2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 4
用語の定義 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　総括的安全性評価計画 6
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験の概要 8
2.7.4.1.1.2.1　第Ⅰ相試験 8
2.7.4.1.1.2.2　第Ⅱ相試験 9
2.7.4.1.1.2.3　第Ⅲ相試験 12
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 13
2.7.4.1.2.1.1　試験 15371 13
2.7.4.1.2.1.2　試験 16493 13
2.7.4.1.2.1.3　日本人集団 14
2.7.4.1.2.2　曝露期間 15
2.7.4.1.2.2.1　試験 15371 15
2.7.4.1.2.2.2　試験 16493 16
2.7.4.1.2.2.3　日本人集団 18
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1　ベースライン特性、人口統計学的特性及び疾患特性 20
2.7.4.1.3.1.1　試験 15371 20
2.7.4.1.3.1.2　試験 16493 20
2.7.4.1.3.1.3　日本人集団 20
2.7.4.1.3.2　前治療及び併用療法 21
2.7.4.1.3.2.1　試験 15371 21
2.7.4.1.3.2.2　試験 16493 21
2.7.4.1.3.2.3　日本人集団 24
2.7.4.2　有害事象 27
2.7.4.2.1　有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 29
2.7.4.2.1.1.1　発現割合が高い有害事象 29
2.7.4.2.1.1.2　治験薬と関連のある有害事象 38
2.7.4.2.1.1.3　有害事象の発現時期 40
2.7.4.2.1.2　死亡 40

2.7.4.2.1.2.1 試験 15371 40
2.7.4.2.1.2.2 試験 16493 41
2.7.4.2.1.2.3 日本人集団 41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 42
2.7.4.2.1.3.1 すべての重篤な有害事象 42
2.7.4.2.1.3.2 治験薬と関連のある重篤な有害事象 46
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 48
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 48
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.5.1 試験 15371 49
2.7.4.2.1.5.2 試験 16493 50
2.7.4.2.1.5.3 日本人集団 57
2.7.4.2.1.6 NT-proBNP 値の四分位群別の有害事象 61
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 61
2.7.4.3 臨床検査値の評価 62
2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液生化学検査 62
2.7.4.3.1.1 試験 15371 62
2.7.4.3.1.2 試験 16493 62
2.7.4.3.1.3 日本人集団 63
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.7.4.4.1 血圧及び心拍数 64
2.7.4.4.1.1 試験 15371 64
2.7.4.4.1.2 試験 16493 64
2.7.4.4.1.3 日本人集団 64
2.7.4.4.2 心電図 64
2.7.4.4.2.1 試験 15371 64
2.7.4.4.2.2 試験 16493 65
2.7.4.4.2.3 日本人集団 66
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 67
2.7.4.5.1 内因性要因 67
2.7.4.5.1.1 年齢 67
2.7.4.5.1.2 性別 69
2.7.4.5.1.3 人種 71
2.7.4.5.1.4 腎機能障害 73
2.7.4.5.1.5 肝機能障害 75
2.7.4.5.2 外因性要因 75
2.7.4.5.2.1 地域 75

2.7.4.5.2.2　食習慣 78
2.7.4.5.3　薬物相互作用 78
2.7.4.5.3.1　硝酸薬 78
2.7.4.5.3.2　PDE5 阻害薬 81
2.7.4.5.3.3　可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 81
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 81
2.7.4.5.5　小児の使用 81
2.7.4.5.6　過敏症 82
2.7.4.5.7　過量投与 82
2.7.4.5.8　薬物乱用 82
2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象 82
2.7.4.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 82
2.7.4.6　市販後データ 82
2.7.4.7　結論 83
参考文献一覧 84

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	-
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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－時間曲線下面積
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CCS	Canadian Cardiovascular Society	-
CEC	Clinical Events Committee	臨床イベント判定委員会
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CV	Cardiovascular	心血管
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
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
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ITT	Intention-to-treat	-
IxRS	Interactive voice/web response system	自動音声／ウェブ応答システム
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	-
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
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
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆

略語	英語名称	日本語名称
	natriuretic peptide	体N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PLS	Physical limitation score	-
QTc	Corrected QT interval	補正QT間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正QT間隔（Bazzet法）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔（Fridericia法）
RAS	Renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
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
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA標準検索式
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

用語の定義

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]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、10 mg錠〕を用いた（2.7.1.1.2）。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

慢性心不全患者に投与したときのベルイシグアトの安全性プロファイルを評価した。左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者を対象としたベルイシグアトの臨床試験は、第Ⅲ相試験（試験 16493／P001／VICTORIA）及び第Ⅱ相用量設定試験（試験 15371／P002／SOCRATES-REDUCED）である。2.7.4 では主に試験 16493 及び試験 15371 の安全性データを示す。また、第Ⅰ相試験の 28 試験のデータも安全性評価に用いた。

左室駆出率が保持された心不全（HFpEF）患者を対象とした臨床試験（試験 15829／P003／SOCRATES-PRESERVED 及び試験 19334／P032／VITALITY）の概要を 2.7.4.1.1.2.2.2 に示す。各試験の安全性情報の詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.1 PH-38449 及び 5.3.5.1.11 PH-40453）を参照のこと。

各試験の安全性の評価項目、解析計画及び解析方法は、統計解析計画書の最終版に記載されているか、治験実施計画書に含まれている。試験 16493 及び試験 15371 の安全性解析では、無作為割付けされ、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、試験 16493 では All subjects as treated（ASaT）集団、試験 15371 では安全性解析対象集団（SAF）と表示した。試験 16493 では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日までに発現した有害事象を解析に含めた。試験 15371 では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現した有害事象を解析に含めた。

試験 16493 では、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主解析の結果を示す。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。また、試験 16493 では、事前に規定した有効性評価項目〔死亡、心血管（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、初めに独立臨床イベント判定委員会（CEC）に提出され、判定前には有害事象としては報告されなかった。CEC が評価項目の基準を満たさないと判断した場合、当該イベントは有害事象として報告された（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.1、12）。なお、治験実施医療機関の不注意により、評価項目に該当する可能性があるイベントが先に重篤な有害事象として報告される場合があったが、治験依頼者がデータベース確認中及びクエリー対応中に特定し、治験実施医療機関によって評価項目に該当する可能性があるイベントとして報告された。この手順により、イベントが正確に提出され、評価項目に該当する可能性があるイベントのすべてが完全に判定された。

試験デザインが異なることから、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。

安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いたベルイシグアトの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

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）

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験の概要

本項では、慢性心不全患者に対するベルイシグアトの適応を支持するための安全性情報を要約する。第Ⅰ相試験の詳細は 2.7.2 に示す。安全性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要は表 2.7.4.1-1 に示す。HFpEF 患者を対象とした試験（試験 15829 及び試験 19334）については、本項に安全性の結果の要約を示す。HFrEF 患者を対象とした試験（試験 15371 及び試験 16493）については、2.7.4.1.2 以降に安全性の結果を示すため、本項に要約を示さない。

2.7.4.1.1.2.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験 28 試験では、健康被験者（肝又は腎機能障害を有する被験者も含む、25 試験）又は冠動脈疾患（CAD）患者（3 試験）にベルイシグアトが投与された（2.7.2.1.2）。健康被験者における安全性に関する情報を幅広く評価するために、健康被験者を対象に実施した試験の併合解析を実施した（表 2.7.4.8-1）（5.3.5.3.1 PH-40726）。この併合解析には、第Ⅰ相試験 25 試験でベルイシグアト単独投与（相互作用を検討した薬剤の併用なし、用量：1.25 以下、2.5、5、7.5、10 及び 15mg）又はプラセボ単独投与を受けた健康被験者 692 例のデータが含まれた。併合解析の詳細な報告書は 5.3.5.3.1 PH-40726 に示す。

併合解析の結果、ベルイシグアトの忍容性は、全体として良好で、特に今回申請する用量の範囲（2.5、5 及び 10mg）で良好であった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の重症度は、多くの被験者で軽度であった。ベルイシグアトが投与された被験者では死亡、高度の TEAE、重篤な TEAE は認められなかった（表 2.7.4.8-1）（5.3.5.3.1 PH-40726）。

発現割合が高かった TEAE は、頭痛（全体 16.5%、ベルイシグアト投与 18.5%、プラセボ投与 3.6%、以下同順）、消化不良（4.8%、5.3%、1.2%）及び浮動性めまい（2.9%、3.1%、1.2%）であり、いずれの事象でもベルイシグアトが投与された被験者でプラセボが投与された被験者に比べて発現割合が高かった。これらの TEAE は、ベルイシグアトの作用機序である、平滑筋弛緩の促進作用と一致する。頭痛の発現割合は反復投与で単回投与に比べて低かったが、消化不良及び浮動性めまいの発現割合は反復投与で単回投与に比べて高かった（5.3.5.3.1 PH-40726）。

ベルイシグアトと関連のある TEAE の発現割合は、絶食下投与で食後投与に比べて高く（5.3.5.3.1 PH-40726）、絶食下の方が血漿中ベルイシグアト濃度が急激に上昇するためと考えられた（2.7.2.3.1.1）。したがって、これらの結果から、今回申請する「2.5、5 及び 10mg の食後投与」が支持される。

ベルイシグアトの投与後、特に反復投与では、血液学的パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数）が低値であった被験者の割合がプラセボ投与に比べてわずかに高かった（5.3.5.3.1 PH-40726）。これらの臨床検査の結果に伴う TEAE はみられなかった。その他の臨床検査パラメータでは、治験薬と関連のある影響と疑われるものはなかった。バイタルサインでは、ベルイシグアト投与後に収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）が低下並びに心拍数が増加する傾向がみられ、これは作用機序に関連する反射性の心拍数増加であり、最高血中濃度付近における血管拡張作用の代償反応と想定された（5.3.5.3.1 PH-40726）。

健康被験者を対象にベルイシグアト最高 15mg を単回投与（5.3.3.1.1 PH-37029）又は最高 10mg を 1 日 1 回又は 5mg を 1 日 2 回反復投与（5.3.3.1.2 PH-37952）する用量漸増試験では、補正 QT 間隔（QTc）評価のために心電図検査を 3 回実施した。これらの評価では、ベルイシグアトがプラセボに比べて QTc を延長する可能性は示されなかった。ベルイシグアトによる QT/QTc 延長及び催不整脈作用の詳細は 2.7.2.3.2.5 に示す。

2.7.4.1.1.2.2 第Ⅱ相試験

2.7.4.1.1.2.2.1 HFrEF 患者を対象とした試験

試験 15371

参照項目：2.7.6.30

試験 15371 の目的は、心不全による入院、又は外来での静注用利尿薬の投与が直近に必要となった慢性の HFrEF 患者に対して、標準治療に併用して投与する際のベルイシグアトの至適用量を決定することであった。いずれの投与群でも、それぞれの目標用量に到達するまで 2 週間間隔で増量又は見かけ上の増量をした（2.7.3.1.1.1）。SBP 及び低血圧を示す症状の有無によって決定される各被験者の忍容性に応じて用量調節を行った。開始用量はベルイシグアト 1.25 又は 2.5mg 若しくはプラセボとした。2.5-10mg 群では、ほとんど（71.8%）の被験者が試験期間中に目標用量である 10mg まで増量した。投与期間は 12 週間であった。

試験 15371 で事前に定義した注目すべき有害事象を以下に示す。

- 急性腎不全（血清クレアチニンがベースラインの 2 倍以上に増加、あるいは推算糸球体ろ過量（eGFR）がベースラインから 50%超減少又は 15mL/min/1.73m^2 未満に減少）
- 静注用の利尿薬、血管拡張薬又は陽性変力作用薬の投与を要する心不全の徴候及び症状の新たな発現

試験 15371 の安全性の結果を 2.7.4.1.2 以降に示す。

2.7.4.1.1.2.2.2 HFpEF 患者を対象とした試験

試験 15829

参照項目：2.7.6.29

試験 15829 の目的は、心不全による入院、又は外来での静注用利尿薬の投与が直近に必要となった慢性の HFpEF 患者に対して、標準治療に併用して投与する際のベルイシグアトの至適用量を決定することであった。いずれの投与群でも、それぞれの目標用量に到達するまで 2 週間間隔で増量又は見かけ上の増量をした。SBP 及び低血圧を示す症状の有無によって決定される各被験者の忍容性に応じて用量調節を行った。開始用量はベルイシグアト 1.25 又は 2.5mg 若しくはプラセボとした。2.5-10mg 群では、ほとんど（75.6%）の被験者が試験期間中に目標用量である 10mg まで増量した。投与期間は 12 週間であった。試験 15829 では、自動音声／ウェブ応答システム（IxRS）による治験薬の用量調節にエラーがあり、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の 48 例に間違った用量が割付けられた。エラーがみられた被験者はいずれも、予定した用量よりも低い用量で投与され、標準治療を受けていた（5.3.5.1.1 PH-38449/Section 7.3.3、7.7.2）。

試験 15829 で事前に定義した注目すべき有害事象を以下に示す。

- 急性腎不全（血清クレアチニンがベースラインの 2 倍以上に増加、あるいは eGFR がベースラインから 50%超減少又は 15mL/min/1.73m^2 未満に減少）
- 静注用の利尿薬、血管拡張薬又は陽性変力作用薬の投与を要する心不全の徴候及び症状の新たな発現

試験 15829 の安全性の結果の要約を以下に示す。安全性の解析は、無作為割付けされた被験者 477 例のうち、治験薬投与を受けなかった 2 例を除き、475 例（プラセボ群 93 例、1.25mg 群 96 例、2.5mg 群 95 例、2.5-5mg 群 95 例、2.5-10mg 群 96 例）を対象とした。

注目すべき有害事象の急性腎不全の発現割合は全体で低く（8 例、1.7%）、投与群間で同様であった（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5mg 群で各 1 例、2.5-5mg 群 2 例、2.5-10mg 群 3 例）。心不全のイベント数がベルイシグアトの用量増加に伴って変化する傾向はみられなかった。

TEAE 又は重篤な TEAE の発現割合はベルイシグアトの用量群間で同様であった。TEAE の発現割合は、プラセボ群で 66.7%（62／93 例）、1.25mg 群で 66.7%（64／96 例）、2.5mg 群で 66.3%（63／95 例）、2.5-5mg 群で 73.7%（70／95 例）、2.5-10mg 群で 67.7%（65／96 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群で 21.5%（20／93 例）、1.25mg 群で 20.8%（20／96 例）、2.5mg 群で 25.3%（24／95 例）、2.5-5mg 群で 18.9%（18／95 例）、2.5-10mg 群で 21.9%（21／96 例）であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体で 16.0%（76／475 例）であり、1.25mg 群（20.8%）及び 2.5-5mg 群（21.1%）で高く、2.5mg 群（10.5%）で最も低かった。

死亡に至った TEAE は 6 例（プラセボ群 1 例、2.5-5mg 群 4 例、2.5-10mg 群 1 例）に発現した。2.5-5mg 群の心原性ショックにより死亡した 1 例は、治験薬との関連ありと判断された。当該被験者は、無作為割付け前の心不全の罹病期間が長く、無作為割付け後は、最後の心不全による入院に至るまでに複数回、心不全のため入院していた。

低血圧事象又は失神の発現割合に、ベルイシグアトの用量増加に伴う明らかな変化はみられなかった。

臨床検査（特にクレアチニン、ALT、eGFR、ビリルビン）の異常値に、ベルイシグアトの用量増加に伴う明らかな変化はみられなかった。安全性のバイオマーカー又はバイタルサインのベースラインからの変化量に、特定の傾向はみられなかった。心電図に、ベルイシグアト群ではいずれの時点でも、用量に依存した変化又は用量反応性はみられなかった。

試験 15829 の日本人集団では、TEAE の発現割合は全体で 71.8%（28／39 例）であり、プラセボ群で 75.0%（6／8 例）、1.25mg 群で 100%（6／6 例）、2.5mg 群で 81.8%（9／11 例）、2.5-5mg 群で 57.1%（4／7 例）、2.5-10mg 群で 42.9%（3／7 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は 4 例（1.25mg 群の 2 例、プラセボ群及び 2.5mg 群の各 1 例）に発現した。死亡に至った TEAE の発現はなかった。重篤な TEAE は 6 例（プラセボ群及び 1.25mg 群の各 2 例、2.5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）に発現した（5.3.5.1.2 15829_J-analysis/Table 14.3.1.1/7）。

試験 19334

参照項目：2.7.6.32

試験 19334 の目的は、HFpEF 患者の身体機能〔Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）Physical limitation score（PLS）〕の改善におけるベルイシグアトの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することであった。試験 15829 では QOL の改善が HFpEF 患者におけるベルイシグアトの潜在的なベネフィットとして特定された。試験 19334 では、投与期間が長くなった場合にこの結果が持続するか、目標用量を 15mg に増量した場合にベネフィットが大きくなるかを評価することとした。試験 15829 でのベルイシグアト 10mg までの投与経験に基づき、非強制的な方法で 15mg に増量することにより、低血圧、失神又はその他の安全性の問題は管理可能でかつ最小限になると想定された。プラセボ群、10mg 群、15mg 群の 3 群を設定した。開始用量はベルイシグアト 2.5mg 又はプラセボとした。いずれの投与群でも、第 2、4 及び 6 週に増量（プラセボ群ではすべて見かけ上の増量、10mg 群では第 6 週に見かけ上の増量）をした。SBP 及び低血圧を示唆する症状の有無によって決定される各被験者の忍容性に応じて用量調節を行っ

た。試験 19334 では、24 週間の投与期間を通して、10 及び 15mg の両用量で忍容性は良好であった。

試験 19334 で事前に定義した注目すべき有害事象を以下に示す。

- 症候性低血圧（すべての低血圧関連の有害事象を評価し、症候性の事象のみを注目すべき有害事象とした）
- 失神

試験 19334 の安全性の結果の要約を以下に示す。安全性の解析は、無作為割付けされた被験者 789 例のうち、治験薬投与を受けなかった 1 例を除き、788 例（プラセボ群 262 例、10mg 群 262 例、15mg 群 264 例）を対象とした。

注目すべき有害事象の症候性低血圧及び失神の発現割合は、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇した。症候性低血圧の発現割合は、プラセボ群で 3.4%、10mg 群で 4.2%、15mg 群で 6.4%であった。失神の発現割合は、プラセボ群で 0.4%、10mg 群で 0.8%、15mg 群で 1.5%であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/23、14.3.1/26）。

TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は投与群間でおおむね同様であった（プラセボ群 65.6%及び 18.3%、10mg 群 62.2%及び 17.6%、15mg 群 65.2%及び 20.5%）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 10mg 群（14.5%）及び 15mg 群（15.9%）でプラセボ群（9.2%）に比べて高かった。死亡に至った TEAE は 17 例（プラセボ群 4 例、10mg 群 8 例、15mg 群 5 例）に発現した。投与中止に至った TEAE の発現割合は 15mg 群でプラセボ群に比べて高かった。低血圧、失神及び貧血の発現割合は 15mg 群で 10mg 群及びプラセボ群に比べて高かった。重篤な貧血の発現割合は、10mg 群及び 15mg 群でプラセボ群に比べて高く、10mg 群と 15mg 群で同様であった（プラセボ群 0.4%、10mg 群 1.1%、15mg 群 0.8%）。ヘマトクリットの異常低値がみられた被験者の割合はベルイシグアトの用量増加に伴って上昇した（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.4/53）。

バイタルサインには、ベースラインから明らかな変化はみられなかった。心電図の異常に、ベルイシグアト群ではいずれの時点でも、用量に依存した変化はみられなかった。

試験期間中に 32 例の死亡（CV 死及び非 CV 死）が認められた。死亡に至った被験者の割合はプラセボ群に比べてベルイシグアト群で高く、プラセボ群で 7 例（2.67%、6.44／100 人年）、10mg 群で 15 例（5.7%、14.13／100 人年）、15mg 群で 10 例（3.79%、9.28／100 人年）の死亡が認められた（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/1）。報告された死亡のうち 24 例は CV 死、7 例は非 CV 死であり、1 例は判定不能であった。CV 死に至った被験者の割合は、プラセボ群に比べてベルイシグアト群で高く、プラセボ群で 4 例（1.53%）、10mg 群で 12 例（4.56%）、15mg 群で 8 例（3.03%）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/2）。CV 死のうち突然死は 10 例（プラセボ群 0 例、10mg 群 5 例、15mg 群 5 例）であった。非 CV 死に至った被験者数は 3 群間で同様であった（プラセボ群 2 例、10mg 群 3 例、15mg 群 2 例）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/7）。

CV 死に至った被験者の割合はプラセボ群に比べてベルイシグアト群で高かったが、用量依存性は認められず、10mg 群に比べて 15mg 群で低かった。投与中（すなわち、治験薬投与の 5 日以内）に認められた死亡のみを考慮したとき、CV 死に至った被験者はプラセボ群で 1 例、10mg 群で 8 例、15mg 群で 4 例であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/2、14.2.8/9）。

CV 死及び突然死は、試験対象集団とした高リスク患者で予測される転帰である。HFpEF 患者では、突然死がよくみられ、CV 死の約 35%が突然死であると報告されている[1, 2]。試験 19334 には、ベースライン時に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）

が高値であった被験者が組み入れられたため、CV 死のリスクが高い集団が含まれていた。試験 19334 は、CV 死に対するベルイシグアトの治療効果を検出するようデザインされておらず、検出力もなかった。試験 19334 の試験期間は短く、被験者数が少なかったことから、追跡調査期間中に認められた全死亡、特に CV 死（24 例、3%）は少なかった。CV 死が少ないことから、プラセボ群又はベルイシグアト群の割付けに関連した死亡リスクについて結論することはできない。HFpEF 患者は、死亡リスクに影響を及ぼす多くの併存疾患を有する多様な集団であることが知られている。重要な死亡リスク因子には、高齢、フレイル、高血圧及び CAD などがあり、試験 19334 の被験者でも報告された。限られた利用可能な情報、個々の死亡例の包括的評価、及び現時点のベルイシグアトに関する知見からは、ベルイシグアトと HFpEF 患者の死亡リスク上昇との因果関係は確認できない。

HFpEF 患者におけるベルイシグアトの安全性及び有効性は確立していない。

試験 19334 の日本人集団では、TEAE の発現割合は、プラセボ群で 73.3%（11／15 例）、10mg 群で 69.2%（9／13 例）、15mg 群で 61.5%（8／13 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は 5 例（プラセボ群 1 例、10mg 群 4 例）に発現した。死亡に至った TEAE は 2 例（プラセボ群、10mg 群の各 1 例）に発現した。重篤な TEAE は 7 例（プラセボ群 3 例、10mg 群 1 例、15 mg群 3 例）に発現した（5.3.5.1.12 19334_J-analysis/Table 14.3.1/2）。

2.7.4.1.1.2.3　第Ⅲ相試験

試験 16493

参照項目：2.7.6.31

試験 16493 の目的は、心不全の標準治療下でのベルイシグアトの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することであった。ベルイシグアトの HFrEF に対する適応取得のため、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型試験として実施した。SBP 及び症状に基づいて用量調節を行い、開始用量は 2.5mg とした。被験者の忍容性に応じて、目標維持用量の 10mg の 1 日 1 回投与に到達するまで、約 2 週間間隔で 2 倍ずつ増量した。

試験 16493 で事前に定義した注目すべき有害事象を以下に示す。

- 症候性低血圧
- 失神
- 事前に規定した肝機能検査値の変動（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上、ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、ALP が基準値上限の 2 倍未満）

治験実施医療機関は、各来院時に症候性低血圧及び失神の発現について被験者を評価した。治験実施医療機関が報告した有害事象を医学的に観察することで、注目すべき有害事象となる可能性がある低血圧及び失神を特定し、必要な場合は治験実施医療機関にイベントの詳細を提供するように依頼した。ベルイシグアトの作業機序に関連する注目すべき有害事象に加えて、肝臓関連事象も収集した。

試験 16493 の安全性の結果を 2.7.4.1.2 以降に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 試験 15371

試験 15371 では、無作為割付けされた被験者の多くが試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は、投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.4.1-2）。無作為割付けされた被験者には、死亡、追跡不能又は同意撤回によりフォローアップ期を実施しなかった被験者もいた。投与期及びフォローアップ期の被験者の内訳は 2.7.6.30 に示す。

表 2.7.4.1-2 被験者の内訳（試験 15371、組入れられた全被験者）

	Placebo	Vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=91 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=632 (100%)
Enrolled						632
Screening failures						176
Randomized	92 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	456 (100)
Study drug never administered	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
Treated	92 (100)	91 (100)	90 (98.9)	91 (100)	91 (100)	455 (99.8)
Did not complete study	23 (25.0)	23 (25.3)	18 (19.8)	24 (26.4)	20 (22.0)	108 (23.7)
Completed study	69 (75.0)	68 (74.7)	73 (80.2)	67 (73.6)	71 (78.0)	348 (76.3)
“Completed study” includes subjects who completed both the treatment and follow-up periods.						

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.1/7

2.7.4.1.2.1.2 試験 16493

試験 16493 のスクリーニングされたすべての被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示し、2.7.3.2.2.1.1 に記載した。無作為割付けされた被験者の多くが試験を完了した。有害事象により投与を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同様であった（表 2.7.4.1-3）。データカットオフ日時点で、無作為割付けされた被験者のほとんどすべてが主要評価項目（99.5%）及び生存状況（99.9%）の評価を完了していた（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-2）。

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（試験 16493、ITT 集団、最終来院までの全データ）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					1,807	
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Gender (Age Range in Years)						
Male	1,921	(24 to 94)	1,921	(23 to 97)	3,842	(23 to 97)
Female	605	(26 to 98)	603	(24 to 94)	1,208	(24 to 98)
Status in Trial						
Completed	1,952	(77.3)	1,937	(76.7)	3,889	(77.0)
Discontinued	574	(22.7)	587	(23.3)	1,161	(23.0)
Death	541	(21.4)	552	(21.9)	1,093	(21.6)
Lost To Follow-Up	14	(0.6)	14	(0.6)	28	(0.6)
Site Terminated By Sponsor	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Withdrawal By Subject	15	(0.6)	18	(0.7)	33	(0.7)
Status for Study Medication in Trial						
Started	2,519		2,515		5,034	
Completed	1,547	(61.4)	1,561	(62.1)	3,108	(61.7)
Discontinued	972	(38.6)	954	(37.9)	1,926	(38.3)
Adverse Event	177	(7.0)	160	(6.4)	337	(6.7)
Death	358	(14.2)	386	(15.3)	744	(14.8)
Lost To Follow-Up	9	(0.4)	11	(0.4)	20	(0.4)
Non-Compliance With Study Drug	49	(1.9)	49	(1.9)	98	(1.9)
Physician Decision	176	(7.0)	156	(6.2)	332	(6.6)
Protocol Deviation	8	(0.3)	2	(0.1)	10	(0.2)
Withdrawal By Subject	195	(7.7)	190	(7.6)	385	(7.6)

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-3

2.7.4.1.2.1.3 日本人集団

2.7.4.1.2.1.3.1 試験 15371

試験 15371 で無作為割付けされた 456 例のうち 30 例（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）が日本人であった。無作為割付けされた被験者のうち 27 例が試験を完了した。試験を中止した被験者は 2.5-5mg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.1/7）。

2.7.4.1.2.1.3.2 試験 16493

試験 16493 で無作為割付けされた 5,050 例のうち 319 例（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 158 例）が日本人であった。日本人集団の被験者の内訳（表 2.7.4.1-4）は全体集団と同様であった。

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳（試験 16493、ITT 集団、日本人集団、最終来院までの全データ）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					43	
Subjects in population	161		158		319	
Gender (Age Range in Years)						
Male	129	(24 to 90)	124	(41 to 89)	253	(24 to 90)
Female	32	(64 to 90)	34	(51 to 91)	66	(51 to 91)
Status in Trial						
Completed	131	(81.4)	140	(88.6)	271	(85.0)
Discontinued	30	(18.6)	18	(11.4)	48	(15.0)
Death	30	(18.6)	15	(9.5)	45	(14.1)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Status for Study Medication in Trial						
Started	161		157		318	
Completed	109	(67.7)	106	(67.5)	215	(67.6)
Discontinued	52	(32.3)	51	(32.5)	103	(32.4)
Adverse Event	8	(5.0)	7	(4.5)	15	(4.7)
Death	16	(9.9)	10	(6.4)	26	(8.2)
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Physician Decision	25	(15.5)	21	(13.4)	46	(14.5)
Withdrawal By Subject	2	(1.2)	11	(7.0)	13	(4.1)

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.1 Disposition of Subjects ITT Population- All Data through Last Study Visit

2.7.4.1.2.2 曝露期間

2.7.4.1.2.2.1 試験 15371

治験薬の投与期間の平均値は全体で 73.4 日であり、ベルイシグアト群では 70.7～77.3 日、プラセボ群では 72.7 日であった（表 2.7.4.1-5）。投与期間及び曝露状況については 2.7.6.30 にも示す。

表 2.7.4.1-5 投与期間（試験 15371、SAF）

	Placebo	Vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
Duration of treatment (days)						
≤7 days	2 (2.2%)	5 (5.5%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)	0	12 (2.6%)
>7 - 21 days	6 (6.5%)	3 (3.3%)	4 (4.4%)	5 (5.5%)	7 (7.7%)	25 (5.5%)
>21 - 35 days	5 (5.4%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	6 (6.6%)	3 (3.3%)	20 (4.4%)
>35 - 63 days	5 (5.4%)	8 (8.8%)	4 (4.4%)	5 (5.5%)	5 (5.5%)	27 (5.9%)
>63 days	74 (80.4%)	71 (78.0%)	79 (87.8%)	71 (78.0%)	76 (83.5%)	371 (81.5%)
Duration of treatment (days)						
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean±SD	72.7±23.4	72.1±24.8	77.3±19.1	70.7±25.6	74.6±22.0	73.4±23.1
Min – Max	1 – 89	1 - 93	6 - 92	1 - 90	8 - 91	1 - 93
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0

SD, standard deviation.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/3

2.7.4.1.2.2.2 試験 16493

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（範囲：1～964 日）であった。投与期間の平均値は、投与群間で同様であった（表 2.7.4.1-6、表 2.7.4.1-7）。

試験 16493 では、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）。治験薬が投与された 5,034 例のうち、ベルイシグアト群で 81.9%、プラセボ群で 84.1%の被験者が目標用量の 10mg まで、試験中の数時点で増量（見かけ上の増量）を実施した。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投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-32）。

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、全体で 8.1%であり、投与群間で同様であった。治験薬の投与中断を必要とした被験者の割合も投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-33）。

表 2.7.4.1-6　ベルイシグアトの予定投与量ごとの曝露状況（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

Vericiguat	≤2 wks	> 2 wks to 4 wks	> 4 wks to 16 wks	> 16 wks to 32 wks	> 32 wks to 1 yr	> 1 yr to 2 yrs	> 2 yrs to 3 yrs	>3 yrs	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	78	81	268	412	561	810	309	0	2,519	1 to 964 days	375.5 days
2.5 mg	1,213	832	311	99	38	19	5	0	2,517	1 to 918 days	35.0 days
5 mg	1,169	511	376	130	50	47	2	0	2,285	1 to 861 days	48.2 days
10 mg	50	40	221	444	427	670	211	0	2,063	1 to 935 days	362.0 days

Each subject who received at least one dose of vericiguat (including doses other than 2.5, 5, or 10 mg) is counted in the "Any Dose" row.
Each subject is counted once in each specific dose category row, corresponding to the actual dose(s) received.
Within each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.
Duration of exposure is calculated assuming one day of dosing on days of exposure.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-26

表 2.7.4.1-7　プラセボの曝露状況（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

Placebo	≤2 wks	> 2 wks to 4 wks	> 4 wks to 16 wks	> 16 wks to 32 wks	> 32 wks to 1 yr	> 1 yr to 2 yrs	> 2 yrs to 3 yrs	>3 yrs	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	81	59	254	431	590	820	280	0	2,515	1 to 966 days	374.7 days

Duration of exposure is calculated assuming one day of dosing on days of exposure.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-27

2.7.4.1.2.2.3 日本人集団

2.7.4.1.2.2.3.1 試験 15371

試験 15371 の SAF の日本人集団（30 例）では、治験薬の投与期間の平均値は全体で 78.7 日であり、ベルイシグアト群では 62.3～85.4 日、プラセボ群では 68.4 日であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.4/3）。

2.7.4.1.2.2.3.2 試験 16493

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（表 2.7.4.1-8、表 2.7.4.1-9）。最終来院までの投与期間の平均値は、ベルイシグアト群で 434.0 日（範囲：13～929 日）、プラセボ群で 393.7 日（範囲：5～906 日）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.7 Extent of Exposure to Vericiguat by Planned Dose All Subjects as Treated - All Data through Last Study Visit、14.1.7 Extent of Exposure to Placebo All Subjects as Treated- All Data through Last Study Visit）。

治験薬が投与された 318 例のうち、ベルイシグアト群で 83.9%、プラセボ群で 83.4%の被験者が目標用量の 10mg まで、試験中の数時点で増量（見かけ上の増量）を実施した。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（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.6 Study Drug Titration Summary）。

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、全体で 13.6%であり、投与群間で同様であった。治験薬の投与中断を必要とした被験者の割合はベルイシグアト群で 22.4%、プラセボ群で 28.2%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.6 Study Drug Dose Decrease or Interruption by Study Visit）。

表 2.7.4.1-8　ベルイシグアトの予定投与量ごとの曝露状況（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

Vericiguat	≤2 wks	> 2 wks to 4 wks	> 4 wks to 16 wks	> 16 wks to 32 wks	> 32 wks to 1 yr	> 1 yr to 2 yrs	> 2 yrs to 3 yrs	>3 yrs	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	1	5	14	23	34	64	20	0	161	13 to 894 days	407.7 days
2.5 mg	70	61	18	6	3	3	0	0	161	9 to 539 days	40.7 days
5 mg	88	16	28	8	2	5	0	0	147	1 to 708 days	55.4 days
10 mg	2	2	8	25	34	51	13	0	135	8 to 867 days	377.1 days

Each subject who received at least one dose of vericiguat (including doses other than 2.5, 5, or 10 mg) is counted in the "Any Dose" row.
Each subject is counted once in each specific dose category row, corresponding to the actual dose(s) received.
Within each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.
Duration of exposure is calculated assuming one day of dosing on days of exposure.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.7 Extent of Exposure to Vericiguat by Planned Dose All Subjects as Treated Japan Subpopulation

表 2.7.4.1-9　プラセボの曝露状況（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

Placebo	≤2 wks	> 2 wks to 4 wks	> 4 wks to 16 wks	> 16 wks to 32 wks	> 32 wks to 1 yr	> 1 yr to 2 yrs	> 2 yrs to 3 yrs	>3 yrs	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	2	5	16	24	39	58	13	0	157	5 to 885 days	369.4 days

Duration of exposure is calculated assuming one day of dosing on days of exposure.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.7 Extent of Exposure to Placebo All Subjects as Treated Japan Subpopulation

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 ベースライン特性、人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.4.1.3.1.1 試験 15371

SAF（455 例）における人口統計学的特性は投与群間で同様であった。ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。76.3%の被験者に心不全による入院歴があり、70.3%の被験者はベースライン時の左室駆出率（LVEF）が 35%以下であった。ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類はほとんどの被験者がクラスⅡ（49.7%）又はⅢ（45.9%）であった。病歴は、投与群間で同様であった。よくみられた病歴は高血圧、CAD、心房細動、糖尿病、慢性腎臓病であった（2.7.6.30）。病歴の詳細は 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/77 に示す。

2.7.4.1.3.1.2 試験 16493

Intention-to-treat（ITT）集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-9 に、ベースラインの疾患特性〔eGFR、NT-proBNP、NYHA 分類及び Canadian Cardiovascular Society（CCS）分類を含む〕を表 2.7.3.2-10 に示す。ITT 集団における人口統計学的特性及び疾患特性を 2.7.3.2.2.1.2 に要約する。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であり、成人 HFrEF 患者の特性と一致していた。

スクリーニング時（無作為割付け前 12 ヵ月以内）の LVEF の平均値は 28.9%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-11）。無作為割付け時の eGFR の平均値は 61.5mL/min/1.73m^2 であり、10.0%の被験者は eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった。無作為割付け時には、NYHA 分類はほとんどの被験者がクラスⅡ又はⅢであり、NT-proBNP の中央値は 2816.0pg/mL（範囲：10.0～175,000.0pg/mL）であった。約 3 分の 2（66.9%）の被験者は心不全による入院から 3 ヵ月以内に組入れられ、17.2%の被験者は心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、15.9%の被験者は外来での心不全増悪に対する静注用利尿薬の投与から 3 ヵ月以内に組入れられた（表 2.7.3.2-10）。インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間の中央値は 32.0 日であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-13）。

2.7.4.1.3.1.3 日本人集団

2.7.4.1.3.1.3.1 試験 15371

試験 15371 の SAF の日本人集団（30 例）では、18 例（60.0%）に心不全による入院歴があり、24 例（80.0%）はベースライン時の LVEF が 35%以下であった。NYHA 分類はクラス Ⅰ が 4 例（13.3%）、Ⅱが 23 例（76.7%）、Ⅲが 3 例（10.0%）であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.2/42）。

2.7.4.1.3.1.3.2 試験 16493

試験 16493 の ITT 集団の日本人集団（319 例）における人口統計学的特性及び疾患特性を 2.7.3.2.2.4.1.2 に要約する。

スクリーニング時（無作為割付け前 12 ヵ月以内）の LVEF の平均値は 31.3%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 eGFR and Ejection Fraction at Screening）。無作為割付け時の eGFR の平均値は 55.8mL/min/1.73m^2 であり、12.9%の被験者は eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった。NYHA 分類はほとんどの被験者がクラスⅡ（78.7%）又はⅢ（20.7%）であり、NT-proBNP の中央値は 2912.5pg/mL（範囲：328.0～50920.0pg/mL）であった。約半数（51.7%）の被験者は心不全による入院から 3 ヵ月以内に組入れられ、20.7%の被験者は

心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、27.6%の被験者は外来での心不全増悪に対する静注用利尿薬の投与から 3 ヵ月以内に組入れられた（表 2.7.3.2-23）。インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間の中央値は 43.0 日であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Summary of Index Event）。

2.7.4.1.3.2 前治療及び併用療法

2.7.4.1.3.2.1 試験 15371

SAF（455 例）における前治療薬及び併用薬の使用状況は投与群間で同様であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.3/9）。

ベースライン時及び試験期間中の心不全に対する薬剤〔アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）〕の使用状況は、本試験の対象集団における心不全に対する標準治療の範囲内であり、投与群間で同様であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.3/18）。試験期間中に 4.8%の被験者が併用禁止薬を使用し、そのうち 4.2%の被験者は硝酸薬などの一酸化窒素（NO）供与体、0.7%の被験者はホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬を使用した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.5/5）。

2.7.4.1.3.2.2 試験 16493

ITT 集団における前治療薬及び併用薬の使用状況は投与群間でおおむね同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-18～14.1-21）。

治験実施計画書の規定で、各地域の関連するガイドラインに従って、各被験者の忍容性にあわせた最適な HFrEF に対する治療を行うことを必要とした。ベースライン時の心不全に対する標準治療の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。多くの被験者は心不全に対する標準治療薬〔β遮断薬、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬、MRA〕のうち 2 剤以上の投与を受けており、59.7%の被験者は 3 剤すべての投与を受けていた。最近承認及び販売開始されたアンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬（ARNI）のサクビトリル／バルサルタンをベースライン時に使用していた被験者の割合は 14.5%であった。植込み型除細動器（ICD）は 27.8%、両心室ペースメーカーは 14.7%の被験者が使用していた（表 2.7.4.1-10）。

事後解析の結果、心不全に対する標準治療の使用状況に地域間でばらつきがあることが示された。この地域差は、試験期間を通してみられた（2.7.3.2.2.1.3.1）。

心不全に対する標準治療の遵守状況は、ベースライン時から試験期間を通して高かった。試験の進行に伴って、プラセボ群で ARNI のサクビトリル／バルサルタンを使用する被験者が増えたことを除き、試験期間中の心不全に対する標準治療の遵守又は使用状況に投与群間で差はみられなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-23）。

治験実施計画書の規定で、長時間作用型硝酸薬及び NO 供与体の使用を必要とする被験者は除外されたが、狭心症発作に対する短時間作用型硝酸薬の併用は可能とした。無作為割付け前 30 日以内に硝酸薬を使用した被験者の割合は 14.1%であった（表 2.7.4.1-11）。追跡調査期間中の硝酸薬の使用状況は投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.4.5-6）。血行動態、並びに注目すべき有害事象である症候性低血圧及び失神に対するベルイシグアトと硝酸薬の併用の影響については 2.7.4.5.3.1 に示す。

表 2.7.4.1-10 ベースライン時の心不全に対する標準治療（試験 16493、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2526		2524		5050	
Subjects with data	2521		2519		5040	
With one or more SOC treatments	2517	(99.8)	2513	(99.8)	5030	(99.8)
With no SOC treatment	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Beta Blocker						
Yes	2349	(93.2)	2342	(93.0)	4691	(93.1)
No	172	(6.8)	177	(7.0)	349	(6.9)
Reasons for not on the treatment						
Contradiction	28	(1.1)	19	(0.8)	47	(0.9)
Side Effect or Treatment Intolerance	31	(1.2)	44	(1.7)	75	(1.5)
Subject or physician preference	99	(3.9)	99	(3.9)	198	(3.9)
Other	14	(0.6)	15	(0.6)	29	(0.6)
ACE-I or ARB						
Yes	1847	(73.3)	1853	(73.6)	3700	(73.4)
No	674	(26.7)	666	(26.4)	1340	(26.6)
Reasons for not on the treatment						
Contradiction	50	(2.0)	36	(1.4)	86	(1.7)
Side Effect or Treatment Intolerance	87	(3.5)	93	(3.7)	180	(3.6)
Subject currently taking the combination of Sacubitril/Valsartan	215	(8.5)	208	(8.3)	423	(8.4)
Subject or physician preference	290	(11.5)	286	(11.4)	576	(11.4)
Other	32	(1.3)	43	(1.7)	75	(1.5)
MRA						
Yes	1747	(69.3)	1798	(71.4)	3545	(70.3)
No	774	(30.7)	721	(28.6)	1495	(29.7)
Reasons for not on the treatment						
Contradiction	62	(2.5)	71	(2.8)	133	(2.6)
Not Indicated by treatment guidelines	126	(5.0)	115	(4.6)	241	(4.8)
Side Effect or Treatment Intolerance	86	(3.4)	85	(3.4)	171	(3.4)
Subject or physician preference	458	(18.2)	408	(16.2)	866	(17.2)
Other	42	(1.7)	42	(1.7)	84	(1.7)
Sacubitril/Valsartan						
Yes	360	(14.3)	371	(14.7)	731	(14.5)
No	2161	(85.7)	2148	(85.3)	4309	(85.5)
Reasons for not on the treatment						
Contradiction	63	(2.5)	47	(1.9)	110	(2.2)
Not Indicated by treatment guidelines	512	(20.3)	517	(20.5)	1029	(20.4)
Side Effect or Treatment Intolerance	46	(1.8)	44	(1.7)	90	(1.8)
Subject or physician preference	928	(36.8)	884	(35.1)	1812	(36.0)
Treatment Not Available	482	(19.1)	486	(19.3)	968	(19.2)
Other	130	(5.2)	170	(6.7)	300	(6.0)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ICD						
Yes	696	(27.6)	703	(27.9)	1399	(27.8)
No	1825	(72.4)	1816	(72.1)	3641	(72.2)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	842	(33.4)	831	(33.0)	1673	(33.2)
Side Effect or Treatment Intolerance	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Subject or physician preference	650	(25.8)	671	(26.6)	1321	(26.2)
Treatment Not Available	192	(7.6)	182	(7.2)	374	(7.4)
Other	134	(5.3)	127	(5.0)	261	(5.2)
Biventricular Pacemaker						
Yes	370	(14.7)	369	(14.6)	739	(14.7)
No	2151	(85.3)	2150	(85.4)	4301	(85.3)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	1110	(44.0)	1128	(44.8)	2238	(44.4)
Side Effect or Treatment Intolerance	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Subject or physician preference	715	(28.4)	718	(28.5)	1433	(28.4)
Treatment Not Available	183	(7.3)	171	(6.8)	354	(7.0)
Other	136	(5.4)	128	(5.1)	264	(5.2)
Standard of Care Device						
No Device	1708	(67.8)	1717	(68.2)	3425	(68.0)
ICD Only	443	(17.6)	433	(17.2)	876	(17.4)
Biventricular Pacemaker Only	117	(4.6)	99	(3.9)	216	(4.3)
ICD and Biventricular Pacemaker	253	(10.0)	270	(10.7)	523	(10.4)
Any RAS Inhibitor (ACE-I or ARB or Sacubitril/Valsartan)						
Yes	2194	(87.0)	2210	(87.7)	4404	(87.4)
No	327	(13.0)	309	(12.3)	636	(12.6)
Two or more SOC Medications						
No	221	(8.8)	210	(8.3)	431	(8.6)
Yes	2300	(91.2)	2309	(91.7)	4609	(91.4)
MRA + Any RAS Inhibitor	91	(3.6)	100	(4.0)	191	(3.8)
Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	569	(22.6)	532	(21.1)	1101	(21.8)
MRA + Beta Blocker	160	(6.3)	148	(5.9)	308	(6.1)
MRA + Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	1480	(58.7)	1529	(60.7)	3009	(59.7)

MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist.
ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillators.
ACE-I: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor.
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker.
RAS: Renin-Angiotensin System.
SOC: Standard of Care.

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-22

表 2.7.4.1-11 無作為割付け前 30 日以内の硝酸薬の使用状況（試験 16493、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
With nitrate use	379	(15.0)	332	(13.2)	711	(14.1)
With no nitrate use	2,147	(85.0)	2,192	(86.8)	4,339	(85.9)
CAFFEINE CITRATE;GLYCERYL TRINITRATE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
GLYCERYL TRINITRATE	207	(8.2)	169	(6.7)	376	(7.4)
ISOSORBIDE DINITRATE	83	(3.3)	64	(2.5)	147	(2.9)
ISOSORBIDE MONONITRATE	121	(4.8)	110	(4.4)	231	(4.6)
ISOSORBIDE MONONITRATE;SODIUM CHLORIDE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
MOLSIDOMINE	5	(0.2)	7	(0.3)	12	(0.2)
NICORANDIL	15	(0.6)	19	(0.8)	34	(0.7)
NITROPRUSSIDE SODIUM	12	(0.5)	9	(0.4)	21	(0.4)
PENTAERITHRITYL TETRANITRATE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific prior medication.
A specific medication 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.

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-24

2.7.4.1.3.2.3 日本人集団

2.7.4.1.3.2.3.1 試験 15371

試験 15371 の SAF の日本人集団では、前治療及び併用薬の使用状況は全体集団と同様であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.3/9）。

2.7.4.1.3.2.3.2 試験 16493

試験 16493 の ITT 集団の日本人集団では、前治療及び併用薬の使用状況は全体集団と同様であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Subjects With Specific Prior Medications、Subjects With Specific Concomitant Medications）。

ベースライン時の心不全に対する標準治療の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。多くの被験者は心不全に対する標準治療薬（β遮断薬、RAS 阻害薬、MRA）のうち 2 剤以上の投与を受けており、40.8%の被験者は 3 剤すべての投与を受けていた。国内ではサクビトリル／バルサルタンは未承認であり、ベースライン時に使用していた被験者はいなかった。ICD は 16.6%、両心室ペースメーカーは 14.7%の被験者が使用していた（表 2.7.4.1-12）。全体集団と比較して、MRA を使用していた被験者の割合（全体集団及び日本人集団でそれぞれ 70.3%、53.3%）、3 剤併用療法を受けてい被験者の割合（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（2.7.3.2.2.4.1.3.1）。

表 2.7.4.1-12 ベースライン時の心不全に対する標準治療（試験 16493、ITT 集団、日本人集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	161		158		319	
Subjects with data	161		158		319	
With one or more SOC treatments	161	(100)	157	(99.4)	318	(99.7)
With no SOC treatment	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Beta Blocker						
Yes	154	(95.7)	146	(92.4)	300	(94.0)
No	7	(4.3)	12	(7.6)	19	(6.0)
Reasons for not on the treatment						
Side Effect or Treatment Intolerance	2	(1.2)	6	(3.8)	8	(2.5)
Subject or physician preference	3	(1.9)	3	(1.9)	6	(1.9)
Other	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
ACE-I or ARB						
Yes	131	(81.4)	128	(81.0)	259	(81.2)
No	30	(18.6)	30	(19.0)	60	(18.8)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Side Effect or Treatment Intolerance	16	(9.9)	19	(12.0)	35	(11.0)
Subject or physician preference	10	(6.2)	7	(4.4)	17	(5.3)
Other	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
MRA						
Yes	85	(52.8)	85	(53.8)	170	(53.3)
No	76	(47.2)	73	(46.2)	149	(46.7)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Not Indicated by treatment guidelines	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Side Effect or Treatment Intolerance	23	(14.3)	21	(13.3)	44	(13.8)
Subject or physician preference	48	(29.8)	45	(28.5)	93	(29.2)
Other	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Sacubitril/Valsartan						
No	161	(100)	158	(100)	319	(100)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	3	(1.9)	6	(3.8)	9	(2.8)
Side Effect or Treatment Intolerance	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Subject or physician preference	5	(3.1)	7	(4.4)	12	(3.8)
Treatment Not Available	150	(93.2)	139	(88.0)	289	(90.6)
Other	2	(1.2)	6	(3.8)	8	(2.5)
ICD						
Yes	29	(18.0)	24	(15.2)	53	(16.6)
No	132	(82.0)	134	(84.8)	266	(83.4)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	53	(32.9)	55	(34.8)	108	(33.9)
Subject or physician preference	49	(30.4)	45	(28.5)	94	(29.5)
Treatment Not Available	30	(18.6)	34	(21.5)	64	(20.1)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Biventricular Pacemaker						
Yes	27	(16.8)	20	(12.7)	47	(14.7)
No	134	(83.2)	138	(87.3)	272	(85.3)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	60	(37.3)	62	(39.2)	122	(38.2)
Subject or physician preference	44	(27.3)	41	(25.9)	85	(26.6)
Treatment Not Available	29	(18.0)	34	(21.5)	63	(19.7)
Other	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Standard of Care Device						
No Device	125	(77.6)	129	(81.6)	254	(79.6)
ICD Only	9	(5.6)	9	(5.7)	18	(5.6)
Biventricular Pacemaker Only	7	(4.3)	5	(3.2)	12	(3.8)
ICD and Biventricular Pacemaker	20	(12.4)	15	(9.5)	35	(11.0)
Any RAS Inhibitor (ACE-I or ARB or Sacubitril/Valsartan)						
Yes	131	(81.4)	128	(81.0)	259	(81.2)
No	30	(18.6)	30	(19.0)	60	(18.8)
Two or more SOC Medications						
No	17	(10.6)	21	(13.3)	38	(11.9)
Yes	144	(89.4)	137	(86.7)	281	(88.1)
MRA + Any RAS Inhibitor	3	(1.9)	4	(2.5)	7	(2.2)
Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	60	(37.3)	54	(34.2)	114	(35.7)
MRA + Beta Blocker	16	(9.9)	14	(8.9)	30	(9.4)
MRA + Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	65	(40.4)	65	(41.1)	130	(40.8)

MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist.
ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillators.
ACE-I: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor.
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker.
RAS: Renin-Angiotensin System.
SOC: Standard of Care.

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Standard of Care for Heart Failure Treatment

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

試験 15371

TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

TEAE の発現割合は、最高用量の 2.5-10mg 群で最も低く、プラセボ群で最も高かった。ほとんどの TEAE（治験薬と関連のある TEAE も含む）は軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、最高用量の 2.5-10mg 群で最も高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群で最も低かったが、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇することはなかった。

重篤な TEAE の発現割合は、高用量の 2 群（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）で低かった。死亡に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群及び 1.25mg で高く、用量との関連性は示されなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇することはなかった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（試験 15371、SAF）

	Placebo	Vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
Any TEAE	66 (71.7)	60 (65.9)	62 (68.9)	62 (68.1)	56 (61.5)	306 (67.3)
Maximum intensity						
Mild	26 (28.3)	22 (24.2)	26 (28.9)	24 (26.4)	20 (22.0)	118 (25.9)
Moderate	25 (27.2)	23 (25.3)	27 (30.0)	29 (31.9)	24 (26.4)	128 (28.1)
Severe	15 (16.3)	15 (16.5)	9 (10.0)	9 (9.9)	12 (13.2)	60 (13.2)
Any study drug-related TEAE	13 (14.1)	10 (11.0)	13 (14.4)	12 (13.2)	15 (16.5)	63 (13.8)
Maximum intensity						
Mild	7 (7.6)	7 (7.7)	5 (5.6)	8 (8.8)	5 (5.5)	32 (7.0)
Moderate	4 (4.3)	3 (3.3)	7 (7.8)	3 (3.3)	8 (8.8)	25 (5.5)
Severe	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	6 (1.3)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.4)
AE with outcome of death	4 (4.3)	4 (4.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	16 (3.5)
Any TESAE	30 (32.6)	26 (28.6)	26 (28.9)	20 (22.0)	25 (27.5)	127 (27.9)
Any study drug-related TESAE	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	10 (2.2)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAE	7 (7.6)	9 (9.9)	9 (10.0)	7 (7.7)	8 (8.8)	40 (8.8)
Discontinuation of study drug due to TESAE	5 (5.4)	6 (6.6)	2 (2.2)	4 (4.4)	7 (7.7)	24 (5.3)

TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.1/6

試験 16493

TEAE の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

治験薬と関連のある TEAE を除き、TEAE の発現状況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わずかに高かった。

重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者はわずかであり、ベルイシグアトの忍容性は良好であった。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-1）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

表 2.7.4.2-2 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

日本人集団

試験 15371

試験 15371 の日本人集団では、TEAE の発現割合は全体で 56.7%（17／30 例）であり、プラセボ群で 80.0%（4／5 例）、1.25mg 群で 50.0%（4／8 例）、2.5mg 群で 60.0%（3／5 例）、2.5-5mg 群で 75.0%（3／4 例）、2.5-10mg 群で 37.5%（3／8 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は 3 例（プラセボ群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例）に発現した。

重篤な TEAE は 5 例（2.5mg の 2 例、プラセボ群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）に発現し、いずれも試験手順又は治験薬との関連はなかった。死亡に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.1/6）。

試験 16493

試験 16493 の日本人集団における TEAE の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

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 8.1%、プラセボ群で 5.7%であった。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。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。

表 2.7.4.2-3 TEAE の要約（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、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	161		157		
with one or more adverse events	145	(90.1)	141	(89.8)	0.3 (-6.6, 7.1)
with no adverse event	16	(9.9)	16	(10.2)	-0.3 (-7.1, 6.6)
with drug-related‡ adverse events	13	(8.1)	9	(5.7)	2.3 (-3.5, 8.3)
with non-serious adverse events	144	(89.4)	140	(89.2)	0.3 (-6.7, 7.3)
with serious adverse events	51	(31.7)	57	(36.3)	-4.6 (-15.0, 5.8)
with serious drug-related adverse events	1	(0.6)	0	(0.0)	0.6 (-1.8, 3.4)
with dose modification§ due to an adverse event	33	(20.5)	29	(18.5)	2.0 (-6.8, 10.8)
who died‖	4	(2.5)	1	(0.6)	1.8 (-1.3, 5.7)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-2.4, 2.3)
discontinued drug due to an adverse event	8	(5.0)	6	(3.8)	1.1 (-3.8, 6.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(1.2)	0	(0.0)	1.2 (-1.2, 4.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(2.5)	4	(2.5)	-0.1 (-4.2, 4.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.6)	0	(0.0)	0.6 (-1.8, 3.4)

† 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: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1 Analysis of Adverse Event Summary All Subjects as Treated Japan Subpopulation

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高い有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 試験 15371

いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。

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った。ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE の発現割合が上昇することはなかった。貧血及び消化不良の発現割合は、明らかな用量依存性はないものの、プラセボ群に比べて 1.25mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で高かった。悪心の発現割合は低く、投与群間で同様であった。頭痛は 9 例（プラセボ群、1.25mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で各 2 例、2.5mg 群で 1 例）に発現した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/2）。

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（試験 15371、SAF）

Primary System Organ Class and Preferred term		Placebo	Vericiguat				Total
		N= 92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 AE		66 (71.7)	60 (65.9)	62 (68.9)	62 (68.1)	56 (61.5)	306 (67.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**4 (4.3)**	**4 (4.4)**	**0**	**4 (4.4)**	**6 (6.6)**	**18 (4.0)**
Anaemia	貧血	2 (2.2)	3 (3.3)	0	3 (3.3)	5 (5.5)	13 (2.9)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**25 (27.2)**	**24 (26.4)**	**27 (30.0)**	**21 (23.1)**	**16 (17.6)**	**113 (24.8)**
Cardiac failure	心不全	9 (9.8)	14 (15.4)	14 (15.6)	3 (3.3)	3 (3.3)	43 (9.5)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	7 (7.6)	3 (3.3)	10 (11.1)	5 (5.5)	4 (4.4)	29 (6.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**18 (19.6)**	**19 (20.9)**	**12 (13.3)**	**13 (14.3)**	**15 (16.5)**	**77 (16.9)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.2)	5 (5.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	10 (2.2)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	5 (5.5)	7 (1.5)
Nausea	悪心	3 (3.3)	5 (5.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	13 (2.9)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**14 (15.2)**	**12 (13.2)**	**13 (14.4)**	**13 (14.3)**	**15 (16.5)**	**67 (14.7)**
Asthenia	無力症	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (5.5)	2 (2.2)	12 (2.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	5 (5.5)	13 (2.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**16 (17.4)**	**15 (16.5)**	**17 (18.9)**	**16 (17.6)**	**12 (13.2)**	**76 (16.7)**
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.2)	5 (5.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	12 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**4 (4.3)**	**7 (7.7)**	**1 (1.1)**	**6 (6.6)**	**4 (4.4)**	**22 (4.8)**
Investigations	**臨床検査**	**13 (14.1)**	**10 (11.0)**	**13 (14.4)**	**8 (8.8)**	**8 (8.8)**	**52 (11.4)**
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**15 (16.3)**	**14 (15.4)**	**9 (10.0)**	**12 (13.2)**	**12 (13.2)**	**62 (13.6)**
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.1)	0	2 (2.2)	5 (5.5)	0	8 (1.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (3.3)	6 (6.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.5)	18 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5 (5.4)**	**6 (6.6)**	**7 (7.8)**	**4 (4.4)**	**8 (8.8)**	**30 (6.6)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**10 (10.9)**	**11 (12.1)**	**9 (10.0)**	**8 (8.8)**	**11 (12.1)**	**49 (10.8)**
Dizziness	浮動性めまい	5 (5.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.5)	17 (3.7)

Primary System Organ Class and Preferred term		Placebo	Vericiguat				Total
		N= 92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (3.3)**	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**6 (6.6)**	**3 (3.3)**	**16 (3.5)**
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**4 (4.3)**	**8 (8.8)**	**5 (5.6)**	**6 (6.6)**	**5 (5.5)**	**28 (6.2)**
Acute kidney injury	急性腎不全	3 (3.3)	5 (5.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	14 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15 (16.3)**	**16 (17.6)**	**12 (13.3)**	**15 (16.5)**	**15 (16.5)**	**73 (16.0)**
Cough	咳嗽	6 (6.5)	8 (8.8)	4 (4.4)	4 (4.4)	4 (4.4)	26 (5.7)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (5.4)	2 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.5)	18 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (7.6)**	**8 (8.8)**	**5 (5.6)**	**1 (1.1)**	**5 (5.5)**	**26 (5.7)**
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**6 (6.5)**	**2 (2.2)**	**0**	**2 (2.2)**	**0**	**10 (2.2)**
Vascular disorders	**血管障害**	**9 (9.8)**	**8 (8.8)**	**8 (8.9)**	**4 (4.4)**	**15 (16.5)**	**44 (9.7)**
Hypotension	低血圧	6 (6.5)	5 (5.5)	5 (5.6)	4 (4.4)	14 (15.4)	34 (7.5)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
AE, adverse event; SOC system organ class.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/2

2.7.4.2.1.1.1.2 試験 16493

いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。

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った。全体で発現割合が高かった TEAE（基本語）は、低血圧、心不全、肺炎及び貧血であった。

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%信頼区間が 0 を含まない）TEAE は、貧血、消化不良、悪心及び頭痛であった（2.7.6.31）。これら 4 事象について、詳細を以下に示す。

貧血（基本語）の発現割合はベルイシグアト群で 7.6%、プラセボ群で 5.7%であった。治験薬と関連のある貧血（基本語）及び治験薬の投与中止に至った貧血（基本語）の発現割合は低く、投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-16、14.3-22）。重篤な貧血（基本語）の発現割合は低かった（全体 1.2%、ベルイシグアト群 1.6%、プラセボ群 0.9%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-19）。治験薬と関連のある重篤な貧血（基本語）の発現はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-21）。2.7.4.3.1.2 に示すように、ヘモグロビン又はヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値又は中央値に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。ヘモグロビン及びヘマトクリットの事前に規定した基準に該当する減少が認められた被験者の割合は、ベルイシグアト群（ヘモグロビン 5.0%、ヘマトクリット 3.9%）でプラセボ群（ヘモグロビン 3.2%、ヘマトクリット 2.2%）に比べて高かった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-24）。貧血に関連する基本語をグループ化した事後解析でも、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かった（表 2.7.4.8-2）。「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、発現割合に投与群間で差はみられなかった（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、貧血は他の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬では以前から報告されている。貧血の発現割合の投与群間差は小さく、おおむね非重篤で、管理可能な事象であった。

消化不良（基本語）の発現割合はベルイシグアト群で 2.7%、プラセボ群で 1.1%であった。治験薬と関連のある消化不良（基本語）の発現割合は両群共に低かった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-16）。治験薬の投与中止に至った消化不良（基本語）の発現割合は低く、投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-22）。重篤な消化不良（基本語）及び治験薬と関連のある重篤な消化不良（基本語）の発現はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-19、14.3-21）。消化不良は、ベルイシグアトの作用機序に関連するものと考えられ、他の sGC 刺激薬では以前から報告されている。消化不良の発現割合の投与群間差は小さく、おおむね頻繁には起こらず、非重篤な事象であった。

悪心（基本語）の発現割合はベルイシグアト群で 3.8%、プラセボ群で 2.7%であった。治験薬と関連のある悪心（基本語）の発現割合は両群共に低かったが、ベルイシグアト群（0.8%）でプラセボ群（0.2%）に比べてわずかに高かった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-16）。治験薬の投与中止に至った悪心（基本語）の発現割合は低かった〔ベルイシグアト群 0.2%（6 例）、プラセボ群 0.0%（1 例）〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-22）。重篤な悪心（基本語）はベルイシグアト群の 1 例に発現し、治験薬との関連はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-19、14.3-21）。悪心は、ベルイシグアトの作用機序に関連するものと考えられ、他の sGC 刺激薬では以前から報告されている。悪心の発現割合の投与群間差は小さく、おおむね頻繁には起こらず、非重篤な事象であった。

頭痛（基本語）の発現割合はベルイシグアト群で 3.4%、プラセボ群で 2.4%であった。治験薬と関連のある頭痛（基本語）の発現割合は低かった（両群共に 0.4%）（5.3.5.1.5 PH-

41322/Table 14.3-16）。治験薬の投与中止に至った頭痛（基本語）がプラセボ群の 1 例に発現した（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-22）。重篤な頭痛（基本語）がベルイシグアト群及びプラセボ群の各 1 例に発現し、いずれも治験薬との関連はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-19、14.3-21）。頭痛は、ベルイシグアトの作用機序に関連するものと考えられ、他の sGC 刺激薬では以前から報告されている。頭痛の発現割合の投与群間差は小さく、おおむね頻繁には起こらず、非重篤な事象であった。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-2）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

表 2.7.4.2-5 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)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
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)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
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

2.7.4.2.1.1.1.3 日本人集団

2.7.4.2.1.1.1.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団（30 例）では、全体で 2 例以上（5%以上）に発現した TEAE は、便秘（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）が 3 例（10.0%）、貧血（1.25mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、慢性心不全（プラセボ群及び 2.5mg 群の各 1 例）、心室性頻脈（1.25mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）、鼻咽頭炎（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、感覚鈍麻（1.25mg 群及び 2.5mg 群の各 1 例）及び低血圧（2.5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が各 2 例（6.7%）であった。消化不良及び悪心の発現はなく、頭痛は 2.5-5mg 群の 1 例に発現した（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/2）。

2.7.4.2.1.1.1.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団における、いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

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った。全体で発現割合が高かった TEAE（基本語）は、上咽頭炎、心不全、便秘、脱水及び低血圧であった。

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%信頼区間が 0 を含まない）TEAE は、足部白癬であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.1 Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)）。全体集団で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%信頼区間が 0 を含まない）事象（基本語）の日本人集団における発現割合は、貧血がベルイシグアト群で 6.8%、プラセボ群で 6.4%、消化不良がそれぞれ 1.9%、0.0%、悪心がそれぞれ 5.6%、3.8%、頭痛がそれぞれ 4.3%、2.5%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.1 Subjects With Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) All Subjects as Treated Japan Subpopulation）。

表 2.7.4.2-6 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		161		157		318	
with one or more adverse events		145	(90.1)	141	(89.8)	286	(89.9)
with no adverse events		16	(9.9)	16	(10.2)	32	(10.1)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**14**	**(8.7)**	**12**	**(7.6)**	**26**	**(8.2)**
Anaemia	貧血	11	(6.8)	10	(6.4)	21	(6.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**34**	**(21.1)**	**42**	**(26.8)**	**76**	**(23.9)**
Atrial fibrillation	心房細動	6	(3.7)	5	(3.2)	11	(3.5)
Bradycardia	徐脈	3	(1.9)	4	(2.5)	7	(2.2)
Cardiac failure	心不全	17	(10.6)	20	(12.7)	37	(11.6)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	(0.0)	4	(2.5)	4	(1.3)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	5	(3.1)	4	(2.5)	9	(2.8)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**6**	**(3.7)**	**4**	**(2.5)**	**10**	**(3.1)**
Eye disorders	**眼障害**	**14**	**(8.7)**	**17**	**(10.8)**	**31**	**(9.7)**
Cataract	白内障	8	(5.0)	8	(5.1)	16	(5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**58**	**(36.0)**	**49**	**(31.2)**	**107**	**(33.6)**
Constipation	便秘	17	(10.6)	16	(10.2)	33	(10.4)
Dental caries	齲歯	5	(3.1)	6	(3.8)	11	(3.5)
Diarrhoea	下痢	14	(8.7)	11	(7.0)	25	(7.9)
Haemorrhoids	痔核	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
Nausea	悪心	9	(5.6)	6	(3.8)	15	(4.7)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18**	**(11.2)**	**26**	**(16.6)**	**44**	**(13.8)**
Malaise	倦怠感	0	(0.0)	5	(3.2)	5	(1.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.6)
Pyrexia	発熱	7	(4.3)	6	(3.8)	13	(4.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**14**	**(8.7)**	**10**	**(6.4)**	**24**	**(7.5)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	8	(5.0)	6	(3.8)	14	(4.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**75**	**(46.6)**	**75**	**(47.8)**	**150**	**(47.2)**
Bronchitis	気管支炎	4	(2.5)	9	(5.7)	13	(4.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
Influenza	インフルエンザ	5	(3.1)	7	(4.5)	12	(3.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	40	(24.8)	44	(28.0)	84	(26.4)
Periodontitis	歯周炎	2	(1.2)	8	(5.1)	10	(3.1)
Pneumonia	肺炎	9	(5.6)	14	(8.9)	23	(7.2)
Tinea pedis	足部白癬	4	(2.5)	0	(0.0)	4	(1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	5	(3.1)	3	(1.9)	8	(2.5)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**36**	**(22.4)**	**40**	**(25.5)**	**76**	**(23.9)**
Accidental overdose	偶発的過量投与	4	(2.5)	6	(3.8)	10	(3.1)
Contusion	挫傷	7	(4.3)	7	(4.5)	14	(4.4)
Fall	転倒	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	8	(5.0)	3	(1.9)	11	(3.5)
Investigations	**臨床検査**	**19**	**(11.8)**	**15**	**(9.6)**	**34**	**(10.7)**
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**42**	**(26.1)**	**51**	**(32.5)**	**93**	**(29.2)**
Decreased appetite	食欲減退	6	(3.7)	4	(2.5)	10	(3.1)
Dehydration	脱水	11	(6.8)	17	(10.8)	28	(8.8)
Diabetes mellitus	糖尿病	5	(3.1)	11	(7.0)	16	(5.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13	(8.1)	6	(3.8)	19	(6.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	6	(3.7)	9	(5.7)	15	(4.7)
Hypoglycaemia	低血糖	2	(1.2)	5	(3.2)	7	(2.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	7	(4.3)	6	(3.8)	13	(4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**42**	**(26.1)**	**27**	**(17.2)**	**69**	**(21.7)**
Arthralgia	関節痛	5	(3.1)	1	(0.6)	6	(1.9)
Back pain	背部痛	13	(8.1)	9	(5.7)	22	(6.9)
Muscle spasms	筋痙縮	5	(3.1)	6	(3.8)	11	(3.5)
Osteoarthritis	変形性関節症	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
Periarthritis	関節周囲炎	5	(3.1)	1	(0.6)	6	(1.9)
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）**	**6**	**(3.7)**	**8**	**(5.1)**	**14**	**(4.4)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**27**	**(16.8)**	**29**	**(18.5)**	**56**	**(17.6)**
Dementia	認知症	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
Dizziness	浮動性めまい	6	(3.7)	11	(7.0)	17	(5.3)
Headache	頭痛	7	(4.3)	4	(2.5)	11	(3.5)
Syncope	失神	5	(3.1)	3	(1.9)	8	(2.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**11**	**(6.8)**	**11**	**(7.0)**	**22**	**(6.9)**
Insomnia	不眠症	9	(5.6)	6	(3.8)	15	(4.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**19**	**(11.8)**	**23**	**(14.6)**	**42**	**(13.2)**
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	5	(3.1)	7	(4.5)	12	(3.8)
Renal impairment	腎機能障害	3	(1.9)	6	(3.8)	9	(2.8)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**6**	**(3.7)**	**6**	**(3.8)**	**12**	**(3.8)**
Gynaecomastia	女性化乳房	3	(1.9)	4	(2.5)	7	(2.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**39**	**(24.2)**	**28**	**(17.8)**	**67**	**(21.1)**
Cough	咳嗽	9	(5.6)	5	(3.2)	14	(4.4)
Epistaxis	鼻出血	5	(3.1)	8	(5.1)	13	(4.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6	(3.7)	1	(0.6)	7	(2.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2	(1.2)	4	(2.5)	6	(1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**36**	**(22.4)**	**32**	**(20.4)**	**68**	**(21.4)**
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
Pruritus	そう痒症	8	(5.0)	5	(3.2)	13	(4.1)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rash	発疹	2	(1.2)	4	(2.5)	6	(1.9)
Vascular disorders	**血管障害**	**23**	**(14.3)**	**22**	**(14.0)**	**45**	**(14.2)**
Hypertension	高血圧	7	(4.3)	3	(1.9)	10	(3.1)
Hypotension	低血圧	11	(6.8)	16	(10.2)	27	(8.5)

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: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.1 Subjects With Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連のある有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 試験 15371

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体で 13.8%（63／455 例）であり、2.5-10mg 群（16.5%、15 例）でプラセボ群及び他のベルイシグアト群（11.0%～14.4%）に比べて高かった（表 2.7.4.2-1）。いずれかの群で発現割合が 3%以上の治験薬と関連のある TEAE（基本語）は、消化不良（2.5-10mg 群 3.3%）、疲労（2.5mg 群 3.3%）及び低血圧（プラセボ群 4.3%、2.5-10mg 群 8.8%）であった（2.7.6.30）。

2.7.4.2.1.1.2.2 試験 16493

いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

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わずかに高かった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE（基本語）は低血圧（ベルイシグアト群 6.8%、プラセボ群 5.9%）のみであった。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-3）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

表 2.7.4.2-7 いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE（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 drug-related adverse events		367	(14.6)	294	(11.7)	661	(13.1)
with no drug-related adverse events		2,152	(85.4)	2,221	(88.3)	4,373	(86.9)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**64**	**(2.5)**	**34**	**(1.4)**	**98**	**(1.9)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**63**	**(2.5)**	**51**	**(2.0)**	**114**	**(2.3)**
Vascular disorders	**血管障害**	**182**	**(7.2)**	**157**	**(6.2)**	**339**	**(6.7)**
Hypotension	低血圧	172	(6.8)	149	(5.9)	321	(6.4)

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 14.3-17

2.7.4.2.1.1.2.3 日本人集団

2.7.4.2.1.1.2.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団（30 例）では、治験薬と関連のある TEAE はプラセボ群の 1 例（血中クレアチニン増加）、2.5-5mg 群の 1 例（便秘、頭痛が各 1 例）、2.5-10mg 群の 1 例（低血圧）に発現し、1.25mg 群及び 2.5mg 群での発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis /Table 14.3.1.2/6）。

2.7.4.2.1.1.2.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団における、いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。

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%、プラセボ群で 5.7%であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE（基本語）は、低血圧（ベルイシグアト群 1.9%、プラセボ群 3.2%）のみであった。

表 2.7.4.2-8 いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		161		157		318	
with one or more drug-related adverse events		13	(8.1)	9	(5.7)	22	(6.9)
with no drug-related adverse events		148	(91.9)	148	(94.3)	296	(93.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**3**	**(1.9)**	**5**	**(3.2)**	**8**	**(2.5)**
Hypotension	低血圧	3	(1.9)	5	(3.2)	8	(2.5)

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: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.1 Subjects With Drug-Related Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の発現時期

2.7.4.2.1.1.3.1 試験 16493

最終来院までの全データに基づき、発現時期別の TEAE の発現割合について追加解析を行った。

TEAE の発現割合は第 1～90 日に最も高く（ベルイシグアト群 55.6%、プラセボ群 54.4%）、試験が進むにつれ低くなった。各時期の TEAE の発現割合は投与群間で同様であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subjects With Adverse Events Within a System Organ Class）。

2.7.4.2.1.1.3.2 日本人集団

試験 16493 の日本人集団（最終来院までの全データに基づく）では、TEAE の発現割合は第 1～90 日に最も高く（ベルイシグアト群 56.5%、プラセボ群 59.2%）、試験が進むにつれ低くなった。各時期の TEAE の発現割合は投与群間で同様であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subjects With Adverse Events Within a System Organ Class Japan Subpopulation）。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 試験 15371

死亡に至った TEAE の発現割合は、全体で 3.5%（16／455 例）であり、ベルイシグアトの用量増加に伴い上昇することはなく、2.5-5mg 群（2.2%）で最も低く、プラセボ群で 4.3%、1.25mg 群で 4.4%、2.5mg 群及び 2.5-10mg 群で各 3.3%であった（表 2.7.4.2-1）。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE の発現はなかった（2.7.6.30）。

有効性評価項目としての死亡（CV 死及び非 CV 死）については 5.3.5.1.3 PH-38448/Section 9.3.4 に示す。フォローアップ期終了時点（すなわち、12 週間の投与期とその次の 4 週間の安全性フォローアップ期の後）で報告された死亡（24 例）のうち、2.5-10mg 群の死亡例は 4 例のみ

であった（このうち 2 例は漸増期で 2.5 又は 5mg が投与されているときに死亡した）（2.7.6.30）。

2.7.4.2.1.2.2 試験 16493

CV 死及び非 CV 死を含むすべての死亡は CEC に報告された。治験実施計画書で事前に規定した有効性評価項目（CV 死及び非 CV 死を含む）は、重篤な有害事象として報告されなかった。したがって、死亡に至った有害事象の数は、有効性解析で示す CEC に報告された死亡数とは異なる。すべての死亡例の集計は 2.7.3.2.2.2 に示す。

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 2.7.4.2-2）。いずれかの群で 4 例以上に発現した死亡に至った TEAE（基本語）は、心不全（ベルイシグアト群 9 例、プラセボ群 15 例、以下同順）、肺炎（7 例、14 例）、急性腎障害（6 例、4 例）、敗血症（5 例、6 例）、敗血症性ショック（5 例、3 例）、うっ血性心不全（1 例、4 例）であった（2.7.6.31）。

治験薬と関連のある死亡に至った TEAE はベルイシグアト群の 1 例に発現し（急性腎障害）、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.2-2、5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7.2）。治験依頼者は、当該被験者の現時点で入手可能な臨床的な関連情報に基づき、急性腎障害について治験薬との関連性は考えにくいと判断した。臨床検査の結果によると、スクリーニングと割付けの間に腎障害が悪化していた。スピロノラクトン及びフロセミドによる治療を継続している間に、第 19 日までに経口による飲食ができなくなった。5 日後に黄疸、腎障害の悪化及び不整脈が発現し、被験者及び家族の希望に基づいて保存的治療が行われた後、入院中に死亡した。

有効性評価における非 CV 死に至った被験者の割合は投与群間で同様であった〔ベルイシグアト群 3.9%（98／2,526 例）、プラセボ群 3.7%（93／2,524 例）〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-25）。

2.7.4.2.1.2.3 日本人集団

2.7.4.2.1.2.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団では、死亡に至った TEAE の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.1/1）。

有効性評価においても、フォローアップ期終了時点までに死亡（CV 死及び非 CV 死）は報告されなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.2.4.3/49）。

2.7.4.2.1.2.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団における、死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。

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。死亡に至った TEAE（基本語）は、ベルイシグアト群では肺炎（2 例）、細菌性肺炎（1 例）、マラスムス（1 例）、プラセボ群ではくも膜下出血（1 例）であった。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE の発現はなかった（表 2.7.4.2-3）。

有効性評価における非 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（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2 Clinical Event Adjudication Concordance Summary Cause of Death - by Treatment Group）。

表 2.7.4.2-9 死亡に至った TEAE（試験 16439、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		161		157		318	
with one or more fatal adverse events		4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
with no fatal adverse events		157	(97.5)	156	(99.4)	313	(98.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.9)**
Pneumonia	肺炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
Marasmus	マラスムス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Includes adverse events associated with a fatal outcome but does not reflect all deaths reported in the study.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.2 Subjects With Fatal Adverse Events

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 すべての重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1.1 試験 15371

いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。

重篤な TEAE の発現割合はプラセボ群ですべてのベルイシグアト群に比べてわずかに高く、2.5-5mg 群で最も低かった。

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った。ベルイシグアトの用量増加に伴って、重篤な TEAE の発現割合が上昇することはなかった。

表 2.7.4.2-10 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（試験 15371、SAF）

Primary System Organ Class and Preferred Term		Placebo	Vericiguat				Total
		N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5-5 mg N=91 (100%)	2.5-10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such AE		30 (32.6)	26 (28.6)	26 (28.9)	20 (22.0)	25 (27.5)	127 (27.9)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (2.2)**	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**4 (0.9)**
Cardiac disorders	**心臓障害**	**18 (19.6)**	**18 (19.8)**	**18 (20.0)**	**11 (12.1)**	**11 (12.1)**	**76 (16.7)**
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (0.4)
Cardiac failure	心不全	8 (8.7)	13 (14.3)	10 (11.1)	3 (3.3)	3 (3.3)	37 (8.1)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	5 (5.4)	2 (2.2)	5 (5.6)	3 (3.3)	4 (4.4)	19 (4.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	11 (2.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (3.3)**	**0**	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**9 (2.0)**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (1.1)**	**1 (1.1)**	**1 (1.1)**	**4 (4.4)**	**4 (4.4)**	**11 (2.4)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**	**2 (2.2)**	**3 (3.3)**	**3 (3.3)**	**12 (2.6)**
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (0.7)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	5 (1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (3.3)**	**2 (2.2)**	**0**	**0**	**2 (2.2)**	**7 (1.5)**
Fall	転倒	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	4 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (5.4)**	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**	**1 (1.1)**	**0**	**10 (2.2)**
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0	3 (0.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**3 (3.3)**	**4 (0.9)**
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**3 (3.3)**	**4 (4.4)**	**4 (4.4)**	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**	**15 (3.3)**
Acute kidney injury	急性腎不全	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	13 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**4 (4.4)**	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**	**3 (3.3)**	**11 (2.4)**

MedDRA version 18.0
AEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
AE, adverse event; SOC, system organ class.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/5

2.7.4.2.1.3.1.2 試験 16493

治験実施計画書で事前に規定した有効性評価項目に該当する可能性があるイベントは、2019年 9 月 27 日まで CEC に提出され、初めは重篤な有害事象としては報告されなかった。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。

いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE を表 2.7.4.2-11 に示す。

最も発現割合が高かった重篤な TEAE（基本語）は両群共に肺炎であった。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。これらの重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であった。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-4）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

急性腎障害について更に評価するため、MedDRA の「急性腎不全（SMQ）」（狭域検索用語）を用いて基本語をグループ化し、事後解析を行った。発現割合が最も高かった TEAE（基本語）は急性腎障害であった。急性腎不全（SMQ）の発現割合は全体で 11.1%であり、投与群間で同様であった（表 2.7.4.8-4）。

治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった（表 2.7.4.2-2）。

表 2.7.4.2-11 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

2.7.4.2.1.3.1.3 日本人集団

2.7.4.2.1.3.1.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団（30 例）では、重篤な TEAE は 5 例（2.5mg 群の 2 例、プラセボ群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）に発現した。全体で 2 例以上に発現した重篤な TEAE（基本語）は、慢性心不全が 2 例（プラセボ群及び 2.5mg 群の各 1 例）であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/5）。

2.7.4.2.1.3.1.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団における、いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

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、白内障及び肺炎であった。

表 2.7.4.2-12 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、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		161		157		318	
with one or more serious adverse events		51	(31.7)	57	(36.3)	108	(34.0)
with no serious adverse events		110	(68.3)	100	(63.7)	210	(66.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10**	**(6.2)**	**13**	**(8.3)**	**23**	**(7.2)**
Cardiac failure	心不全	6	(3.7)	6	(3.8)	12	(3.8)
Eye disorders	**眼障害**	**4**	**(2.5)**	**5**	**(3.2)**	**9**	**(2.8)**
Cataract	白内障	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5**	**(3.1)**	**9**	**(5.7)**	**14**	**(4.4)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**13**	**(8.1)**	**17**	**(10.8)**	**30**	**(9.4)**
Pneumonia	肺炎	4	(2.5)	10	(6.4)	14	(4.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**4**	**(2.5)**	**6**	**(3.8)**	**10**	**(3.1)**
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**6**	**(3.7)**	**6**	**(3.8)**	**12**	**(3.8)**
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）**	**4**	**(2.5)**	**6**	**(3.8)**	**10**	**(3.1)**

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: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.2 Subjects With Serious Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)

2.7.4.2.1.3.2 治験薬と関連のある重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.2.1 試験 15371

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は全体で 2.2%であり、プラセボ群で 3.3%、1.25mg 群、2.5mg 群及び 2.5-5mg 群で各 1.1%、2.5-10mg 群で 4.4%であった（表 2.7.4.2-1）。

2.7.4.2.1.3.2.2 試験 16493

治験薬と関連のある重篤な TEAE を表 2.7.4.2-13 に示す。

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。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。最も発現割合が高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE（基本語）は両群共に低血圧であった。

表 2.7.4.2-13 治験薬と関連のある重篤な 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 drug-related adverse events		30	(1.2)	20	(0.8)	50	(1.0)
with no serious drug-related adverse events		2,489	(98.8)	2,495	(99.2)	4,984	(99.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2**	**(0.1)**	**1**	**(0.0)**	**3**	**(0.1)**
Cardiac failure	心不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
Gingival bleeding	歯肉出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Liver injury	肝損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Fall	転倒	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations	**臨床検査**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2**	**(0.1)**	**1**	**(0.0)**	**3**	**(0.1)**
Gout	痛風	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
Enthesopathy	腱付着部症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**6**	**(0.2)**	**4**	**(0.2)**	**10**	**(0.2)**
Axonal neuropathy	軸索型ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cognitive disorder	認知障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dizziness	浮動性めまい	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Syncope	失神	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**9**	**(0.4)**	**5**	**(0.2)**	**14**	**(0.3)**
Acute kidney injury	急性腎障害	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Haematuria	血尿	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nephropathy	腎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	腎不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**2**	**(0.0)**
Angioedema	血管浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**9**	**(0.4)**	**9**	**(0.4)**	**18**	**(0.4)**
Hypotension	低血圧	9	(0.4)	9	(0.4)	18	(0.4)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
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 14.3-21

2.7.4.2.1.3.2.3 日本人集団

2.7.4.2.1.3.2.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団では、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.1/6）。

2.7.4.2.1.3.2.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団（318 例）では、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（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.1.2 Subjects With Serious Drug-Related Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 試験 15371

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 8.8%（40／455 例）であった。ベルイシグアトの用量増加に伴って、発現割合が上昇することはなかった（表 2.7.4.2-1）。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は、心不全、代謝性アシドーシス、急性腎障害及び発疹であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/16）。

2.7.4.2.1.4.1.2 試験 16493

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった（表 2.7.4.2-2）。最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は、両群共に低血圧〔ベルイシグアト群 1.9%（47／2,519 例）、プラセボ群 1.3%（32／2,515 例）〕であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-22）。治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はわずかであった（表 2.7.4.2-2）。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-5）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.4.1.3 日本人集団

2.7.4.2.1.4.1.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.1/6）。

2.7.4.2.1.4.1.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はベルイシグアト群で 5.0%（8／161 例）、プラセボ群で 3.8%（6／157 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は、ベルイシグアト群では心室性頻脈、胃食道逆流性疾患、血中クレアチニン増加、食欲減退、マラスムス、シェーグレン症候群、低酸素性虚血性脳症、慢性腎臓病が各 1 例であり、プラセボ群では低血圧が 2 例、胃腸出血、播種性結核、高カリウム血症、慢性腎臓病、間質性肺疾患が各 1 例であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.2 Subjects With Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) All Subjects as Treated Japan Subpopulation）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 試験 15371

試験 15371 では、重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った TEAE に加えて、低血圧、失神、PDE5 阻害薬及び硝酸薬の併用と関連のある TEAE を事前に定義した（5.3.5.1.3 PH-38448/Section 10.4.3.3）。

2.7.4.2.1.5.1.1 低血圧

低血圧の疑いのあるすべての事象について、症状の有無を確認し、症候性低血圧又は非症候性低血圧に分類した。低血圧事象の発現割合は全体で 7.7%（35／455 例）であり、2.5-10mg 群で最も高く（15.4%）、プラセボ群で 6.5%、1.25mg 群で 5.5%、2.5mg 群で 6.7%、2.5-5mg 群で 4.4%であった。症候性の低血圧事象の発現割合は 5.0%であり、2.5-10mg 群で最も高かった（2.7.6.30、5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.2/3）。

低血圧（SMQ に基づく）の発現割合について、総投与量（実投与量）別の解析を行った。低血圧（SMQ）の発現割合は、実投与量 1.25mg の集団で最も高く（10.6%）、実投与量 5mg の集団で最も低かった（6.4%）。死亡に至った低血圧（SMQ）の発現はなかった（2.7.6.30）。

2.7.4.2.1.5.1.2 失神

失神（基本語）の発現割合は 1.8%（8／455 例）と低く、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇することはなかった。失神（基本語）の発現割合は 2.5-10mg 群で最も高く（4.4%、4 例）、低用量群及びプラセボ群では 1 又は 2 例の発現であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/2）。いずれの事象も回復した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/1）。

2.7.4.2.1.5.1.3 その他の安全性パラメータ

注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.2.2.1）である急性腎不全又は心不全イベントの発現割合がベルイシグアトの用量増加に伴って上昇することはなかった。

急性腎不全の発現割合は投与群間で同様であった（プラセボ群 3 例、1.25mg 群 3 例、2.5mg 群 2 例、2.5-5mg 群 1 例、2.5-10mg 群 3 例）。死亡に至った事象の発現はなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/8、14.3.1.4/5）。

心不全イベントの発現割合は 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群でプラセボ群及び低用量群に比べて低かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/8）。心不全イベントの再発割合も 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で低かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.1/10）。死亡に至った注目すべき有害事象は心不全イベントのみで報告され、その発現割合は低く、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇することはなかった（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5-10mg 群で各 2 例、2.5mg 群及び 2.5-5mg 群は発現なし）（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/5）。死亡に至った心不全イベントはいずれも治験薬との関連はなく、治験薬の投与中止に至らなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/3、14.3.1.4/6）。

重要な有害事象である PDE5 阻害薬の併用と関連のある TEAE の発現はなく、硝酸薬の併用と関連のある TEAE は 17 例（プラセボ群 4 例、1.25mg 群 6 例、2.5mg 群 1 例、2.5-5mg 群 3 例、2.5-10mg 群 3 例）に発現し、ベルイシグアトの用量増加に伴って発現割合が上昇することはなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7/26、14.3.1.7/27）。

2.7.4.2.1.5.2 試験 16493

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に比べて高かった（症候性低血圧の発現割合の差によるものであった）（表 2.7.4.2-14）。重篤な症候性低血圧又は失神の発現割合は低く、投与群間で同様であった（両群共に 2.7%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-24）。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-6、14.3-7）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

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（2.7.2.2.6.4.1）。

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、投与群間で差はなかった（表 2.7.4.8-5）。症候性低血圧又は失神の発現後 2 日以内に転倒又は骨折が認められた被験者については、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2.1 及び 2.7.4.2.1.5.2.2 に示す。

症候性低血圧及び失神について、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2.1 及び 2.7.4.2.1.5.2.2 に示す。

表 2.7.4.2-14 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

2.7.4.2.1.5.2.1 症候性低血圧

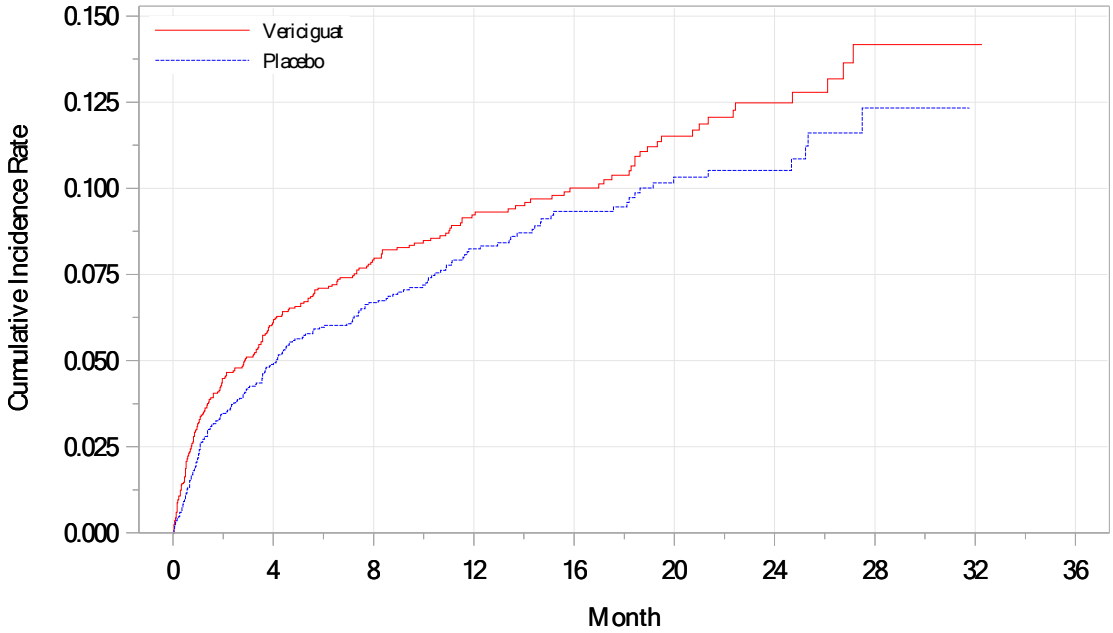
治験責任（分担）医師の判断による症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べてわずかに高かった（ベルイシグアト群 9.1%、プラセボ群 7.9%、以下同順）（表 2.7.4.2-14、図 2.7.4.2-1）。発現率は、両群共に無作為割付け後の最初の 4 ヵ月間が最も高かった。発現率の投与群間差は試験早期からみられ、試験期間を通して継続していた（図 2.7.4.2-1）。治験責任（分担）医師の判断による重篤な症候性低血圧の発現割合は低く、投与群間で同様であった（1.2%、1.5%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-24）。

事前に規定した部分集団解析では、NYHA 分類がクラスⅠ／Ⅱ及びクラスⅢ／Ⅳの被験者における症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群では 8.9%（131／1,473 例）及び 9.3%（97／1,044 例）で、プラセボ群では 7.3%（109／1,494 例）及び 8.7%（89／1,021 例）であった。ベースライン時の CCS 分類及びサクビトリル／バルサルタンの部分集団でも、症候性低血圧の発現割合は投与群間で同様であった（図 2.7.4.2-2、5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-25）。重篤な症候性低血圧についても、同様の結果であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-26、Figure 14.3-5）。事後解析の部分集団解析では、心不全の基礎疾患が CAD 及び CAD 以外の被験者における症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群では 9.4%（141／1,508 例）及び 8.7%（88／1,011 例）で、プラセボ群では 8.4%（120／1,427 例）及び 7.2%（78／1,088 例）であった。3 剤併用あり及び 3 剤併用なしの被験者における症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群では 9.1%（135／1,479 例）及び 9.0%（94／1,040 例）で、プラセボ群では 7.5%（114／1,526 例）及び 8.5%（84／989 例）であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Symptomatic Hypotension All Subjects as Treated）。症候性低血圧と短時間作用型硝酸薬併用の相互関係については 2.7.4.5.3.1 に示す。

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

発現は両群共に認められなかった（表 2.7.4.8-6）。低血圧に関連する基本語をグループ化した事後解析でも、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）。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。これらの有害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（表 2.7.4.8-8）。ベルイシグアトの投与により、症候性低血圧の発現割合は上昇するが、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。

図 2.7.4.2-1　症候性低血圧の累積発現率の Kaplan-Meier プロット（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Subjects at Risk

Vericiguat	2519	2034	1574	1112	803	554	326	118	1	0
Placebo	2515	2075	1586	1098	784	545	309	101	0	0

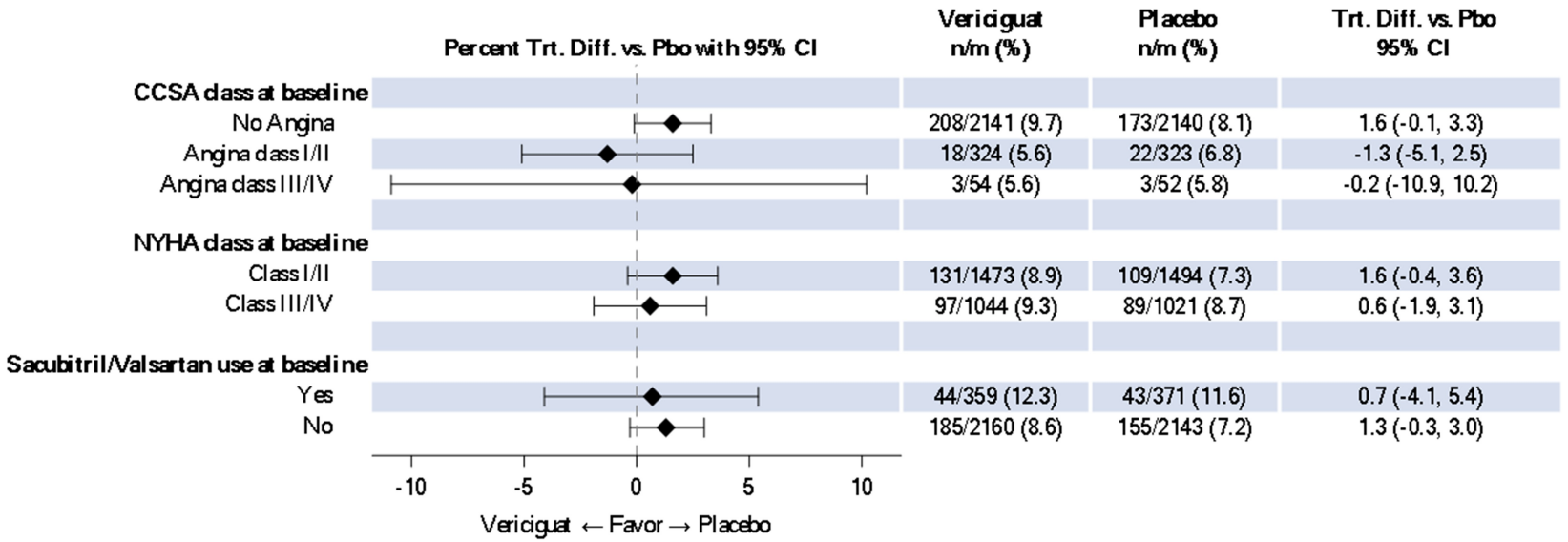
Cumulative number of events

Vericiguat	0	146	182	201	209	220	225	229	229	229
Placebo	0	117	153	175	186	193	194	198	198	198

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-3

図 2.7.4.2-2　症候性低血圧の部分集団別のフォレストプロット（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



n / m = Number of subjects in the subgroup with an event / Number of subjects in the subgroup.

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-4

2.7.4.2.1.5.2.2 失神

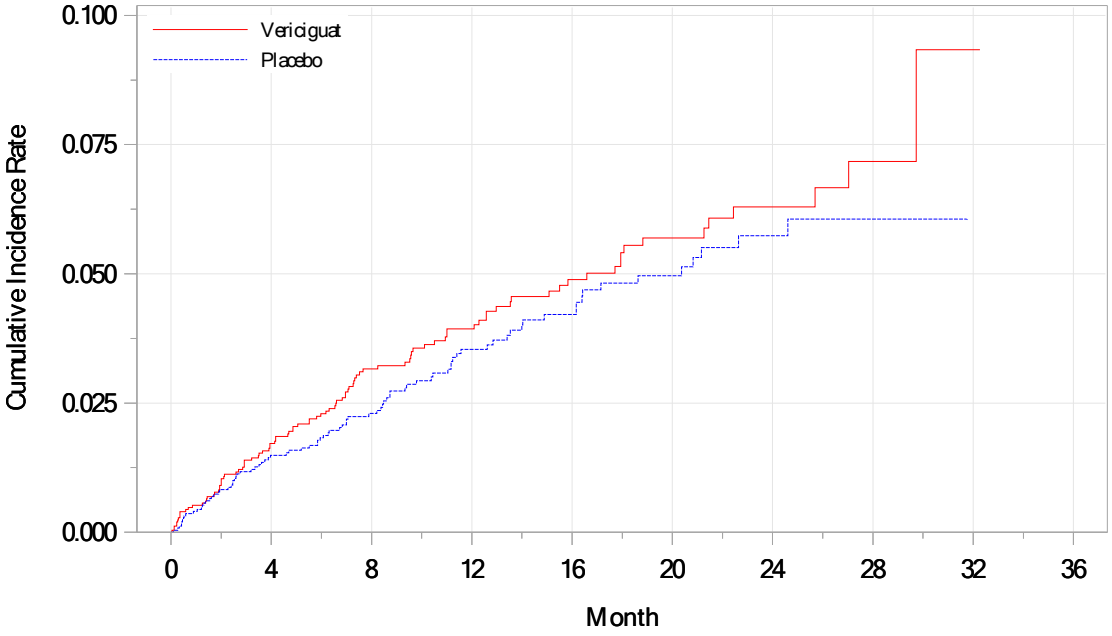
治験責任（分担）医師の判断による失神の発現割合は投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 4.0%、プラセボ群 3.5%、以下同順）（表 2.7.4.2-14、図 2.7.4.2-3）。失神の初回発現時期は投与群間で同様であり、発現率は試験期間を通して比較的安定していた（図 2.7.4.2-3）。治験責任（分担）医師の判断による重篤な失神の発現割合は低く、投与群間で同様であった（1.7%、1.3%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-24）。

事前に規定した部分集団解析では、NYHA 分類がクラスⅠ／Ⅱ及びクラスⅢ／Ⅳの被験者における失神の発現割合は、ベルイシグアト群では 4.3%（63／1,473 例）及び 3.6%（38／1,044 例）で、プラセボ群では 3.1%（47／1,494 例）及び 3.9%（40／1,021 例）であった。ベースライン時のサクビトリル／バルサルタンの部分集団でも、失神の発現割合は投与群間で同様であった。しかしながら、事前に規定したベースライン時の CCS 分類の部分集団のうちクラスⅠ／Ⅱの集団では、失神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（ベルイシグアト群 5.9%、プラセボ群 2.5%）（図 2.7.4.2-4、5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-27）。重篤な失神については、いずれの部分集団でも発現割合は低く、投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-28、Figure 14.3-8）。事後解析の部分集団解析では、心不全の基礎疾患が CAD 及び CAD 以外の被験者における失神の発現割合は、ベルイシグアト群では 4.1%（62／1,508 例）及び 3.9%（39／1,011 例）で、プラセボ群では 3.2%（46／1,427 例）及び 3.8%（41／1,088 例）であった。3 剤併用あり及び 3 剤併用なしの被験者における失神の発現割合は、ベルイシグアト群では 3.5%（52／1,479 例）及び 4.7%（49／1,040 例）で、プラセボ群では 3.4%（52／1,526 例）及び 3.5%（35／989 例）であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Syncope All Subjects as Treated）。失神と短時間作用型硝酸薬併用の相互関係については 2.7.4.5.3.1 に示す。

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。事後解析では、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（表 2.7.4.8-9）。失神の関連する基本語をグループ化した事後解析では、発現割合は投与群間で同様であった（表 2.7.4.8-10）。失神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、失神の 2 日以内に発現した転倒又は骨折を解析した。これらの有害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（表 2.7.4.8-11）。

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。

図 2.7.4.2-3　失神の累積発現率の Kaplan-Meier プロット（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Subjects at Risk

Vericiguat	2519	2112	1630	1143	820	576	343	131	1	0
Placebo	2515	2144	1652	1150	820	571	328	108	0	0

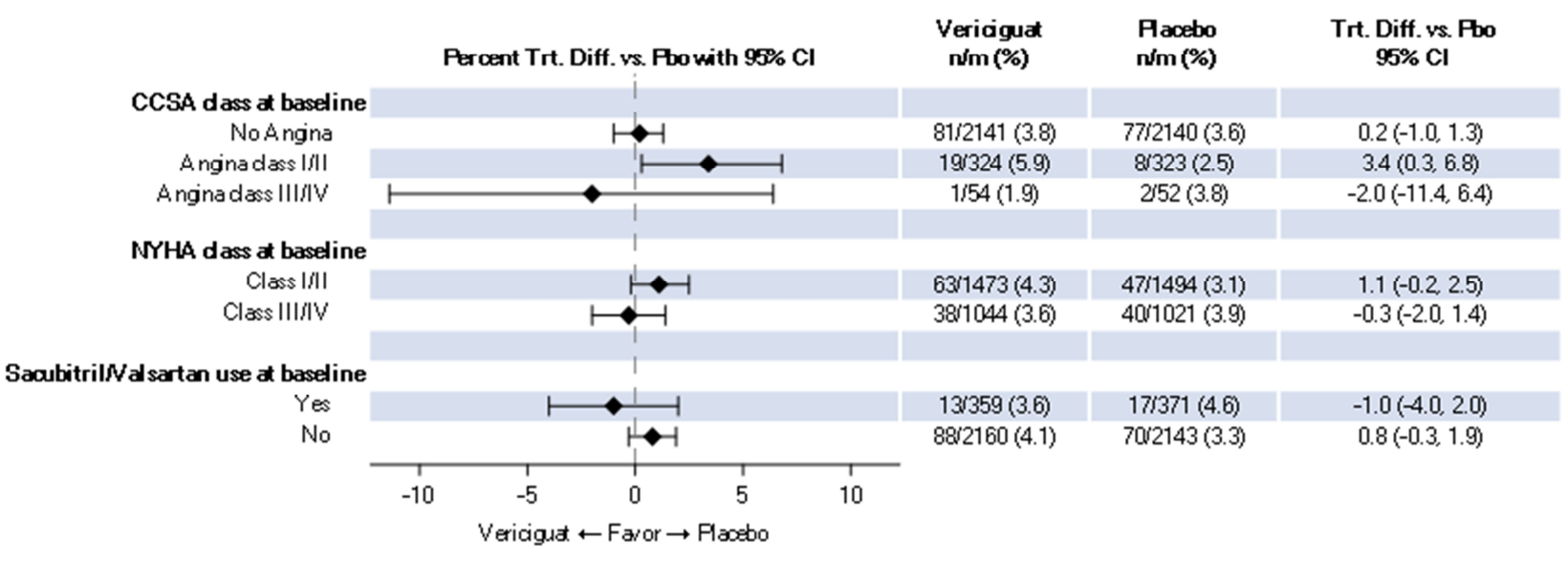
Cumulative number of events

Vericiguat	0	40	68	79	89	95	98	100	101	101
Placebo	0	35	51	69	76	82	86	87	87	87

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-6

図 2.7.4.2-4　失神の部分集団別のフォレストプロット（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



n / m = Number of subjects in the subgroup with an event / Number of subjects in the subgroup.

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-7

2.7.4.2.1.5.2.3 肝臓関連事象

通常の検査の一部として中央検査機関で測定された検査値又は追加検査により得られた検査値について、事前に規定した基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上、ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、ALP が基準値上限の 2 倍未満）に該当した被験者では、注目すべき有害事象として肝臓関連事象が報告された。肝臓関連事象の発現割合は低かったが、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べてわずかに高かった〔ベルイシグアト群 0.9%（23／2,519 例）、プラセボ群 0.5%（13／2,515 例）、以下同順〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-29）。重篤な肝臓関連事象の発現割合は非常に低く、すべての肝臓関連事象の結果と同様であった〔0.6%（15 例）、0.3%（7 例）〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-30）。ベルイシグアト群で肝臓関連事象が発現した被験者で、曝露量‐応答関係はみられなかった（5.3.3.5.11 R-13340）。治験薬と関連のある肝臓関連事象の発現はなかった。治験依頼者が個々の事象を確認した結果、ベルイシグアトと関連があると考えられる事象はなく、いずれの事象でも代わりの説明がされるか（心不全の増悪が最も多かった）、再投薬による再発はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7）。

MedDRA の「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）」を用いて事後解析を行った結果、発現割合は非常に低く、投与群間で同様であった（両群共に 0.6%）（表 2.7.4.8-12）。

肝機能パラメータの変動について、事前に規定された解析結果は 2.7.4.3.1.2 に示す。肝機能パラメータに変動がみられた被験者の割合は投与群間で同様であった。

ベルイシグアトの投与により肝臓関連事象の発現が増加するというエビデンスはない。

2.7.4.2.1.5.3 日本人集団

2.7.4.2.1.5.3.1 試験 15371

試験 15371 の日本人集団 30 例では、低血圧事象は 2 例（2.5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例）に発現し、いずれも非症候性低血圧であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.7/28）。低血圧（SMQ に基づく）は 2 例（2.5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例、実投与量では 1.25mg 及び 2.5mg の各 1 例）に発現した（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.7/7、14.3.1.7/8）。

失神（基本語）の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/2）。

急性腎不全の発現はなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/8）。

心不全イベントは 3 例（プラセボ群、2.5mg 群、2.5-5mg 群の各 1 例）に発現し、いずれも死亡に至らなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/8、14.3.1.4/5）。

PDE5 阻害薬の併用と関連のある TEAE の発現はなく、硝酸薬の併用と関連のある TEAE は 2 例（プラセボ群、1.25mg 群の各 1 例）に発現した（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.7/26、14.3.1.7/27）。

2.7.4.2.1.5.3.2 試験 16493

試験 16493 の日本人集団では、症候性低血圧の発現割合は、ベルイシグアト群で 5.0%（8／161 例）、プラセボ群で 3.8%（6／157 例）であった。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（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.3 Analysis of Subjects With Adverse Events of Clinical Interest: Symptomatic Hypotension and Syncope All Subjects as Treated）。重篤な症候性低血圧は 1 例（プラセボ群）、重篤な失神は 2 例（各群 1 例）に発現した（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section

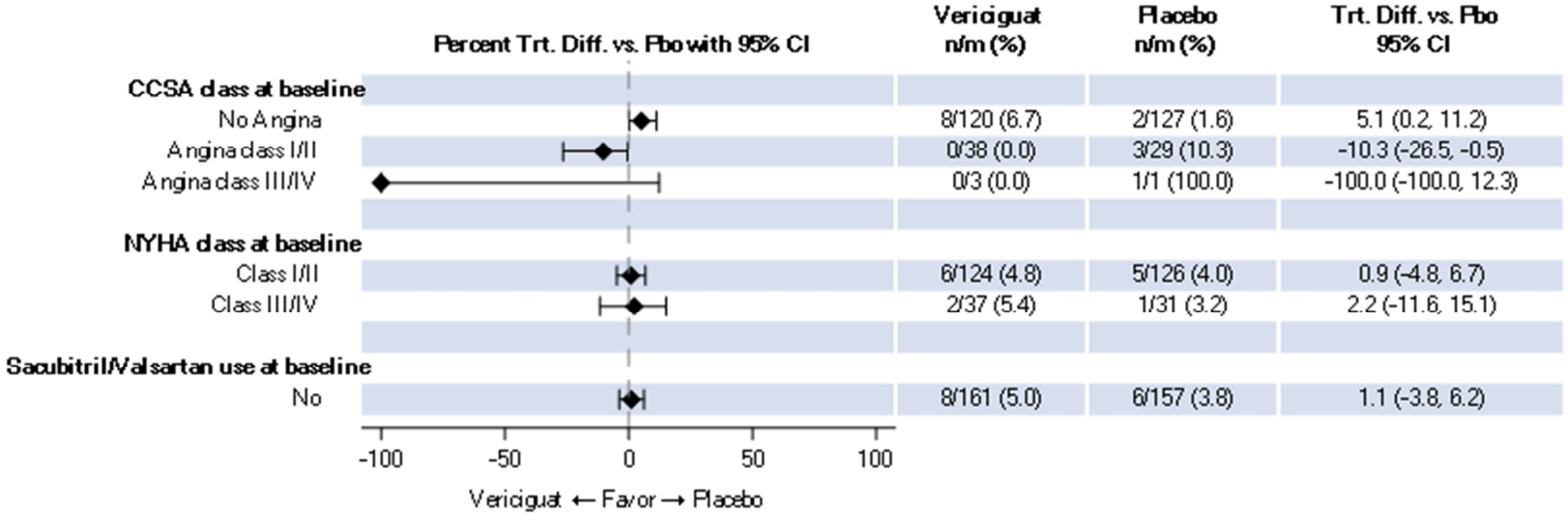
14.3.3 Analysis of Subjects With Serious Adverse Events of Clinical Interest: Symptomatic Hypotension and Syncope All Subjects as Treated）。

症候性低血圧の部分集団解析では、心不全の基礎疾患が CAD 及び CAD 以外の被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 5.3%（4／75 例）及び 4.7%（4／86 例）で、プラセボ群では 2.8%（2／72 例）及び 4.7%（4／85 例）であった。3 剤併用あり及び 3 剤併用なしの被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 3.1%（2／65 例）及び 6.3%（6／96 例）で、プラセボ群では 3.1%（2／65 例）及び 4.3%（4／92 例）であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Symptomatic Hypotension All Subjects as Treated Japan Subpopulation）。ベースライン時の NYHA 分類がクラスⅠ／Ⅱ及びクラスⅢ／Ⅳの被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 4.8%（6／124 例）及び 5.4%（2／37 例）で、プラセボ群では 4.0%（5／126 例）及び 3.2%（1／31 例）であった（図 2.7.4.2-5）。

失神の部分集団解析では、心不全の基礎疾患が CAD 及び CAD 以外の被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 1.3%（1／75 例）及び 4.7%（4／86 例）で、プラセボ群では 1.4%（1／72 例）及び 2.4%（2／85 例）であった。3 剤併用あり及び 3 剤併用なしの被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 1.5%（1／65 例）及び 4.2%（4／96 例）で、プラセボ群では 1.5％（1／65 例）及び 2.2％（2／92 例）であった（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.3.2 Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Syncope All Subjects as Treated Japan Subpopulation）。NYHA 分類がクラスⅠ／Ⅱ及びクラスⅢ／Ⅳの被験者における発現割合は、ベルイシグアト群では 1.6%（2／124 例）及び 8.1%（3／37 例）で、プラセボ群では 1.6%（2／126 例）及び 3.2%（1／31 例）であった（図 2.7.4.2-6）。

肝臓関連事象の発現割合は、ベルイシグアト群で 1.9%（3 例）、プラセボ群で 1.3%（2 例）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.3 Subjects With Adverse Events of Clinical Interest: Hepatic adverse events）。重篤な肝臓関連事象はベルイシグアト群の 1 例に発現した（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.3 Subjects With Adverse Events of Clinical Interest: Serious Hepatic adverse events）。

図 2.7.4.2-5　症候性低血圧の部分集団別のフォレストプロット（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）

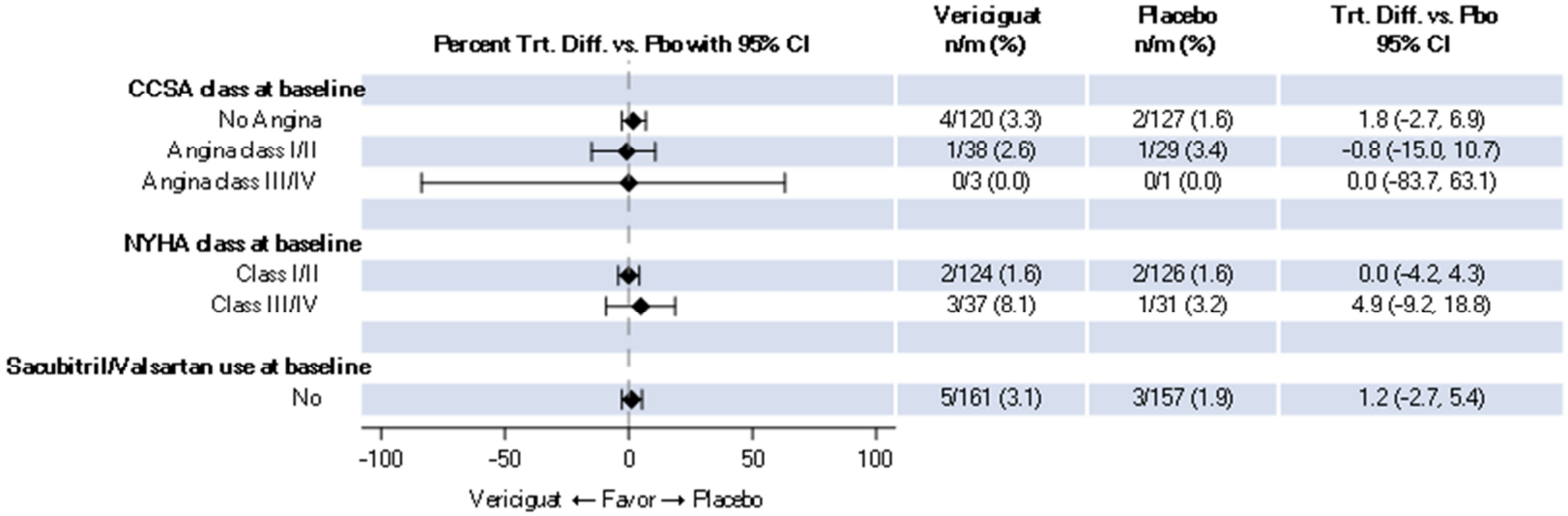


n / m = Number of subjects in the subgroup with an event / Number of subjects in the subgroup.

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

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.3 Forest Plot for Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Symptomatic Hypotension

図 2.7.4.2-6　失神の部分集団別のフォレストプロット（試験 16493、ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）



n / m = Number of subjects in the subgroup with an event / Number of subjects in the subgroup.

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

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.3 Forest Plot for Subgroup Analysis of Adverse Event of Clinical Interest of Syncope

2.7.4.2.1.6 NT-proBNP 値の四分位群別の有害事象

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（表 2.7.4.8-13～2.7.4.8-36）。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〔全体（ベルイシグアト群及びプラセボ群）でそれぞれ、Q1：79.6%（81.0%及び 78.1%）、Q2：80.5%（80.3%及び 80.8%）、Q3：82.2%（80.5%及び 83.8%）、Q4：80.4%（79.7%及び 81.2%）〕（表 2.7.4.8-13～2.7.4.8-20）。重篤な TEAE の発現割合は Q4 で他の部分集団に比べて高かったが、Q4 のプラセボ群での発現割合が高かったためである〔全体（ベルイシグアト群及びプラセボ群）でそれぞれ、Q1：30.2%（31.1%及び 29.3%）、Q2：32.2%（32.1%及び 32.3%）、Q3：34.4%（34.0%及び 34.9%）、Q4：38.3%（34.3%及び 42.5%）〕（表 2.7.4.8-21～2.7.4.8-24）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はいずれの部分集団でもベルイシグアト群でプラセボ群に比べてわずかに高かったが、その差は Q1 で最も大きかった〔全体（ベルイシグアト群及びプラセボ群）でそれぞれ、Q1：12.9%（16.2%及び 9.6%）、Q2：13.8%（14.8%及び 12.8%）、Q3：12.9%（14.2%及び 11.8%）、Q4：11.9%（12.0%及び 11.8%）〕。投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE 及び用量調節に至った TEAE の発現割合についても、投与群間の差は Q1 で最も大きかった〔全体（ベルイシグアト群及びプラセボ群）でそれぞれ、投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE は Q1：2.1%（2.7%及び 1.5%）、Q2：2.2%（2.3%及び 2.2%）、Q3：2.2%（2.2%及び 2.1%）、Q4：2.1%（2.8%及び 1.4%）、用量調節に至った TEAE はそれぞれ Q1：22.4%（26.0%及び 18.7%）、Q2：22.9%（22.7%及び 23.1%）、Q3：27.2%（28.8%及び 25.7%）、Q4：26.8%（25.8%及び 27.9%）〕（表 2.7.4.8-13～2.7.4.8-16）。注目すべき有害事象である症候性低血圧、失神又は肝臓関連事象の発現割合は、ベースラインの NT-proBNP 値の部分集団間で同様であった（表 2.7.4.8-29～2.7.4.8-36）。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（表 2.7.4.8-21～2.7.4.8-24）。

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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 16493

試験 16493 の CEC により確定された非 CV 死、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の叙述を、5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7.2 に示す。

第Ⅱ相試験

試験 15371、試験 15829 及び試験 19334 の死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述を、それぞれ 5.3.5.1.3 PH-38448/Section 15、5.3.5.1.1 PH-38449/Section 15 及び 5.3.5.1.11 PH-40453/Section 15 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液生化学検査

2.7.4.3.1.1 試験 15371

治験薬投与下で異常高値（基準値上限を上回る）及び異常低値（基準値下限を下回る）がみられた被験者の割合をそれぞれ 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/1、14.3.4.1/2 に示す。概して、ベルイシグアトの用量増加に伴って、異常高値又は異常低値がみられた被験者の割合が上昇することはなかった。血清クレアチニンのベースラインから 0.3mg/dL 超又は 0.5mg/dL 超の増加がみられた被験者の割合は、いずれのベルイシグアト群でもプラセボ群に比べて低く、ベルイシグアトの用量の増加に伴って発現割合は低下した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/3、14.3.4.1/4）。

事前に定義した基準に該当する、血清クレアチニンの増加（ベースラインの 2 倍以上に増加）又は eGFR の減少（ベースラインから 50%超減少又は 15mL/min/1.73m^2 未満に減少）は、注目すべき有害事象とした（2.7.4.1.1.2.2.1）。血清クレアチニンの事前に定義した基準に該当する増加は、1.25mg 群及びプラセボ群で各 1 例（1.2%）のみにみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/5）。eGFR の事前に定義した基準に該当する低下は、1.25mg 群及びプラセボ群で各 2 例（2.4%）、2.5mg で 1 例（1.2%）にみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/6）。

ALT の基準値上限の 3 倍超の増加は、2.5-10mg 群及びプラセボ群で各 1 例（1.2%）にみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/7）。総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超の増加がみられた被験者の割合は、いずれのベルイシグアト群でもプラセボ群に比べて低かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/8）。

詳細は 5.3.5.1.3 PH-38448/Section 10.6.1、10.6.2 を参照のこと。

2.7.4.3.1.2 試験 16493

治験実施計画書で規定し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又は中央値に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-4～14.4-23）。

主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、eGFR 減少及びクレアチニン増加については、事前に定義した基準に該当する増加又は減少が認められた被験者の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が、全体での割合はおおむね低かった。他の検査項目では、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-24、14.4-25）。

ヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は、ベルイシグアト群で－0.38～－0.11g/dL、プラセボ群で－0.14～0.19g/dL であった（対象被験者が 1 例の場合を除く）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-6）。ヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は、ベルイシグアト群で－1.59%～－1.16%、プラセボ群で－0.69%～－0.08%であった（対象被験者が 1 例の場合を除く）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-5）。ヘモグロビン減少（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はベルイシグアト群で 5.0%、プラセボ群で 3.2%、ヘマトクリット減少〔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それぞれ 3.9%、2.2%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-24）。

これらの結果を更に検討するため、「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）」（狭域検索用語）に基づく事後解析を行った結果、投与群間で差はみられなかった（2.7.4.2.1.1.1.2）。

eGFR のベースラインからの変化量の平均値は、ベルイシグアト群で－2.82～－1.42mL/min/1.73m^2、プラセボ群で－2.25～－0.58mL/min/1.73m^2 であった（対象被験者が 1 例の場合を除く）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-18）。クレアチニンのベースラインからの変化量の平均値は、ベルイシグアト群で 0.05～0.09mg/dL、プラセボ群で 0.03～0.08mg/dL であった（対象被験者が 1 例の場合を除く）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-17）。eGFR 減少（50%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 3.5%、プラセボ群で 2.9%、クレアチニン増加（1.0mg/dL 以上増加）が認められた被験者の割合はそれぞれ 4.5%、3.7%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-25）。主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、肝臓関連事象（2.7.4.2.1.5.2.3）に加えて、肝機能検査パラメータの事前に定義した基準に該当する変化を評価した。ALT 及び AST の増加（ビリルビンの増加を伴う／伴わない）が認められた被験者の割合は投与群間でおおむね同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-26）。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.4-1、14.4-2、14.4-3）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

2.7.4.3.1.3　日本人集団

試験 15371 及び試験 16493 の日本人集団において、特記すべき臨床検査値の変化は認められず、全体集団と同様の結果であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧及び心拍数

2.7.4.4.1.1 試験 15371

ベースラインから投与終了時までバイタルサイン(SBP、DBP、平均動脈圧、心拍数及び脈圧)を評価した。投与終了時における SBP のベースラインからの変化量の平均値については、プラセボ群との差はベルイシグアトのいずれの用量群でも同様であった。投与終了時における DBP のベースラインからの変化量については、1.25mg 群でプラセボ群との差がみられた（平均値の群間差 3.69mmHg、プラセボ群に比べて低下量が小さかった）（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.5.2/18）。

2.7.4.4.1.2 試験 16493

主解析のカットオフまでのデータに基づく解析における、SBP 及び DBP のベースラインからの変化量を 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-9 及び Table 14.5-10 に示す。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）。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。

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（2.7.2.2.6.4.2）。

主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、試験期間を通して、脈拍数のベースラインからの変化量に、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-11）。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-2、14.5-3、14.5-4）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

2.7.4.4.1.3 日本人集団

試験 15371 及び試験 16493 の日本人集団において、特記すべきバイタルサインの変化は認められず、全体集団と同様の結果であった。

2.7.4.4.2 心電図

ヒトにおいてベルイシグアトが QT/QTc に及ぼす影響について、*in vitro* 試験、動物試験、健康被験者を対象とした試験、CAD 患者を対象とした QT 評価試験、及び心不全患者を対象とした試験などの一連の研究で評価した結果、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（2.7.2.3.2.5）。

2.7.4.4.2.1 試験 15371

SAF における各来院の心電図の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量、並びに補正 QT 間隔（Bazzet 法）（QTcB）及び補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）の延長を評価した。心電図異常や心電図波形の幅又は間隔に、用量に依存した変化はみられなかった。ベルイシグアト群では、いずれの時点でも用量反応性はみられなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.5.3/1～14.3.5.3/10）。

2.7.4.4.2.2 試験 16493

試験 16493 では、治験薬が QTcF、QTc 延長及び不整脈に及ぼす影響を評価するために、治験責任（分担）医師が読み取った心電図結果を用いた。主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、ベースライン及び第 16 週の心電図検査で不整脈が認められた被験者の割合は投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-12）。

主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量に、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-13）。

主解析のカットオフまでのデータに基づく解析において、QTcF の延長がみられた被験者の割合を表 2.7.4.4-1 に示す。第 16 週に QTcF が 450msec 超、480msec 超、又は 500msec 超であった被験者、及び QTcF のベースラインからの変化量が 30msec 超であった被験者の割合は投与群間で同様であった。第 16 週における QTcF のベースラインからの変化量が 60msec 超であった被験者の割合は、ベルイシグアト群（6.1%）でプラセボ群（4.3%）に比べて高かった。ベルイシグアト群で薬物動態の評価が可能で、QTcF のベースラインからの変化量が 60msec 超であった被験者では、曝露量 - 応答関係はみられなかった（5.3.3.5.11 R-13340）。

最終来院までの全データに基づく解析結果（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-5、14.5-6、14.5-7）は、主解析のカットオフまでのデータに基づく解析結果とおおむね同様であった。

ベースライン時の心電図検査で、QTc の確実な測定を妨げる所見（心房及び心室ペーシング調律、ペーシング調律、心室ペーシング調律、心房細動、心房粗動、右脚ブロック、左脚ブロック、又は早期興奮など）が認められた被験者を除いて、QTcF 延長がみられた被験者の割合及び QTcF のベースラインからの変化量について事後解析を行った。第 16 週における QTcF のベースラインからの変化量が 60msec 超であった被験者の割合は、ベースライン時に所見が認められた被験者を除いた解析と含めた解析で同様であった（表 2.7.4.8-37）。

潜在的な催不整脈効果を示す可能性のある基本語をグループ化した〔「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」（狭域検索用語）〕事後解析では、発現割合はベルイシグアト群でプラセボ群に比べて低かった（表 2.7.4.8-38）。

心突然死と判定されたイベントの発現割合は投与群間で同様であった（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.4.4-1 QTcF 延長がみられた被験者の割合（試験 16493、ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

Visit	QTcF	Vericiguat (N=2519) n / m (%)	Placebo (N=2515) n / m (%)	Total (N=5034) n / m (%)
Baseline	Value > 450 msec	1247 / 2496 (50.0)	1242 / 2472 (50.2)	2489 / 4968 (50.1)
	Value > 480 msec	628 / 2496 (25.2)	605 / 2472 (24.5)	1233 / 4968 (24.8)
	Value > 500 msec	364 / 2496 (14.6)	383 / 2472 (15.5)	747 / 4968 (15.0)
Week 16	Value > 450 msec	968 / 2084 (46.4)	1021 / 2104 (48.5)	1989 / 4188 (47.5)
	Value > 480 msec	507 / 2084 (24.3)	507 / 2104 (24.1)	1014 / 4188 (24.2)
	Value > 500 msec	283 / 2084 (13.6)	285 / 2104 (13.5)	568 / 4188 (13.6)
	CFB > 30 msec	317 / 2071 (15.3)	312 / 2083 (15.0)	629 / 4154 (15.1)
	CFB > 60 msec	126 / 2071 (6.1)	90 / 2083 (4.3)	216 / 4154 (5.2)
Discontinuation Visit	Value > 450 msec	46 / 76 (60.5)	34 / 74 (45.9)	80 / 150 (53.3)
	Value > 480 msec	27 / 76 (35.5)	16 / 74 (21.6)	43 / 150 (28.7)
	Value > 500 msec	15 / 76 (19.7)	14 / 74 (18.9)	29 / 150 (19.3)

Discontinuation Visit refers to premature discontinuation from treatment.
N=Number of treated subjects.
n/m=Number of subjects meeting the given criteria/Number of subjects with an ECG at the given visit or timeframe
CFB=Change from baseline.
QTcF: QT interval corrected per Fridericia's Correction Formula
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 14.5-14

2.7.4.4.2.3 日本人集団

試験 16493 及び試験 15371 の日本人集団において、特記すべき心電図の変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

ベルイシグアトの薬物動態プロファイルは、年齢、性別、人種、民族又は腎機能障害によって意味のある影響を受けない。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（2.7.2.3.3）。

2.7.4.5.1.1 年齢

ベルイシグアトの薬物動態プロファイルに、65 歳未満の被験者又は 75 歳超の被験者と 65～75 歳の被験者との間で、臨床的に意味のある年齢に関連した差はみられなかった（2.7.2.3.3.3）。

試験 16493 の年齢別の部分集団解析では、投与群間で明らかな差がみられた有害事象のカテゴリーはなかった。年齢別の各部分集団での結果は全体集団での結果と一致していた（表 2.7.4.5-1）。

年齢によるベルイシグアトの用量調整は必要ない。

表 2.7.4.5-1 年齢別の 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）

	Age <65				Age ≥65				Age <75				Age ≥75			
	Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	923		943		1,596		1,572		1,736		1,734		783		781	
with one or more adverse events	737	(79.8)	745	(79.0)	1,290	(80.8)	1,291	(82.1)	1,376	(79.3)	1,374	(79.2)	651	(83.1)	662	(84.8)
with no adverse event	186	(20.2)	198	(21.0)	306	(19.2)	281	(17.9)	360	(20.7)	360	(20.8)	132	(16.9)	119	(15.2)
with drug-related† adverse events	136	(14.7)	87	(9.2)	231	(14.5)	207	(13.2)	239	(13.8)	186	(10.7)	128	(16.3)	108	(13.8)
with non-serious adverse events	706	(76.5)	706	(74.9)	1,229	(77.0)	1,222	(77.7)	1,317	(75.9)	1,307	(75.4)	618	(78.9)	621	(79.5)
with serious adverse events	266	(28.8)	286	(30.3)	560	(35.1)	590	(37.5)	536	(30.9)	565	(32.6)	290	(37.0)	311	(39.8)
with serious drug-related adverse events	10	(1.1)	4	(0.4)	20	(1.3)	16	(1.0)	15	(0.9)	14	(0.8)	15	(1.9)	6	(0.8)
with dose modification‡ due to an adverse event	217	(23.5)	203	(21.5)	436	(27.3)	403	(25.6)	418	(24.1)	396	(22.8)	235	(30.0)	210	(26.9)
who died§	21	(2.3)	27	(2.9)	62	(3.9)	58	(3.7)	50	(2.9)	51	(2.9)	33	(4.2)	34	(4.4)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	50	(5.4)	41	(4.3)	117	(7.3)	117	(7.4)	97	(5.6)	101	(5.8)	70	(8.9)	57	(7.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	19	(2.1)	11	(1.2)	45	(2.8)	36	(2.3)	34	(2.0)	27	(1.6)	30	(3.8)	20	(2.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	19	(2.1)	26	(2.8)	52	(3.3)	61	(3.9)	38	(2.2)	56	(3.2)	33	(4.2)	31	(4.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	4	(0.4)	3	(0.3)	9	(0.6)	5	(0.3)	5	(0.3)	7	(0.4)	8	(1.0)	1	(0.1)

† 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.
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: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 64

2.7.4.5.1.2　　性別

女性では男性に比べてベルイシグアトの曝露量が約 20%増大し、これは体重の差によるものと考えられた（2.7.2.3.3.2）。

試験 16493 の性別の部分集団解析では、投与群間で明らかな差がみられた有害事象のカテゴリーはなかった。性別の各部分集団での結果は全体集団での結果と一致していた（表 2.7.4.5-2）。

性別によるベルイシグアトの用量調整は必要ない。

表 2.7.4.5-2 性別の 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）

	Male				Female			
	Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,915		1,913		604		602	
with one or more adverse events	1,547	(80.8)	1,553	(81.2)	480	(79.5)	483	(80.2)
with no adverse event	368	(19.2)	360	(18.8)	124	(20.5)	119	(19.8)
with drug-related† adverse events	277	(14.5)	227	(11.9)	90	(14.9)	67	(11.1)
with non-serious adverse events	1,471	(76.8)	1,466	(76.6)	464	(76.8)	462	(76.7)
with serious adverse events	638	(33.3)	683	(35.7)	188	(31.1)	193	(32.1)
with serious drug-related adverse events	23	(1.2)	15	(0.8)	7	(1.2)	5	(0.8)
with dose modification‡ due to an adverse event	492	(25.7)	477	(24.9)	161	(26.7)	129	(21.4)
who died§	62	(3.2)	62	(3.2)	21	(3.5)	23	(3.8)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	124	(6.5)	120	(6.3)	43	(7.1)	38	(6.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	48	(2.5)	34	(1.8)	16	(2.6)	13	(2.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	56	(2.9)	64	(3.3)	15	(2.5)	23	(3.8)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	10	(0.5)	5	(0.3)	3	(0.5)	3	(0.5)

† 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.
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: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 63

2.7.4.5.1.3　人種

HFrEF 患者では、人種又は民族がベルイシグアトの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。部分集団間でみられたベルイシグアトの曝露量の小さな差は、体重の違いによるものであった（2.7.2.3.3.4）。

試験 16493 の人種別の部分集団解析では、投与群間で明らかな差がみられた有害事象のカテゴリーはなかった（表 2.7.4.5-3）。

人種によるベルイシグアトの用量調整は必要ない。

表 2.7.4.5-3 人種別の 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）

	White				Asian				Black				Other			
	Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,614		1,610		571		560		123		126		210		219	
with one or more adverse events	1,275	(79.0)	1,269	(78.8)	483	(84.6)	470	(83.9)	98	(79.7)	107	(84.9)	170	(81.0)	190	(86.8)
with no adverse event	339	(21.0)	341	(21.2)	88	(15.4)	90	(16.1)	25	(20.3)	19	(15.1)	40	(19.0)	29	(13.2)
with drug-related† adverse events	248	(15.4)	184	(11.4)	70	(12.3)	64	(11.4)	20	(16.3)	18	(14.3)	29	(13.8)	28	(12.8)
with non-serious adverse events	1,205	(74.7)	1,183	(73.5)	465	(81.4)	457	(81.6)	95	(77.2)	101	(80.2)	169	(80.5)	187	(85.4)
with serious adverse events	551	(34.1)	580	(36.0)	183	(32.0)	181	(32.3)	37	(30.1)	45	(35.7)	54	(25.7)	70	(32.0)
with serious drug-related adverse events	21	(1.3)	11	(0.7)	5	(0.9)	8	(1.4)	2	(1.6)	1	(0.8)	2	(1.0)	0	(0.0)
with dose modification‡ due to an adverse event	441	(27.3)	404	(25.1)	138	(24.2)	127	(22.7)	29	(23.6)	35	(27.8)	44	(21.0)	40	(18.3)
who died§	54	(3.3)	61	(3.8)	19	(3.3)	13	(2.3)	1	(0.8)	3	(2.4)	9	(4.3)	8	(3.7)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	134	(8.3)	128	(8.0)	22	(3.9)	19	(3.4)	7	(5.7)	8	(6.3)	4	(1.9)	3	(1.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	54	(3.3)	39	(2.4)	4	(0.7)	6	(1.1)	4	(3.3)	1	(0.8)	2	(1.0)	1	(0.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	58	(3.6)	70	(4.3)	11	(1.9)	9	(1.6)	2	(1.6)	7	(5.6)	0	(0.0)	1	(0.5)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	11	(0.7)	5	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 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.
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: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 65

2.7.4.5.1.4 腎機能障害

eGFR は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。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でみられた小さな（それぞれ 13%及び 20%）曝露量の増大は、体重の違いによるものであった（2.7.2.3.3.5）。

試験 16493 のベースラインの eGFR 別の部分集団解析では、TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な 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同様であった（表 2.7.4.5-4）。試験 16493 では腎機能障害に基づく用量調整は実施しなかった。

eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上（透析なし）の患者に対してベルイシグアトの用量調整は必要ない。投与開始時に eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満又は透析を受けてい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ことから、これらの患者への投与は推奨されない。

表 2.7.4.5-4 ベースラインの eGFR 別の 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）

	≤30 mL/min/1.73 m^2				>30 - ≤60 mL/min/1.73 m^2				>60 mL/min/1.73 m^2			
	Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	259		246		1,054		1,064		1,161		1,172	
with one or more adverse events	224	(86.5)	210	(85.4)	873	(82.8)	888	(83.5)	897	(77.3)	912	(77.8)
with no adverse event	35	(13.5)	36	(14.6)	181	(17.2)	176	(16.5)	264	(22.7)	260	(22.2)
with drug-related† adverse events	51	(19.7)	29	(11.8)	152	(14.4)	136	(12.8)	157	(13.5)	121	(10.3)
with non-serious adverse events	213	(82.2)	194	(78.9)	832	(78.9)	843	(79.2)	859	(74.0)	869	(74.1)
with serious adverse events	109	(42.1)	116	(47.2)	389	(36.9)	423	(39.8)	316	(27.2)	324	(27.6)
with serious drug-related adverse events	9	(3.5)	3	(1.2)	15	(1.4)	11	(1.0)	6	(0.5)	5	(0.4)
with dose modification‡ due to an adverse event	78	(30.1)	88	(35.8)	304	(28.8)	280	(26.3)	257	(22.1)	226	(19.3)
who died§	16	(6.2)	16	(6.5)	38	(3.6)	39	(3.7)	27	(2.3)	28	(2.4)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	30	(11.6)	33	(13.4)	80	(7.6)	74	(7.0)	53	(4.6)	47	(4.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	14	(5.4)	6	(2.4)	29	(2.8)	21	(2.0)	20	(1.7)	18	(1.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	13	(5.0)	22	(8.9)	40	(3.8)	38	(3.6)	17	(1.5)	25	(2.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	3	(1.2)	1	(0.4)	8	(0.8)	3	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)

† 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.
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: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 67

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

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を除外した。重度の肝機能障害を有す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ことから、これらの患者への投与は推奨されない。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域

試験 16493 の地域別の部分集団解析では、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、いずれの地域でもベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高く、北米で最も差が大きかった。重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、投与群間で同様であった。その他の有害事象のカテゴリーでは、投与群間で明らかな差はみられなかった（表 2.7.4.5-5）。

表 2.7.4.5-5 地域別の 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）

	North America				Western Europe				Eastern Europe				Latin and South America			
	Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo		Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	277		276		442		442		847		845		362		362	
with one or more adverse events	237	(85.6)	246	(89.1)	379	(85.7)	377	(85.3)	640	(75.6)	626	(74.1)	256	(70.7)	275	(76.0)
with no adverse event	40	(14.4)	30	(10.9)	63	(14.3)	65	(14.7)	207	(24.4)	219	(25.9)	106	(29.3)	87	(24.0)
with drug-related† adverse events	56	(20.2)	38	(13.8)	92	(20.8)	73	(16.5)	92	(10.9)	67	(7.9)	45	(12.4)	43	(11.9)
with non-serious adverse events	225	(81.2)	233	(84.4)	359	(81.2)	354	(80.1)	611	(72.1)	590	(69.8)	244	(67.4)	254	(70.2)
with serious adverse events	106	(38.3)	117	(42.4)	188	(42.5)	202	(45.7)	243	(28.7)	257	(30.4)	82	(22.7)	92	(25.4)
with serious drug-related adverse events	7	(2.5)	3	(1.1)	12	(2.7)	3	(0.7)	4	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.8)
with dose modification‡ due to an adverse event	107	(38.6)	116	(42.0)	147	(33.3)	136	(30.8)	174	(20.5)	141	(16.7)	76	(21.0)	78	(21.5)
who died§	6	(2.2)	5	(1.8)	17	(3.8)	21	(4.8)	26	(3.1)	34	(4.0)	13	(3.6)	13	(3.6)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	31	(11.2)	30	(10.9)	61	(13.8)	52	(11.8)	45	(5.3)	39	(4.6)	9	(2.5)	15	(4.1)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	14	(5.1)	8	(2.9)	30	(6.8)	15	(3.4)	13	(1.5)	12	(1.4)	3	(0.8)	5	(1.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	12	(4.3)	22	(8.0)	23	(5.2)	23	(5.2)	20	(2.4)	23	(2.7)	4	(1.1)	8	(2.2)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	4	(1.4)	3	(1.1)	7	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)

	Asia Pacific			
	Vericiguat		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	591		590	
with one or more adverse events	515	(87.1)	512	(86.8)
with no adverse event	76	(12.9)	78	(13.2)
with drug-related† adverse events	82	(13.9)	73	(12.4)
with non-serious adverse events	496	(83.9)	497	(84.2)
with serious adverse events	207	(35.0)	208	(35.3)
with serious drug-related adverse events	7	(1.2)	9	(1.5)
with dose modification‡ due to an adverse event	149	(25.2)	135	(22.9)
who died§	21	(3.6)	12	(2.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	21	(3.6)	22	(3.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	4	(0.7)	7	(1.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	12	(2.0)	11	(1.9)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.2)	2	(0.3)

† 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.
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: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 66

2.7.4.5.2.2 食習慣

生物薬剤学的分類システムのクラス 2 及び Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System のクラス 2 の多くの薬剤で知られているとおり、ベルイシグアトのバイオアベイラビリティ（AUC）は食後投与時に増大し、用量が高いほど食事の影響が大きくなる（2.7.1.3.2）。食事の種類はベルイシグアトのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさない（5.3.1.2.4 PH-40087）。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、食後にベルイシグアトを服薬するように指示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 硝酸薬

短時間作用型硝酸薬は、HFrEF 患者によくみられる併存疾患である CAD の対症療法として用いられることが多いため、試験 16493 の開始前に、非臨床及び臨床試験でベルイシグアトと短時間作用型硝酸薬の併用を評価した（2.7.2.3.4.4.1）。これらの試験の結果に基づき、試験 16493 では短時間作用型硝酸薬（すなわち、狭心症発作に対するニトログリセリン舌下スプレー剤）の併用を可能とした。

CAD 患者を対象として、短時間及び長時間作用型硝酸薬との薬物相互作用試験を実施した。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（5.3.4.2.1 PH-39300、5.3.4.2.2 PH-40368）。

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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-6）。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（表 2.7.4.5-6）。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。

表 2.7.4.5-6 追跡調査期間の硝酸薬の使用状況（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)		Total (N=5050)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with data	2,487		2,474		4,961	
No nitrate use	2,218	(89.2)	2,155	(87.1)	4,373	(88.1)
Used nitrate at one or more visits	269	(10.8)	319	(12.9)	588	(11.9)
Well tolerated throughout the study	264	(10.6)	314	(12.7)	578	(11.7)
Not well tolerated at one or more visits	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Day 14						
Subjects with data	2,400		2,375		4,775	
No nitrate use	2,353	(98.0)	2,317	(97.6)	4,670	(97.8)
Nitrate use	47	(2.0)	58	(2.4)	105	(2.2)
Well tolerated	47	(2.0)	58	(2.4)	105	(2.2)
Not well tolerated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Day 28						
Subjects with data	2,417		2,417		4,834	
No nitrate use	2,363	(97.8)	2,337	(96.7)	4,700	(97.2)
Nitrate use	54	(2.2)	80	(3.3)	134	(2.8)
Well tolerated	54	(2.2)	79	(3.3)	133	(2.8)
Not well tolerated	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Week 16						
Subjects with data	2,227		2,252		4,479	
No nitrate use	2,127	(95.5)	2,128	(94.5)	4,255	(95.0)
Nitrate use	100	(4.5)	124	(5.5)	224	(5.0)
Well tolerated	99	(4.4)	122	(5.4)	221	(4.9)
Not well tolerated	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Week 32						
Subjects with data	1,867		1,847		3,714	
No nitrate use	1,767	(94.6)	1,741	(94.3)	3,508	(94.5)
Nitrate use	100	(5.4)	106	(5.7)	206	(5.5)
Well tolerated	99	(5.3)	104	(5.6)	203	(5.5)
Not well tolerated	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)

	Vericiguat (N=2526)		Placebo (N=2524)		Total (N=5050)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Week 48						
Subjects with data	1,356		1,347		2,703	
No nitrate use	1,292	(95.3)	1,267	(94.1)	2,559	(94.7)
Nitrate use	64	(4.7)	80	(5.9)	144	(5.3)
Well tolerated	63	(4.6)	80	(5.9)	143	(5.3)
Not well tolerated	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Week 64						
Subjects with data	984		957		1,941	
No nitrate use	939	(95.4)	903	(94.4)	1,842	(94.9)
Nitrate use	45	(4.6)	54	(5.6)	99	(5.1)
Well tolerated	44	(4.5)	54	(5.6)	98	(5.0)
Not well tolerated	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Week 80						
Subjects with data	728		711		1,439	
No nitrate use	697	(95.7)	678	(95.4)	1,375	(95.6)
Nitrate use	31	(4.3)	33	(4.6)	64	(4.4)
Well tolerated	30	(4.1)	32	(4.5)	62	(4.3)
Not well tolerated	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Week 96						
Subjects with data	492		477		969	
No nitrate use	463	(94.1)	451	(94.5)	914	(94.3)
Nitrate use	29	(5.9)	26	(5.5)	55	(5.7)
Well tolerated	29	(5.9)	26	(5.5)	55	(5.7)
Not well tolerated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Week 112						
Subjects with data	262		235		497	
No nitrate use	248	(94.7)	224	(95.3)	472	(95.0)
Nitrate use	14	(5.3)	11	(4.7)	25	(5.0)
Well tolerated	14	(5.3)	11	(4.7)	25	(5.0)
Not well tolerated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	Vericiguat (N=2526)		Placebo (N=2524)		Total (N=5050)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Week 128						
Subjects with data	53		45		98	
No nitrate use	50	(94.3)	43	(95.6)	93	(94.9)
Nitrate use	3	(5.7)	2	(4.4)	5	(5.1)
Well tolerated	3	(5.7)	2	(4.4)	5	(5.1)
Not well tolerated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to symptomatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Event due to other reason(s)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Counts and percentages reported at each visit only include those reported during the time window associated with that visit. Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).						

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-34

2.7.4.5.3.2 PDE5 阻害薬

健康被験者を対象として、PDE5 阻害薬であるシルデナフィルとの薬力学的相互作用試験を実施した。ベルイシグアト 10mg 反復投与時にシルデナフィル 25、50 又は 100mg を併用したときの座位 SBP 及び DBP の相加的な低下量は、プラセボとシルデナフィルを併用したときと比べて 5.4mmHg 以下であった（2.7.2.2.4.4.4）。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、器官別大分類「神経系障害」に含まれる一過性の有害事象（特に、頭痛及び頭部不快感）の発現割合が上昇した（2.7.2.3.4.4.2）。

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 の開始時には利用可能なデータがなく、試験 16493 では PDE5 阻害薬の使用を禁止した。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）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-6）。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。

2.7.4.5.3.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬

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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 小児の使用

18 歳未満の患者では、ベルイシグアトの安全性は確立していない。

2.7.4.5.6 過敏症

臨床試験では、sGC 刺激薬に対するアレルギー又は過敏症を有する患者は除外した。試験 16493 では、ベルイシグアト群での治験薬と関連のある過敏症、薬物過敏症、血管浮腫、又は薬疹の発現割合は低く、プラセボ群と同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-16）。

2.7.4.5.7 過量投与

試験 16493 では、治験薬の過量投与（治験実施計画書の定義による）のうち副作用に関連するものは、ベルイシグアト群で 7 例（0.3%）に報告され、プラセボ群での報告はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-6）。自殺企図によりベルイシグアト 230mg が単回投与された（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 10.6）。当該被験者では関連する症状は報告されなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7.2）。

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 19334 では、ベルイシグアト 15mg が約 6 ヵ月間反復投与され、忍容性はおおむね良好であった。

ベルイシグアトの血圧降下作用のため、過量投与の結果として低血圧が最も起こりやすい。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。

2.7.4.5.8 薬物乱用

試験 16493 では薬物乱用をしている患者は除外した。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。

2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象

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。

試験 16493 の主解析のカットオフ時に治験薬投与を終了した被験者において、治験薬投与終了後の有害事象の発現割合は投与群間で同様であった。治験薬投与終了後の重篤な有害事象の発現割合は全体では低かったが、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-31）。主解析のカットオフ時に治験薬投与を終了した被験者における、治験薬投与終了後の有害事象の発現割合を 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-32 に示す。

治験薬投与終了後の有害事象の発現件数は少なく、被験者の追跡状況も様々であるため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベルイシグアトは自動車運転及び機械操作に対して小さな影響を及ぼす。自動車運転又は機械操作の際は、浮動性めまいが時々発現する可能性があることを考慮すべきである。

2.7.4.6 市販後データ

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。

2.7.4.7　結論

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。

試験 15371 及び試験 16493 の日本人集団における安全性プロファイルは、各試験の全体集団と同様であった。

参考文献一覧

1) Manolis AS et al., Heart Fail Rev 2019:24:847-866

2) Vaduganathan M et al., Heart Fail Rev 2016:21:455-462