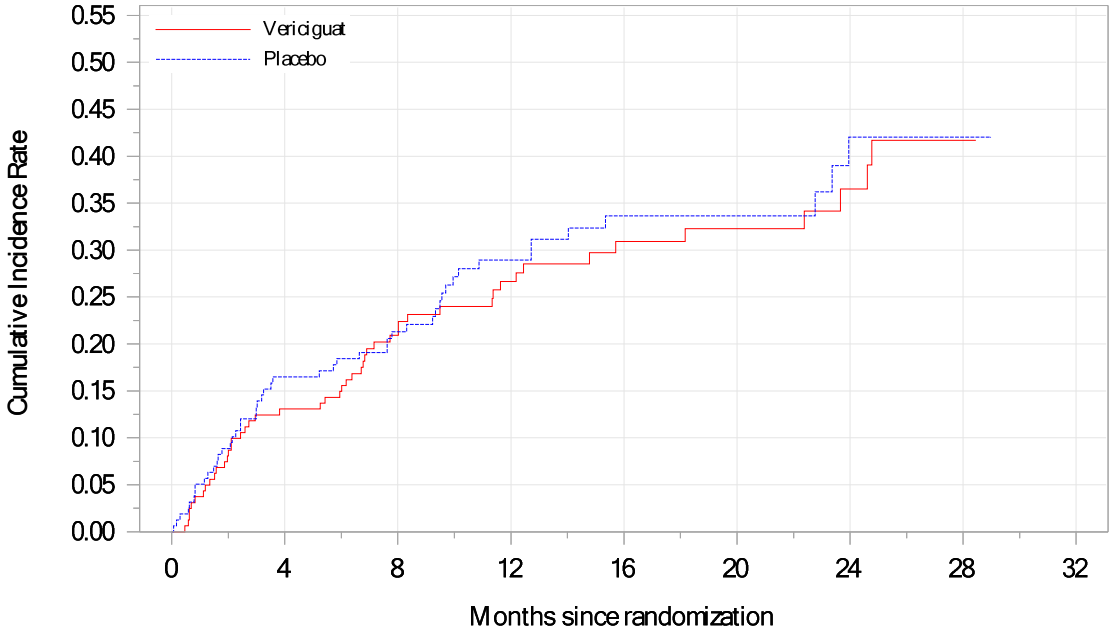
† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1

表 2.5.4-5 心不全による入院の初回発現までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Heart Failure Hospitalization	38	(23.6)	21.4	30.0 (21.7, 40.6)	44	(27.8)	27.2	37.2 (27.2, 49.5)	0.82 (0.53, 1.26)

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.2

図 2.5.4-6　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の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

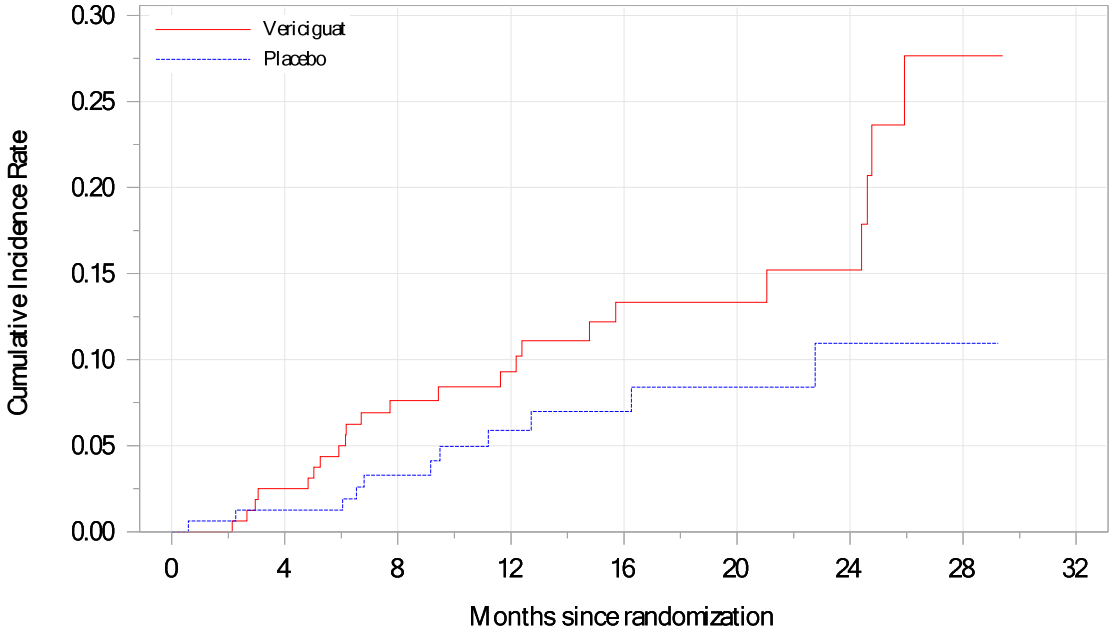
Vericiguat	161	139	108	79	57	42	26	1	0
Placebo	158	130	104	71	45	33	18	3	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	21	33	40	44	45	47	49	49
Placebo	0	26	33	42	46	46	49	49	49

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2

図 2.5.4-7　CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

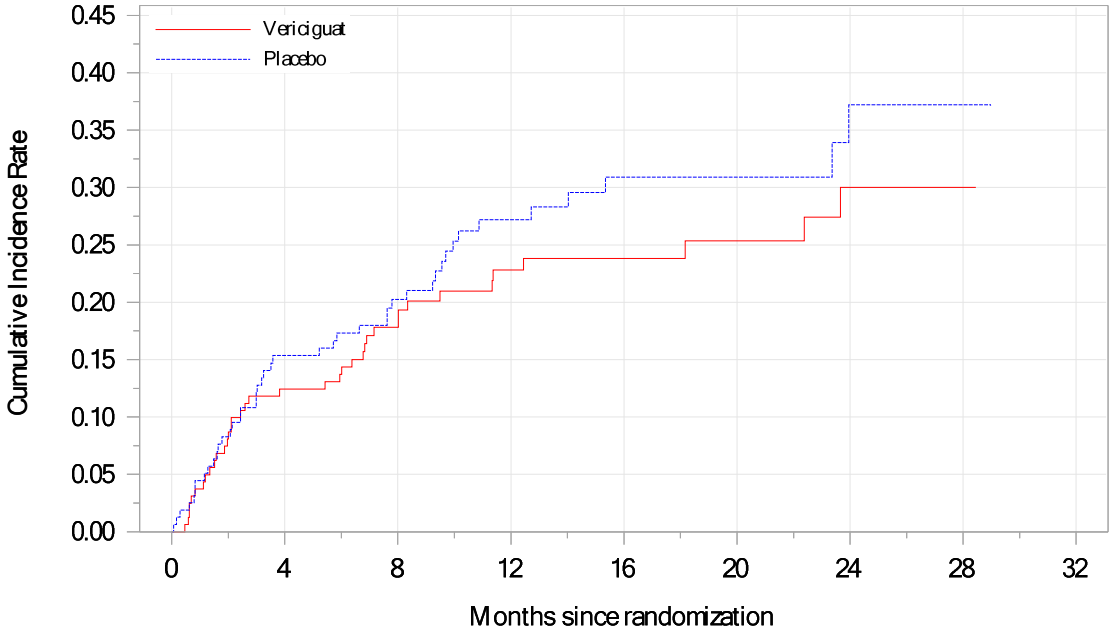
Vericiguat	161	156	128	101	75	50	32	2	0
Placebo	158	155	128	93	66	47	28	6	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	4	12	14	18	18	19	23	23
Placebo	0	2	5	8	9	10	11	11	11

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1

図 2.5.4-8　心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	161	139	108	79	57	42	26	1	0
Placebo	158	130	104	71	45	33	18	3	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	20	28	34	35	36	38	38	38
Placebo	0	24	31	39	42	42	44	44	44

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.2

日本人集団におけるその他の副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

- 心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 55 回、プラセボ群で 76 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 26.3 回及び 38.2 回であった。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.70（95%CI：0.49～1.00）、相対リスク減少率は 30%であった。

- 全死亡又は心不全による入院に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 31.7%（51／161 例）、プラセボ群で 32.9%（52／158 例）、発現率はそれぞれ 28.7／100 人年及び 32.2／100 人年であった。全死亡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におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.92（95%CI：0.62～1.35）、相対リスク減少率は 8%であった。

- 死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 15.5%（25／161 例）、プラセボ群で 9.5%（15／158 例）、発現率はそれぞれ 12.0／100 人年及び 7.4／100 人年であった。全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 1.60（95%CI：0.85～3.04）であった。

2.5.4.4.5.2.2 主要な探索的評価項目及びその他の評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.4.2.3

日本人集団における探索的評価項目及びその他の評価項目の結果は以下のとおりであった。

- 心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に合致しないもの）を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 26.7%（43／161 例）、プラセボ群で 36.1%（57／158 例）、発現率はそれぞれ 24.9／100 人年及び 37.8／100 人年であった。心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.70（95%CI：0.47～1.03）であった。

- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数は、ベルイシグアト群で 55 回、プラセボ群で 76 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 26.3 回及び 38.2 回であった（2.5.4.4.5.2.1）。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数におけるプラセボ群に対する発現率比は 0.71（95%CI：0.43～1.16）であった。

- 心不全による入院を発現せずに生存していた日数（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 463.4 日、プラセボ群で 448.3 日であり、プラセボ群との差は 15.09 日（95%CI：－34.51～64.70 日）であった。

- NT-proBNP（幾何平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 2,848.1pg/mL、プラセボ群で 2936.9pg/mL、第 32 週にそれぞれ 1,907.9pg/mL 及び 2,285.7pg/mL であった。NT-proBNP の第 32 週のベースラインからの変化量（最小二乗平均）において、プラセボ群に対する幾何平均値の比は 0.88（95%CI：0.74～1.05）であった。

2.5.4.4.6 日本人集団における死亡の数値的な不均衡に関する考察

参照項目：2.7.3.2.2.5

上述のとおり、有効性主要評価項目である 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、副次評価項目である心不全による入院の初回発現までの期間、心不全によるすべての入院までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、探索的評価項目である心不全による入院又は心不全による緊急来院の初回発現までの期間、初回 CV 入院までの期間、更に、NT-proBNP のベースラインからの改善など、有効性に関する評価項目の大部分で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

死亡（CV 死及び全死亡）については、全体集団で、統計学的な有意差は示されなかったがプラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比の点推定値は 1 を下回った。一方、日本人集団では、死亡例数は少ないものの、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で死亡例を多く認めた。試験 16493 は日本人集団の死亡の発現割合は、ベルイシグアト群では全体集団とほぼ同様であったが、プラセボ群では全体集団よりも低かった。この数値的な不均衡に関して、心不全の予後に関わるリスク因子の影響、死亡と治験薬投与との関係、死亡症例の個別検討、疾患レジストリとの比較などの考察を行った。

なお、国内外で心不全の治療環境や診断基準に大きな差はみられておらず [4,5,16,17,18,19]、国際共同試験である本試験に日本も参加した。日本人集団内で、イベント数が限られている死亡に関して統計的に検証することは難しく、結果の解釈には限界があることに留意する必要がある。

詳細は 2.7.3.2.2.5 を参照のこと。以下に要約を記載する。

- 日本人部分集団でみられた数値的な死亡の不均衡については、統計的に検証することは難しく、結果の解釈には限界があることに留意する必要がある。

- 結果の解釈には注意を要するが、治験開始時に心不全の予後に関するリスク因子を有する被験者がベルイシグアト群で多く認められたことが、CV 死の発現の不均衡の原因の一つである可能性が示唆された。

- 投与終了後の CV 死の発現時期について評価した。投与終了からの時間経過を考えると、ベルイシグアト投与の影響の可能性は低いことが想定された。

- CV 死症例は、心不全予後に関連する高い心不全リスクを有しており、ベルイシグアトの薬理作用に基づく有害事象を含め、死亡の原因となるような有害事象がベルイシグアト群に特化して発現している所見は得られなかった。

- 日本の心不全レジストリと比較すると、本試験の日本人集団のベルイシグアト群の死亡率はほぼ同等であり、プラセボ群における死亡率が低い傾向にあることがうかがえた。

2.5.4.4.7 有効性の結果のまとめ

第Ⅲ相試験（試験 16493）において、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象に、開始用量を 2.5mg、目標用量及び維持用量を 10mg としてベルイシグアトを標準治療下で投与した結果、以下の結果が示された。

- 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の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

- 心不全による初回入院までの期間はプラセボ群と比較してベルイシグアト群で長く、名目上の有意な差（多重性の調整を実施していない p 値が有意水準を下回った）が認められた。

- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

- 全死亡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の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

- 試験 16493 において、主要評価項目及び各構成要素（CV 死、心不全による入院）における被験者背景による部分集団解析では、全体的に全体集団の結果と一貫したプラセボ群に対するベルイシグアト群の効果が示された。一方、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団では、75 歳以上及びベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の被験者集団でプラセボ群に対するハザード比が 1 を上回った。

- 試験 16493 における CV 死までの期間、及び全死亡までの期間の延長効果において、プラセボ群に対する統計学的な有意差は示されなかったが、プラセボ群と比較してベルイシグアト群での発現率は低く、プラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比は 1 を下回っていた。

- 日本人集団において、有効性に関する評価項目の大部分で全体集団との一貫性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

第Ⅲ相試験の試験 16493 は対象患者集団における最大のデータセットを表すことから、2.5.5 では主に試験 16493 の安全性データを示す。安全性情報を補足するため、適切な場合は、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の個々のデータも示す。第Ⅰ相試験の包括的な安全性データは 2.7.2 及び 5.3.5.3.1 PH-40726 に示す。第Ⅱ相試験の安全性データは 2.7.4 に示す。試験デザイン及び被験者数が異なることから、第Ⅲ相試験（試験 16493）と第Ⅱ相試験の安全性データの併合は行わなかった。試験 16493 では第Ⅱ相試験に比べて長期間の追跡調査が実施されており、第Ⅱ相試験のデータを試験 16493 のデータに併合しても新たな知見は得られないと考えられる。

試験 16493 では、治験実施計画書及び統計解析計画書（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.1、16.1.9）の記載のとおり、All subjects as treated（ASaT）集団（少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者）を対象として安全性を評価した。2.5.5 で示す安全性の解析は、有効性の主解析のためのカットオフ日（2019 年 6 月 18 日）までのデータに基づく。最終来院までの全データに基づく補足的解析の結果は 5.3.5.1.5 PH-41322/Section 14.3 に示す。主解析と補足的解析で、結果はおおむね同様であった。

事前に規定した有効性評価項目（死亡、CV 入院、心不全による緊急来院）に該当する可能性があるイベントは、CEC に提出され、判定が完了するまでは緊急報告の対象外とした。CEC が評価項目の基準を満たさないと判断した場合、当該イベントは重篤な有害事象として報告された。結果的に、CEC により確定された有効性のイベントは有害事象の集計表には含まれず、臨床的有効性の要約（2.7.3.2.2.2）に示されている。

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.2.2

データカットオフ日時点で、ベルイシグアトの投与期間の平均値は 375.5 日（最大 964 日）で、10mg の投与期間の平均値は 362 日（最大 935 日）であった。プラセボの投与期間の平均値は 374.7 日（最大 966 日）であった。試験期間を通しての平均投与量の平均値は、ベルイシグアト群が 7.8mg、プラセボ群が 8.0mg（相当）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-34）。

試験 16493 では、run-in 期間を設定せず、被験者の座位 SBP 及び症状に基づいて用量調節を実施した（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.1）。Run-in 期間がないにもかかわらず、治験薬が投与された 5,034 例のうち、試験中の数時点で目標用量の 10mg まで増量した被験者の割合は、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 81.9%、プラセボ群 84.1%）。ベルイシグアト 10mg 又は相当するプラセボが投与された被験者の割合は、第 22 日～第 56 日で 73.9%、第 57 日～第 16 週で 81.1%、第 17 週～第 32 週で 86.4%、第 49 週～第 64 週で 90.3%、第 97 週～第 112 週で 92.3%であった。第 56 日までに 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、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 61.6%、プラセボ群 63.8%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-32）。

治験薬の用量調節に関するデータを有する被験者 4913 例のうち、少なくとも 1 回の来院で減量を必要とした被験者の割合は、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 8.9%、プラセボ群 7.4%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-33）。

治験薬の用量調節の状況に投与群間で小さな差があったことから分かるように、被験者がベルイシグアトの活性を超えて、10mg（又は相当するプラセボ）まで増量できるかどうかは、基礎疾患、併存疾患及び併用薬に関連する複数の要因が関与していたと考えられる。

2.5.5.2.2 有害事象の概要

参照項目：2.7.4.2.1

試験 16493 の安全性データから、ベルイシグアトの忍容性はおおむね良好であることが示された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は投与群間でおおむね同様であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かったが、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1 TEAE の要約（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	2,519		2,515		
with one or more adverse events	2,027	(80.5)	2,036	(81.0)	-0.5 (-2.7, 1.7)
with no adverse event	492	(19.5)	479	(19.0)	0.5 (-1.7, 2.7)
with drug-related‡ adverse events	367	(14.6)	294	(11.7)	2.9 (1.0, 4.7)
with non-serious adverse events	1,935	(76.8)	1,928	(76.7)	0.2 (-2.2, 2.5)
with serious adverse events	826	(32.8)	876	(34.8)	-2.0 (-4.7, 0.6)
with serious drug-related adverse events	30	(1.2)	20	(0.8)	0.4 (-0.2, 1.0)
with dose modification§ due to an adverse event	653	(25.9)	606	(24.1)	1.8 (-0.6, 4.2)
who died‖	83	(3.3)	85	(3.4)	-0.1 (-1.1, 0.9)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.1, 0.2)
discontinued drug due to an adverse event	167	(6.6)	158	(6.3)	0.3 (-1.0, 1.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	64	(2.5)	47	(1.9)	0.7 (-0.1, 1.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	71	(2.8)	87	(3.5)	-0.6 (-1.6, 0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	13	(0.5)	8	(0.3)	0.2 (-0.2, 0.6)

† Based on Miettinen & Nurminen method.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.
§ Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.
‖ Includes adverse events associated with a fatal outcome but does not reflect all deaths reported in the study.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-8

TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.2

いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE を表 2.5.5-2 に示す。

いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（基本語）のうち、発現割合がベルイシグアト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、貧血、消化不良、悪心及び頭痛であった。

貧血（基本語）の発現割合がベルイシグアト群で高かったことについて更に検討するため、貧血に関連する基本語をグループ化した事後解析を行った結果、この解析でも、発現割合はベルイシグアト群（9.6%）でプラセボ群（7.4%）に比べてわずかに高かった（表 2.7.4.8-2）。また、2.5.5.2.3.3 に示すように、ヘマトクリットの減少〔基準値下限を下回り、10%（単位）以上減少〕が認められた被験者の割合はベルイシグアト群（3.9%）でプラセボ群（2.2%）に比べて高かった。同様に、ヘモグロビンの減少（基準値下限を下回り、3g/dL 以上減少）が認められた被験者の割合もベルイシグアト群（5.0%）でプラセボ群（3.2%）に比べて高かった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-24）。「出血関連用語（臨床検査用語を除く）〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）〕」（狭域検索用語）による集計では、投与群間で差はみられず、ベルイシグアトに関連する出血リスクの増大は示唆されなかった（表 2.7.4.8-3）。貧血の発現割合がベルイシグアト群で高くなるメカニズムは十分には分かっていないが、貧血は他の sGC 刺激薬では以前から報告されている。

ベルイシグアトは消化管の平滑筋弛緩に関与しており、これによって消化不良及び悪心の発現割合がベルイシグアト群で高かったことが説明できると考えられる。頭痛の発現割合がベルイシグアト群で高かったことは、血管の平滑筋弛緩による血管拡張作用によって説明できると考えられる。低血圧も血管拡張によって説明できると考えられ、詳細を 2.5.5.2.2.2 に示す。

貧血、消化不良、悪心及び頭痛の発現割合の投与群間差は小さく、各事象はおおむね非重篤で、管理可能であった。

表 2.5.5-2 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		2,519		2,515		5,034	
with one or more adverse events		2,027	(80.5)	2,036	(81.0)	4,063	(80.7)
with no adverse events		492	(19.5)	479	(19.0)	971	(19.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**268**	**(10.6)**	**212**	**(8.4)**	**480**	**(9.5)**
Anaemia	貧血	192	(7.6)	143	(5.7)	335	(6.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**583**	**(23.1)**	**645**	**(25.6)**	**1,228**	**(24.4)**
Atrial fibrillation	心房細動	89	(3.5)	96	(3.8)	185	(3.7)
Cardiac failure	心不全	224	(8.9)	250	(9.9)	474	(9.4)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	42	(1.7)	60	(2.4)	102	(2.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**68**	**(2.7)**	**54**	**(2.1)**	**122**	**(2.4)**
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**65**	**(2.6)**	**54**	**(2.1)**	**119**	**(2.4)**
Eye disorders	**眼障害**	**90**	**(3.6)**	**106**	**(4.2)**	**196**	**(3.9)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**637**	**(25.3)**	**546**	**(21.7)**	**1,183**	**(23.5)**
Constipation	便秘	74	(2.9)	77	(3.1)	151	(3.0)
Diarrhoea	下痢	130	(5.2)	124	(4.9)	254	(5.0)
Dyspepsia	消化不良	67	(2.7)	27	(1.1)	94	(1.9)
Nausea	悪心	96	(3.8)	67	(2.7)	163	(3.2)
Vomiting	嘔吐	56	(2.2)	45	(1.8)	101	(2.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**370**	**(14.7)**	**393**	**(15.6)**	**763**	**(15.2)**
Asthenia	無力症	47	(1.9)	58	(2.3)	105	(2.1)
Chest pain	胸痛	59	(2.3)	74	(2.9)	133	(2.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	98	(3.9)	95	(3.8)	193	(3.8)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**124**	**(4.9)**	**117**	**(4.7)**	**241**	**(4.8)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**868**	**(34.5)**	**880**	**(35.0)**	**1,748**	**(34.7)**
Bronchitis	気管支炎	87	(3.5)	112	(4.5)	199	(4.0)
Cellulitis	蜂巣炎	50	(2.0)	42	(1.7)	92	(1.8)
Influenza	インフルエンザ	74	(2.9)	57	(2.3)	131	(2.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	121	(4.8)	127	(5.0)	248	(4.9)
Pneumonia	肺炎	161	(6.4)	180	(7.2)	341	(6.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	120	(4.8)	115	(4.6)	235	(4.7)
Urinary tract infection	尿路感染	89	(3.5)	98	(3.9)	187	(3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**312**	**(12.4)**	**320**	**(12.7)**	**632**	**(12.6)**
Accidental overdose	偶発的過量投与	62	(2.5)	46	(1.8)	108	(2.1)
Fall	転倒	62	(2.5)	59	(2.3)	121	(2.4)
Investigations	**臨床検査**	**360**	**(14.3)**	**389**	**(15.5)**	**749**	**(14.9)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	52	(2.1)	50	(2.0)	102	(2.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	49	(1.9)	66	(2.6)	115	(2.3)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**543**	**(21.6)**	**603**	**(24.0)**	**1,146**	**(22.8)**
Diabetes mellitus	糖尿病	43	(1.7)	53	(2.1)	96	(1.9)
Gout	痛風	83	(3.3)	96	(3.8)	179	(3.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	111	(4.4)	140	(5.6)	251	(5.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	77	(3.1)	72	(2.9)	149	(3.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	94	(3.7)	87	(3.5)	181	(3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**317**	**(12.6)**	**355**	**(14.1)**	**672**	**(13.3)**
Arthralgia	関節痛	49	(1.9)	57	(2.3)	106	(2.1)
Back pain	背部痛	60	(2.4)	68	(2.7)	128	(2.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**84**	**(3.3)**	**78**	**(3.1)**	**162**	**(3.2)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**467**	**(18.5)**	**440**	**(17.5)**	**907**	**(18.0)**
Dizziness	浮動性めまい	169	(6.7)	150	(6.0)	319	(6.3)
Headache	頭痛	86	(3.4)	61	(2.4)	147	(2.9)
Syncope	失神	101	(4.0)	88	(3.5)	189	(3.8)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**108**	**(4.3)**	**140**	**(5.6)**	**248**	**(4.9)**
Insomnia	不眠症	33	(1.3)	52	(2.1)	85	(1.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**435**	**(17.3)**	**435**	**(17.3)**	**870**	**(17.3)**
Acute kidney injury	急性腎障害	134	(5.3)	127	(5.0)	261	(5.2)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	88	(3.5)	90	(3.6)	178	(3.5)
Renal failure	腎不全	92	(3.7)	89	(3.5)	181	(3.6)
Renal impairment	腎機能障害	67	(2.7)	66	(2.6)	133	(2.6)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**79**	**(3.1)**	**93**	**(3.7)**	**172**	**(3.4)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**490**	**(19.5)**	**510**	**(20.3)**	**1,000**	**(19.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	76	(3.0)	58	(2.3)	134	(2.7)
Cough	咳嗽	111	(4.4)	105	(4.2)	216	(4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	133	(5.3)	129	(5.1)	262	(5.2)
Epistaxis	鼻出血	37	(1.5)	59	(2.3)	96	(1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**218**	**(8.7)**	**227**	**(9.0)**	**445**	**(8.8)**
Vascular disorders	**血管障害**	**553**	**(22.0)**	**511**	**(20.3)**	**1,064**	**(21.1)**
Hypertension	高血圧	51	(2.0)	67	(2.7)	118	(2.3)
Hypotension	低血圧	388	(15.4)	354	(14.1)	742	(14.7)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-13

重篤な TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.3.1.2
2.7.4.2.1.3.2.2

重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（基本語）は、肺炎、心不全及び急性腎障害であった（表 2.5.5-3）。発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある重篤な TEAE（基本語）は、両群共になかった。

表 2.5.5-3 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		2,519		2,515		5,034	
with one or more serious adverse events		826	(32.8)	876	(34.8)	1,702	(33.8)
with no serious adverse events		1,693	(67.2)	1,639	(65.2)	3,332	(66.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**53**	**(2.1)**	**29**	**(1.2)**	**82**	**(1.6)**
Cardiac disorders	心臓障害	**203**	**(8.1)**	**269**	**(10.7)**	**472**	**(9.4)**
Cardiac failure	心不全	80	(3.2)	110	(4.4)	190	(3.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**100**	**(4.0)**	**92**	**(3.7)**	**192**	**(3.8)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**269**	**(10.7)**	**270**	**(10.7)**	**539**	**(10.7)**
Pneumonia	肺炎	101	(4.0)	112	(4.5)	213	(4.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	**65**	**(2.6)**	**78**	**(3.1)**	**143**	**(2.8)**
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	**74**	**(2.9)**	**89**	**(3.5)**	**163**	**(3.2)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**50**	**(2.0)**	**48**	**(1.9)**	**98**	**(1.9)**
Nervous system disorders	神経系障害	**82**	**(3.3)**	**83**	**(3.3)**	**165**	**(3.3)**
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	**141**	**(5.6)**	**133**	**(5.3)**	**274**	**(5.4)**
Acute kidney injury	急性腎障害	64	(2.5)	51	(2.0)	115	(2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**88**	**(3.5)**	**90**	**(3.6)**	**178**	**(3.5)**
Vascular disorders	血管障害	**81**	**(3.2)**	**86**	**(3.4)**	**167**	**(3.3)**

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-20

2.5.5.2.2.1 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2.2
2.7.4.1.1.2.2.2

試験 16493 では、死亡に至った TEAE の発現割合は、ベルイシグアト群で 3.3%（83／2,519 例）、プラセボ群で 3.4%（85／2,515 例）であった（表 2.5.5-1）。

有効性評価における死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群〔20.3%（512／2,526 例）〕でプラセボ群〔21.2%（534／2,524 例）〕に比べて低かった（2.5.4.4.2.2）。非 CV 死に至った被験者の割合は投与群間で同様であった。

HFpEF 患者 789 例を対象とした 6 ヵ月間の第Ⅱ相試験（試験 19334）では、心突然死の発現割合は、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった。HFpEF 患者でのベルイシグアトの安全性及び有効性は確立されておらず、この集団に対してベルイシグアトの使用は推奨されない。

2.5.5.2.2.2 注目すべき有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.2

試験 16493 では、症候性低血圧及び失神を注目すべき有害事象とし、これらの事象は系統的に収集された（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 9.5.2.2）。

症候性低血圧又は失神のいずれかを発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群でプラセボ群でわずかに高かった（症候性低血圧の発現割合の差によるものであった）（表 2.5.5-4）。

症候性低血圧又は失神の結果として発現する可能性がある事象（転倒及び転倒に伴う骨折など）について解析した結果、発現割合に投与群間で差はなかった（ベルイシグアト群 6.0%、プラセボ群 6.6%）（表 2.7.4.8-5）。

曝露量－安全性解析では、1 日の平均 C_{max} と症候性低血圧又は失神の試験期間中（最初の 14 日間を含む）の初回発現との間に、関連性は認められなかった。

症候性低血圧及び失神についてそれぞれ以下に示す。

症候性低血圧

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.1

ベルイシグアトは症候性低血圧を引き起こす可能性がある。試験 16493 では、治験責任（分担）医師の判断による症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群で 9.1%、プラセボ群で 7.9%、重篤な症候性低血圧の発現割合はそれぞれ 1.2%、1.5%であった。投与開始時に SBP が 100mmHg 未満の患者又は症候性低血圧が認められる患者を対象としたベルイシグアトの試験は実施していない。

症候性低血圧の発現率は、両群共に無作為割付け後の最初の 4 ヵ月間が最も高かった。発現率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。

事前に規定したベースライン時の Canadian Cardiovascular Society（CCS）分類、NYHA 分類及びサクビトリル／バルサルタンの部分集団解析では、症候性低血圧の発現割合は投与群間で同様であった。

試験中の症候性低血圧の発現頻度及び重症度について更に検討するため、いくつかの事後解析を行った。症候性低血圧の全事象の発現割合がベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かったのは、主に軽度の事象の発現割合の差によるものであった。中等度又は高度の事象の発現割合は投与群間で同様であり、重篤な症候性低血圧の発現割合も低く、投与群間で同様であった。治験薬と関連のある症候性低血圧の発現割合はベルイシグアト群でプラセボ群に比べてわずかに高く、治験薬の投与中止に至った症候性低血圧の発現はわずかであった。死亡に至った症候性低血圧の発現は両群共になかった（表 2.7.4.8-6）。

症候性低血圧の結果として発現する可能性がある事象を更に調査するため、症候性低血圧の 2 日以内に発現した転倒又は骨折を解析した。これらの事象が認められた被験者の割合は非常に低く、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 0.2%、プラセボ群 0.3%）（表 2.7.4.8-8）。

低血圧のその他の兆候を更に収集するため、低血圧に関連する基本語をグループ化した事後解析を実施した。事前に規定した症候性低血圧の解析結果と一致して、発現割合はベルイシグアト群（16.4%）でプラセボ群（14.9%）に比べてわずかに高かった（表 2.7.4.8-7）。

以上より、ベルイシグアトにより症候性低血圧の発現割合は上昇したが、ベルイシグアトの作用機序に基づいて予測される事象であり、おおむね非重篤で、管理可能であった。

ただし、血液量減少症、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害を有する患者、低血圧の既往を有する患者、あるいは降圧薬又は硝酸薬を併用している患者では、症候性低血圧の可能性を考慮すべきである。症候性低血圧が発現した場合は、利尿薬の用量調整及び低血圧のその他の原因（例、血液量減少症）の治療を考慮すること。このような手段を取っても症候性低血圧が継続する場合は、ベルイシグアトの一時的な減量や中断を考慮すべきである。

ベルイシグアトと PDE5 阻害薬（シルデナフィルなど）の併用は、心不全患者では検討しておらず、症候性低血圧のリスクが増大する可能性があるため、推奨されない。

失神

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.2

試験 16493 では、失神（注目すべき有害事象）の発現割合は投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 4.0%、プラセボ群 3.5%、以下同順）。重篤な失神（注目すべき有害事象）の発現割合も低く、投与群間で同様であった（1.7%、1.3%）。

失神の可能性がある事象を更に収集するため、失神に関連する基本語をグループ化した事後解析を行った結果、事前に定義した注目すべき有害事象の解析結果と一致していた（表 2.7.4.8-10）。重篤な失神（注目すべき有害事象）の発現割合は低く、投与群間で同様であった（表 2.7.4.8-9）。すべての被験者が回復し、治験薬と関連のある失神又は治験薬の投与中止に至った失神の発現はわずかであった。

失神の 2 日以内に発現した転倒又は骨折を確認した結果、これらの事象が認められた被験者の割合は非常に低く、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 0.5%、プラセボ群 0.6%）（表 2.7.4.8-11）。

以上より、失神の発現割合は投与群間で同様であり、各事象はおおむね管理可能であった。

表 2.5.5-4 注目すべき有害事象：症候性低血圧及び失神（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo	
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population	2,519		2,515			
with one or more Syncope or Symptomatic Hypotension adverse events	312	(12.4)	267	(10.6)	1.8 (0.0, 3.5)	0.049
with no Syncope or Symptomatic Hypotension adverse events	2,207	(87.6)	2,248	(89.4)	-1.8 (-3.5, -0.0)	0.049
Symptomatic Hypotension	229	(9.1)	198	(7.9)	1.2 (-0.3, 2.8)	0.121
Syncope	101	(4.0)	87	(3.5)	0.6 (-0.5, 1.6)	0.303

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-23

2.5.5.2.2.3 部分集団解析

参照項目：2.7.4.2.1.6

試験 16493 の事前に規定した有効性の解析で、ベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団が重要であることが分かったため、事後解析を実施して、ベルイシグアトの安全性プロファイルをベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団別に評価した。これらの事後解析では、TEAE の発現割合はベースラインの NT-proBNP 値の部分集団間、並びに各部分集団の投与群間で同様であった。いずれの部分集団でも、重篤な TEAE の器官別大分類別の発現割合は、投与群間でおおむね同様であり、各基本語では、投与群間で差がみられたものもあったが、いずれも臨床的に意味はないと考えられた。以上より、ベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団別の安全性の結果は、全体集団における結果とおおむね一致し、部分集団間で有害事象の発現に明らかな傾向はみられなかった。

2.5.5.2.3 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

2.5.5.2.3.1 バイタルサイン

参照項目：2.7.4.4.1.2

試験 16493 では試験期間を通して、SBP のベースラインからの低下量は、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べて大きかった（平均値の群間差：約－1～－2mmHg）。

第 14 日の来院時及びそれ以降の試験期間で、C_{max} と SBP のベースラインからの変化量との間に曝露量 - 応答関係は認められなかった。

脈拍数のベースラインからの変化量に、投与群間で明らかな差はみられなかった。

2.5.5.2.3.2 心電図

参照項目：2.7.4.4.2

In vitro 試験、非臨床試験、並びに健康被験者、CAD 患者及び心不全患者を対象とした臨床試験のデータから、概して、ベルイシグアトによる心再分極への悪影響は示されなかった。

2.5.5.2.3.3 臨床検査値

参照項目：2.7.4.3.1.2

臨床検査値の評価でも、ベルイシグアトの忍容性がおおむね良好であることが支持された。血液学的検査及び血液生化学検査の各パラメータのベースラインからの変化量の平均値に、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

ヘマトクリットの減少〔基準値下限を下回り、ベースラインから 10%（単位）以上減少〕が認められた被験者の割合はベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった。同様に、ヘモグロビンの減少（基準値下限を下回り、3g/dL 以上減少）が認められた被験者の割合もベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった。2.5.5.2.2 に記載したように、有害事象の貧血の発現割合もベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった。貧血の発現割合の投与群間差は小さく、各事象はおおむね非重篤で、管理可能であった。この結果について、メカニズムは十分に分かっていないが、他の sGC 刺激薬では以前から報告されている。

2.5.5.2.4 日本人集団における安全性

参照項目：2.7.4.1.2.2.3.2
2.7.4.2.1
2.7.4.2.1.1.1.3.2
2.7.4.2.1.3.1.3.2
2.7.4.2.1.3.2.3.2
2.7.4.2.1.2.3.2
2.7.3.2.2.4.2.2.5
2.7.4.2.1.5.3.2

試験 16493 の ASaT 集団の日本人集団（318 例）では、データカットオフ日時点の投与期間の平均値は、ベルイシグアト群で 407.7 日（範囲：13～894 日）、プラセボ群で 369.4 日（範囲：5～885 日）であった。治験薬が投与された 318 例のうち、目標用量のベルイシグアト 10mg まで増量した被験者の割合はベルイシグアト群で 83.9%、プラセボ群で 83.4%であった。第 56 日までに目標用量に到達し、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ベルイシグアト群で 63.4%、プラセボ群で 56.7%であった。少なくとも 1 回の来院で減量を必要とした被験者の割合は、投与群間で同様であった。

TEAE の発現割合は投与群間でおおむね同様であった〔ベルイシグアト群 90.1%（145／161 例）、プラセボ群 89.8%（141／157 例）〕。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はベルイシグアト群で 8.1%（13 例）、プラセボ群で 5.7%（9 例）であった。重篤な TEAE の発現割合はベルイシグアト群で 31.7%（51 例）、プラセボ群で 36.3%（57 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE はベルイシグアト群で 8 例、プラセボ群で 6 例に発現した。

いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（基本語）のうち、発現割合がベルイシグアト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〔ベルイシグアト群 2.5%（4 例）、プラセボ群 0.0%（0 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（基本語）は、心不全〔ベルイシグアト群 3.7%（6 例）、プラセボ群 3.8%（6 例）、以下同順〕、白内障〔2.5%（4 例）、2.5%（4 例）〕、肺炎〔2.5%（4 例）、6.4%（10 例）〕であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE はベルイシグアト群の 1 例（心室性頻脈）のみに発現した。

死亡に至った TEAE はベルイシグアト群で 4 例、プラセボ群で 1 例に発現した。有効性評価における死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 15.5%（25／161 例）、プラセボ群で 9.5%（15／158 例）であり、非 CV 死に至った被験者は、ベルイシグアト群で 2 例、プラセボ群で 4 例であった。

注目すべき有害事象である症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群で 5.0%（8 例）、プラセボ群で 3.8%（6 例）であった。注目すべき有害事象である失神の発現割合は、ベルイシグアト群で 3.1%（5 例）、プラセボ群で 1.9%（3 例）であった。

日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

2.5.5.2.5　特定の患者集団及び状況下における安全性（内因性要因及び外因性要因）

2.5.5.2.5.1　内因性要因

参照項目：2.7.4.5.1
2.7.4.2.1.5.2
2.7.4.2.1.5.3.2

体重はベルイシグアトの曝露量に影響を及ぼす主要な内因性要因である。HFrEF 患者において他の内因性要因（年齢、性別、人種、民族又は腎機能など）でみられたベルイシグアトの曝露量の差は、各カテゴリー内での体重分布の違いによるものである。体重によるベルイシグアトの薬物動態の変化は、いずれもベルイシグアトの開始用量（2.5mg）、用量調節、又は目標用量（10mg）の調整を必要とするものではない。

試験 16493 では、年齢別、性別、人種別及びベースラインの eGFR 別の部分集団解析の結果、有害事象の発現状況は投与群間でおおむね同様であり、全体集団での結果と一致していた。

試験 16493 では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者の組入れを可能とし、肝機能障害に基づく用量の調整は実施しなかった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対してベルイシグアトの用量調整は必要ない。

試験 16493 では、重度の肝機能障害を有する患者及び eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満又はベースライン時に長期間の透析を受けている患者を除外した。したがって、これらの集団へのベルイシグアトの投与は推奨されない。

試験 16493 の全体集団及び日本人集団において、注目すべき有害事象である症候性低血圧及び失神の発現割合の部分集団解析を行った結果、NYHA 分類（クラスⅠ／ⅡとクラスⅢ／Ⅳ）、心不全の基礎疾患（CAD と CAD 以外）及び 3 剤併用の各部分集団において、投与群間で大きな差異はみられなかった。

2.5.5.2.5.2　外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

試験 16493 の地域別の部分集団解析では、有害事象の発現状況は投与群間でおおむね同様であった。

高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、ベルイシグアトの吸収に遅延がみられ（t_{max} の中央値：約 4 時間）、被験者間変動は低下し、食事の影響がみられた。したがって、ベルイシグアトは食後に投与することが推奨される（2.7.1.3.2）。

2.5.5.2.5.2.1 薬物相互作用

ベルイシグアトは臨床的に意味のある薬物動態学的薬物相互作用を示さない（2.7.2.3.4）。

2.5.5.2.5.2.1.1 硝酸薬

参照項目：2.7.4.5.3.1

CAD 患者を対象とした薬物相互作用試験では、ベルイシグアト最高 10mg を 1 日 1 回反復投与で併用したとき、短時間及び長時間作用型硝酸薬（ニトログリセリンスプレー剤及び一硝酸イソソルビド 60mg 放出調整剤）の座位血圧に対する影響が有意に変化することはなかった（2.7.2.3.4.4.1）。

CAD 患者でベルイシグアトと長時間作用型硝酸薬の併用を評価する薬力学的相互作用試験は、試験 16493 の開始後に実施したため、試験 16493 では長時間作用型硝酸薬の併用を禁止した。薬力学的相互作用試験で、ベルイシグアト又はプラセボと長時間作用型硝酸薬による基礎療法を併用したとき、忍容性は良好であり、臨床的に意味のある血圧低下又は心拍数増加はみられなかった。

試験 16493 では、各来院時に硝酸薬の併用について評価し、11.9%の被験者が 1 回以上の来院で硝酸薬又は NO 供与体を使用していた。3.2%の被験者で、治験実施計画書からの逸脱として、長時間作用型硝酸薬又は NO 供与体と治験薬の併用が報告された。ベルイシグアト又はプラセボと硝酸薬を併用した被験者の 99.8%では、忍容性が良好であった。

心不全患者では、短時間作用型硝酸薬を併用したときの忍容性は良好であった。心不全患者でのベルイシグアトと長時間作用型硝酸薬の併用経験は限られている。

2.5.5.2.5.2.1.2 PDE5 阻害薬

参照項目：2.7.4.5.3.2

薬力学的相互作用試験では、ベルイシグアトとシルデナフィルを併用したときの忍容性はおおむね良好であったが、一過性の有害事象（特に、頭痛及び頭部不快感）の発現割合が上昇した。この相互作用試験は試験 16493 と並行して実施したため、試験 16493 では PDE5 阻害薬の使用を禁止した。試験 16493 で意図せず PDE5 阻害薬を使用した被験者はほとんどいなかった（2 例がベルイシグアトと PDE5 阻害薬を併用）。ベルイシグアトと PDE5 阻害薬（シルデナフィルなど）の併用は、心不全患者では検討しておらず、症候性低血圧のリスクが増大する可能性があるため、推奨されない。

2.5.5.2.5.2.1.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬

参照項目：2.7.4.5.3.3

試験 16493 では、ベルイシグアトと他の sGC 刺激薬の併用を禁止した。したがって、他の sGC 刺激薬（リオシグアトなど）を使用している患者では、ベルイシグアトの併用は禁忌である。

2.5.5.2.5.3　　小児の使用

参照項目：2.7.4.5.5

18 歳未満の患者では、ベルイシグアトの安全性及び有効性は確立されていない。

2.5.5.2.5.4　　高齢者の使用

参照項目：2.7.4.5.1.1

年齢によるベルイシグアトの用量調整は必要ない。試験 16493 ではベルイシグアトが投与された被験者のうち 1,596 例（63%）が 65 歳以上、783 例（31%）が 75 歳以上であった。65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で、ベルイシグアトの安全性又は有効性に差異はみられなかった（2.7.3.2.2.2.4）。

2.5.5.2.5.5　　妊娠及び授乳時の使用

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、妊娠中又は授乳中あるいは妊娠又は授乳の予定がある患者は除外した。

作用機序に基づく血行動態の影響の可能性があることから、妊娠中及び避妊をしていない妊娠の可能性がある女性へのベルイシグアトの投与は推奨されない。

臨床試験では、ベルイシグアトのヒト乳汁移行、乳児への影響、及び乳汁産生への影響に関する情報はない。授乳中ラットではベルイシグアトは乳汁に移行する。子供に対する授乳のベネフィットと母親に対する治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか、ベルイシグアトによる治療を中止又は控えるかどうか決定すべきである。

2.5.5.3　　その他の安全性

2.5.5.3.1　　過量投与

参照項目：2.7.4.5.7

ヒトでのベルイシグアトの過量投与に関するデータは限られている。試験 16493 では、最高用量を 10mg とした。試験 19334 では、ベルイシグアト 15mg が反復投与され、忍容性はおおむね良好であった。

過量投与の際は、低血圧が起こる可能性がある。対症療法を行うこととする。ベルイシグアトは蛋白結合率が高いことから、血液透析で除去される可能性は低いと考えられる。

2.5.5.3.2　　薬物乱用

参照項目：2.7.4.5.8

ベルイシグアトの乱用及び依存性の可能性は、明らかになっていない。作用機序から、ベルイシグアトの乱用の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.3.3 離脱症状及び反跳現象

参照項目：2.7.4.5.9

臨床試験で蓄積されたデータから、ベルイシグアト中止後の離脱症状又は反跳現象の可能性を示唆するような安全性の問題は特定されていない。

2.5.5.4 市販後データの要約

ベルイシグアトが現在販売されている地域はないため、本承認申請で提出する市販後データはない。

2.5.5.5 安全性のまとめ

慢性心不全患者に対して、その他の心不全に対する治療と併用したときのベルイシグアトの安全性について、主な結論を以下に示す。

- 目標用量の 10mg まで増量したときのベルイシグアトの忍容性はおおむね良好である。内因性要因による用量調整は必要ない。
- ベルイシグアトの投与により、注目すべき有害事象である症候性低血圧の発現割合が上昇するが、作用機序に基づいて予測される事象であり、おおむね非重篤で、管理可能である。
- ベルイシグアトの有害事象プロファイルは、主に作用機序によるもの（例、消化不良、悪心、頭痛）又は他の sGC 刺激薬での報告と同様のもの（貧血）であり、これらの事象はおおむね非重篤で、管理可能である。

日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

慢性心不全は、とりわけ心不全の増悪がみられる患者にとっては、依然として世界中で公衆衛生上の重要な課題である。ガイドラインに沿った心不全治療にもかかわらず、心不全の増悪は依然として発生している。心不全が増悪すると、その後の心不全による入院や CV 死のリスクは上昇する [11,35,36]。増悪がみられた慢性心不全患者については十分に評価が行われておらず、この高リスク患者集団を対象とした特異的な治療法は現時点では存在しない。慢性心不全におけるアンメットメディカルニーズに対応する新規の治療ストラテジーが望まれている（2.5.1.3）。

2.5.6.1.2 現状の治療

2.5.1.3.2 に記載したように、慢性心不全のうち、HFrEF に対して最も一般的に行われている治療は治療ガイドラインに従って十分に確立されており、β遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、ARNI、MRA、心臓治療機器療法などが含まれる [5,16,17,18,19]。本邦においても、ARNI は現時点では未承認であるものの、ACE 阻害薬、ARB、β遮断薬、MRA、心臓治療機器療法は HFrEF に対する標準治療として十分に確立されており、国外と心不全の治療環境や診断基準に大きな差はみられていない [4]。

こうしたエビデンスに基づく治療が利用できるにもかかわらず、慢性心不全、とりわけ増悪後の罹患率及び死亡率は依然として高い。

心不全の悪化は NO-sGC-cGMP 経路における障害と関連している。sGC を介した cGMP 産生が不足すると、心筋や血管機能障害が生じる。ベルイシグアトは、NO 非依存的に、及び NO を介して sGC を刺激することで細胞内 cGMP レベルを増幅させ、このシグナル伝達経路における相対的な欠乏を回復させる。細胞内 cGMP の増加は心筋及び血管機能障害の双方を改善させる可能性がある。このように、心不全患者におけるベルイシグアトの臨床効果は、心不全の悪化を引き起こす NO-sGC-cGMP 経路の不全を回復することに起因する。十分な sGC-cGMP シグナル伝達を回復させることは、現在の治療において使用されている神経ホルモン拮抗薬などの主要な薬剤では対応していない。ベルイシグアトは、特に利用可能な標準療法の使用にもかかわらず増悪を繰り返すような慢性心不全患者に対するアンメットメディカルニーズに対応するための新規の作用機序を有する薬剤である 。

なお、本邦においても、ベルイシグアトは日本循環器学会の心不全ガイドラインにおいて、「今後期待される治療」の一つとして言及されている [4]ことから、本薬は慢性心不全患者に対する新規の治療法としての期待が高いと考える。

2.5.6.2 ベネフィット

試験 16493 から、これまではあまり評価対象になっていなかった慢性心不全の増悪がみられた患者集団に対して、ベルイシグアトが以下に示すような重要な臨床ベネフィットをもたらすという結果が得られた。本試験において、ベルイシグアトはプラセボと比較して、有効性主要評価項目である 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を 10%の相対リスク低減〔HR：0.90（95%CI：0.82～0.98）、p＝0.019〕で有意に延長した。治療効果は CV 死と心不全入院の両方のイベントにおけるリスク低減を反映していた。

ベルイシグアトは副次項目でも臨床効果を示し、CV 死〔HR：0.93（95%CI：0.81～1.06）、p＝0.269〕及び心不全による入院〔HR：0.90（95%CI：0.81～1.00）、p＝0.048〕の各構成要素のリスク低減は方向性として一貫していた。重要な結果として、ベルイシグアトは、心不全によるすべての入院回数（初回及び再入院）をプラセボと比べて低減し、有効性を示した〔HR：0.91（95%CI：0.84～0.99）、p＝0.023〕が、これは心不全の入院の再発率が高いこの集団において注目すべき所見である。また、ベルイシグアトは全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間においても 10%の相対リスク低減〔HR：0.90（95%CI：0.83～0.98）、p＝0.021〕を示した。

増悪がみられる心不全患者は、その後のイベントの発生に対して高いリスクを有することが報告されている[35,36]。実際に試験 16493 の対象集団において高いイベント発現率がみられた（プラセボ群における CV 死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント：37.8/100 人年）。本試験における CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの年間発現率は、より安定な慢性の HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF、DAPA-HF よりも約 3 倍高かった（表 2.5.6-1）。

試験 16493 では、ベルイシグアトは有効性主要評価項目におけるプラセボに対する相対リスクを 10%低減し、絶対リスクを 4.2%減少させた。したがって、有効性主要評価項目を 1 件防ぐためには、1 年間の治療を受ける患者が 24 例必要ということになる。

PARADIGM-HF や DAPA-HF の対象集団は、試験 16493 とは異なる（本試験では増悪がみられた慢性の HFrEF 患者が対象であったのに対し、PARADIGM-HF、DAPA-HF はより安定した慢性の HFrEF 患者が組入れられた）が、いずれの試験においても CV 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臨床効果の絶対値はほぼ同じで臨床的に意味のあるものであった（表 2.5.6-1）[24,25,37]。

表 2.5.6-1　CV イベントの年間発現率の比較

	試験 16493		DAPA-HF		PARADIGM-HF	
	追跡期間（中央値）					
	11 ヵ月		18 ヵ月		27 ヵ月	
	年間発現率（イベント／100 人年）					
	ベルイシグアト (n＝2,526)	プラセボ (n＝2,524)	ダパグリフロジン (n＝2,373)	プラセボ (n＝2,371)	サクビトリル／バルサルタン (n＝4,187)	エナラプリル (n＝4,212)
CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイント	33.6	37.8	11.4	15.3	10.5	13.2
CV 死	12.9	13.9	6.5	7.9	6.0	7.5

Source: 参考文献 24、25、38、39及び 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-35、Table 14.2-22、Table 14.2-30

試験 16493 では、主要評価項目の発現リスク低減は、地域、人口統計学的特性、ベースライン特性、NYHA 分類及びベースライン時のサクビトリル／バルサルタンの使用を含む様々な部分集団間でおおむね一貫していた。また、ベルイシグアトの臨床ベネフィットは、インデックスイベントの種類（静注用利尿薬の投与や心不全による入院）及びインデックスイベントからの期間（無作為割付け前 3 ヵ月以内の静注用利尿薬の投与、無作為割付け前 3 ヵ月以内の心不全による入院及び無作為割付け前 3～6 ヵ月以内の心不全による入院）でも一貫していた。また、インデックスイベントから割付けまでの様々な時点で評価した事後解析では、インデックス入院と治験治療開始までの期間の増加に対して治療効果はよく維持されていた（表 2.7.3.7-26）。更に、事後の部分集団解析であるが、標準治療の 3 剤併用（β遮断薬、RAS 阻害薬及び MRA）を受けている患者、ICD や両心室ペースメーカー使用の患者についても有効性主要評価項目に対するリスク低減について一貫性が示された。これらの結果から、ベルイシグアトは多様な疾患、治療背景の慢性心不全患者全般に対してベネフィットが期待できると考える。

日本人集団についても、有効性主要評価項目を含む有効性評価項目の大部分で全体集団と一貫性を示した。

2.5.6.3 リスク

ベルイシグアトの安全性及び忍容性の包括的評価を試験 16493 の 5,000 例を超える被験者を対象に実施した。ガイドラインに沿った心不全治療に上乗せしたときのベルイシグアトの忍容性は、増悪がみられる慢性 HFrEF 患者において良好であった。TEAE の発現割合は、ベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。ベルイシグアトの安全性プロファイルは主にベルイシグアトの作用機序（すなわち血行動態変化や消化管の副作用を引き起こす平滑筋の弛緩）と関連していた。

プラセボ群に比べ、ベルイシグアト群で明らかに高頻度にみられた、発現割合が 2%以上の TEAE は少なかった（貧血、消化不良、悪心、頭痛）。重篤な TEAE の発現割合も両群で同程度であり、2%以上にみられた重篤な TEAE は類似していた。治験薬と関連のある重篤な TEAE（治験薬の投与中止に至ったものも含む）の発現割合は低く、かつ両群で同程度であった。年齢、性別、人種、ベースライン時の eGFR、ベースライン時の NT-proBNP の四分位別の有害事象の概要の評価においても安全性プロファイルに特に目立った違いはみられなかった。

ベルイシグアトの作用機序に関連して、症候性低血圧及び失神を注目すべき有害事象として試験 16493 において評価した。試験全体を通して、ベルイシグアト群における SBP 及び DBP のベースラインからの平均変化は、プラセボ群と比較しても低下はわずかだった（SBP：約 1～2mmHg の低下、DBP：約 1mmHg の低下）。

低血圧の有害事象をグループ化して検討したところ、ベルイシグアト群（16.4%）の方がプラセボ群（14.9%）よりも発現割合がわずかに高かった。注目すべき有害事象である症候性低血圧が認められた被験者の割合も、ベルイシグアト群で 9.1%、プラセボ群で 7.9%とわずかに高かった。症候性低血圧の発現率は、ベルイシグアト群、プラセボ群共に、無作為割付け後の最初の 4 ヵ月が最も高かった。ベルイシグアト群とプラセボ群の症候性低血圧の発現率の違いは早期にみられたが、試験全体を通してその差は変わらなかった。PARADIGM-HF では、run-in 期間が設定されていたにもかかわらず、低血圧はサクビトリル／バルサルタン群で 14.0%、エナラプリル群で 9.2%にみられており [23]、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で観察された低血圧の発現割合の高さは、PARADIGM-HF に比べて低かった。試験 16493 における症候性低血圧はほとんどが非重篤で軽度であった。認められた症候性低血圧の発現割合の不均衡は、軽度の症候性低血圧を発現した被験者の割合の不均衡が原因であると考えられ、中等度又は高度の事象を発現した被験者の割合は投与群間で均衡していた。重篤な症候性低血圧の発現割合も低く、投与群間で同様であった。また、治験薬と関連のある症候性低血圧、又は治験薬の投与中止に至った症候性低血圧の発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、死亡に至った症候性低血圧の発現は両群

共になかった。ベルイシグアトに関連した症候性低血圧の増加はみられたが、おおむね非重篤で管理可能であり、作用機序に基づき予想されたものであった。

注目すべき有害事象である失神を発現した被験者の割合は両群で類似しており(ベルイシグアト群：4.0%、プラセボ群：3.5%)、重篤な失神を発現した被験者の割合は低く、投与群間で類似していた。全例が失神から回復し、治験薬と関連のある失神、又は治験薬の投与中止に至った失神の発現割合について、臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、症候性低血圧又は失神が同時期に起こった転倒又は骨折と関連していたという明らかな所見はなかった。

日本人集団についても、ベルイシグアト群とプラセボ群で安全性プロファイルは類似しており、発現内容、頻度は全体集団と一貫していた。症候性低血圧はベルイシグアト群、プラセボ群でそれぞれ 8 例及び 6 例、失神はそれぞれ 5 例及び 3 例と、ベルイシグアト群でわずかに多かったが、ほとんどが非重篤な事象であり、重篤な事象として報告されたのは、症候性低血圧はプラセボ群の 1 例のみ、失神は両群で各 1 例のみであった。

以上、試験 16493 において、ベルイシグアト群とプラセボ群で、症候性低血圧及び失神の発現割合、重症度等に臨床的に意味のある差はみられなかったが、以下のような注意喚起を添付文書に加える予定である。すなわち、血液量減少症、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往を有するあるいは降圧薬又は硝酸薬を併用している患者では、症候性低血圧の可能性を考慮すべきである。症候性低血圧が発現した場合は、利尿薬の用量調整及び低血圧のその他の原因（例、血液量減少症）の治療を考慮すること。このような手段を取っても症候性低血圧が継続する場合は、ベルイシグアトの一時的な減量や中断を考慮すべきである。また、ベルイシグアトと PDE5 阻害薬（シルデナフィルなど）の併用は、心不全患者では検討しておらず、症候性低血圧のリスクが増大する可能性があるため、推奨されない。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

試験 16493 は、増悪の既往を有し、LVEF が 45%未満のリスクの高い症候性慢性心不全患者を対象とした大規模試験であり、ベルイシグアト投与による良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した（表 2.5.6-2）。ベルイシグアトは CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントに対して、本試験よりも安定した心不全患者を対象とした他剤の試験と同等の臨床的に意味のあるベネフィットを示した。また 、目標用量である 10mg まで漸増することで、リスクは管理可能である。日本人集団におけるベルイシグアトの開始用量を 2.5mg、目標用量及び維持用量を 10mg とする本用量・用量の妥当性についての詳細は、2.7.3.4 を参照のこと。

慢性心不全患者の多くは至適な標準治療を受けているにもかかわらず、結果的に予後不良につながる。本結果により、提案している申請効能効果及び用法・用量は支持され、ベルイシグアトを慢性心不全におけるアンメットメディカルニーズを満たす新しい治療選択肢とみなすことができると考える。

表 2.5.6-2 ICH Effects Table

効果／影響	評価方法	単位	ベルイシグアト群	プラセボ群	不確実性／エビデンスの強さ	引用元
好ましい効果(ITT)						
CV 死又は心不全による入院	CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間	年間イベント率%	33.6	37.8	HR 0.90 (95% CI, 0.82-0.98); p=0.019 エビデンスの強さ：99.5%の患者が有効性評価項目に関する追跡調査を完了	2.7.3.2.2.2.1 5.3.5.1.5 PH-41322/ Table 14.2-22
CV 死	CV 死までの期間	年間イベント率%	12.9	13.9	HR 0.93 (95%CI, 0.81-1.06); p=0.269 エビデンスの強さ：99.9%の患者が生存に関する追跡調査を完了	2.7.3.2.2.2.2.1 5.3.5.1.5 PH-41322/ Table 14.2-30
心不全による入院	心不全による入院の初回発現までの期間	年間イベント率%	25.9	29.1	HR 0.90 (95%CI, 0.81-1.00); p=0.048	2.7.3.2.2.2.2.2 5.3.5.1.5 PH-41322/ Table 14.2-33
心不全によるすべての入院	心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間	年間イベント率%	38.3	42.4	HR 0.91 (95%CI, 0.84-0.99); p=0.023	2.7.3.2.2.2.2.3 5.3.5.1.5 PH-41322/ Table 14.2-36
全死亡又は心不全による入院	全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間	年間イベント率%	35.9	40.1	HR 0.90 (95%CI, 0.83-0.98); p=0.021	2.7.3.2.2.2.2.4 5.3.5.1.5 PH-41322/ Table 14.2-42

効果／影響	評価方法	単位	ベルイシグアト群	プラセボ群	不確実性／エビデンスの強さ	引用元
好ましくない影響（ASaT）						
低血圧[注1)]	発現割合	%	16.4	14.9	低血圧に関連する有害事象（基本語）を幅広く評価した。「症候性低血圧」の所見と一貫していた。	2.7.4.2.1.5.2 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 57
症候性低血圧[注2)]	発現割合	%	9.1	7.9	治験薬と関連のある症候性低血圧、治験薬の投与中止に至った症候性低血圧の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。 重篤な有害事象と判定された症候性低血圧の発現割合は低く、両群で同程度であった（ベルイシグアト群：1.2%、プラセボ群：1.5%）。 致死的な症候性低血圧はいずれの群でもみられなかった。	2.7.4.2.1.5.2 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 56

CI＝信頼区間、CV＝心血管
注１）　以下の基本語を含む：「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「低血圧」及び「起立性低血圧」
注２）　注目すべき有害事象（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 9.5.2.2）

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, Lancet 2017:390:1211-1259

2) Benjamin EJ et al., Circulation 2019:139:e56–e528

3) Dickstein K et al., Eur Heart J 2008:29:2388–2442

4) 筒井裕之ら、急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）

5) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200

6) Ibrahim NE et al., ESC Heart Fail 2019:6:784–792

7) Chioncel O et al., Eur J Heart Fail 2017:19:1574-1585

8) CPMP/EWP/235/95 Rev.2, 2017

9) Butler J et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:11:1014

10) Mentz RJ et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:11:809

11) Butler J et al., J Am Coll Cardiol 2019:73:935-944

12) Shah KS et al., J Am Coll Cardiol 2017:70:2476-2486

13) Salem K et al., ESC Heart Fail 2017:4:259-265

14) 循環器疾患診療実態調査報告書（2018 年度実施・公表）

15) Yaku H et al., Circ J 2018:82:2811-2819

16) Yancy CW et al., Circulation 2013:128:e240-e327

17) McMurray JJV et al., Eur Heart J 2012:33:1787-1847

18) Yancy CW et al., Circulation 2016:134:e282-e293

19) Yancy CW et al., Circulation 2017:136:e137-e161

20) Gheorghiade M et al., JAMA 2013:309:1125-1135

21) McMurray JJV et al., Eur J Heart Fail 2014:16:817–825

22) Solomon SD et al., J Am Coll Cardiol 2016:4:816-822

23) McMurray JJV et al., N Engl J Med 2014:371:993-1004

24) Srivastava PK et al., JAMA Cardiol 2018:3:1226-1231

25) McMurray JJV et al., N Engl J Med 2019:381:1995-2008

26) McMurray JJV et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1402-1411

27) Ambrosy AP et al., J Am Coll Cardiol 2014:63:1123-1133

28) Bonderman D et al., Circulation 2013:128:502-511

29) ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005

30) ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3), December 2015

31) ICH E14 for Industry: Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions and Answers (R3), June 2017

32) Greene SJ et al., J Am Coll Cardiol 2018:72:351-366

33) Pieske B et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1596-1604

34) Ibrahim N et al., Expert Rev Cardiovasc Ther 2015:13:1017–1030

35) Solomon SD et al., Circulation 2007:116:1482-1487

36) Abrahamsson P et al., Eur J Heart Fail 2013:15:885-891

37) Butler J et al., Circulation 2020, early online:1-8

38) McMurray JJV et al., Eur Heart J 2020, early online:1-4

39) Armstrong PW et al., N Engl J Med 2020, early online:1-11