2.7.6.29 【国際共同試験】増悪が認められた左室駆出率が保持された心不全患者を対象とした第Ⅱb相試験：試験15829（報告書番号 PH-38449）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38449

2.7.6.29.1 試験計画の概要

試験の標題：

増悪が認められた左室駆出率が保持された心不全患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベルイシグアトを4つの用法・用量により12週間投与した際の薬力学的作用、安全性、忍容性及び薬物動態を探索的に評価する、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、第Ⅱ相試験

実施医療機関：216施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ポルトガル、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国、米国：25ヵ国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013年11月6日

最後の被験者の完了日： 2015年9月16日

開発のフェーズ：第Ⅱb相

目的：

増悪が認められた慢性の左室駆出率が保持された心不全（HFpEF）患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬であるベルイシグアトの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を評価し、2つの主要評価項目〔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）及び左房容積（LAV）の第12週における変化量〕のうち少なくとも一方において有意な用量反応関係を確認することによって、第Ⅲ相試験で用いるための、標準的な利尿薬及び併存症治療と併用可能な至適用量を決定する。

試験方法：

本試験は、スクリーニング期（0～28日間）、投与期（12週間）、フォローアップ期（30±5日間）の3期で構成された。

スクリーニング来院の後、第0日（来院1）に適格被験者を以下の5群（ベルイシグアト4群、プラセボ群）のいずれかに1：1：1：1：1の割合で自動音声／ウェブ応答システム（IxRS）を用いて無作為割付けした。心調律〔洞調律／心房細動（無作為割付けされる全被験者の約35%に制限する）〕を割付け時の層別因子とした。

1. プラセボ群（第14日及び第28日に見かけ上の増量）
2. 1.25mg群（1.25mgで投与を開始し、第14日及び第28日に見かけ上の増量）
3. 2.5mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日及び第28日に見かけ上の増量）
4. 2.5-5mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日に5mgに増量、第28日に見かけ上の増量）
5. 2.5-10mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日に5mg、第28日に10mgに増量）

投与期には、第0日（来院1）、第14日（来院2）、第28日（来院3）、第56日（来院4）及び第84日（来院5）の計5回、治験実施医療機関に来院することとした。第84日の来院で心エコー検査、臨床検査、臨床的評価及び安全性評価を実施し、治験薬投与を終了とした。

安全性のフォローアップ来院は、治験薬投与終了又は治験薬投与中止の30±5日後に実施した。治験薬投与を早期に中止した被験者については、無作為割付けの114±5日後に生存状況を確認することとした。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠

用法・用量

1.25、2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

すべての投与群で、以下の基準に従って用量調節を行った。

- 2 倍用量に増量：収縮期血圧（SBP）値が 100mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20mmHg 以下の場合
- 用量を維持：SBP 値が 90mmHg 以上 100mmHg 未満、又は SBP 値が 100mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20mmHg を超える場合
- 半量に減量：SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合

安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも用量を半減してよいこととした。ただし、2 回目の減量又は 1.25mg からの減量が必要となった場合は、治験薬の投与を中止することとした。

投与期間

12 週間

対照薬：

被験薬と外観上識別不能のプラセボ錠

用法・用量

プラセボ（見かけ上の増量を実施）を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

投与期間

12 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

増悪が認められた慢性心不全（WCHF）で入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）を必要とするものを対象とし、臨床的安定が得られた後に治験薬投与を開始する。

(1) 慢性心不全の既往を有するもの：入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）の 30 日以上前に、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類のクラスⅡ～Ⅳに該当したもの

(2) 入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）時に、心不全の急性増悪を呈するもの

a. 各治験実施医療機関の通常診療での検査において、洞調律の心不全の場合は NT-proBNP が 300pg/mL 以上又は脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 100pg/mL 以上、若しくは心房細動を合併した心不全の場合は NT-proBNP が 600pg/mL 以上又は BNP が 200pg/mL 以上のもの[1)]、かつ

b. うっ血の症状及び徴候（臨床所見、若しくは通常診療での胸部 X 線検査で胸水、肺うっ血又は心拡大を示す徴候）を認めるもの

(3) 以下に定義される臨床的に安定しているもの

a. 無作為割付け前に、静注用血管拡張薬が 24 時間超、静注用利尿薬が 12 時間超投与されてい

---

1) BNP は、測定法が国内（Shionoria 法）と国外（Triage 法）で異なるため、国内の選択基準では「洞調律の心不全の場合は 66pg/mL 以上、心房細動を合併した心不全の場合は 129pg/mL 以上」とした。Shionoria 法による値は、次の計算式によって Triage 法による値に変換される：Triage BNP＝1.579×（Shionoria BNP）－2.947。

ないもの、かつ

b. 無作為割付け時における SBP 値が 110mmHg 以上 160mmHg 未満、拡張期血圧（DBP）値が 40mmHg 以上 100mmHg 未満で、安静時の心拍数が 50bpm 以上 100bpm 未満のもの

(4) 無作為割付け時の心エコー検査により HFpEF の診断基準に該当したもの

a. 左室駆出率（LVEF）が 45%以上のもの、かつ

b. 次のパラメータのうち 1 つによって左房（LA）拡大が示されているもの：左房容積係数（LAVI）が 28mL/m^2 以上、LAV が男性では 58mL 超、女性では 52mL 超、LA 面積が 20cm^2 超、又は LA 径が男性では 40mm 超、女性では 38mm 超

主な除外基準

(1) 成人年齢に達していないもの（各国の法律に基づく）

(2) 入院から無作為割付けまでのいずれかの時点において静注用強心薬を投与したもの

(3) 心臓併存症（以下のいずれか）を有するもの

a. 無作為割付け時に心房細動を有するもの（無作為割付け時に心房細動を有する被験者が無作為割付けされる全被験者の約 35%に達した後に、除外基準とした）

b. 過去に LVEF 低下（45%未満）と診断されたもの

c. 心不全の病因として、以下のいずれかを有するもの

- 左室（LV）流出路狭窄を伴う肥大型心筋症
- 心膜疾患
- 浸潤性又は炎症性の心筋疾患
- 重度の大動脈弁又は一次性僧帽弁逆流、中等度又は重度の大動脈弁狭窄症、外科的修復術を要する僧帽弁狭窄症又は活動期心内膜炎を伴う心臓弁膜症

d. 無作為割付け前 60 日以内に不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞又は ST 上昇型心筋梗塞などの急性冠症候群を発症したもの、無作為割付け前 60 日以内に冠動脈バイパス術（CABG）を施行したもの

e. 経皮的冠インターベンション（PCI）又は CABG が適応となるもの（無作為割付け時点）

f. 組入れ前 1 年以内に、負荷検査で著明な心虚血を認め、その後に血行再建術を受けていないもの

g. β遮断薬に追加又はその代替の抗狭心症療法として硝酸薬を必要とするもの

h. 無作為割付け前 30 日以内に、症候性頚動脈狭窄症、若しくは一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中を発症したもの

i 複雑心奇形を有するもの

(4) 無作為割付け時に以下のいずれかによって示される心臓以外の併存症を有するもの

a. modified diet in renal disease（MDRD）式[2)] で計算した推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの

b. Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能不全を有するもの

c. 体格指数（BMI）が 45kg/m^2 を超えるもの

d. 悪性腫瘍、又は心臓疾患以外のその他の原因により余命 1 年未満と医師が判断するもの

e. 重度の肺疾患で継続的な在宅酸素療法を必要とするもの、又は大喀血に対して気管支動脈塞

2) 国内では、日本人の糸球体ろ過量推算式〔194×血清クレアチニン（mg/dL）$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739（女性の場合）〕を使用した。

栓術を施行したもの

f. 治験薬又はその添加剤に対するアレルギー、不耐性、又は過敏症を有するもの

g. 予定されている試験手順の完遂を妨げると治験責任（分担）医師が判断する医学的状態又はその既往があるもの

(5) ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬又は sGC 刺激薬を併用しているもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量
- LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量

探索的評価項目

- 心エコー検査のパラメータ
- 有効性のバイオマーカー：BNP、ガレクチン（Gal）-3、増殖分化因子（GDF）-15、オステオポンチン（OPN）、Ⅲ型プロコラーゲン - N - プロペプチド（PⅢNP）、可溶性 suppression of tumorigenicity（sST）2、組織マトリックスメタロプロテアーゼ阻害因子（TIMP）-4、及び環状グアノシン一リン酸（cGMP）
- 健康関連 QOL：Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）及び EuroQol Group 5-dimension 3-level questionnaire（EQ-5D-3L）
- 臨床的有効性
  - 来院 5（第 84±2 日）までの全死亡、心血管（CV）入院、又は WCHF による緊急来院の複合エンドポイント
  - 来院 5（第 84±2 日）までの CV 死、CV 入院、又は WCHF による緊急来院の複合エンドポイント
  - 来院 5（第 84±2 日）における健康関連 QOL のベースラインからの変化量
  - 主要心血管イベント（MACE）：CV 死、非致死的急性心筋梗塞、非致死的脳血管発作（TIA 又は脳卒中）
- その他の臨床的有効性
  - NYHA 分類クラスの変化
  - 心房細動（新規発現／再発、心房細動に関連する有害事象）
  - 心不全の標準的な併用療法（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、利尿薬などを含む）の変更（用量調節、薬剤の追加又は削除）
  - うっ血の徴候及び症状（呼吸困難、起坐呼吸、疲労、頚静脈拡張、ラ音及び浮腫）、複合うっ血スコア（起坐呼吸、頚静脈拡張及び浮腫の 3 項目からなる）

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトの血漿中濃度

安全性の評価項目：

- 有害事象
- 安全性のバイオマーカー：Ⅰ型コラーゲン架橋 C - テロペプチド（CTX）、骨特異的アルカリホスファターゼ（BAP）
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン：血圧、心拍数

被験者数：

目標被験者数

スクリーニング例数：約 588 例

無作為割付け例数：約 470 例

設定根拠

本試験では、0（プラセボ）、1.25（最小有効用量）、2.5、5 及び 10mg の 5 つの用法・用量について、治療効果、すなわち第 12 週におけるベースラインからの変化量を、それぞれ以下のように想定した。

- NT-proBNP（対数変換値）：0.000、－0.048、－0.177、－0.269 及び－0.288log（pg/mL）
- LAV：0.00、－0.83、－3.08、－4.68 及び－5.00mL

想定したこれらの用量反応関係を考慮に入れると、2.5、5 及び 10mg の併合群で想定される治療効果の平均値は、NT-proBNP（対数変換値）が－0.245log（pg/mL）、LAV が－4.253mL となった。LAV の標準偏差を 12.2mL と想定した場合、各投与群の被験者数を 75 例とすると、LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量の主解析において片側有意水準 2.5%で統計学的に有意な検定結果を得るための検出力は 74%であった。この被験者数に基づき、NT-proBNP（対数変換値）の標準偏差を 0.80log（pg/mL）と想定した場合、NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の主解析において統計学的に有意な検定結果を得るための検出力は 62%であった。

2 つの主要評価項目間の独立性を想定すると、主解析における全体的な検出力（すなわち、2 つの主要評価項目のうちの少なくとも一方について、高用量の 3 群の併合群とプラセボ群の間に有意差があると結論付けること）は約 90%になった。

以上より、総被験者数として 375 例が必要であった。中止及び不適格となる〔すなわち、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）に採用されない〕被験者の割合を 20%と想定すると、合計約 470 例を無作為割付けする必要があった。更に、スクリーニング不適格となる被験者の割合を 20%と想定すると、約 588 例に対して本試験のスクリーニングを実施する必要があった。

解析方法：

解析対象集団

・最大の解析対象集団（FAS）：投与群に無作為割付けされたすべての被験者。ベースラインの特性及び有効性の解析に用いた。

・安全性解析対象集団（SAF）：FAS のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者。安全性の解析に用いた。

・NT-proBNP の治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS NT-proBNP）：投与群に無作為割付けされた被験者のうち、ベースライン及び第 12 週の適切な NT-proBNP の測定値があり、治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者。PPS NT-proBNP を主要評価項目である NT-proBNP の主解析のための主要な解析対象集団とした。

・LAV の治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS LAV）：投与群に無作為割付けされた被験者のうち、ベースライン及び第 12 週の適切な LAV の測定値があり、治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者。PPS LAV を主要評価項目である LAV の主解析のための主要な解析対象集団とした。

・薬物動態解析対象集団：投与群に無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 組の適切な薬物動態/薬力学の測定値があるすべての被験者。

主要評価項目の主解析

主解析の目的は、2 つの主要評価項目のうち少なくとも一方において有意な用量反応関係を確認することであった。2 つの主要評価項目それぞれについて、高用量の 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）を併合し、2 標本 t 検定を用いてプラセボ群と比較した。以下のように仮説を定義し

た。

H_0^{pool} : $\mu_{pool} \geqq \mu_{placebo}$ vs. H_1^{pool} : $\mu_{pool} < \mu_{placebo}$

Hochberg 法を用いて、有意な用量反応関係が 2 つの主要評価項目の少なくとも一方に認められるかどうか評価した。両方の評価項目について帰無仮説が片側有意水準 α =5%で棄却された場合、両方の評価項目に用量反応関係があると結論付けることとした。2 つのうち 1 つの評価項目について帰無仮説が片側有意水準 α =5%で棄却できないものの、他方の評価項目について帰無仮説が片側有意水準 α =2.5%で棄却された場合、後ろの評価項目のみに用量反応関係があると結論付けることとした。

主要評価項目の副次解析

主解析において、2 つの主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却された場合、各主要評価項目について、各用量群を個別に 2 標本 t 検定（片側有意水準 α =2.5%）を用いてプラセボ群と比較することとした。比較は 2.5-10mg 群から始めて 1.25mg 群まで用量の高い順に行うこととした（当該の評価項目について先行の帰無仮説がすべて棄却された場合に限り、次の帰無仮説の検定を行うこととした）。

各主要評価項目について、線形回帰モデルを用いて用量反応関係を評価した。

安全性の解析

治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 を用いてコーディングした。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び注目すべき TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。

試験デザインを図 2.7.6.29-1 に示す。

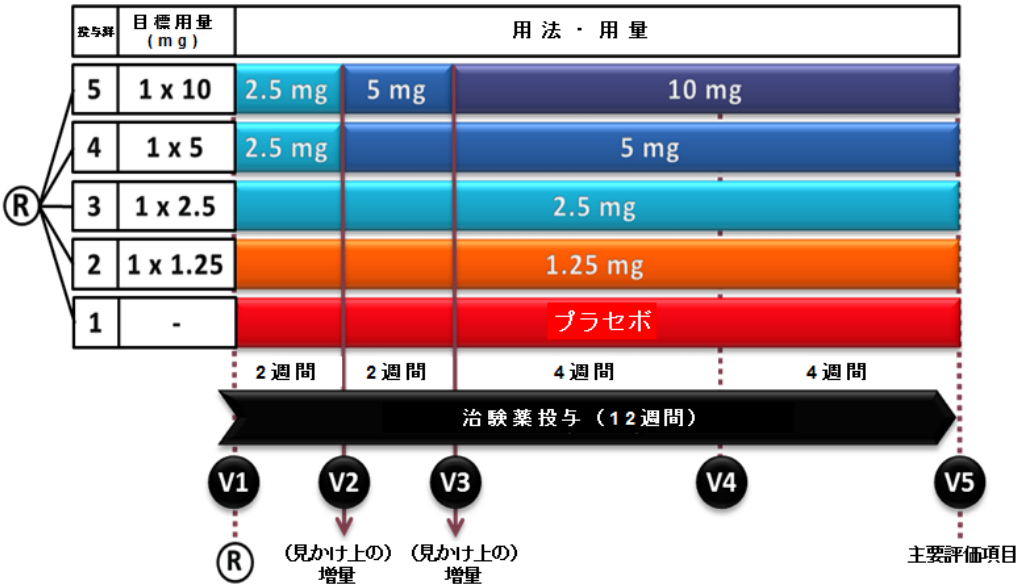


図 2.7.6.29-1 試験デザイン

2.7.6.29.2 成績

2.7.6.29.2.1 試験対象集団

2.7.6.29.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.29-1 に示す。

本試験に組入れられた 632 例のうち、477 例（プラセボ群 93 例、ベルイシグアトの各群 96 例）が無作為割付けされた。無作為割付け後、2 例（2.5mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）は治験薬投与を受けず、475 例に治験薬が投与された。

投与期を完了した被験者は 411 例であった。最も多かった中止理由は同意撤回であった。

試験（投与期及びフォローアップ期の両方）を完了した被験者は 404 例であった。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り、2.5-10mg 群で最も低かった。

試験終了時に生存情報が得られた被験者 469 例のうち、死亡した被験者は 11 例（プラセボ群 1 例、ベルイシグアト 2.5mg 群 1 例、2.5-5mg 群 7 例、2.5-10mg 群 2 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.29-1 被験者の内訳（組入れられた全被験者）

	Placebo	Vericiguat				Total
Number of subject (%)		**1.25 mg**	**2.5 mg**	**2.5-5 mg**	**2.5-10 mg**	**N=632**
Enrolled						632 (100)
Did not complete screening						155 (24.5)
Randomized	**93 (100)**	**96 (100)**	**96 (100)**	**96 (100)**	**96 (100)**	**477 (100)**
Study drug not taken	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.4)
Treatment						
Completed epoch	80 (86.0)	82 (85.4)	83 (86.5)	80 (83.3)	86 (89.6)	411 (86.2)
Did not complete epoch	13 (14.0)	14 (14.6)	13 (13.5)	16 (16.7)	10 (10.4)	66 (13.8)
Primary reason						
AE	3 (3.2)	4 (4.2)	8 (8.3)	6 (6.3)	5 (5.2)	26 (5.5)
Death	0	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (0.8)
Logistical difficulties	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (0.4)
Protocol-driven decision point	1 (1.1)	3 (3.1)	0	0	0	4 (0.8)
Protocol violation	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (0.4)
Withdrawal by subject	9 (9.7)	6 (6.3)	4 (4.2)	5 (5.2)	4 (4.2)	28 (5.9)
Follow-up [a]						
Completed epoch	87 (93.5)	86 (89.6)	90 (93.8)	80 (83.3)	89 (92.7)	432 (90.6)
Did not complete epoch	2 (2.2)	9 (9.4)	5 (5.2)	8 (8.3)	5 (5.2)	29 (6.1)
Primary reason						
Adverse event	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.0)
Death	1 (1.1)	0	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (1.0)	7 (1.5)
Logistical difficulties	0	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)	3 (0.6)
Lost to follow-up	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (0.4)
Protocol violation	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	1 (1.1)	5 (5.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	11 (2.3)
Did not complete study	**13 (14.0)**	**14 (14.6)**	**14 (14.6)**	**20 (20.8)**	**12 (12.5)**	**73 (15.3)**
Completed study	**80 (86.0)**	**82 (85.4)**	**82 (85.4)**	**76 (79.2)**	**84 (87.5)**	**404 (84.7)**

a: Not all subjects who were randomized into the study entered the follow-up period due to death, loss to follow-up, or withdrawal of consent.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.1/4 - 14.1.1/7

2.7.6.29.2.1.2 解析対象集団

FAS には、無作為割付けされたすべての被験者 477 例（プラセボ群 93 例、ベルイシグアトの各群 96 例）を採用した。PPS NT-proBNP には 345 例（プラセボ群 73 例、1.25mg 群 77 例、2.5mg 群 78 例、2.5-5mg 群 57 例、2.5-10mg 群 60 例）、PPS LAV には 338 例（プラセボ群 67 例、1.25mg 群 77 例、2.5mg 群 78 例、2.5-5mg 群 57 例、2.5-10mg 群 59 例）を採用した。SAF には、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）を採用した。薬物動態解析対象集団には、466 例（プラセボ群 84 例、1.25mg 群 96 例、2.5mg 群 95 例、2.5-5mg 群 95 例、2.5-10mg 群 96 例）を採用した（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.1/3）。

一部の被験者で IxRS による治験薬の用量調整にエラーがあったことが盲検解除後に判明した。精査の結果、無作為割付けされた 477 例のうち 48 例（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）に誤った用量で治験薬が投与されていたことが明らかとなった。

エラーの原因はシステム更新であり、IxRS の投与エラーがあった被験者では、各増量の起点として、各被験者の直近の来院ではなく来院 1 が使用された。その結果、2.5-5mg 群及び 2.5-

10mg 群共に、来院 1 で 2.5mg、来院 2 で 5.0mg、来院 3 で 5.0mg、来院 4 で 2.5mg が投与された〔治験責任（分担）医師が治験実施計画書の増量スケジュールに従って、来院 2 及び 3 で増量、来院 4 で用量維持を選択した場合〕。この投与エラーのため、有効性の探索的評価項目及び安全性の評価項目について感度解析を実施した。IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS は 429 例、SAF は 427 例であり、IxRS 投与エラーがあった被験者のみの SAF は 48 例であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.5/1）。

2.7.6.29.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.29.2.1.3.1 人口統計学的特性

FAS における人口統計学的特性を表 2.7.6.29-2 に示す。

人口統計学的特性は、投与群間で同様であった。

全被験者では、年齢の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 73.2±9.6（34～93）歳であった。男性が 52.4%（250 例）、女性が 47.6%（227 例）であり、1.25mg 群を除くすべての群で、男性が女性に比べてわずかに多かった。大多数（83.4%）の被験者が白人であり、アジア人が 14.3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1.5%であった。

PPS NT-proBNP、PPS LAV 及び SAF における人口統計学的特性も、FAS と同様であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.2/2、14.1.2/3、14.1.2/4）。

表 2.7.6.29-2 人口統計学的特性（FAS）

	Placebo	Vericiguat				Total
Randomized, N (%)	N=93 (100%)	1.25 mg N=96 (100%)	2.5 mg N=96 (100%)	2.5-5 mg N=96 (100%)	2.5-10 mg N=96 (100%)	N=477 (100%)
Sex (n [%])						
Male	47 (50.5)	45 (46.9)	53 (55.2)	53 (55.2)	52 (54.2)	250 (52.4)
Female	46 (49.5)	51 (53.1)	43 (44.8)	43 (44.8)	44 (45.8)	227 (47.6)
Race (n [%])						
White	75 (80.6)	85 (88.5)	74 (77.1)	84 (87.5)	80 (83.3)	398 (83.4)
Black or African-American	2 (2.2)	0	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	7 (1.5)
Asian	16 (17.2)	10 (10.4)	16 (16.7)	11 (11.5)	15 (15.6)	68 (14.3)
Not reported	0	1 (1.0)	3 (3.1)	0	0	4 (0.8)
Ethnicity (n [%])						
Not Hispanic or Latino	93 (100)	91 (94.8)	92 (95.8)	96 (100)	94 (97.9)	466 (97.7)
Hispanic or Latino	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	4 (0.8)
Not reported	0	4 (4.2)	3 (3.1)	0	0	7 (1.5)
Age						
n	93	96	96	96	96	477
Mean (± SD)	73.7 (±9.1)	73.8 (±10.0)	72.0 (±10.7)	73.9 (±7.9)	72.5 (±10.2)	73.2 (±9.6)
Median	76.0	76.0	73.0	73.5	73.0	75.0
Min	51	44	38	53	34	34
Max	91	90	90	91	93	93
Age group (n [%])						
≤75 years	46 (49.5)	47 (49.0)	58 (60.4)	54 (56.3)	51 (53.1)	256 (53.7)
>75 years	47 (50.5)	49 (51.0)	38 (39.6)	42 (43.8)	45 (46.9)	221 (46.3)
Geographic region (n [%])						
Eastern Europe	27 (29.0)	31 (32.3)	27 (28.1)	24 (25.0)	29 (30.2)	138 (28.9)
Western Europe	45 (48.4)	50 (52.1)	42 (43.8)	46 (47.9)	45 (46.9)	228 (47.8)
Asia/Pacific	17 (18.3)	9 (9.4)	17 (17.7)	15 (15.6)	17 (17.7)	75 (15.7)
North America	4 (4.3)	6 (6.3)	10 (10.4)	11 (11.5)	5 (5.2)	36 (7.5)
Baseline weight (kg)						
n	93	96	96	96	96	477
Mean (± SD)	81.1 (±20.8)	81.5 (±21.7)	84.0 (±20.8)	82.2 (±18.8)	83.5 (±19.6)	82.5 (±20.3)
Baseline height (cm)						
n	91	92	91	95	92	461
Mean (± SD)	164.3 (±10.0)	165.0 (±10.7)	165.6 (±9.8)	165.1 (±9.2)	165.6 (±10.7)	165.1 (±10.1)
Baseline BMI (kg/m^2)						
n	91	92	90	95	92	460
Mean (± SD)	30.1 (±6.5)	29.6 (±6.5)	30.6 (±6.3)	30.1 (±5.6)	30.4 (±5.0)	30.2 (±6.0)
BMI group at baseline (n [%])						
≤30 kg/m^2	45 (48.4)	49 (51.0)	46 (47.9)	43 (44.8)	50 (52.1)	233 (48.8)
>30 kg/m^2	46 (49.5)	43 (44.8)	44 (45.8)	52 (54.2)	42 (43.8)	227 (47.6)
Missing	2 (2.2)	4 (4.2)	6 (6.3)	1 (1.0)	4 (4.2)	17 (3.6)
Smoking history (n [%])						
Never	49 (52.7)	59 (61.5)	52 (54.2)	47 (49.0)	50 (52.1)	257 (53.9)
Former	36 (38.7)	29 (30.2)	35 (36.5)	45 (46.9)	37 (38.5)	182 (38.2)
Current	8 (8.6)	8 (8.3)	9 (9.4)	4 (4.2)	9 (9.4)	38 (8.0)
Alcohol use (n [%])						
Abstinent	63 (67.7)	66 (68.8)	58 (60.4)	55 (57.3)	64 (66.7)	306 (64.2)
Light	25 (26.9)	25 (26.0)	27 (28.1)	30 (31.3)	23 (24.0)	130 (27.3)
Moderate	4 (4.3)	5 (5.2)	10 (10.4)	7 (7.3)	7 (7.3)	33 (6.9)
Heavy	1 (1.1)	0	0	4 (4.2)	2 (2.1)	7 (1.5)

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; n, number; SD, standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.2/1

2.7.6.29.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

FAS におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.29-3 に示す。

ベースラインの疾患特性は、投与群間で同様であった。

ほとんど（80%超）の被験者は LVEF が 50%超であった。LVEF の平均値±標準偏差は、全被験者で 57.0±6.5%であり、投与群間で同様であった。LAV の平均値±標準偏差は、全被験者で 86.3±36.2mL であり、投与群間で同様であった。

NT-proBNP の平均値は投与群間ではほぼ同様であったが〔1825.6pg/mL（2.5mg 群）～2491.9pg/mL（1.25mg 群）〕、各群内ではばらつきが大きかった（標準偏差の範囲：2258.2pg/mL～4708.6pg/mL）。NT-proBNP の中央値は、2.5-10mg 群で最も高く、プラセボ群で最も低かった。

無作為割付け時に心房細動を有する被験者が、無作為割付けされる全被験者の約 35%に達した後は、無作為割付け時に心房細動を有する被験者を組入れないこととした。その結果、ベースライン時に心房細動を有する被験者の割合は、中央判定及び治験責任（分担）医師評価のいずれにおいても約 40%であったが、心房細動の病歴がある被験者の割合は 60%であった。

無作為割付けされた被験者の約 4 分の 3（75.1%）は WCHF による初回来院時に入院し、24.5%は外来で心不全に対して静注用利尿薬の投与を受けた。臨床的安定が得られてから無作為割付けまでの期間の平均値は 12.9 日であった。

表 2.7.6.29-3 ベースラインの疾患特性（FAS）

	Placebo	Vericiguat				Total
		1.25 mg	2.5 mg	2.5-5 mg	2.5-10 mg	
	N=93 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=477 (100%)
LVEF (%) at baseline (continuous)						
n	89	93	95	92	94	463
Mean (± SD)	57.7 (±6.8)	56.5 (±6.6)	56.9 (±6.6)	57.2 (±7.1)	56.7 (±5.6)	57.0 (± 6.5)
LVEF (%) at baseline (n[%])						
≤50%	12 (12.9)	13 (13.5)	12 (12.5)	13 (13.5)	9 (9.4)	59 (12.4)
>50%	77 (82.8)	80 (83.3)	83 (86.5)	79 (82.3)	85 (88.5)	404 (84.7)
missing	4 (4.3)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (4.2)	2 (2.1)	14 (2.9)
LAV at baseline (mL)						
n	88	94	95	92	94	463
Mean (± SD)	88.1 (±46.6)	88.1 (±43.9)	86.8 (±30.9)	83.5 (±29.8)	85.0 (±26.3)	86.3 (±36.2)
NT-proBNP (pg/mL) at baseline (continuous)						
n	90	95	94	94	93	466
Mean	2411.5	2491.9	1825.6	2415.9	2291.8	2286.7
(± SD)	(±4708.6)	(±4138.0)	(± 2258.2)	(± 3150.5)	(± 2613.3)	(±3481.3)
Median	974.6	1161.1	1139.9	1343.3	1457.7	1173.8
eGFR (mL/min/1.73m^2) at baseline						
n	92	95	93	94	95	469
Mean (± SD)	52.3 (±20.6)	52.8 (±23.0)	57.4 (±20.8)	54.2 (±17.3)	57.4 (±19.3)	54.8 (±20.3)
eGFR category at baseline (n [%])						
≤45 mL/min/1.73m^2	44 (47.3)	39 (40.6)	31 (32.3)	35 (36.5)	34 (35.4)	183 (38.4)
>45-60 mL/min/1.73m^2	19 (20.4)	27 (28.1)	25 (26.0)	23 (24.0)	23 (24.0)	117 (24.5)
>60 mL/min/1.73m^2	29 (31.2)	29 (30.2)	37 (38.5)	36 (37.5)	38 (39.6)	169 (35.4)
missing	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.1)	1 (1.0)	8 (1.7)
Heart rhythm from central ECG assessment (n [%])						
Atrial fibrillation	35 (37.6)	41 (42.7)	40 (41.7)	38 (39.6)	36 (37.5)	190 (39.8)
Non-atrial fibrillation	58 (62.4)	55 (57.3)	56 (58.3)	58 (60.4)	60 (62.5)	287 (60.2)
Heart rhythm from investigator assessment (n [%])						
Chronic atrial fibrillation	38 (40.9)	41 (42.7)	41 (42.7)	40 (41.7)	38 (39.6)	198 (41.5)
Sinus rhythm	55 (59.1)	55 (57.3)	55 (57.3)	56 (58.3)	58 (60.4)	279 (58.5)
Initial presentation for WCHF (n [%])						
Hospitalized	72 (77.4)	73 (76.0)	68 (70.8)	75 (78.1)	70 (72.9)	358 (75.1)
Equivalent	20 (21.5)	23 (24.0)	27 (28.1)	21 (21.9)	26 (27.1)	117 (24.5)
missing	1 (1.1)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.4)
Stabilization to randomization (days)						
n	93	96	95	96	96	476
Mean (± SD)	11.9 (±10.0)	11.9 (±8.6)	12.6 (±8.0)	14.6 (±8.9)	13.7 (±9.5)	12.9 (±9.0)
Previous HF hospitalization (n [%])						
No	39 (41.9)	34 (35.4)	53 (55.2)	45 (46.9)	52 (54.2)	223 (46.8)
Yes	54 (58.1)	62 (64.6)	43 (44.8)	51 (53.1)	44 (45.8)	254 (53.2)
SBP (mmHg) at baseline						
n	93	96	96	96	96	477
Mean (± SD)	132.8 (±15.2)	133.4 (±14.4)	131.6 (±15.3)	131.5 (±14.2)	133.9 (±13.0)	132.6 (±14.4)
SBP group at baseline (n [%])						
< 120 mmHg	20 (21.5)	18 (18.8)	30 (31.3)	21 (21.9)	15 (15.6)	104 (21.8)
≥ 120 mmHg	73 (78.5)	78 (81.3)	66 (68.8)	75 (78.1)	81 (84.4)	373 (78.2)
DBP (mmHg) at baseline						
n	93	96	96	96	96	477
Mean (± SD)	72.7 (±11.8)	72.3 (±10.8)	72.5 (±10.4)	73.6 (±10.1)	72.4 (±10.6)	72.7 (±10.7)

表 2.7.6.29-3 ベースラインの疾患特性（FAS）（続き）

	Placebo	Vericiguat				Total
		1.25 mg	2.5 mg	2.5-5 mg	2.5-10 mg	
	N=93 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=96 (100%)	N=477 (100%)
HR (beats/minutes) at baseline						
n	93	96	96	96	96	477
Mean (± SD)	68.1 (±11.5)	68.7 (±11.4)	71.5 (±11.8)	70.5 (±11.5)	70.4 (±11.8)	69.8 (±11.6)
NYHA Class at baseline (n [%])						
I	2 (2.2)	1 (1.0)	4 (4.2)	7 (7.3)	3 (3.1)	17 (3.6)
II	52 (55.9)	49 (51.0)	47 (49.0)	47 (49.0)	47 (49.0)	242 (50.7)
III	38 (40.9)	45 (46.9)	42 (43.8)	40 (41.7)	44 (45.8)	209 (43.8)
IV	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	7 (1.5)
Cardiac device use at baseline						
ICD	3 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)	7 (1.5)
CRT	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)	4 (0.8)
CRT-D	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (0.4)
Pacemaker	13 (14.0)	12 (12.5)	16 (16.7)	12 (12.5)	11 (11.5)	64 (13.4)
No	76 (81.7)	81 (84.4)	79 (82.3)	84 (87.5)	80 (83.3)	400 (83.9)
CAD						
Present	34 (36.6)	35 (36.5)	33 (34.4)	35 (36.5)	44 (45.8)	181 (37.9)
Not present	59 (63.4)	61 (63.5)	63 (65.6)	61 (63.5)	52 (54.2)	296 (62.1)
Diabetes mellitus						
Diabetes	47 (50.5)	48 (50.0)	46 (47.9)	47 (49.0)	44 (45.8)	232 (48.6)
No diabetes	46 (49.5)	48 (50.0)	50 (52.1)	49 (51.0)	52 (54.2)	245 (51.4)
Medical history of cardiomyopathy						
Missing	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
Ischemic	27 (29.0)	32 (33.3)	30 (31.3)	29 (30.2)	39 (40.6)	157 (32.9)
Non-ischemic	65 (69.9)	64 (66.7)	66 (68.8)	67 (69.8)	57 (59.4)	319 (66.9)
Medical history of atrial fibrillation						
No	33 (35.5)	38 (39.6)	38 (39.6)	39 (40.6)	42 (43.8)	190 (39.8)
Yes	60 (64.5)	58 (60.4)	58 (60.4)	57 (59.4)	54 (56.3)	287 (60.2)
Arterial hypertension						
No	8 (8.6)	10 (10.4)	11 (11.5)	10 (10.4)	6 (6.3)	45 (9.4)
Yes	85 (91.4)	86 (89.6)	85 (88.5)	86 (89.6)	90 (93.8)	432 (90.6)
Medical history of CKD						
Present	43 (46.2)	48 (50.0)	34 (35.4)	33 (34.4)	38 (39.6)	196 (41.1)
Not present	50 (53.8)	48 (50.0)	62 (64.6)	63 (65.6)	58 (60.4)	281 (58.9)
Medical history of COPD						
Present	23 (24.7)	20 (20.8)	14 (14.6)	31 (32.3)	23 (24.0)	111 (23.3)
Not present	70 (75.3)	76 (79.2)	82 (85.4)	65 (67.7)	73 (76.0)	366 (76.7)
Medical history of anemia						
Present	29 (31.2)	31 (32.3)	29 (30.2)	33 (34.4)	28 (29.2)	150 (31.4)
Not present	64 (68.8)	65 (67.7)	67 (69.8)	63 (65.6)	68 (70.8)	327 (68.6)

CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; CRT-D, CRT with defibrillation therapy; DBP, diastolic blood pressure; ECG, electrocardiogram; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, heart rate; ICD, implantable cardiac defibrillator; LAV, left atrial volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; n, number; NT-proBNP, N-terminal pro-hormone b-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; WCHF, worsening chronic heart failure.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.2/30, 14.2.2.1/103

2.7.6.29.2.1.3.3 病歴及び手術歴

病歴は投与群間で同様であった。本試験の選択基準であることから、FAS のすべての被験者に慢性心不全の病歴があり、53.7%（256 例）に心不全の病歴があった。慢性心不全及び心不全以外に多くの被験者でみられた病歴は、高血圧（90.6%、432 例）、高脂血症（63.9%、305 例）、心房細動（60.6%、289 例）、糖尿病（48.6%、232 例）及び慢性腎臓病（41.1%、196 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.2/59）。

2.7.6.29.2.1.3.4 前治療及び併用療法

前治療及び併用療法は投与群間で同様であった。SAF のすべての被験者が 1 つ以上の併用薬を使用し、循環器系の薬剤は 1 例を除くすべての被験者が使用していた。多くの被験者で使用された解剖治療化学分類法（ATC）のサブ分類は、利尿薬（94.9%、451 例）、抗血栓薬（90.5%、430 例）、β遮断薬（81.5%、387 例）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（76.8%、365 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.3/5）。

試験中に 22 例（4.6%）が併用禁止薬を使用した。グリセリルトリニトラートを使用した被験者の割合は、プラセボ群（4.3%、4 例）及び 1.25mg 群（3.1%、3 例）に比べて、ベルイシグアトの高用量の 3 群（各 2.1%、2 例）で低かった。その他に、硝酸薬又は PDE5 阻害薬の使用について、投与群間で特定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.3/92）。

2.7.6.29.2.2 有効性の結果

2.7.6.29.2.2.1 治験薬の投与状況

服薬遵守率が 80～120%であった被験者の割合は 97.7%（464／475 例）であり、大多数の被験者は、治験実施計画書に従って治験薬の服用を遵守した（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/16）。

2.7.6.29.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.29.2.2.2.1 主解析

主要評価項目の主解析では、ベルイシグアトの高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）の併合群とプラセボ群の比較を実施した。

2.7.6.29.2.2.2.1.1 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量

NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS NT-proBNP におけるベルイシグアト併合群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.29-4 に、群間比較の結果を表 2.7.6.29-5 に示す。

第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群（73 例）で－0.098±0.778log（pg/mL）、ベルイシグアト併合群（195 例）で 0.038±0.782log（pg/mL）であり、ベルイシグアト併合群では効果はみられなかったが、プラセボ群では NT-proBNP がわずかに減少した。平均値の群間差〔0.137log（pg/mL）〕は、ベルイシグアト併合群での改善を示さず、統計学的に有意ではなかった〔p＝0.8991（片側）、2 標本 t 検定〕。

表 2.7.6.29-4 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト併合群及びプラセボ群）（PPS NT-proBNP）

Treatment Group	N	Mean - log scale	SD - log scale	Geometric mean of ratio - back transformed	Geometric SD – back transformed
Placebo	73	-0.098	0.778	0.906	2.177
Pooled 2.5 mg to 10 mg	195	0.038	0.782	1.039	2.186

NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPS, per protocol set; SD, standard deviation.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.1/2

表 2.7.6.29-5 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト併合群とプラセボ群）（PPS NT-proBNP）

Treatment comparison	Difference of means vs. placebo - log scale	90% CI of difference	Ratio of geometric means vs. placebo - back transformed	90% CI of ratio	two-sample t-test (one-sided) p-value
Pooled 2.5 mg up to 10 mg	0.137	-0.04, 0.31	1.147	0.96, 1.37	0.8991

CI, confidence interval; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPS, per protocol set.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.1/3

2.7.6.29.2.2.2.1.2 LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量

LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS LAV におけるベルイシグアト併合群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.29-6 に、群間比較の結果を表 2.7.6.29-7 に示す。

LAV については、ベルイシグアト併合群に比べてプラセボ群で大きな効果がみられた。第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群（67 例）で－3.36±12.7mL、ベルイシグアト併合群（194 例）で－1.73±12.8mL であった。平均値の群間差（1.63mL）は、ベルイシグアト併合群での改善を示さず、統計学的に有意ではなかった〔p＝0.8156（片側）、2 標本 t 検定〕。

表 2.7.6.29-6 LAV（mL）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト併合群及びプラセボ群）（PPS LAV）

Treatment Group	N	Mean	SD
Placebo	67	-3.36	12.7
Pooled 2.5 mg to 10 mg	194	-1.73	12.8

LAV, left atrial volume; PPS, per protocol set; SD, standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.1/1

表 2.7.6.29-7 LAV（mL）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト併合群とプラセボ群）（PPS LAV）

Treatment comparison	Difference of means vs placebo	90% CI of difference	two-sample t-test (one-sided) p-value
Pooled 2.5 mg up to 10 mg	1.63	-1.36, 4.62	0.8156

CI, confidence interval; LAV, left atrial volume; PPS, per protocol set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.1/4

2.7.6.29.2.2.2.2 副次解析

主要評価項目の副次解析では、ベルイシグアト各群とプラセボ群の比較を、階層的に 2.5-10mg 群から開始し、1.25mg 群まで用量の高い順に実施した。主解析が統計学的に有意ではなかったため、副次解析はいずれも探索的なものであり、以降に示す p 値は統計学的な有意性を意味するものではない。

2.7.6.29.2.2.2.2.1 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量

NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS NT-proBNP におけるベルイシグアト各群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.29-8 に、群間比較の結果を表 2.7.6.29-9 に示す。

ベースラインからの変化は、プラセボ群で最も大きかった〔変化量の平均値－0.098log（pg/mL）〕。ベルイシグアト各群でのベースラインからの変化量の平均値は、－0.047log（pg/mL）（1.25mg 群）～0.071log（pg/mL）（2.5mg 群）の範囲であった。

表 2.7.6.29-8 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト各群及びプラセボ群）（PPS NT-proBNP）

Treatment Group	N	Mean - log scale	SD - log scale	Geometric mean of ratio - back transformed	Geometric SD – back transformed
Placebo	73	-0.098	0.778	0.906	2.177
1.25 mg	77	-0.047	0.788	0.954	2.199
2.5 mg	78	0.071	0.818	1.074	2.265
2.5 to 5 mg	57	0.057	0.819	1.059	2.268
2.5 to 10 mg	60	-0.023	0.705	0.977	2.024

NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPS, per protocol set; SD, standard deviation.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.2/2

表 2.7.6.29-9 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト各群とプラセボ群）（PPS NT-proBNP）

Treatment comparison	Difference of means vs placebo - log scale	95% CI of difference	Ratio of geometric means vs placebo - back transformed	95% CI of ratio	two-sample t-test (one-sided) p-value
2.5 to 10 mg	0.076	-0.18, 0.33	1.079	0.83, 1.40	0.7194
2.5 to 5 mg	0.156	-0.12, 0.43	1.169	0.88, 1.54	0.8653
2.5 mg	0.171	-0.09, 0.43	1.186	0.92, 1.53	0.9041
1.25 mg	0.052	-0.20, 0.30	1.053	0.82, 1.36	0.6572

CI, confidence interval, NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PPS, per protocol set.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Since the primary analysis was not significant, all p-values are only descriptive.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.2/3

2.7.6.29.2.2.2.2.2 LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量

LAV の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS LAV におけるベルイシグアト各群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.29-10 に、群間比較の結果を表 2.7.6.29-11 に示す。

ベースラインからの変化は、プラセボ群で最も大きかった（変化量の平均値－3.36mL）。ベルイシグアト各群でのベースラインからの変化量の平均値は、－2.16mL（1.25mg 群）～－1.25mL（2.5-5mg 群）の範囲であった。

表 2.7.6.29-10 LAV（mL）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト各群及びプラセボ群）（PPS LAV）

Treatment Group	N	Mean	SD
Placebo	67	-3.36	12.7
1.25 mg	77	-2.16	7.9
2.5 mg	78	-2.14	11.9
2.5 to 5 mg	57	-1.25	16.1
2.5 to 10 mg	59	-1.65	10.2

LAV, left atrial volume; PPS, per protocol set; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.2/1

表 2.7.6.29-11 LAV（mL）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト各群とプラセボ群）（PPS LAV）

Treatment comparison	Difference of means vs placebo	95% CI of difference	two-sample t-test (one-sided) p-value
2.5 to 10 mg	1.707	-2.39, 5.80	0.7945
2.5 to 5 mg	2.109	-3.01, 7.23	0.7917
2.5 mg	1.219	-2.82, 5.26	0.7241
1.25 mg	1.198	-2.23, 4.63	0.7546

CI, confidence interval; LAV, left atrial volume; PPS, per protocol set.
Since the primary analysis was not significant, all p-values are only descriptive.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.2/4

2.7.6.29.2.2.2.3 用量反応関係

PPS NT-proBNP 及び PPS LAV を対象として、主要評価項目に用量反応関係があるかどうかを検討するため、線形回帰モデルをあてはめた結果、傾きの推定値は NT-proBNP では 0.006（p＝0.6809）、LAV では 0.141（p＝0.7722）であった（p 値は探索的／名目上）。2 つの主要評価項目のいずれについても、用量増加に伴う反応の増大は示されなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.2/5、14.2.1.2/6）。

2.7.6.29.2.2.2.3 感度解析

FAS を対象とした感度解析では、NT-proBNP、LAV のいずれも、第 12 週におけるベースラインからの変化量について、ベルイシグアト併合群とプラセボ群で統計学的に有意な差はなかった。いずれの補完方法〔completers、last observation carried forward（LOCF）、observed cases〕でも、主解析及び副次解析と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.3/1～14.2.1.3/12）。

無作為割付けされた投与群の代わりに、維持用量又は総投与量を用いて、主解析及び副次解析と同じ解析を実施した。維持用量は、初めて用量が維持される来院（来院 4）で到達した用量と定義し、その時点で各被験者の最大耐用量におおむね達していると想定した。これらの結果も主解析及び副次解析と同様であり、ベルイシグアトの併合群又は各群に比べてプラセボ群で大きな効果がみられた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.1.7/1～14.2.1.7/60）。

2.7.6.29.2.2.3 探索的評価項目

探索的評価項目の解析では多重性の調整は行わなかったため、全解析の 5%では偶然に有意な p 値が示される可能性がある。

いずれの探索的評価項目の解析も仮説を生むものであり、以降に示す p 値は統計学的な有意性を意味するものではない。

2.7.6.29.2.2.3.1 心エコー検査

FAS を対象とした解析において、ベースライン時の心エコー検査のパラメータの要約統計量に、投与群間で大きな差はみられなかった。LV 充満圧上昇及び LV 肥大の徴候として、ベースライン時の E/e'、壁厚のパラメータ及び LV 心筋重量係数が上昇していた。ベースライン時の LV の構造的及び機能的特性は HFpEF 患者に典型的なものであった。

拡張早期 LV 弛緩の指標である e'（僧帽弁輪の最大拡張早期運動速度）について、2.5-10mg 群では中隔側及び側壁側共にプラセボ群に比べて改善傾向がみられた。

ベルイシグアト群で第 12 週にみられた構造的及び血行動態的効果はプラセボ群に比べて大きくなかったが、2.5-5mg 群では左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室収縮末期容積（LVESV）がプラセボ群に比べて増加する傾向がみられた。2.5-5mg 群では、拡張早期 LV 充満の指標である E 波最大速度、及び総動脈コンプライアンスは増加し、一方、実効動脈エラスタンス（Ea）及び右房圧は、名目上有意ではないものの、減少する傾向がみられた。2.5-10mg 群ではその他に、E 波と A 波の最大速度の比（E/A）が上昇する傾向、single-beat technique により算出した左室収縮末期エラスタンス、E 波減速時間、A 波最大順行速度及び拡張期の肺静脈 - 心房収縮最大逆行速度が低下する傾向がみられた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.1/96～14.2.2.1/182、14.2.2.1/548、14.6.1/191、14.6.1/193、14.6.1/197）。

2.7.6.29.2.2.3.2 有効性のバイオマーカー

FAS を対象とした解析において、ベースライン時のバイオマーカーの値は、本被験者集団で想定される範囲内であった。ベルイシグアト群では、いずれのバイオマーカーについても、第 12 週におけるベースラインからの変化量に一定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.2/14～14.2.2.2/20、14.2.2.2/62）。

2.7.6.29.2.2.3.3 健康関連 QOL

2.7.6.29.2.2.3.3.1 KCCQ

FAS を対象とした KCCQ スコアの各来院におけるベースラインからの変化量の平均値を表 2.7.6.29-12 に示す。

いずれの群でも、ほとんどのスコアについて、すべての予定された来院において、健康関連 QOL のベースラインからの改善が認められた。過去 2 週間の症状の変化の指標である Symptom Stability Score ではやや悪化がみられ、プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5-5mg 群ではいくつかの時点においてベースラインからの変化量の平均値が負の値であった。第 4 週には、プラセボ群を含むすべての群で KCCQ ドメインの改善がみられたことから、急性心不全イベントからの持続的な回復が反映されていると考えられた。多くの KCCQ ドメインでは、2.5-10mg 群で最も大きな改善がみられた。しかしながら、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群では最初の 4 週間は同じ用量（すなわち、最初の 2 週間は 2.5mg、次の 2 週間は 5mg）の漸増期であることから、2.5-5mg 群と 2.5-10mg 群の間の変化量の差は、薬剤に依存しない急性心不全からの回復を示していると考えられた。第 4 週から第 12 週までの期間には、主要な KCCQ ドメインの改善が 2.5-5mg 群と 2.5-10mg

群で同程度にみられたが、低用量群及びプラセボ群では更なる改善はみられないか、小さな改善がみられた。

第 12 週にみられた効果は、ほとんどのスコアが 2.5-10mg 群で最も大きく、Clinical Summary Score のコンポーネントドメイン（Physical Limitation Score 及び Total Symptom Score）では最も顕著な変化がみられた。更に、Physical Limitation Score 及び Clinical Summary Score については、線形回帰分析によって用量反応性が示唆された（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.3/113）。

Clinical Summary Score の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-10mg 群で 18.3±17.6、プラセボ群で 10.2±20、1.25mg 群で 11.4±19.1、2.5mg 群で 8.7±18.4、2.5-5mg 群で 11.3±18.5 であった。2.5-10mg 群とプラセボ群の間で名目上有意な差がみられた。

Physical Limitation Score の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-10mg 群で 15.9±18.7、プラセボ群で 4.5±21.6、1.25mg 群で 6.3±22.7、2.5mg 群で 5.9±18.8、2.5-5mg 群で 9.2±20 であった。2.5-10mg 群とプラセボ群の間で名目上有意な差がみられた。

Total Symptom Score の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-10mg 群で 20.6±24.5、プラセボ群で 15.8±23.9、1.25mg 群で 16.2±22.5、2.5mg 群で 10.6±21.5、2.5-5mg 群で 12.9±23.7 であった。

IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS を対象とした解析でも、FAS を対象とした解析と同様の結果であった。Clinical Summary Score 及び Physical Limitation Score については、第 12 週におけるベースラインからの変化量に 2.5-10mg 群（平均値±標準偏差：19.3±16.3 及び 17.2±19.1）とプラセボ群（10.2±20.0 及び 4.5±21.6）の間で名目上有意な差がみられた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.3/102）。

表 2.7.6.29-12 KCCQ スコアの各来院におけるベースラインからの変化量の平均値（FAS）

Score	Placebo		Vericiguat							
			1.25 mg		2.5 mg		2.5 -5 mg		2.5-10 mg	
Change from baseline	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Clinical Summary Score										
Day 28 (Week 4)	82	9.7 (18.4)	87	8.5 (16.5)	87	6.5 (15.3)	83	5.6 (19)	90	13.2 (19.1)
Day 56 (Week 8)	81	11.1 (20)	82	11.7 (20.5)	86	8.9 (17)	81	8.4 (21.3)	86	16.6 (19.6)
EOT (Week 12)	78	10.2 (20)	82	11.4 (19.1)	83	8.7 (18.4)	80	11.3 (18.5)	86	18.3 (17.6)
Premature disc.	9	-13.5 (17.4)	10	-7.4 (14.6)	8	-4.4 (20.3)	6	2.8 (12.9)	6	-8.6 (14.7)
Physical limitation Score										
Day 28 (Week 4)	82	4.6 (20.9)	84	3.1 (19.2)	83	3.8 (15.9)	80	3.1 (19.8)	87	10.5 (20.9)
Day 56 (Week 8)	80	6.4 (23.7)	77	6.4 (22.4)	79	2.6 (16.8)	79	7 (23.2)	82	14.1 (19.6)
EOT (Week 12)	78	4.5 (21.6)	78	6.3 (22.7)	77	5.9 (18.8)	77	9.2 (20)	84	15.9 (18.7)
Premature disc.	9	-20.8 (27.7)	9	-13 (17.5)	8	-6.7 (22.4)	6	-1.1 (13.3)	5	-18.3 (23.3)
Total Symptom Score										
Day 28 (Week 4)	82	14.9 (22.3)	87	13.5 (20.5)	87	8.2 (18.7)	83	7.8 (22.9)	90	16.2 (24.8)
Day 56 (Week 8)	81	15.6 (22.9)	82	15.8 (24.2)	86	13 (19.5)	81	9.6 (27.5)	86	18.4 (26.1)
EOT (Week 12)	78	15.8 (23.9)	82	16.2 (22.5)	83	10.6 (21.5)	80	12.9 (23.7)	86	20.6 (24.5)
Premature disc.	9	-6.1 (14.2)	10	0.9 (16.1)	8	-2.1 (28)	6	6.8 (13.6)	6	1.2 (20.9)
Symptom Frequency Score										
Day 28 (Week 4)	81	16 (22.8)	87	14 (22)	87	8.2 (20.2)	83	7.6 (24.2)	90	18.8 (26.2)
Day 56 (Week 8)	80	17.6 (23)	82	17.5 (24.6)	85	13.3 (21.9)	81	8.4 (29.7)	86	20.3 (27.9)
EOT (Week 12)	77	18.1 (24.7)	82	18.8 (24.3)	83	10.1 (24.1)	80	12.9 (24.9)	86	23 (26.1)
Premature disc.	9	-4.9 (22.1)	10	-0.6 (20.9)	8	4.2 (30.1)	6	6.6 (9.8)	6	1 (23.5)
Symptom Burden Score										
Day 28 (Week 4)	82	14.2 (24.4)	87	13 (21.5)	87	8.2 (19.7)	83	7.9 (25.6)	90	13.6 (25.4)
Day 56 (Week 8)	81	14.1 (25.1)	82	14.1 (26)	86	12.7 (20.1)	81	10.8 (29)	86	16.6 (26.7)
EOT (Week 12)	78	14.1 (26.3)	82	13.6 (23.6)	83	11 (21.8)	80	13 (25.2)	86	18.1 (25.5)
Premature disc.	9	-7.4 (13.5)	10	2.5 (16.2)	8	-8.3 (28.5)	6	6.9 (17.8)	6	1.4 (18.6)
Symptom Stability Score										
Day 28 (Week 4)	82	0.3 (33.7)	87	-2.9 (33.8)	87	4.3 (35)	83	0.3 (38.9)	90	5.3 (33.4)
Day 56 (Week 8)	81	-4.9 (32)	82	-2.4 (31.3)	86	0.6 (34.7)	81	-2.8 (38.3)	86	3.8 (35.3)
EOT (Week 12)	78	-10.3 (33.3)	82	-4.9 (30.8)	83	0 (36)	80	2.8 (32.1)	86	4.1 (33)
Premature disc.	9	-5.6 (30)	10	-20 (40.5)	8	-34.4 (32.6)	6	-8.3 (34.2)	6	-12.5 (46.8)
Self-Efficacy Score										
Day 28 (Week 4)	81	11.7 (22.4)	87	9.6 (24.8)	87	0.3(23.8)	82	7.9 (22.9)	90	6.9 (25.5)
Day 56 (Week 8)	80	11.9 (23.4)	82	9.6 (23.5)	86	7.7(23.4)	81	6.3 (28.7)	86	12.9 (27.1)
EOT (Week 12)	77	12.7 (23.4)	82	12 (24.4)	83	5.1(22.3)	80	11.4 (24.9)	86	14.7 (28.3)
Premature disc.	9	0 (23.4)	10	5 (22.2)	8	9.4(34)	6	-2.1 (37.4)	6	0 (28.5)
Quality of Life Score										
Day 28 (Week 4)	82	11.9 (25.3)	87	7.2 (21.8)	87	8 (19.2)	83	10.6 (26.4)	90	11 (20)
Day 56 (Week 8)	81	14.4 (28.3)	82	9.7 (25.7)	86	12.1 (22.3)	81	14.1 (27.3)	86	15.5 (22.8)
EOT (Week 12)	78	12.5 (26.5)	82	11.6 (22.1)	83	10.9 (23.9)	80	15.5 (26.2)	86	14.6 (21.2)
Premature disc.	9	-5.6 (26.4)	10	-5 (17.7)	8	-8.3 (29.5)	6	-6.9 (17)	6	6.9 (44.9)
Social Limitations Score										
Day 28 (Week 4)	74	13.6(30.1)	79	7.1(20.7)	78	2.8(24.3)	77	6.8 (31.5)	83	10.8 (28.3)
Day 56 (Week 8)	77	13.9(32.4)	72	10.8(28.8)	79	10.1(24.1)	75	11.2 (33.4)	77	17.8 (28)
EOT (Week 12)	73	13.7(28.5)	73	13.6(27.5)	79	10.9(26.8)	73	11.9 (31.4)	77	16.4 (30.6)
Premature disc.	8	-21.9(31.7)	10	-4.4(15.7)	7	8.3(36.2)	5	-2.9 (10.4)	5	6.7 (15.8)
Overall Summary Score										
Day 28 (Week 4)	82	11.2 (19.5)	87	7.6 (16.4)	87	6.6(15.2)	83	7.4 (20.6)	90	12.4 (18.7)
Day 56 (Week 8)	81	12.6 (22.2)	82	11 (20.9)	86	10(17)	81	10.4 (22.1)	86	16 (19.6)
EOT (Week 12)	78	11.8 (20.8)	82	11.7 (19)	83	9.8(18.1)	80	12.9 (20.8)	86	16.7 (17.8)
Premature disc.	9	-14.5 (18.4)	10	-5.9 (11.7)	8	-3.9(23.5)	6	-2.4 (13.3)	6	-1.2 (20.2)

disc., discontinuation; EOT, end of treatment; FAS, full analysis set; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.3/24 – 14.2.2.3/33

2.7.6.29.2.2.3.3.2 EQ-5D-3L

FAS を対象とした解析において、US Summary Score 及び UK Summary Score では、第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は 2.5-10mg 群で最も大きかった。Visual analogue scale（VAS）では、第 4 週及び第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は 2.5-5mg 群で最も大きかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.3/60～14.2.2.3/62）。

US Summary Score の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-10mg 群で 0.06±0.16、プラセボ群で－0.01±0.19、1.25mg 群で 0.05±0.15、2.5mg 群で 0.03±0.15、2.5-5mg 群で 0.03±0.19 であった。

UK Summary Score の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-10mg 群で 0.07±0.25、プラセボ群で－0.01±0.29、1.25mg 群で 0.06±0.22、2.5mg 群で 0.03±0.23、2.5-5mg 群で 0.04±0.28 であった。

VAS の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、2.5-5mg 群で 11.1±16.3、2.5-10mg 群で 8.48±15.8、プラセボ群で 6.11±15.2、1.25mg 群で 6.33±14.4、2.5mg 群で 3.71±18.4 であった。

IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS を対象とした解析でも、FAS を対象とした解析と同様の結果であった。VAS の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、2.5-5mg 群と 2.5-10mg 群でほぼ同様であった。US Summary Score 及び VAS については、第 12 週におけるベースラインからの変化量に 2.5-10mg 群（平均値±標準偏差：0.06±0.17 及び 11.3±15.5）とプラセボ群（－0.01±0.19 及び 6.11±15.2）の間で名目上有意な差がみられた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.3/134～136、14.6.3/140）。

2.7.6.29.2.2.3.4 臨床的有効性の変数

すべての入院及び死亡について、臨床イベント判定委員会による中央判定を行い、CV 又は非 CV に分類した。解析には判定委員会による判定結果を用いた。

FAS を対象とした解析において、4 つの複合エンドポイント及び構成要素である心不全による入院のイベントが認められた被験者の割合は、いずれの観察期間（第 84 日まで、投与中、フォローアップ期終了時まで）でも、2.5-10mg 群で最も低かった。しかしながら、ベルイシグアトの用量増加に伴うイベント発現割合の明らかな低下はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.4.1/1）。

IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS を対象とした解析でも、FAS を対象とした解析とおおむね同様の結果であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.4/2）。

本試験は、観察期間を第 84 日まで又は投与中とした場合の臨床的アウトカムのイベント発現までの期間において、群間差を検討する十分な検出力はなかった。

2.7.6.29.2.2.3.5 NYHA 分類クラス

FAS を対象とした解析において、第 8 週及び第 12 週に NYHA 分類クラスの改善が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 群で最も高かったが、ベルイシグアトの用量増加に伴う明らかな改善傾向はみられなかった。第 8 週にベースラインから 2 又は 1 段階の改善が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 群で 41.4%（36 例）であったのに対し、プラセボ群で 30.5%（25 例）、1.25mg 群で 28.6%（24 例）、2.5mg 群で 32.6%（28 例）、2.5-5mg 群で 25.9%（21 例）であった。第 12 週にベースラインから 2 又は 1 段階の改善が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 群で 40.7%（35 例）であったのに対し、プラセボ群で 32.5%（26 例）、1.25m 群で 32.9%（27 例）、2.5mg 群で 31.3%（26 例）、2.5-5mg 群で 27.8%（22 例）であった。

NYHA 分類クラスの悪化が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 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明らかに割合が低くなる傾向はみられなかった。第 8 週にベースラインから 1 段階の悪化が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 群で 2.3%（2 例）であったのに対し、プラセボ群で 6.1%（5 例）、1.25m 群で 4.8%（4 例）、2.5mg 群で 7.0%（6 例）、2.5-5mg 群で 9.9%（8 例）であった。第 12 週にベースラインから 1 段階の悪化が認められた被験者

は、2.5-10mg 群ではいなかったが、その他の群では各 6 例であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.5/1）。

IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS を対象とした解析でも、FAS を対象とした解析と同様の結果であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.5/1）。

2.7.6.29.2.2.3.6 うっ血の徴候及び症状

FAS を対象とした解析において、複合うっ血スコア（起坐呼吸、頚静脈拡張及び浮腫の 3 項目からなる）には、特に 2.5-10mg 群で改善傾向がみられた。2.5-10mg 群では、複合うっ血スコアが 0（すなわち、徴候及び症状なし）の被験者の割合は、ベースライン時に 28.4%（27 例）、第 12 週に 50.0%（42 例）であり、第 12 週に複合うっ血スコアが 4 を超える被験者はいなかった。改善が認められた（スコアの変化量が－1～－6 の）被験者の割合は、2.5-10mg 群で 52.4%（44 例）と最も高く、その他の群では 34.1%（28 例）～39.2%（31 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.5/11、14.2.2.5/14）。

IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS を対象とした解析でも、FAS を対象とした解析と同様の結果であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.6.5/10、14.6.5/12）。

2.7.6.29.2.3 薬物動態の結果

血漿中ベルイシグアト濃度の要約統計量を表 2.7.6.29-13 に示す。

表 2.7.6.29-13 血漿中ベルイシグアト濃度（μg/L）（薬物動態解析対象集団）

Planned treatment/ Analysis visit	Time	n	n ≥ LLOQ	Geometric Mean	Geometric SD	Geometric CV(%)	Min	Median	Max
1.25 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	95	90 a)	16.1	5.21	377.8	<LLOQ	27.8	74.7
	4 - 6 hours post	93	89 a)	21.3	3.86	228.4	<LLOQ	28.8	70.6
	20 - 24 hours post	10	10	21.2	1.39	33.8	9.25	21.15	28.5
Day 14 (Week 2)	pre	89	89	31.5	1.65	53.5	7.32	32.6	143
	1 - 3 hours post	91	91	56.7	1.49	41.9	20.3	54.9	220
	4 - 6 hours post	26	26	62.2	1.5	42.6	22.3	64.5	117
Day 28 (Week 4)	pre	82	81 a)	27.6	2.41	108.3	<LLOQ	32.25	75.7
	1 - 3 hours post	85	85	55.8	1.48	40.5	15.7	56.6	135
	4 - 6 hours post	84	84	54	1.47	39.7	15.7	54.35	98
Day 56 (Week 8)	pre	74	74	27.6	1.76	61.3	5.36	29.95	86
	1 - 3 hours post	81	81	54.4	1.58	48.0	17.2	54.8	148
	4 - 6 hours post	22	22	59.1	1.57	47.3	23.2	50.5	118
EOT (Week 12)	1 day post	76	76	28.8	1.83	66.7	3.4	33.05	108
Prem. disc. visit	1 day post	1	1	108			108	108	108
2.5 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	95	88 a)	26.9	6.24	524.8	<LLOQ	50.9	157
	4 - 6 hours post	93	89 a)	40.4	4.03	244.08	<LLOQ	53.7	184
	20 - 24 hours post	4	3 a)	11.3	23.39	14378.92	<LLOQ	53.4	57.4
Day 14 (Week 2)	pre	83	83	48.9	1.8	63.97	4.42	51.4	175
	1 - 3 hours post	87	87	92.7	1.55	45.79	28.9	93.6	317
	4 - 6 hours post	31	31	94.8	1.51	43.15	34.7	96.1	192
Day 28 (Week 4)	pre	83	83	51	1.76	61.64	10.6	50.2	172
	1 - 3 hours post	85	85	101	1.55	46.12	21.4	110	240
	4 - 6 hours post	83	83	98.3	1.46	38.92	33.7	98.5	229
Day 56 (Week 8)	pre	83	83	49.2	1.71	58.01	8.03	55.8	151
	1 - 3 hours post	84	84	88.8	1.78	62.92	18.8	97.25	287
	4 - 6 hours post	21	21	103.7	1.61	50.81	19.9	103	194
EOT (Week 12)	1 day post	76	76	49.5	2.35	103.63	0.22	55.05	223
Prem. disc. visit	1 day post	1	1	15.2			15.2	15.2	15.2
2.5 to 5 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	94	92 a)	41.5	3.49	194.11	<LLOQ	58.25	120
	4 - 6 hours post	91	89 a)	51	3.06	157.62	<LLOQ	58.8	142
	20 - 24 hours post	4	4	27.4	1.53	44.7	14.5	32.95	35.8
Day 14 (Week 2)	pre	85	84 a)	49.6	2.56	119.18	<LLOQ	54.1	237
	1 - 3 hours post	88	88	135.4	1.6	50.03	58.2	129.5	544
	4 - 6 hours post	27	27	148.7	1.46	39.03	78	153	333
Day 28 (Week 4)	pre	82	82	93.7	1.92	72.72	3.97	100.5	459
	1 - 3 hours post	84	84	159.8	1.72	58.18	15.7	169.5	677
	4 - 6 hours post	81	81	162.3	1.7	57.01	16.1	167	730
Day 56 (Week 8)	pre	78	78	94.4	1.97	76.23	3.64	100.5	377
	1 - 3 hours post	81	81	161.2	1.67	54.82	30.8	168	572
	4 - 6 hours post	18	18	165.5	1.6	49.51	67.2	166	439
EOT (Week 12)	1 day post	76	75 a)	70.4	3.33	180.27	<LLOQ	82.45	440

表 2.7.6.29-13 血漿中ベルイシグアト濃度（μg/L）（薬物動態解析対象集団）（続き）

Planned treatment/ Analysis visit	Time	n	n ≥ LLOQ	Geometric Mean	Geometric SD	Geometric CV(%)	Min	Median	Max
2.5 to 10 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	94	89 a)	32	5.06	358.31	<LLOQ	55.45	131
	4 - 6 hours post	93	88 a)	37.6	4.64	309.44	<LLOQ	56.4	162
	20 - 24 hours post	5	5	48.9	1.33	29.04	34.9	55.5	67.2
Day 14 (Week 2)	pre	91	90 a)	47.6	2.49	113.97	<LLOQ	54.2	143
	1 - 3 hours post	93	92 a)	116.9	2.5	115	<LLOQ	136	455
	4 - 6 hours post	32	31 a)	102.8	3.77	219.86	<LLOQ	130.5	284
Day 28 (Week 4)	pre	90	89 a)	84.7	2.45	110.67	<LLOQ	94.45	287
	1 - 3 hours post	90	90	185.8	1.66	54	23.8	197.5	533
	4 - 6 hours post	90	90	197.3	1.72	58.6	19.1	196.5	710
Day 56 (Week 8)	pre	84	84	126.4	1.98	76.76	5.14	140	363
	1 - 3 hours post	86	86	225.3	1.76	61.6	23.7	243	745
	4 - 6 hours post	25	25	233.3	1.52	43.81	122	228	528
EOT (Week 12)	1 day post	82	81 a)	102.9	3.04	156.13	<LLOQ	122	464
Prem. disc. visit	1 day post	2	1	N.C.	N.C.	N.C.	<LLOQ	N.C.	158

CV(%), coefficient of variation; EOT, end of treatment; LLOQ, lower limit of quantification; N.C., not calculated (less than 2/3 of values per subject are ≤ LLOQ); prem. disc., premature discontinuation; SD, standard deviation.

a) Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.2 ug/L)

Per Amendment 2, 4- to 6-hour PK samples towards the end of the visit was deleted as this was irrelevant; the defined time point was 4 – 6 hours post dose.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.4/1

2.7.6.29.2.4 安全性の結果

2.7.6.29.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF の 80%以上の被験者は、第 14 日及び第 28 日に、SBP 値が治験実施計画書で規定された範囲内にあり、治験薬を増量することができた（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5mg 群、並びに 2.5-5mg 群の第 28 日では見かけ上の増量であり、実際の増量はしていない）。治験薬を増量した被験者の割合は、第 14 日にはプラセボ群で 88.5%（77／87 例）、1.25mg 群で 92.5%（86／93 例）、2.5mg 群で 94.4%（84／89 例）、2.5-5mg 群で 87.5%（77／88 例）、2.5-10mg 群で 88.3%（83／94 例）であり、第 28 日にはそれぞれ 88.0%（73／83 例）、85.2%（75／88 例）、88.5%（77／87 例）、80.0%（68／85 例）、90.2%（83／92 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/36）。

第 14 日には、475 例中 2 例（0.4%）（いずれも 2.5-5mg 群）が有害事象のため治験薬を減量し、2 例（0.4%）（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が有害事象のため、1 例（0.2%）（2.5-5mg 群）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため治験薬の用量を維持した。1 例（0.2%）（2.5mg 群）が有害事象のため治験薬の投与を中断した。

第 28 日には、435 例中 2 例（0.5%）（2.5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が有害事象のため治験薬を減量し、5 例（1.1%）（2.5-5mg 群 2 例、1.25mg 群、2.5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が有害事象のため、1 例（0.2%）（1.25mg 群）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため治験薬の用量を維持した。1 例（0.2%）（2.5-5mg 群）が有害事象のため治験薬の投与を中断した。

第 56 日には、419 例中 3 例（0.7%）（プラセボ群 2 例、2.5-5mg 群 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため、1 例（0.2%）（2.5-10mg 群）が有害事象のため治験薬を減量した。1 例（0.2%）（2.5mg 群）が有害事象のため治験薬の投与を中断した。

規定外の来院では、42 例中 5 例（11.9%）（プラセボ群 1 例、2.5-5mg 群 3 例、2.5-10mg 群 1 例）が有害事象のため、1 例（2.4%）（プラセボ群）が急性腎不全のため治験薬を減量した。24 例（57.1%）が有害事象のため治験薬の投与を中断し、その割合は 1.25mg 群で最も高かった（4 例中 3 例、75.0%）。

SAF において、2.5-5mg 群で実際に 5mg が投与された被験者の割合は、第 14 日に 87.5%（77／88 例）、第 28 日に 88.2%（75／85 例）、第 56 日に 64.2%（52／81 例）であった。2.5-10mg 群で実際に 10mg が投与された被験者の割合は、第 28 日に 56.5%（52／92 例）、第 56 日に 54.0%（47／87 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/24）。

SAF の全被験者における治験薬の投与期間の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 76.3±21.3 日（1～96 日）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/4）。

SAF 及び IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS におけるベルイシグアトの曝露状況をそれぞれ表 2.7.6.29-14 及び表 2.7.6.29-15 に示す。

表 2.7.6.29-14 ベルイシグアトの曝露状況（SAF）

	Placebo	Vericiguat				Total
Extent of exposure (mg)	N=93 (100%)	1.25 mg N=96 (100%)	2.5 mg N=95 (100%)	2.5-5 mg N=95 (100%)	2.5-10 mg N=96 (100%)	N=475 (100%)
Minimum	0	5	3	3	10	0
Mean	0.0	95.7	190.7	304.1	474.4	214.2
SD	0.0	25.3	52.6	116.8	204.2	197.6
Median	0.0	105.0	210.0	365.0	508.8	205.0
Maximum	0	115	225	418	775	775

SAF, safety analysis set; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/12

表 2.7.6.29-15 ベルイシグアトの曝露状況（IxRS 投与エラーがあった被験者を除外した FAS）

	Vericiguat: only affected dose groups	
Extent of exposure (mg)	2.5-5 mg N=76 (100%)	2.5-10 mg N=68 (100%)
Minimum	3	10
Mean	307.9	546.2
SD	128.8	195.5
Median	380.0	657.5
Maximum	418	775

SAF, safety analysis set; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.5/7

2.7.6.29.2.4.2 有害事象の要約

SAF における TEAE の要約を表 2.7.6.29-16 に示す。

TEAE の発現割合は 68.2%（324／475 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 16.0%（76 例）であった。試験手順と関連のある TEAE が 2 例（0.4%）に発現した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

死亡に至った TEAE は 6 例（1.3%）に発現した。

重篤な TEAE の発現割合は 21.7%（103 例）、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 1.3%（6 例）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 5.5%（26 例）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は 2.5%（12 例）であった。

ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合が上昇することはなかった。

IxRS 投与エラーの有無別の SAF（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群のみ）における TEAE の要約を表 2.7.6.29-17 に示す。

IxRS 投与エラーがあった被験者では、予定した用量よりも低い用量で投与されたこと及び標準治療を受けていたことから、エラーによる安全性の問題はなかった。IxRS 投与エラーがあった被験者となかった被験者で、同様の結果であった。

表 2.7.6.29-16 TEAE の要約（SAF）

	Placebo	Vericiguat				Total
Number (%) of subjects	N=93 (100%)	1.25 mg N=96 (100%)	2.5 mg N=95 (100%)	2.5-5 mg N=95 (100%)	2.5-10 mg N=96 (100%)	N=475 (100%)
Any TEAE	62 (66.7)	64 (66.7)	63 (66.3)	70 (73.7)	65 (67.7)	324 (68.2)
Any TEAE related to procedures	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.4)
Maximum intensity						
Mild	30 (32.3)	30 (31.3)	26 (27.4)	30 (31.6)	29 (30.2)	145 (30.5)
Moderate	22 (23.7)	26 (27.1)	28 (29.5)	36 (37.9)	23 (24.0)	135 (28.4)
Severe	10 (10.8)	8 (8.3)	9 (9.5)	4 (4.2)	13 (13.5)	44 (9.3)
Any study drug-related TEAE	13 (14.0)	20 (20.8)	10 (10.5)	20 (21.1)	13 (13.5)	76 (16.0)
Maximum intensity						
Mild	8 (8.6)	14 (14.6)	6 (6.3)	12 (12.6)	7 (7.3)	47 (9.9)
Moderate	3 (3.2)	6 (6.3)	3 (3.2)	7 (7.4)	4 (4.2)	23 (4.8)
Severe	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (1.3)
TEAE with outcome of death	1 (1.1)	0	0	4 (4.2)	1 (1.0)	6 (1.3)
Any TESAE	20 (21.5)	20 (20.8)	24 (25.3)	18 (18.9)	21 (21.9)	103 (21.7)
Any study drug-related TESAE	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	6 (1.3)
Any TESAE related to procedures	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAE	3 (3.2)	4 (4.2)	8 (8.4)	6 (6.3)	5 (5.2)	26 (5.5)
Discontinuation of study drug due to TESAE	2 (2.2)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (4.2)	12 (2.5)

SAF, safety analysis set; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.1/7

表 2.7.6.29-17 TEAE の要約（SAF：IxRS 投与エラーの有無別）

	Vericiguat: only affected dose groups			
	SAF with IxRS error excluded		SAF with IxRS error only	
Number (%) of subjects	2.5-5 mg N=75 (100%)	2.5-10 mg N=68 (100%)	2.5-5 mg N=20 (100%)	2.5-10 mg N=28 (100%)
Any TEAE	59 (78.7)	45 (66.2)	11 (55.0)	20 (71.4)
Any TEAE related to protocol procedures	1 (1.3)	0	0	1 (3.6)
Maximum intensity				
Mild	23 (30.7)	20 (29.4)	7 (35.0)	9 (32.1)
Moderate	32 (42.7)	17 (25.0)	4 (20.0)	6 (21.4)
Severe	4 (5.3)	8 (11.8)	0	5 (17.9)
Any study drug-related TEAE	17 (22.7)	9 (13.2)	3 (15.0)	4 (14.3)
Maximum intensity				
Mild	10 (13.3)	4 (5.9)	2 (10.0)	3 (10.7)
Moderate	6 (8.0)	3 (4.4)	1 (5.0)	1 (3.6)
Severe	1 (1.3)	2 (2.9)	0	0
TEAE with outcome of death	4 (5.3)	0	0	1 (3.6)
Any TESAE	17 (22.7)	14 (20.6)	1 (5.0)	7 (25.0)
Any study drug-related TESAE	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0
Any TESAE related to procedures	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAE	5 (6.7)	4 (5.9)	1 (5.0)	1 (3.6)
Discontinuation of study drug due to TESAE	1 (1.3)	3 (4.4)	0	1 (3.6)

SAF, safety analysis set; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.7.1/5, 14.7.1/6

2.7.6.29.2.4.3 有害事象

2.7.6.29.2.4.3.1 TEAE

SAF におけるいずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.29-18 に示す。

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。

全体で、TEAE の発現割合が高かった器官別大分類は、「心臓障害」（22.1%）、「感染症および寄生虫症」（18.5%）、「胃腸障害」（16.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（15.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.7%）であった。いずれの器官別大分類でも、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。

全体で、発現割合が高かった TEAE（基本語）は、心不全（7.8%）、呼吸困難（6.1%）及び浮動性めまい（5.9%）であった。心不全の発現割合は 2.5-10mg 群で 4.2%と最も低かった（プラセボ群 11.8%）。

気管支炎を除き、ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE の発現割合が上昇又は低下する傾向はみられなかった。気管支炎の発現割合は、高用量の 3 群で高く、ベルイシグアトの用量増加に伴って上昇する傾向がみられた（人年あたりの発現率は投与群間で同様：5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/5）。

2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群について増量の有無別に解析した結果、TEAE の発現割合は最大用量まで増量した被験者で 70.5%（246／349 例）、増量しなかった被験者で 78.2%（61／78 例）、IxRS 投与エラーがあった被験者で 68.8%（33／48 例）であった。心不全の発現割合は、それぞれ 10.9%（38 例）、5.1%（4 例）、8.3%（4 例）であった。低血圧の発現割合は、それぞれ

1.7％（6 例）、9.0％（7 例）、10.4％（5 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/22）。

全体で、軽度又は中等度の TEAE は 280 例（58.9%）に、高度の TEAE は 44 例（9.3%）に発現した（表 2.7.6.29-16）。ベルイシグアトの用量増加に伴って、高度の TEAE の発現割合が上昇することはなかった。2 例以上に発現した高度の TEAE は、慢性心不全（1.1%、5 例）、貧血（0.8%、4 例）、急性腎不全（0.8%、4 例）、心不全（0.6%、3 例）、肺炎（0.6%、3 例）及び慢性閉塞性肺疾患（0.4%、2 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.3/1）。

表 2.7.6.29-18 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE (SAF)

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	Placebo	Vericiguat				Total
		N= 93 (100%)	1.25 mg N=96 (100%)	2.5 mg N=95 (100%)	2.5-5 mg N=95 (100%)	2.5-10 mg N=96 (100%)	N=475 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE		62 (66.7)	64 (66.7)	63 (66.3)	70 (73.7)	65 (67.7)	324 (68.2)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**7 (7.5)**	**3 (3.1)**	**4 (4.2)**	**2 (2.1)**	**2 (2.1)**	**18 (3.8)**
Anaemia	貧血	5 (5.4)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	13 (2.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**21 (22.6)**	**16 (16.7)**	**26 (27.4)**	**22 (23.2)**	**20 (20.8)**	**105 (22.1)**
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.1)	0	4 (4.2)	5 (5.3)	3 (3.1)	13 (2.7)
Cardiac failure	心不全	11 (11.8)	5 (5.2)	9 (9.5)	8 (8.4)	4 (4.2)	37 (7.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	3 (3.2)	5 (5.2)	5 (5.3)	4 (4.2)	4 (4.2)	21 (4.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**16 (17.2)**	**9 (9.4)**	**18 (18.9)**	**20 (21.1)**	**16 (16.7)**	**79 (16.6)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.1)	1 (1.0)	5 (5.3)	2 (2.1)	0	9 (1.9)
Nausea	悪心	2 (2.2)	2 (2.1)	4 (4.2)	5 (5.3)	4 (4.2)	17 (3.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**10 (10.8)**	**12 (12.5)**	**15 (15.8)**	**17 (17.9)**	**11 (11.5)**	**65 (13.7)**
Fatigue	疲労	2 (2.2)	2 (2.1)	3 (3.2)	6 (6.3)	4 (4.2)	17 (3.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.2)	3 (3.1)	2 (2.1)	6 (6.3)	1 (1.0)	14 (2.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**19 (20.4)**	**15 (15.6)**	**16 (16.8)**	**14 (14.7)**	**24 (25.0)**	**88 (18.5)**
Bronchitis	気管支炎	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (4.2)	6 (6.3)	14 (2.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (3.2)	4 (4.2)	6 (6.3)	1 (1.1)	5 (5.2)	19 (4.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**8 (8.6)**	**14 (14.6)**	**13 (13.7)**	**10 (10.5)**	**13 (13.5)**	**58 (12.2)**
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	6 (6.3)	2 (2.1)	3 (3.2)	3 (3.1)	14 (2.9)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**7 (7.5)**	**9 (9.4)**	**19 (20.0)**	**11 (11.6)**	**16 (16.7)**	**62 (13.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.2)	2 (2.1)	10 (10.5)	6 (6.3)	7 (7.3)	28 (5.9)
Headache	頭痛	1 (1.1)	1 (1.0)	6 (6.3)	4 (4.2)	4 (4.2)	16 (3.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**9 (9.7)**	**14 (14.6)**	**3 (3.2)**	**12 (12.6)**	**6 (6.3)**	**44 (9.3)**
Acute kidney injury	急性腎不全	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	9 (9.5)	4 (4.2)	19 (4.0)
Renal failure	腎不全	2 (2.2)	5 (5.2)	0	1 (1.1)	0	8 (1.7)

表 2.7.6.29-18 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（SAF）（続き）

		Placebo	Vericiguat				Total
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	**N= 93 (100%)**	**1.25 mg N=96 (100%)**	**2.5 mg N=95 (100%)**	**2.5-5 mg N=95 (100%)**	**2.5-10 mg N=96 (100%)**	**N=475 (100%)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13 (14.0)**	**15 (15.6)**	**22 (23.2)**	**16 (16.8)**	**9 (9.4)**	**75 (15.8)**
Cough	咳嗽	1 (1.1)	5 (5.2)	6 (6.3)	2 (2.1)	2 (2.1)	16 (3.4)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (4.3)	7 (7.3)	9 (9.5)	5 (5.3)	4 (4.2)	29 (6.1)
Vascular disorders	血管障害	**6 (6.5)**	**8 (8.3)**	**6 (6.3)**	**9 (9.5)**	**8 (8.3)**	**37 (7.8)**
Hypotension	低血圧	1 (1.1)	4 (4.2)	4 (4.2)	5 (5.3)	3 (3.1)	17 (3.6)

MedDRA version 18.0
PT, preferred term; SAF, safety analysis set; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
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.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/2, 14.3.1.5/2

2.7.6.29.2.4.3.2 治験薬と関連のある TEAE

SAF 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 2.7.6.29-19 に示す。

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。

全体で最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は低血圧（2.9%）であり、その発現割合は 1.25mg 群及び 2.5-5mg 群（いずれも 4.2%）で最も高く、プラセボ群（1.1%）で最も低かった。次いで発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は浮動性めまい（1.9%）であり、その発現割合は 2.5mg 群（3.2%）で最も高く、プラセボ群（1.1%）及び 2.5-10mg 群（1.0%）で最も低かった。その他の治験薬と関連のある TEAE はいずれかの群で 1 又は 2 例の発現であった。いずれの治験薬と関連のある TEAE でも、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 2.7.6.29-19 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（SAF）

		Placebo	Vericiguat				Total
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	**N= 93 (100%)**	**1.25 mg N=96 (100%)**	**2.5 mg N=95 (100%)**	**2.5-5 mg N=95 (100%)**	**2.5-10 mg N=96 (100%)**	**N=475 (100%)**
Number (%) of subjects with at least 1 drug-related AE		13 (14.0)	20 (20.8)	10 (10.5)	20 (21.1)	13 (13.5)	76 (16.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (1.1)**	**0**	**2 (2.1)**	**0**	**0**	**3 (0.6)**
Vertigo	回転性めまい	1 (1.1)	0	2 (2.1)	0	0	3 (0.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (3.2)**	**2 (2.1)**	**3 (3.2)**	**7 (7.4)**	**3 (3.1)**	**18 (3.8)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.1)	0	0	2 (2.1)	0	3 (0.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (2.2)**	**2 (2.1)**	**1 (1.1)**	**0**	**2 (2.1)**	**7 (1.5)**
Fatigue	疲労	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.0)	3 (0.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (3.2)**	**5 (5.2)**	**6 (6.3)**	**4 (4.2)**	**2 (2.1)**	**20 (4.2)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	9 (1.9)
Headache	頭痛	0	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.0)	6 (1.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**2 (2.2)**	**5 (5.2)**	**3 (3.2)**	**4 (4.2)**	**3 (3.1)**	**17 (3.6)**
Hypotension	低血圧	1 (1.1)	4 (4.2)	3 (3.2)	4 (4.2)	2 (2.1)	14 (2.9)

MedDRA version 18.0
AE, adverse event; PT, preferred term; SAF, safety analysis set; SOC, system organ class.
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT. A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/10, 14.3.1.5/4

2.7.6.29.2.4.4 死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.29-20 に示す。

死亡に至った有害事象は 475 例中 11 例（2.3%）に、TEAE は 6 例に発現し、TEAE のうち 1 例は治験薬と関連のある TEAE であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び 2.5mg 群（各 1.1%、1 例）で最も低く、2.5-10mg 群で 2.1%（2 例）、2.5-5mg 群で 7.4%（7 例）であり、1.25mg 群での発現はなかった。2.5-10mg 群の 2 例のうち 1 例は、IxRS 投与エラーがあった被験者であり、高用量の投与は受けていなかった。ベルイシグアトの用量増加に伴って、死亡に至った有害事象の発現割合が上昇又は低下することはなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.4/3、14.3.1.1/1、表 2.7.6.29-16）。

表 2.7.6.29-20 死亡に至った有害事象の一覧（組入れられた全被験者）

Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Study drug start date / stop date	Last dose [mg]	Date of death	Relative to start day / stop day	MedDRA preferred term with fatal outcome	MedDRA 基本語	Related to study drug	Comments (if provided)
Placebo								
[redacted]/8[redacted]/F/W	10 Feb 20[redacted] / 30 Apr 20[redacted]		08 May 20[redacted]	88 / 9	Cardiac failure	心不全	N	O2 therapy
Vericiguat 2.5 mg								
[redacted]/6[redacted]/F/W	19 Mar 20[redacted] / 31 Mar 20[redacted]	2.50	05 May 20[redacted]	48 / 36	Multi-organ failure	多臓器不全	N	
Vericiguat 2.5-5 mg								
[redacted]/8[redacted]/F/W	01 Jul 20[redacted] / 21 Sep 20[redacted]	5.00	13 Oct 20[redacted]	105 / 23	Myocardial infarction	心筋梗塞	N	Albumin human was administered for this event. Patient refused ongoing treatment, requested transfer to hospice on 07 Oct 20[redacted]
[redacted]/6[redacted]/F/W	14 Apr 20[redacted] / 16 Jun 20[redacted]	2.50	18 Jun 20[redacted]	66 / 3	Cardiogenic shock	心原性ショック	Y	
[redacted]/7[redacted]/M/W	25 Nov 20[redacted] / 08 Jan 20[redacted]	5.00	08 Jan 20[redacted]	45 / 1	Sudden death	突然死	N	Patient find death by his spouse on 8 Jan 20[redacted] at 08:15
[redacted]/8[redacted]/F/W	18 Jul 20[redacted] / 24 Jul 20[redacted]	2.50	13 Aug 20[redacted]	27 / 21	Acute kidney injury	急性腎不全	N	
[redacted]/7[redacted]/M/W	10 Feb 20[redacted] / 20 Feb 20[redacted]	2.50	22 Feb 20[redacted]	13 / 3	Respiratory failure	呼吸不全	N	Oxygen treatment
[redacted]/7[redacted]/M/W	10 Dec 20[redacted] / 03 Mar 20[redacted]	5.00	16 Mar 20[redacted]	97 / 14	Completed suicide	自殺既遂	N	
[redacted]/7[redacted]/M/A	02 Oct 20[redacted] / 08 Dec 20[redacted]	2.50	13 Dec 20[redacted]	73 / 6	Circulatory collapse	循環虚脱	N	
Vericiguat 2.5-10 mg								
[redacted]/7[redacted]/M/W	16 Feb 20[redacted] / 06 Mar 20[redacted]	5.00	03 Apr 20[redacted]	47 / 29	Cardiac failure	心不全	N	
[redacted]/8[redacted]/F/A [a]	07 May 20[redacted] / 07 Jun 20[redacted]	5.00	10 Jun 20[redacted]	35 / 4	Pneumonia	肺炎	N	

MedDRA version 18.0
A, Asian; F, female; M, male; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; W, White.
[a] Subject was affected by IxRS dosing error.
Relative to start day = date of death minus date of first study drug administration plus 1 day.
Relative to stop day = date of death minus date of last study drug administration plus 1 day.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.2/8, Listing 14.5/1

2.7.6.29.2.4.5 重篤な有害事象

本項では死亡以外の重篤な有害事象について記載する。

SAF 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 2.7.6.29-21 に示す。すべての重篤な TEAE の集計表を付表 2.7.6.29.a.1-1 に示す。

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。

全体で、重篤な TEAE の発現割合が最も高かった器官別大分類は、「心臓障害」（12.6%、60 例）であり、その発現割合は 2.5-10mg 群（8.3%）でプラセボ群（11.8%）、1.25mg 群（12.5%）、2.5mg 群（17.9%）及び 2.5-5mg 群（12.6%）に比べて低かった。

全体で、最も発現割合が高かった重篤な TEAE（基本語）は心不全（5.1%、24 例）であり、その発現割合は 2.5-10mg 群で 2.1%と最も低く、プラセボ群で 6.5%、1.25mg 群で 4.2%、2.5mg 群で 7.4%、2.5-5mg 群で 5.3%であった。慢性心不全、うっ血性心不全及び急性心不全の発現割合は、それぞれ 3.2%（15 例）、1.3%（6 例）及び 1.1%（5 例）であり、発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は全体で 1.3%（6 例）であった。内訳は、心不全（1.25mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、心原性ショック及び急性腎不全（2.5-5mg 群の 1 例、同一被験者）、心筋梗塞（2.5mg 群の 1 例）、うっ血性心不全（プラセボ群の 1 例）、胃腸炎（プラセボ群の 1 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/11）。

表 2.7.6.29-21 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（SAF）

		Placebo	Vericiguat				Total
Primary System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	器官別大分類 基本語	**N=93 (100%)**	**1.25 mg N=96 (100%)**	**2.5 mg N=95 (100%)**	**2.5-5 mg N=95 (100%)**	**2.5-10 mg N=96 (100%)**	**N=475 (100%)**
Number (%) of subjects with at least 1 TESAE		20 (21.5)	20 (20.8)	24 (25.3)	18 (18.9)	21 (21.9)	103 (21.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (2.2)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**4 (0.8)**
Anaemia	貧血	2 (2.2)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	4 (0.8)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**11 (11.8)**	**12 (12.5)**	**17 (17.9)**	**12 (12.6)**	**8 (8.3)**	**60 (12.6)**
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	2 (2.1)	0	0	0	2 (0.4)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.1)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	5 (1.1)
Cardiac failure	心不全	6 (6.5)	4 (4.2)	7 (7.4)	5 (5.3)	2 (2.1)	24 (5.1)
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	0	5 (1.1)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (2.2)	4 (4.2)	3 (3.2)	2 (2.1)	4 (4.2)	15 (3.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (3.2)	0	6 (1.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (6.5)**	**4 (4.2)**	**1 (1.1)**	**2 (2.1)**	**4 (4.2)**	**17 (3.6)**
Pneumonia	肺炎	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	3 (3.1)	5 (1.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (2.2)**	**2 (2.1)**	**1 (1.1)**	**4 (4.2)**	**3 (3.1)**	**12 (2.5)**
Acute kidney injury	急性腎不全	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.1)	4 (4.2)	3 (3.1)	11 (2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (3.2)**	**3 (3.1)**	**2 (2.1)**	**3 (3.2)**	**3 (3.1)**	**14 (2.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	5 (1.1)

PT, preferred term; SAF, safety analysis set; SOC, system organ class; TESAEs, treatment-emergent serious adverse events
MedDRA version 18.0. Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT. A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/7

2.7.6.29.2.4.6 その他の重要な有害事象

本試験では、以下の事象をその他の重要な有害事象と定義した。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 低血圧（TEAE）
- 失神（TEAE）
- PDE5 阻害薬の併用と関連のある TEAE
- 硝酸薬の併用と関連のある TEAE

2.7.6.29.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

SAF における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 3.2%（3／93 例）、1.25mg 群で 4.2%（4／96 例）、2.5mg 群で 8.4%（8／95 例）、2.5-5mg 群で 6.3%（6／95 例）、2.5-10mg 群で 5.2%（5／96 例）であった（表 2.7.6.29-16）。

2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、急性腎不全（2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例）、低血圧（1.25mg 群、2.5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例）及び起立性低血圧（プラセボ群の 2 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/21）。

2.7.6.29.2.4.6.2 低血圧（TEAE）

SAF における低血圧〔MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づく〕の要約を表 2.7.6.29-22 に示す。

低血圧の発現割合は、プラセボ群で 3.2%、1.25mg 群で 5.2%、2.5mg 群で 4.2%、2.5-5mg 群で 5.3%、2.5-10mg 群で 4.2%であり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。高度の低血圧が 2.5-10mg 群の 1 例に発現し、治験薬との関連は否定された。治験薬と関連のある低血圧の発現割合は、プラセボ群で 2.2%、1.25mg 群で 5.2%、2.5mg 群で 3.2%、2.5-5mg 群で 4.2%、2.5-10mg 群で 3.1%であり、いずれも重篤又は高度の事象ではなかった。重篤な低血圧は 2 例（プラセボ群、2.5-10mg 群の各 1 例）に発現し、死亡に至った低血圧の発現はなかった。治験薬の投与中止に至った低血圧は 5 例（プラセボ群 2 例、1.25mg 群、2.5mg 群、2.5-10mg 群の各 1 例）に発現し、そのうち 2 例は重篤な TEAE であった。いずれの低血圧の発現割合にも投与群間で明らかな差はなく、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。

IxRS 投与エラーの有無別の SAF（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群のみ）における低血圧の要約を表 2.7.6.29-23 に示す。

2.5-5mg 群では低血圧が発現した 5 例のうち 2 例、2.5-10mg 群では 4 例のうち 3 例が、IxRS 投与エラーのため、予定した用量よりも低い用量で投与された被験者であった。

表 2.7.6.29-22 低血圧の要約（SAF）

Number (%) of subjects with hypotension treatment-emergent AEs	Placebo N=93 (100%)	Vericiguat 1.25 mg N=96 (100%)	Vericiguat 2.5 mg N=95 (100%)	Vericiguat 2.5-5 mg N=95 (100%)	Vericiguat 2.5-10 mg N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Any AE	3 (3.2)	5 (5.2)	4 (4.2)	5 (5.3)	4 (4.2)	21 (4.4)
Any study drug-related AE	2 (2.2)	5 (5.2)	3 (3.2)	4 (4.2)	3 (3.1)	17 (3.6)
Any AE related to protocol-required procedures	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE						
Mild	1 (1.1)	5 (5.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	2 (2.1)	14 (2.9)
Moderate	2 (2.2)	0	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.0)	6 (1.3)
Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	1 (1.1)	5 (5.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	12 (2.5)
Moderate	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.0)	2 (0.4)
Any study drug-related SAE	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (1.0)	5 (1.1)
Discontinuation of study drug due to SAE	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.0)	2 (0.4)

AE, adverse event; SAE, serious adverse event; SAF, safety analysis set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.7/7

表 2.7.6.29-23 低血圧の要約（SAF：IxRS 投与エラーの有無別）

Number (%) of subjects with hypotension treatment-emergent AEs	Vericiguat: only affected dose groups			
	SAF with IxRS error excluded		SAF with IxRS error only	
	2.5-5 mg N=75 (100%)	2.5-10 mg N=68 (100%)	2.5-5 mg N=20 (100%)	2.5-10 mg N=28 (100%)
Any AE	3 (4.0)	1 (1.5)	2 (10.0)	3 (10.7)
Any study drug-related AE	3 (4.0)	1 (1.5)	1 (5.0)	2 (7.1)
Any AE related to protocol-required procedures	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE				
Mild	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (10.0)	1 (3.6)
Moderate	2 (2.7)	0	0	1 (3.6)
Severe	0	0	0	1 (3.6)
Maximum intensity for study drug-related AE				
Mild	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (5.0)	1 (3.6)
Moderate	2 (2.7)	0	0	1 (3.6)
Severe	0	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	1 (3.6)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	1 (3.6)

AE, adverse event; SAE, serious adverse event; SAF, safety analysis set.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.7.1/8, Table 14.7.1/9

SAF における器官別大分類及び下位語別の低血圧の発現割合を表 2.7.6.29-24 に示す。

治験依頼者の医学的レビュー中に、低血圧の疑いがあるすべての症例について症状の有無を確認し、症候性又は非症候性に分類した。

ほとんどの事象（20 例）の器官別大分類は「血管障害」であった。収縮期血圧低値（2.5-10mg 群の 1 例）の器官別大分類は「臨床検査」であるが、症候性に分類された。

低血圧 21 例のうち、13 例は症候性、8 例は非症候性に分類された。症候性低血圧は、2.5-10mg 群で 2 例、2.5-5mg 群で 3 例、2.5mg 群で 2 例、1.25mg 群で 3 例、プラセボ群で 3 例に発現した。症候性低血圧の内訳は、下位語の「症候性低血圧」が 6 例、「低血圧（hypotension）」及び「症候性起立性低血圧」が各 3 例、「収縮期血圧低値」が 1 例であった。

非症候性低血圧は、ベルイシグアトの 4 群で各 2 例に発現し、プラセボ群での発現はなかった。非症候性低血圧の内訳は、「低血圧（low blood pressure）」が 5 例、「非症候性低血圧」が 3 例であった。

表 2.7.6.29-24 器官別大分類及び下位語別の低血圧の発現割合（SAF）

Primary system organ class (SOC) Lowest level term (LLT)	器官別大分類 下位語	Placebo	Vericiguat				Total
		N=93 (100%)	1.25 mg N=96 (100%)	2.5 mg N=95 (100%)	2.5-5 mg N=95 (100%)	2.5-10 mg N=96 (100%)	N=475 (100%)
At least one such AE		3 (3.2)	5 (5.2)	4 (4.2)	5 (5.3)	4 (4.2)	21 (4.4)
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.2)**
Symptomatic [a]	症候性 [a]	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Blood pressure systolic low	収縮期血圧低値	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (3.2)**	**5 (5.2)**	**4 (4.2)**	**5 (5.3)**	**3 (3.1)**	**20 (4.2)**
Symptomatic hypotension [a]	症候性低血圧 [a]	3 (3.2)	3 (3.1)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.0)	12 (2.5)
Hypotension symptomatic	症候性低血圧	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.2)	0	6 (1.3)
Hypotension	低血圧	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0) [b]	3 (0.6)
Hypotension orthostatic symptomatic	症候性起立性低血圧	2 (2.2)	1 (1.0)	0	0	0	3 (0.6)
Asymptomatic hypotension [a]	非症候性低血圧 [a]	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	8 (1.7)
Hypotension asymptomatic	非症候性低血圧	0	0	1 (1.1)	1 (1.1) [b]	1 (1.0) [b]	3 (0.6)
Low blood pressure	低血圧	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1) [b]	1 (1.0) [b]	5 (1.1)

AE, adverse event; LLT, lowest level term; SOC, system organ class.
MedDRA version 18.0. A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
[a] All potential cases of hypotension were queried for symptoms during the sponsor's medical review. Hypotension events were differentiated as symptomatic or asymptomatic based on this review. All cases reported as "low blood pressure without symptoms" and "asymptomatic hypotension" were confirmed by the investigator to be asymptomatic hypotension events.
[b] Subject was affected by IxRS error.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.7/18, Listing 14.5/1, 16.2.7

低血圧に対して治験薬の用量調節をした被験者の割合は概して低かった。第 2 週及び第 4 週では、SBP 低値のため減量した被験者はなく、大多数の被験者では SBP は治験実施計画書で規定した範囲内であった。第 8 週では、3 例（プラセボ群 2 例、2.5-5mg 群 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量した。いずれの来院でも SBP 低値による治験薬の投与中断はなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.4/36）。

2.7.6.29.2.4.6.3 失神（TEAE）

SAF における失神の発現割合は 1.3%（6／475 例）と低かった。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。発現割合に投与群間で明らかな差はなかった（プラセボ群 2 例、1.25mg 群 1 例、2.5mg 群 1 例、2.5-10mg 群 2 例、2.5-5mg 群での発現なし）（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/2）。

失神が発現した 6 例のうち 5 例は軽度又は中等度であり、1 例（プラセボ群）が高度であった。いずれの事象も回復した（5 例は回復、1 例は回復したが後遺症あり）。治験薬と関連のある失神は 1 例（プラセボ群）に発現し、試験手順と関連のある失神の発現はなかった。重篤な失神は 1 例（2.5-10mg 群）に発現した。2.5-10mg 群で失神が発現した 2 例は、いずれも IxRS 投与エラーのため 10mg の投与を受けていなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.4/1、14.3.2/4、Listing 14.5/1）。

2.7.6.29.2.4.6.4 PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象

本試験では PDE5 阻害薬の併用を禁止した。SAF のうち 1 例（1.25mg 群）が治験薬と同日に PDE5 阻害薬のタダラフィルの投与を受けた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.3/92）。

PDE5 阻害薬の使用後 1 日以内に発現した有害事象を、PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象と定義した。本被験者に PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.7/26）。

2.7.6.29.2.4.6.5 硝酸薬の併用と関連のある有害事象

本試験では硝酸薬の併用を禁止した。SAF のうち 21 例（プラセボ群 6 例、1.25mg 群 5 例、2.5mg 群 3 例、2.5-5mg 群 4 例、2.5-10mg 群 3 例）が治験薬投与と同日に硝酸薬の投与を受けた（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.1.3/92）。

硝酸薬の使用後 1 日以内に発現した有害事象を、硝酸薬の併用と関連のある有害事象と定義した。SAF における硝酸薬の併用と関連のある有害事象の発現割合は 3.6%（17／475 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。最も発現割合が高かった硝酸薬の併用と関連のある有害事象は、急性心不全及び慢性心不全（各 3 例）であり、その他の事象は 1 又は 2 例での発現であった。硝酸薬の併用と関連のある低血圧の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.7/27）。

2.7.6.29.2.4.7 注目すべき有害事象

本試験では、急性腎不全、並びに静注用の利尿薬、血管拡張薬又は陽性変力作用薬の投与を要する WCHF の徴候及び症状を、注目すべき有害事象と定義した。

SAF における注目すべき TEAE の発現割合は 12.2%（58／475 例）であり、2.5-10mg 群で 8.3%（8 例）と最も低かった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/12）。

急性腎不全は 8 例（2.5-10mg 群 3 例、2.5-5mg 群 2 例、その他の群で各 1 例）に発現した。死亡に至った急性腎不全の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/12、14.3.1.4/1）。

WCHF イベントは、投与中に 49 件、第 12 週までに 51 件、フォローアップ期終了時までに 57 件発現した。ベルイシグアトの用量増加に伴ってイベント数が増加又は減少する傾向はなかった。いずれの群でも WCHF の再発割合は低かった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.2.2.4.1/12）。死亡に至った WCHF はプラセボ群の 1 例（心不全）のみに発現し、治験薬との関連は否定された（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.4/5、表 2.7.6.29-20）。

2.7.6.29.2.4.8 臨床検査

臨床検査値に特定の傾向又は用量反応性はみられなかった。

2.7.6.29.2.4.9 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

安全性のバイオマーカー（CTX 及び BAP）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（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.5.1/1、14.3.5.1/2）。

SAF におけるバイタルサインの解析で、第 12 週におけるベースラインからの変化量にプラセボ群と名目上有意な差がみられた項目は、2.5mg 群の DBP（平均値の群間差－4.06mmHg）及び 2.5-10mg 群の心拍数（平均値の群間差－6.24bpm）であった（5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.5.2/28）。その他に名目上有意な差はみられなかった。

心電図に特定の傾向又は用量反応性はみられなかった。

2.7.6.29.3 結論

有効性の主要評価項目（NT-proBNP 及び LAV の第 12 週における変化量）の解析では、ベルイシグアトの高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）の併合群とプラセボ群を比較したが、ベルイシグアトのプラセボに対する優越性は示されなかった。LV 拡張のパラメータでは改善傾向が示され、拡張早期弛緩の改善に伴って、早期 LV 充満が増加した。KCCQ 及び EQ-5D によって健康関連 QOL を評価した結果、ほとんどのスコアについて 2.5-10mg 群で最も大きい効果がみられ、ベルイシグアトによる健康関連 QOL の改善が示された。NYHA 分類クラス、うっ血の徴候及び症状についてはプラセボに比べてより大きな改善が認められた。

安全性の解析では、HFpEF 患者におけるベルイシグアト 10mg までの 1 日 1 回投与の安全性を確認することができた。TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であり、ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE、重篤な TEAE、注目すべき TEAE 又は低血圧の発現割合が上昇することはなかった。

以上より、増悪が認められた慢性 HFpEF 患者での臨床的に重要なアウトカムに対してベルイシグアトは影響を及ぼし、その影響は拡張能の改善によるものであると想定できることから、この集団を対象にベルイシグアトの更なる試験を実施できると考えられた。

2.7.6.29.a 付録

2.7.6.29.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）..... 2

2.7.6.29.a.1 付表

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=93 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=96 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		20 (21.5%)	20 (20.8%)	24 (25.3%)	18 (18.9%)	21 (21.9%)	103 (21.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.2%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	4 (0.8%)
Anaemia	貧血	2 (2.2%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	4 (0.8%)
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (11.8%)	12 (12.5%)	17 (17.9%)	12 (12.6%)	8 (8.3%)	60 (12.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	5 (1.1%)
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cardiac failure	心不全	6 (6.5%)	4 (4.2%)	7 (7.4%)	5 (5.3%)	2 (2.1%)	24 (5.1%)
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (3.2%)	0	0	5 (1.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (2.2%)	4 (4.2%)	3 (3.2%)	2 (2.1%)	4 (4.2%)	15 (3.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	3 (3.2%)	0	6 (1.3%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	2 (2.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=93 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=96 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.2%)	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	6 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (0.6%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Intestinal haemorrhage	腸出血	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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%)	0	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	4 (0.8%)
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Pain	疼痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Pyrexia	発熱	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Sudden death	突然死	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=93 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=96 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (6.5%)	4 (4.2%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	4 (4.2%)	17 (3.6%)
Carbuncle	癰	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Diabetic gangrene	糖尿病性壊疽	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Erysipelas	丹毒	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gangrene	壊疽	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	3 (3.1%)	5 (1.1%)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Enterococcal sepsis	腸球菌性敗血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Chlamydial infection	クラミジア感染	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)	4 (0.8%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Ulna fracture	尺骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Post procedural haematoma	処置後血腫	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Investigations	臨床検査	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.4%)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=93 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=96 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	0	3 (0.6%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Failure to thrive	成長障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Osteochondrosis	骨端症	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
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）	0	0	2 (2.1%)	0	0	2 (0.4%)
Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal stromal tumour	消化管間質性腫瘍	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	4 (0.8%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Cervicogenic headache	頚原性頭痛	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.2%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	4 (4.2%)	3 (3.1%)	12 (2.5%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎不全	2 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	4 (4.2%)	3 (3.1%)	11 (2.3%)

付表 2.7.6.29.a.1-1 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=93 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=96 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=95 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=96 (100%)	Total N=475 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	3 (3.1%)	14 (2.9%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	5 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	3 (0.6%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Eyelid operation	眼瞼手術	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (0.6%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

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.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38449/Table 14.3.1.2/7

2.7.6.30 【国際共同試験】増悪が認められた左室駆出率が低下した心不全患者を対象とした第Ⅱb相試験：試験15371（報告書番号 PH-38448）

参照項目：5.3.5.1.3 PH-38448

2.7.6.30.1 試験計画の概要

試験の標題：

増悪が認められた左室駆出率が低下した心不全患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベルイシグアトを4つの用法・用量により12週間投与した際の薬力学的作用、安全性、忍容性及び薬物動態を探索的に評価する、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、第Ⅱ相試験

実施医療機関：144施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国、米国：24ヵ国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013年11月29日

最後の被験者の完了日： 2015年6月9日

開発のフェーズ：第Ⅱb相

目的：

増悪が認められた慢性の左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬であるベルイシグアトの安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を評価し、主要評価項目である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）の第12週における変化量において有意な用量反応関係を確認することによって、第Ⅲ相試験で用いるための、標準治療と併用可能な至適用量を決定する。

試験方法：

本試験は、スクリーニング期（0～28日間）、投与期（12週間）、フォローアップ期（30±5日間）の3期で構成された。

スクリーニング来院の後、第0日（来院1）に適格被験者を以下の5群（ベルイシグアト4群、プラセボ群）のいずれかに1：1：1：1：1の割合で自動音声／ウェブ応答システム（IxRS）を用いて無作為割付けした。

1. プラセボ群（第14日及び第28日に見かけ上の増量）
2. 1.25mg群（1.25mgで投与を開始し、第14日及び第28日に見かけ上の増量）
3. 2.5mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日及び第28日に見かけ上の増量）
4. 2.5-5mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日に5mgに増量、第28日に見かけ上の増量）
5. 2.5-10mg群（2.5mgで投与を開始し、第14日に5mg、第28日に10mgに増量）

投与期には、第0日（来院1）、第14日（来院2）、第28日（来院3）、第56日（来院4）及び第84日（来院5）の計5回、治験実施医療機関に来院することとした。第84日の来院で心エコー検査、臨床検査、臨床的評価及び安全性評価を実施し、治験薬投与を終了とした。

安全性のフォローアップ来院は、治験薬投与終了又は治験薬投与中止の30±5日後に実施した。治験薬投与を早期に中止した被験者については、無作為割付けの114±5日後に生存状況を確認することとした。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠

用法・用量

1.25、2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

すべての投与群で、以下の基準に従って用量調節を行った。

- 2 倍用量に増量：収縮期血圧（SBP）値が 100mmHg 以上の場合
- 用量を維持：SBP 値が 90mmHg 以上 100mmHg 未満の場合
- 半量に減量：SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合

安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも用量を半減してよいこととした。ただし、2 回目の減量又は 1.25mg からの減量が必要となった場合は、治験薬の投与を中止することとした。

投与期間

12 週間

対照薬：

被験薬と外観上識別不能のプラセボ錠

用法・用量

プラセボ（見かけ上の増量を実施）を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

投与期間

12 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

増悪が認められた慢性心不全（WCHF）で入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）を必要とするものを対象とし、臨床的安定が得られた後に治験薬投与を開始する。

(1) 慢性心不全の既往を有するもの：入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）の 30 日以上前に、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類のクラスⅡ～Ⅳに該当し、標準治療を受けていたもの

(2) 入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）時に、心不全の急性増悪を呈するもの

a. 各治験実施医療機関の通常診療での検査において、洞調律の心不全の場合は NT-proBNP が 1,000pg/mL 以上又は脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 300pg/mL 以上、若しくは心房細動を合併した心不全の場合は NT-proBNP が 1,600pg/mL 以上又は BNP が 500pg/mL 以上のもの[1)]、かつ

b. うっ血の症状及び徴候（臨床所見、若しくは通常診療での胸部 X 線検査で胸水、肺うっ血又は心拡大を示す徴候）を認めるもの

(3) 以下に定義される臨床的に安定しているもの

a. 無作為割付け前に、静注用血管拡張薬が 24 時間超、静注用利尿薬が 12 時間超投与されていないもの、かつ

b. 無作為割付け時における SBP 値が 110mmHg 以上 160mmHg 未満で、安静時の心拍数が 50bpm 以上 100bpm 未満のもの

(4) 無作為割付け時の心エコー検査により左室駆出率（LVEF）が 45%未満のもの

---

1) BNP は、測定法が国内（Shionoria 法）と国外（Triage 法）で異なるため、国内の選択基準では「洞調律の心不全の場合は 192pg/mL 以上、心房細動を合併した心不全の場合は 319pg/mL 以上」とした。Shionoria 法による値は、次の計算式によって Triage 法による値に変換される：Triage BNP＝1.579×（Shionoria BNP）－2.947。

主な除外基準

(1) 成人年齢に達していないもの（各国の法律に基づく）

(2) 入院から無作為割付けまでのいずれかの時点において静注用強心薬を投与したもの

(3) 虚血性心疾患又は心不全に対する治療として硝酸薬（投与経路を問わない、頓用での使用を含む）を併用しているもの又は使用が見込まれるもの（以下の場合を含む）

a. 硝酸イソソルビドに耐性があり、ガイドラインの推奨に従って慢性の HFrEF に対する治療として硝酸イソソルビドを使用しているもの

b. β遮断薬に追加又はその代替の抗狭心症療法として硝酸薬を必要とするもの

(3) 心臓併存症（以下のいずれか）を有するもの

a. 心不全の病因として、以下のいずれかを有するもの

- 左室（LV）流出路狭窄を伴う肥大型心筋症
- 心膜疾患
- 浸潤性又は炎症性の心筋疾患
- 重度の大動脈弁又は一次性僧帽弁逆流、中等度又は重度の大動脈弁狭窄症、外科的修復術を要する僧帽弁狭窄症又は活動期心内膜炎を伴う心臓弁膜症

b. 無作為割付け前 60 日以内に不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞又は ST 上昇型心筋梗塞などの急性冠症候群を発症したもの、無作為割付け前 60 日以内に冠動脈バイパス術（CABG）を施行したもの、若しくは経皮的冠インターベンション（PCI）又は CABG が適応となるもの（無作為割付け時点）

c. 組入れ前 1 年以内に、負荷検査で著明な心虚血を認め、その後に血行再建術を受けていないもの

d. 無作為割付け前 30 日以内に、症候性頚動脈狭窄症、若しくは一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中を発症したもの

e. 無作為割付け前 60 日以内に、心臓再同期療法（CRT）を新たに開始したもの

f. 心臓移植待機リスト登録者、若しくは心室補助装置が留置されている又はその見込みがあるもの

g. 複雑心奇形を有するもの

(4) 無作為割付け時に以下のいずれかによって示される心臓以外の併存症を有するもの

a. modified diet in renal disease（MDRD）式[2)] で計算した推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満のもの

b. Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能不全を有するもの

c. 体格指数（BMI）が 45kg/m^2 を超えるもの

d. 悪性腫瘍、又は心臓疾患以外のその他の原因により余命 1 年未満と医師が判断するもの

e. 重度の肺疾患で継続的な在宅酸素療法を必要とするもの、又は大喀血に対して気管支動脈塞栓術を施行したもの

f. 治験薬又はその添加剤に対するアレルギー、不耐性、又は過敏症を有するもの

g. 予定されている試験手順の完遂を妨げると治験責任（分担）医師が判断する医学的状態又はその既往があるもの

(5) ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬又は sGC 刺激薬を併用しているもの

2) 国内では、日本人の糸球体ろ過量推算式〔194×血清クレアチニン（mg/dL）$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739（女性の場合）〕を使用した。

有効性の評価項目：

主要評価項目

- NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量

探索的評価項目

- 心エコー検査のパラメータ
- 有効性のバイオマーカー：BNP、ガレクチン（Gal）-3、増殖分化因子（GDF）-15、オステオポンチン（OPN）、Ⅲ型プロコラーゲン - N - プロペプチド（PⅢNP）、suppression of tumorigenicity（ST）2、組織マトリックスメタロプロテアーゼ阻害因子（TIMP）-4、及び環状グアノシン一リン酸（cGMP）
- 健康関連 QOL：Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）及び EuroQol Group 5-dimension 3-level questionnaire（EQ-5D-3L）
- 臨床的有効性
  - 来院 5（第 84±2 日）までの全死亡、心血管（CV）入院、又は WCHF による緊急来院の複合エンドポイント
  - 来院 5（第 84±2 日）までの CV 死、CV 入院、又は WCHF による緊急来院の複合エンドポイント
  - 来院 5（第 84±2 日）までの HF 入院又は CV 死の複合エンドポイント（治験実施計画書では設定していなかったが、統計解析計画書で追加した）
  - 来院 5（第 84±2 日）までの HF 入院又は WCHF による緊急来院の複合エンドポイント（治験実施計画書では設定していなかったが、統計解析計画書で追加した）
  - 来院 5（第 84±2 日）における健康関連 QOL のベースラインからの変化量
  - 主要心血管イベント（MACE）：CV 死、非致死的急性心筋梗塞、非致死的脳血管発作（TIA 又は脳卒中）
- その他の臨床的有効性
  - NYHA 分類クラスの変化
  - あらかじめ定義したラピッドゾーンにおいて持続性心室性頻脈（VT）が診断された場合の適切な除細動及び抗頻拍ペーシングなどの植込み型除細動器（ICD）／除細動を伴う心臓再同期療法（CRT-D）による介入
  - 心房細動（新規発現／再発、心房細動に関連する有害事象）
  - 心不全の標準的な併用療法（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、利尿薬などを含む）の変更（用量調節、薬剤の追加又は削除）
  - うっ血の徴候及び症状（呼吸困難、起坐呼吸、疲労、頚静脈拡張、ラ音及び浮腫）、複合うっ血スコア（起坐呼吸、頚静脈拡張及び浮腫の 3 項目からなる）

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトの血漿中濃度

安全性の評価項目：

- 有害事象
- 安全性のバイオマーカー：Ⅰ型コラーゲン架橋 C - テロペプチド（CTX）、骨特異的アルカリホスファターゼ（BAP）
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン：血圧、心拍数

被験者数：

目標被験者数

スクリーニング例数：約 513 例

無作為割付け例数：約 410 例

設定根拠

本試験では、0（プラセボ）、1.25（最小有効用量）、2.5、5 及び 10mg の 5 つの用法・用量を比較した。NT-proBNP（対数変換値）における治療効果、すなわち第 12 週におけるベースラインからの変化量を、5 つの用法・用量でそれぞれ 0.000、－0.036、－0.135、－0.206 及び－0.220log（pg/mL）と想定した。

想定したこれらの用量反応関係を考慮に入れると、2.5、5 及び 10mg の併合群で想定される治療効果の平均値は－0.187log（pg/mL）となった。標準偏差を 0.52log（pg/mL）と想定した場合、各投与群の被験者数を 65 例とすると、主解析において片側有意水準 5%での検出力（すなわち、高用量の 3 群の併合群とプラセボ群の間に有意差があると結論付けること）は 80%となった。

中止及び不適格となる〔すなわち、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）に採用されない〕被験者の割合を 20%と想定すると、合計約 410 例を無作為割付けする必要があった。更に、スクリーニング不適格となる被験者の割合を 20%と想定すると、約 513 例に対して本試験のスクリーニングを実施する必要があった。

解析方法：

解析対象集団

・最大の解析対象集団（FAS）：投与群に無作為割付けされたすべての被験者。ベースラインの特性及び有効性の解析に用いた。

・安全性解析対象集団（SAF）：FAS のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者。安全性の解析に用いた。

・PPS：投与群に無作為割付けされた被験者のうち、ベースライン及び第 12 週の適切な NT-proBNP の測定値があり、治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者。PPS を主要評価項目の主解析のための主要な解析対象集団とした。

・薬物動態解析対象集団：投与群に無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 組の適切な薬物動態/薬力学の測定値があるすべての被験者。

主要評価項目の主解析

主解析の目的は、経口 sGC 刺激薬ベルイシグアトの用量と NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量に有意な関係を確認することであった。高用量の 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）を併合し、2 標本 t 検定（片側有意水準 $\alpha=5\%$）を用いてプラセボ群と比較した。以下のように仮説を定義した。

$H_0^{pool}: \mu_{pool} \geqq \mu_{placebo}$ vs. $H_1^{pool}: \mu_{pool} < \mu_{placebo}$

主要評価項目の副次解析

主解析において帰無仮説が棄却された場合、各用量群を個別に 2 標本 t 検定（片側有意水準 $\alpha=5\%$）を用いてプラセボ群と比較することとした。比較は 2.5-10mg 群から始めて 1.25mg 群まで用量の高い順に行うこととした（当該の評価項目について先行の帰無仮説がすべて棄却された場合に限り、次の帰無仮説の検定を行うこととした）。

線形回帰モデルを用いて用量反応関係を評価した。

安全性の解析

治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 を用いてコーディングした。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び注目すべき TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。

試験デザインを図 2.7.6.30-1 に示す。

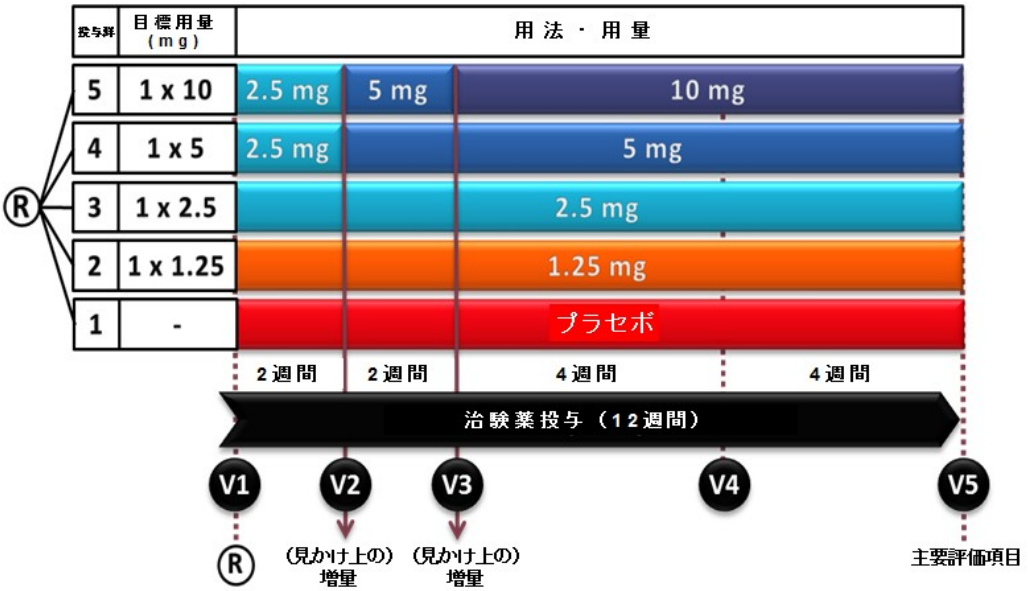


図 2.7.6.30-1 試験デザイン

2.7.6.30.2 成績

2.7.6.30.2.1 試験対象集団

2.7.6.30.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.30-1 及び表 2.7.6.30-2 に示す。

本試験に組入れられた 632 例のうち、456 例（プラセボ群 92 例、ベルイシグアトの各群 91 例）が無作為割付けされた。無作為割付け後、1 例（2.5mg 群）は治験薬投与を受けず、455 例に治験薬が投与された。

投与期を完了した被験者は 362 例であった。最も多かった中止理由は有害事象であった。

試験（投与期及びフォローアップ期の両方）を完了した被験者は 348 例であった。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り、2.5mg 群で最も低かった。

試験終了時に生存情報が得られた被験者 450 例のうち、死亡した被験者は 24 例（プラセボ群 6 例、1.25mg 群 6 例、2.5mg 群 5 例、2.5-5mg 群 3 例、2.5-10mg 群 4 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.30-1 被験者の内訳（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

表 2.7.6.30-2 被験者の内訳：投与期及びフォローアップ期（無作為割付けされた全被験者）

	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=456 [a] (100%)
Treatment						
Completed epoch	73 (79.3)	70 (76.9)	76 (83.5)	69 (75.8)	74 (81.3)	362 (79.4)
Not completed	19 (20.7)	21 (23.1)	15 (16.5)	22 (24.2)	17 (18.7)	94 (20.6)
Primary reason						
AE	7 (7.6)	10 (11.0)	9 (9.9)	8 (8.8)	8 (8.8)	42 (9.2)
Death	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	10 (2.2)
Lost to follow-up	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.4)
Non-compliance with study drug	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	5 (1.1)
Physician decision	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)
Protocol-driven decision point	0	5 (5.5)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	8 (1.8)
Protocol violation	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)	8 (1.8)
Withdrawal by subject	5 (5.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	7 (7.7)	3 (3.3)	18 (3.9)
Follow-up [b]						
Completed epoch	79 (85.9)	79 (86.8)	84 (92.3)	76 (83.5)	78 (85.7)	396 (86.8)
Not completed	8 (8.7)	9 (9.9)	4 (4.4)	11 (12.1)	10 (11.0)	42 (9.2)
Primary reason						
AE	0	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (5.5)	13 (2.9)
Death	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	9 (2.0)
Logistical difficulties	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0	0	3 (0.7)
Lost to follow-up	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.7)
Non-compliance with study drug	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	4 (4.3)	1 (1.1)	0	5 (5.5)	3 (3.3)	13 (2.9)

a: One subject did not take study drug after randomization.

b: Not all subjects who were randomized into the study entered the follow-up period due to death, loss to follow-up, or withdrawal of consent.

AE, adverse event.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.1 / 5, 14.1.1 / 6

2.7.6.30.2.1.2 解析対象集団

FAS には、無作為割付けされたすべての被験者 456 例（プラセボ群 92 例、ベルイシグアトの各群 91 例）を採用した。PPS には 351 例（プラセボ群 69 例、1.25mg 群 69 例、2.5mg 群 73 例、2.5-5mg 群 67 例、2.5-10mg 群 73 例）を採用した。SAF には、無作為割付けされた被験者 456 例のうち、治験薬投与を受けなかった 1 例を除き、455 例（プラセボ群 92 例、1.25mg 群 91 例、2.5mg 群 90 例、2.5-5mg 群 91 例、2.5-10mg 群 91 例）を採用した。薬物動態解析対象集団には、438 例（プラセボ群 75 例、1.25mg 群 91 例、2.5mg 群 90 例、2.5-5mg 群 91 例、2.5-10mg 群 91 例）を採用した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.1/3）。

2.7.6.30.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.30.2.1.3.1 人口統計学的特性

FAS における人口統計学的特性を表 2.7.6.30-3 に示す。

人口統計学的特性は、投与群間で同様であった。

全被験者では、年齢の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 67.6±12.3（30～93）歳であった。男性が 80.3%（366 例）、女性が 19.7%（90 例）であった。大多数（79.2%）の被験者が白人であり、アジア人が 16.9%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.7%、アメリカインディアン又はアラスカ先住民が 0.2%であった。

PPS 及び SAF における人口統計学的特性も、FAS と同様であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/2、14.1.2/3）。

表 2.7.6.30-3 人口統計学的特性（FAS）

	Placebo	vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=91 (100%)	2.5 to 5 mg N=91 (100%)	2.5 to 10 mg N=91 (100%)	N=456 (100%)
Sex (n [%])						
Male	73 (79.3)	70 (76.9)	72 (79.1)	74 (81.3)	77 (84.6)	366 (80.3)
Female	19 (20.7)	21 (23.1)	19 (20.9)	17 (18.7)	14 (15.4)	90 (19.7)
Race (n [%])						
White	69 (75.0)	68 (74.7)	73 (80.2)	75 (82.4)	76 (83.5)	361 (79.2)
Black or African-American	7 (7.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.5)	1 (1.1)	17 (3.7)
Asian	16 (17.4)	20 (22.0)	16 (17.6)	11 (12.1)	14 (15.4)	77 (16.9)
American Indian or Alaska native	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
Ethnicity (n [%])						
Not Hispanic or Latino	91 (98.9)	90 (98.9)	91 (100.0)	89 (97.8)	91 (100.0)	452 (99.1)
Hispanic or Latino	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
Not reported	1 (1.1)	0	0	2 (2.2)	0	3 (0.7)
Age						
n	92	91	91	91	91	456
Mean	67.0	67.6	67.6	66.7	68.9	67.6
SD	13.1	12.9	11.5	11.6	12.4	12.3
Min	36	32	30	31	36	30
Median	67.0	68.0	68.0	67.0	70.0	68.0
Max	88	93	89	90	89	93
Age Group 1 (n [%])						
<65 years	38 (41.3)	38 (41.8)	30 (33.3)	38 (41.8)	28 (30.8)	172 (37.7)
65-75 years	26 (28.3)	19 (20.9)	37 (40.7)	32 (35.2)	34 (37.4)	148 (32.5)
>75 years	28 (30.4)	34 (37.4)	24 (26.4)	21 (23.1)	29 (31.9)	136 (29.8)
Pooled Country/Geographic Region 3 (n [%])						
Eastern Europe	19 (20.7)	20 (22.0)	27 (29.7)	23 (25.3)	24 (26.4)	113 (24.8)
Western Europe	47 (51.1)	40 (44.0)	46 (50.5)	50 (54.9)	50 (54.9)	233 (51.1)
Asia/Pacific	17 (18.5)	20 (22.0)	16 (17.6)	12 (13.2)	16 (17.6)	81 (17.8)
North America	9 (9.8)	11 (12.1)	2 (2.2)	6 (6.6)	1 (1.1)	29 (6.4)
Baseline weight (kg)						
n	92	91	90	91	91	455
Mean	78.07	80.09	80.78	82.85	80.63	80.48
SD	16.85	21.23	16.63	17.98	17.68	18.14
Baseline height (cm)						
n	92	91	91	90	90	454
Mean	168.37	168.75	169.13	169.63	169.88	169.15
SD	8.87	10.87	9.30	9.72	8.95	9.54
Baseline BMI (kg/m^2)						
n	92	91	90	90	90	453
Mean	27.42	27.93	28.25	28.79	28.01	28.08
SD	4.84	5.91	4.97	5.06	5.09	5.18
BMI group at baseline (n [%])						
≤30 kg/m^2	67 (72.8)	58 (63.7)	56 (61.5)	57 (62.6)	63 (69.2)	301 (66.0)
>30 kg/m^2	25 (27.2)	33 (36.3)	34 (37.4)	33 (36.3)	27 (29.7)	152 (33.3)
Missing	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.7)

表 2.7.6.30-3 人口統計学的特性（FAS）（続き）

	Placebo	vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=91 (100%)	2.5 to 5 mg N=91 (100%)	2.5 to 10 mg N=91 (100%)	N=456 (100%)
Smoking history (n [%])						
Never	42 (45.7)	27 (29.7)	36 (39.6)	40 (44.0)	42 (46.2)	187 (41.0)
Former	41 (44.6)	54 (59.3)	44 (48.4)	39 (42.9)	35 (38.5)	213 (46.7)
Current	9 (9.8)	10 (11.0)	11 (12.1)	12 (13.2)	14 (15.4)	56 (12.3)
Alcohol use (n [%])						
Abstinent	60 (65.2)	54 (59.3)	53 (58.2)	50 (54.9)	50 (54.9)	267 (58.6)
Light	26 (28.3)	31 (34.1)	34 (37.4)	36 (39.6)	30 (33.0)	157 (34.4)
Moderate	6 (6.5)	6 (6.6)	3 (3.3)	2 (2.2)	7 (7.7)	24 (5.3)
Heavy	0	0	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.4)	8 (1.8)

BMI, body mass index, SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2 / 1

2.7.6.30.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

SAF におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.30-4 に示す。

ベースラインの疾患特性は、投与群間で同様であった。

ほとんど（約 70%）の被験者は LVEF が 35%以下であった。LVEF の平均値±標準偏差は、全被験者で 29.6±8.5%であり、投与群間で同様であった。

NT-proBNP は投与群間で差があり（平均値の範囲：3404.1pg/mL～7095.7pg/mL、中央値の範囲：2644.2pg/mL～4042.6pg/mL）、各群内でもばらつきが大きかった（標準偏差の範囲：2680.0pg/mL～10773.0pg/mL）。

ベースライン時に心房細動を有する被験者の割合は、中央判定では 33.8%、治験責任（分担）医師評価では 39.1%であり、心房細動の病歴がある被験者の割合は 50.3%であった。

無作為割付けされた被験者の約 4 分の 3（77.8%）は WCHF による初回来院時に入院し、22.2%は外来で心不全に対して静注用利尿薬の投与を受けた。臨床的安定が得られてから無作為割付けまでの期間の平均値は 14.5 日であった。

表 2.7.6.30-4 ベースラインの疾患特性（SAF）

	Placebo	vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5 to 5 mg N=91 (100%)	2.5 to 10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
LVEF (%) at baseline (continuous)						
n	91	91	88	90	89	449
Mean	28.6	29.5	29.1	31.5	29.3	29.6
SD	8.5	8.6	8.2	8.5	8.3	8.5
LVEF (%) at baseline (n [%])						
≤35%	71 (77.2)	63 (69.2)	66 (73.3)	54 (59.3)	66 (72.5)	320 (70.3)
>35%	20 (21.7)	28 (30.8)	22 (24.4)	36 (39.6)	23 (25.3)	129 (28.4)
missing	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	6 (1.3)
NT-proBNP (pg/mL) at baseline (continuous)						
n	92	90	89	89	91	451
Mean	5692.5	7095.7	5242.8	3404.1	5869.4	5467.9
SD	5728.6	10773.0	5451.2	2680.0	9242.0	7437.3
Median	4042.6	3669.7	2720.5	2644.2	2805.2	3076.4
eGFR (mL/min/1.73m^2) at baseline						
n	89	90	88	88	89	444
Mean	57.8	57.2	56.6	60.1	60.0	58.4
SD	17.5	21.0	19.1	20.2	19.6	19.5
eGFR category at baseline (n [%])						
≤45 mL/min/1.73m^2	21 (22.8)	30 (33.0)	30 (33.3)	22 (24.2)	25 (27.5)	128 (28.1)
>45-60 mL/min/1.73m^2	32 (34.8)	25 (27.5)	24 (26.7)	28 (30.8)	25 (27.5)	134 (29.5)
>60 mL/min/1.73m^2	36 (39.1)	35 (38.5)	34 (37.8)	38 (41.8)	39 (42.9)	182 (40.0)
missing	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	11 (2.4)
Heart rhythm from central ECG assessment (n [%])						
Atrial fibrillation	30 (32.6)	32 (35.2)	30 (33.3)	30 (33.0)	32 (35.2)	154 (33.8)
Non-atrial fibrillation	62 (67.4)	59 (64.8)	60 (66.7)	61 (67.0)	59 (64.8)	301 (66.2)
Heart rhythm from investigator assessment (n [%])						
Chronic atrial fibrillation	41 (44.6)	33 (36.3)	32 (35.6)	36 (39.6)	36 (39.6)	178 (39.1)
Sinus rhythm	51 (55.4)	58 (63.7)	58 (64.4)	55 (60.4)	55 (60.4)	277 (60.9)
Initial presentation for WCHF (n [%])						
Hospitalized	71 (77.2)	72 (79.1)	75 (83.3)	68 (74.7)	68 (74.7)	354 (77.8)
Equivalent	21 (22.8)	19 (20.9)	15 (16.7)	23 (25.3)	23 (25.3)	101 (22.2)
Stabilization to randomization (days)						
n	92	91	90	91	91	455
Mean	15.0	14.8	15.1	14.3	13.0	14.5
SD	9.9	9.7	9.5	8.9	10.8	9.8
Previous HF hospitalization (n [%])						
No	17 (18.5)	23 (25.3)	19 (21.1)	28 (30.8)	21 (23.1)	108 (23.7)
Yes	75 (81.5)	68 (74.7)	71 (78.9)	63 (69.2)	70 (76.9)	347 (76.3)
SBP (mmHg) at baseline						
n	92	91	90	91	91	455
Mean	123.9	125.8	124.5	125.3	128.4	125.6
SD	14.3	13.8	11.8	12.6	14.6	13.5

表 2.7.6.30-4 ベースラインの疾患特性（SAF）（続き）

	Placebo	vericiguat				Total
	N=92 (100%)	1.25 mg N=91 (100%)	2.5 mg N=90 (100%)	2.5 to 5 mg N=91 (100%)	2.5 to 10 mg N=91 (100%)	N=455 (100%)
SBP group at baseline (n [%])						
< 120 mmHg	48 (52.2)	42 (46.2)	37 (41.1)	33 (36.3)	37 (40.7)	197 (43.3)
≥ 120 mmHg	44 (47.8)	49 (53.8)	53 (58.9)	58 (63.7)	54 (59.3)	258 (56.7)
DBP (mmHg) at baseline						
n	92	91	90	91	91	455
Mean	75.2	73.9	73.5	74.6	75.8	74.6
SD	10.2	8.9	10.1	8.8	11.7	10.0
HR (beats/minutes) at baseline						
n	92	91	90	91	91	455
Mean	73.5	72.5	72.3	70.6	69.7	71.7
SD	13.7	12.6	11.8	11.6	11.9	12.4
NYHA Class at baseline (n [%])						
I	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	13 (2.9)
II	52 (56.5)	42 (46.2)	42 (46.7)	40 (44.0)	50 (54.9)	226 (49.7)
III	37 (40.2)	47 (51.6)	44 (48.9)	43 (47.3)	38 (41.8)	209 (45.9)
IV	1 (1.1)	0	0	4 (4.4)	2 (2.2)	7 (1.5)
Cardiac device use at baseline						
ICD	20 (21.7)	19 (20.9)	18 (20.0)	23 (25.3)	15 (16.5)	95 (20.9)[a]
CRT	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	5 (1.1)
CRT-D	6 (6.5)	6 (6.6)	9 (10.0)	7 (7.7)	3 (3.3)	31 (6.8)
Pacemaker	8 (8.7)	5 (5.5)	6 (6.7)	6 (6.6)	10 (11.0)	35 (7.7)
No	55 (59.8)	60 (65.9)	57 (63.3)	55 (60.4)	62 (68.1)	289 (63.5)
CAD						
Present	53 (57.6)	45 (49.5)	55 (61.1)	41 (45.1)	52 (57.1)	246 (54.1)
Not present	39 (42.4)	46 (50.5)	35 (38.9)	50 (54.9)	39 (42.9)	209 (45.9)
Diabetes mellitus						
Diabetes	41 (44.6)	36 (39.6)	54 (60.0)	39 (42.9)	49 (53.8)	219 (48.1)
No diabetes	51 (55.4)	55 (60.4)	36 (40.0)	52 (57.1)	42 (46.2)	236 (51.9)
Medical history of cardiomyopathy						
Missing	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (0.7)
Ischemic	51 (55.4)	46 (50.5)	57 (63.3)	42 (46.2)	46 (50.5)	242 (53.2)
Non-ischemic	41 (44.6)	44 (48.4)	32 (35.6)	48 (52.7)	45 (49.5)	210 (46.2)
Medical history of atrial fibrillation						
No	43 (46.7)	46 (50.5)	44 (48.9)	43 (47.3)	50 (54.9)	226 (49.7)
Yes	49 (53.3)	45 (49.5)	46 (51.1)	48 (52.7)	41 (45.1)	229 (50.3)
Arterial hypertension						
No	22 (23.9)	20 (22.0)	20 (22.2)	23 (25.3)	13 (14.3)	98 (21.5)
Yes	70 (76.1)	71 (78.0)	70 (77.8)	68 (74.7)	78 (85.7)	357 (78.5)
Medical history of CKD						
Present	38 (41.3)	35 (38.5)	41 (45.6)	37 (40.7)	35 (38.5)	186 (40.9)
Not present	54 (58.7)	56 (61.5)	49 (54.4)	54 (59.3)	56 (61.5)	269 (59.1)
Medical history of COPD						
Present	14 (15.2)	29 (31.9)	18 (20.0)	22 (24.2)	15 (16.5)	98 (21.5)
Not present	78 (84.8)	62 (68.1)	72 (80.0)	69 (75.8)	76 (83.5)	357 (78.5)
Medical history of anemia						
Present	23 (25.0)	27 (29.7)	27 (30.0)	19 (20.9)	20 (22.0)	116 (25.5)
Not present	69 (75.0)	64 (70.3)	63 (70.0)	72 (79.1)	71 (78.0)	339 (74.5)

[a] The missing values for these subjects represent no use of a device at baseline.

Device pacemaker comprises only pacemaker without ICD or CRT.

CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; CRT-D, CRT with defibrillation therapy; DBP, diastolic blood pressure; ECG, electrocardiogram; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HR, heart rate; ICD, implantable cardiac defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; WCHF, worsening chronic heart failure.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2 / 40

2.7.6.30.2.1.3.3 病歴及び手術歴

病歴は投与群間で同様であった。本試験の選択基準であることから、FAS のすべての被験者に心不全〔MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に含まれる高位語「心不全 not elsewhere classified（NEC）」〕の病歴があった。多くの被験者でみられた病歴（高位語）は、血管性高血圧障害 NEC（78.9%、360 例）、高脂血症 NEC（65.1%、297 例）、冠動脈疾患 NEC（54.8%、250 例）、上室性不整脈（53.5%、244 例）、真性糖尿病（亜型を含む）（48.0%、219 例）、腎不全および腎機能障害（42.1%、192 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/75）。

2.7.6.30.2.1.3.4 前治療及び併用療法

前治療薬及び併用薬は投与群間で同様であった。SAF のすべての被験者が 1 つ以上の循環器系の薬剤を使用していた。多くの被験者で使用された解剖治療化学分類法（ATC）のサブ分類は、利尿薬（98.5%、448 例）、β遮断薬（93.2%、424 例）、抗血栓薬（89.2%、406 例）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（86.2%、392 例）、泌尿器科用薬（81.1%、369 例）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）の使用は、本被験者集団に対する標準治療として想定される範囲内であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.3/16）。

試験中に 22 例（4.8%）が併用禁止薬を使用した。グリセリルトリニトラートを使用した被験者の割合は、プラセボ群（3.3%、3 例）及び 1.25mg 群（4.4%、4 例）に比べて、ベルイシグアトの高用量の 3 群〔2.5mg 群 1.1%（1 例）、2.5-5mg 群 2.2%（2 例）、2.5-10mg 群 0 例〕で低かった。その他に、硝酸薬又は PDE5 阻害薬の使用について、投与群間で特定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.5/5）。

2.7.6.30.2.2 有効性の結果

2.7.6.30.2.2.1 治験薬の投与状況

服薬遵守率が 80～120%であった被験者の割合は 96.7%（440／455 例）であり、大多数の被験者は、治験実施計画書に従って治験薬の服用を遵守した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/12）。

2.7.6.30.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.30.2.2.2.1 主解析

主要評価項目の主解析では、ベルイシグアトの高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群）の併合群とプラセボ群の比較を実施した。

NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS におけるベルイシグアト併合群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.30-5 に、群間比較の結果を表 2.7.6.30-6 に示す。

第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群（69 例）で－0.280±0.8197log（pg/mL）、ベルイシグアト併合群（213 例）で－0.402±0.8603log（pg/mL）であった。平均値の群間差は－0.1220log（pg/mL）（両側 90%信頼区間：－0.32～0.07）であり、対応する幾何平均値の比は 0.885pg/mL（両側 90%信頼区間：0.73～1.08）であった。プラセボ群での変化量及び両群の標準偏差は想定よりも大きかった。主解析は統計学的に有意ではなかった〔p＝0.1506（片側）、2 標本 t 検定〕。

表 2.7.6.30-5 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト併合群及びプラセボ群）（PPS）

Treatment Group	N	Mean - log scale	SD - log scale	Geometric mean of ratio - back transformed	Geometric SD – back transformed
Placebo	69	-0.280	0.8197	0.7554	2.2700
Pooled 2.5 mg to 10 mg	213	-0.402	0.8603	0.6686	2.3639

The three highest vericiguat groups (2.5 mg, 2.5-5 mg, and 2.5-10 mg) were pooled for this analysis.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.1 / 1

表 2.7.6.30-6 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト併合群とプラセボ群）（PPS）

Treatment comparison	Difference of means vs. placebo - log scale	90% CI of difference	Ratio of geometric means vs. placebo - back transformed	90% CI of ratio	two-sample t-test (one-sided) p-value
Pooled 2.5 mg up to 10 mg	-0.1220	-0.32, 0.07	0.885	0.73, 1.08	0.1506

The three highest vericiguat groups (2.5, 2.5-5 mg, 2.5-10 mg) were pooled for this analysis.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
CI, confidence interval, NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.1 / 2

2.7.6.30.2.2.2.2 副次解析

主要評価項目の副次解析では、ベルイシグアト各群とプラセボ群の比較を、階層的に 2.5-10mg 群から開始し、1.25mg 群まで用量の高い順に実施した。主解析が統計学的に有意ではなかったため、副次解析はいずれも探索的なものであり、以降に示す p 値は統計学的な有意性を意味するものではない。

2.7.6.30.2.2.2.2.1 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量

NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量について、PPS におけるベルイシグアト各群及びプラセボ群の要約統計量を表 2.7.6.30-7 に、群間比較の結果を表 2.7.6.30-8 に示す。

ベースラインからの変化は、ベルイシグアトの用量増加に伴って大きくなった。ベルイシグアト各群でのベースラインからの変化量の平均値は、1.25mg 群で－0.265log（pg/mL）、2.5mg 群で－0.320log（pg/mL）、2.5-5mg 群で－0.353log（pg/mL）、2.5-10mg 群で－0.529log（pg/mL）であった。

2.5-10mg 群とプラセボ群を比較した 1 番目の検定で p＝0.0483（2 標本 t 検定）であったことから、ベルイシグアトの効果は 0 ではないことが示唆された。2.5-5mg 群、2.5mg 群及び 1.25mg 群の各群とプラセボ群を階層的に比較した残りの検定では、p＝0.3042（2.5-5mg 群）～0.5444（1.25mg 群）であり、これらのベルイシグアト群でみられた効果が 0 でないことは示されなかった（p 値はいずれも探索的／名目上の p 値）。

表 2.7.6.30-7 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の要約統計量（ベルイシグアト各群及びプラセボ群）（PPS）

Treatment Group	N	Mean - log scale	SD - log scale	Geometric mean of ratio - back transformed	Geometric SD – back transformed
Placebo	69	-0.280	0.8197	0.7554	2.2700
1.25 mg	69	-0.265	0.7658	0.7669	2.1509
2.5 mg	73	-0.320	0.7799	0.7260	2.1814
2.5 to 5 mg	67	-0.353	0.8404	0.7021	2.3175
2.5 to 10 mg	73	-0.529	0.9475	0.5887	2.5793

Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.2 / 1

表 2.7.6.30-8 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の群間比較（ベルイシグアト各群とプラセボ群）（PPS）

Treatment comparison	Difference of means vs. placebo - log scale	90% CI of difference	Ratio of geometric means vs. placebo - back transformed	90% CI of ratio	two-sample t-test (one-sided) p-value
2.5 to 10 mg	-0.2494	-0.50, -0.00	0.779	0.61 - 1.00	0.0483
2.5 to 5 mg	-0.0731	-0.31, 0.16	0.93	0.73 - 1.18	0.3042
2.5 mg	-0.0396	-0.26, 0.18	0.961	0.77 - 1.20	0.3841
1.25 mg	0.0151	-0.21, 0.24	1.015	0.81 - 1.27	0.5444

Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Since the primary analysis was not significant, all p-values are only descriptive.
CI, confidence interval, NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.2 / 2

2.7.6.30.2.2.2.2.2 用量反応関係

PPS を対象として、主要評価項目に用量反応関係があるかどうかを検討するため、線形回帰モデルをあてはめた結果、傾きの推定値は－0.026 であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.2/3）。

2.7.6.30.2.2.2.3 感度解析

FAS を対象とした感度解析では、いずれの補完方法〔completers、last observation carried forward（LOCF）、observed cases〕でも、主解析及び副次解析と同様の結果が得られた。ほとんどの解析では、ベルイシグアトの併合群又は各群とプラセボ群の群間差は、主解析及び副次解

析に比べて顕著ではなくなったが、2.5-10mg 群で最も群間差が大きくなる傾向は主解析及び副次解析と同様にみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.3/4～14.2.1.3/6）。

無作為割付けされた投与群の代わりに、維持用量又は総投与量を用いて、主解析及び副次解析と同じ解析を実施した。維持用量は、初めて用量が維持される来院（来院 4）で到達した用量と定義し、その時点で各被験者の最大耐用量におおむね達していると想定した。これらの結果も主解析及び副次解析と同様であり、用量反応関係における傾きの推定値は維持用量で－0.039、総投与量で－0.00055 であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.7/1～14.2.1.7/20）。

2.7.6.30.2.2.3 探索的評価項目

探索的評価項目の解析では多重性の調整は行わなかったため、全解析の 5%では偶然に有意な p 値が示される可能性がある。

2.7.6.30.2.2.3.1 心エコー検査

FAS を対象として、心エコー検査のパラメータの第 12 週におけるベースラインからの変化量を解析した。LVEF の第 12 週におけるベースラインからの変化量は、2.5-10mg 群（変化量の平均値 3.7%、ベースラインの平均値 29.3%）でプラセボ群（それぞれ 1.5%、28.6%）に比べて大きかった。第 12 週という早期の時点では逆リモデリングは想定されないが、2.5-5mg 群ではプラセボ群に比べて LV 径が減少する傾向がみられ、左室拡張末期容積（LVEDV）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は 2.5-5mg 群で－17mL（ベースラインの平均値 177mL）、プラセボ群で－7mL（ベースラインの平均値 174mL）、左室収縮末期容積（LVESV）の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ－15mL（ベースラインの平均値 125mL）、－7mL（ベースラインの平均値 127mL）であった。2.5-10mg 群では LVEDV の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は－7mL（ベースラインの平均値 161mL）、LVESV の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は－11mL（ベースラインの平均値 120mL）であり、プラセボ群との差は小さかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.1/366、14.2.2.1/123、14.2.2.1/117、14.2.2.1/127）。

2.5-10mg 群ではプラセボ群に比べて、心室後負荷（Ea）が減少し（変化量の平均値の差：－0.36mmHg/mL、ベースラインの平均値：2.5-10mg 群 2.8mmHg/mL、プラセボ群 2.6mmHg/mL）、Ea インデックスが減少した（変化量の平均値の差：－0.6216mmHg/mL/m^2、ベースラインの平均値：2.5-10mg 群 5.389mmHg/mL/m^2、プラセボ群 4.815mmHg/mL/m^2）。また、全末梢血管抵抗（TPR）が 2.5-10mg 群（ベースラインの平均値：0.033mmHg/mL/min、第 12 週の平均値：0.029mmHg/mL/min）でプラセボ群（ベースラインの平均値：0.030mmHg/mL/min、第 12 週の平均値：0.031mmHg/mL/min）に比べて減少した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.1/366、14.2.2.1/97、14.2.2.1/98、14.2.2.1/172）。

ベルイシグアト群ではプラセボ群に比べて、LV 流出路の平均速度の増加などから 1 回拍出量の増加が示唆されたが、心拍出量が増加する傾向はみられなかった（変化量の平均値：2.5-10mg 群 244.7mL、プラセボ群－90.1mL）。2.5-10mg 群ではプラセボ群に比べて、LV 流出路の平均速度（変化量の平均値の差：0.0593sec）及び最大速度（変化量の平均値の差：0.0926sec）共に増加したことから、1 回拍出量の増加が示唆された。1.25mg 群でもプラセボ群に比べて LV 流出路の平均速度（変化量の平均値の差：0.0515sec）が増加し、それに伴って LV 流出路の平均勾配（変化量の平均値の差：0.2991mmHg）及び最大勾配（変化量の平均値の差：0.6237mmHg）が増加した。LV 流出路の平均速度及び最大速度の増加から 1 回拍出量の増加が示唆されるが、LV 流出路の平均勾配及び最高勾配のベースライン（高値ではない）からの数値的増加は、LV 流出の増加を反映していると考えられる（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.1/366、14.2.2.1/109）。

E 波／側壁側の僧帽弁輪の最大拡張早期運動速度（E/e'）は、2.5-5mg 群では 12.8±6.2 から 13.6±7.9 に増加し（プラセボ群との変化量の平均値の差：2.7934）、2.5-10mg 群では 12.2±4.9 から 11.8±5.6 に減少した（プラセボ群では 13.8±6.9 から 12.4±5.8 に減少）。中隔側の僧帽弁輪の最大拡張早期運動速度（e'）は、1.25mg 群では 4.9±2cmsec から 4.7±2cmsec に減少し、その他の群では数値的には増加したが、プラセボ群との変化量の差は小さかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.1/366、14.2.2.1/150、14.2.2.1/158）。

ベルイシグアト群では、E 波最大速度、三尖弁減速時間及び側壁側三尖弁最大収縮速度の変化もみられた。

2.5-10mg 群では、右室三尖弁輪の収縮期移動距離が増加した（プラセボ群との変化量の平均値の差：1.4319）ことから、右室機能の改善が示唆された。右室面積変化率には 2.5-5mg 群（32.3±9.7%から 32.5±9.1%に増加）でプラセボ群（30.5±9.8%から 32.7±10.1%に増加）との差がみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.1/366、14.2.2.1/168）。

2.7.6.30.2.2.3.2 有効性のバイオマーカー

FAS を対象とした解析において、ベースライン時のバイオマーカーの値は、本対象集団で想定される範囲内であった。2.5-10mg 群では第 12 週において Gal-3 及び ST2 に変化がみられたものの、プラセボ群との有意な差はなかった。その他のバイオマーカーについても、ベルイシグアト群で一定の傾向はみられなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.2/14～14.2.2.2/20、14.2.2.2/42）。

2.7.6.30.2.2.3.3 健康関連 QOL

FAS を対象とした KCCQ の解析において、特に Physical Limitation Score ではプラセボ効果がみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.3/59）。この結果は、心不全の自然経過又はプラセボ群での心不全の標準治療の効果を示していると考えられた。2.5-10mg 群では Symptom Frequency Score から、患者評価において中程度の改善がみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.3/63）。Total Symptom Score の改善は、2.5-10mg 群で最も大きかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.3/56）。

2.7.6.30.2.2.3.4 臨床的有効性の変数

すべての入院及び死亡について、臨床イベント判定委員会による中央判定を行い、CV 又は非 CV に分類した。解析には判定結果のみを用いた。

FAS における臨床イベント（心不全及び死亡）が発現した被験者数を表 2.7.6.30-9 に示す。

4 つの複合エンドポイント及び各構成要素（全死亡、CV 死、CV 入院、心不全による入院）のイベントが認められた被験者の割合は、いずれの観察期間でも、特に 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群でプラセボ群に比べて低かった。2.5-10mg 群でフォローアップ期終了時までに認められた死亡 4 例のうち、2 例は漸増期で 2.5 又は 5mg が投与されているときに発現した（表 2.7.6.30-17）。

表 2.7.6.30-9 臨床イベント（心不全及び死亡）が発現した被験者数（FAS）

Observation period	Event	Placebo N=92 (100%)	vericiguat 1.25 mg N=91 (100%)	vericiguat 2.5 mg N=91 (100%)	vericiguat 2.5-5 mg N=91 (100%)	vericiguat 2.5-10 mg N=91 (100%)	Total N=456 (100%)
Until Day 84	Composite endpoint 1	22 (23.9)	19 (20.9)	20 (22.0)	15 (16.5)	15 (16.5)	91 (20.0)
	Composite endpoint 2	22 (23.9)	19 (20.9)	20 (22.0)	14 (15.4)	15 (16.5)	90 (19.7)
	Composite of HF hospitalization and CV Death	18 (19.6)	17 (18.7)	18 (19.8)	11 (12.1)	10 (11.0)	74 (16.2)
	Composite of HF hospitalization and emergency presentation for WCHF	18 (19.6)	18 (19.8)	17 (18.7)	11 (12.1)	12 (13.2)	76 (16.7)
	Death (all cause)	3 (3.3)	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	15 (3.3)
	CV death	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	13 (2.9)
	CV hospitalizations	18 (19.6)	16 (17.6)	17 (18.7)	11 (12.1)	11 (12.1)	73 (16.0)
	HF hospitalizations	16 (17.4)	16 (17.6)	16 (17.6)	9 (9.9)	9 (9.9)	66 (14.5)
	MACE	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	13 (2.9)
	Emergency presentation for WCHF	4 (4.3)	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (5.5)	17 (3.7)
On treatment	Composite endpoint 1	19 (20.7)	19 (20.9)	19 (20.9)	15 (16.5)	16 (17.6)	88 (19.3)
	Composite endpoint 2	19 (20.7)	19 (20.9)	19 (20.9)	14 (15.4)	16 (17.6)	87 (19.1)
	Composite of HF hospitalization and CV Death	15 (16.3)	17 (18.7)	17 (18.7)	10 (11.0)	10 (11.0)	69 (15.1)
	Composite of HF hospitalization and emergency presentation for WCHF	15 (16.3)	18 (19.8)	16 (17.6)	11 (12.1)	12 (13.2)	72 (15.8)
	Death (all cause)	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	12 (2.6)
	CV death	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	10 (2.2)
	CV hospitalizations	15 (16.3)	16 (17.6)	16 (17.6)	11 (12.1)	12 (13.2)	70 (15.4)
	HF hospitalizations	13 (14.1)	16 (17.6)	15 (16.5)	9 (9.9)	9 (9.9)	62 (13.6)
	MACE	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	10 (2.2)
	Emergency presentation for WCHF	4 (4.3)	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (5.5)	17 (3.7)
Until end of follow-up	Composite endpoint 1	28 (30.4)	23 (25.3)	27 (29.7)	16 (17.6)	17 (18.7)	111 (24.3)
	Composite endpoint 2	28 (30.4)	22 (24.2)	27 (29.7)	15 (16.5)	17 (18.7)	109 (23.9)
	Composite of HF hospitalization and CV Death	23 (25.0)	19 (20.9)	24 (26.4)	12 (13.2)	10 (11.0)	88 (19.3)
	Composite of HF hospitalization and emergency presentation for WCHF	23 (25.0)	20 (22.0)	22 (24.2)	12 (13.2)	13 (14.3)	90 (19.7)
	Death (all cause)	6 (6.5)	6 (6.6)	5 (5.5)	3 (3.3)	4 (4.4)	24 (5.3)
	CV death	6 (6.5)	5 (5.5)	4 (4.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	21 (4.6)
	CV hospitalizations	24 (26.1)	19 (20.9)	21 (23.1)	12 (13.2)	12 (13.2)	88 (19.3)
	HF hospitalizations	21 (22.8)	18 (19.8)	20 (22.0)	10 (11.0)	9 (9.9)	78 (17.1)
	MACE	7 (7.6)	6 (6.6)	4 (4.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	23 (5.0)
	Emergency presentation for WCHF	4 (4.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	4 (4.4)	6 (6.6)	20 (4.4)

Hospitalization and deaths are adjudicated by one independent CEC and classified as CV or non-CV.
Composite endpoint 1: First event of death from any cause, CV hospitalization, or emergency presentation for WCHF
Composite endpoint 2: First event of CV death, CV hospitalization, or emergency presentation for WCHF
MACE: CV death, non-fatal acute myocardial infarction, non-fatal cerebrovascular accident (TIA or stroke)
CEC, Clinical Events Committee; CV, cardiovascular; MACE, major adverse CV event; TIA, transient ischemic attack; WCHF, worsening chronic heart failure.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.1 / 2

イベント初回発現までの期間は、ベルイシグアト群のプラセボ群に対するハザード比が用量増加に伴って概して小さくなったことから、プラセボ群に比べてベルイシグアト群で長かったことが示唆された。

第 84 日までの心不全による入院又は CV 死の複合エンドポイントについて、FAS におけるイベント発現までの期間の Log-rank 検定結果を表 2.7.6.30-10 に示す。

第 84 日までのイベントでは、プラセボ群に対するハザード比は 1.25mg 群（0.97）及び 2.5mg 群（1.01）に比べて 2.5-5mg 群（0.63）及び 2.5-10mg 群（0.53）で小さかった。

観察期間を投与中又はフォローアップ期終了時までとした場合も同様の結果がみられた。フォローアップ期終了時までのイベントでは、2.5-10mg 群のハザード比の両側 95%信頼区間は 0.20～0.87 であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3/96、14.2.2.4.3/106）。

その他の複合エンドポイントについても、2.5-10mg 群ではイベント発現までの期間が長くなる傾向がみられた。同様に、複合エンドポイントの各構成要素についても、WCHF による緊急来院のイベントの発現割合がすべての群で低かったことを除き、イベント発現までの期間が長くなった。心不全のよる入院までの期間は、いずれの解析された観察期間についても、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群でプラセボ群に比べて長かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3/92、14.2.2.4.3/102、14.2.2.4.3/112）。

フォローアップ期終了時までの死亡について、FAS におけるイベント発現までの期間の Log-rank 検定結果を表 2.7.6.30-11 に示す。

フォローアップ期が短く、本試験は臨床的エンドポイントにおける群間差を検討する検出力がなかったことから、観察期間を第 84 日まで及び投与中とした場合の全死亡までの期間又は CV 死までの期間は、限られたデータからの参考値である。しかしながら、投与終了後も、計画されたフォローアップ期終了時（第 114±5 日）まで、死亡を積極的に追跡した。観察期間をフォローアップ期終了時までとした場合、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群のプラセボ群を基準としたハザード比はそれぞれ 0.49 及び 0.60 であった。

表 2.7.6.30-10 第 84 日までの心不全による入院又は CV 死の複合エンドポイントのイベント発現までの期間の Log-rank 検定結果（FAS）

vericiguat treatment group	Time point of comparison	Rate difference (vs. PBO) for K-M event rate (%)	Chi-square	Pr > Chi-square	Hazard ratio (vs. PBO)	95% CI for hazard ratio
1.25 mg	81	-1.77	0.0083	0.9274	0.97	0.50 - 1.88
2.5 mg	77	1.05	0.0006	0.9807	1.01	0.52 - 1.94
2.5 up to 5 mg	77	-5.72	1.4606	0.2268	0.63	0.30 - 1.34
2.5 up to 10 mg	81	-9.52	2.5920	0.1074	0.53	0.25 - 1.16
Pooled (up to 10 mg, up to 5 mg, 2.5 mg)	81	-5.45	1.3056	0.2532	0.72	0.41 - 1.26

Chi-square statistic and p-value derived from two-sided log-rank test for KM estimate of rate difference. Hazard Ratio and CI derived from Cox Proportional Hazard model.
Hazard ratio and CIs were calculated if minimum number of 5 events in total and 1 event in each treatment arm exist.
The last non-censored value for both treatment and placebo observation were used for calculation of rate differences.
Hospitalization and deaths were adjudicated by one independent CEC and classified as CV or non-CV.
CEC, Clinical Events Committee; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; K-M, Kaplan-Meier; PBO, placebo.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3 / 86

表 2.7.6.30-11 フォローアップ期終了時までの死亡のイベント発現までの期間の Log-rank 検定結果 (FAS)

Treatment Group	Time point of Comparison	Rate difference (vs. PBO) for K-M event rate (%)	Chi-Square	Pr > Chi-Square	Hazard Ratio (vs. PBO)	95% CI for Hazard Ratio
1.25 mg	118	3.84	0.0006	0.9805	1.01	0.33 - 3.15
2.5 mg	102	1.12	0.1201	0.7289	0.81	0.25 - 2.66
2.5 up to 5 mg	30	2.27	1.0763	0.2995	0.49	0.12 - 1.95
2.5 up to 10 mg	122	-15.7	0.6487	0.4206	0.60	0.17 - 2.13
Pooled (up to 10 mg, up to 5 mg, 2.5 mg)	122	-14.9	0.8146	0.3668	0.64	0.24 - 1.70

Chi-square statistic and p-value derived from two-sided log-rank test for KM estimate of rate difference. Hazard Ratio and CI derived from Cox Proportional Hazard model.
Hazard ratio and CIs are calculated, if minimum number of 5 events in total and 1 event in each treatment arm exist.
The last non-censored value for both treatment and placebo observation are used for calculation of rate differences
Hospitalization and deaths are adjudicated by one independent CEC and classified as CV or non-CV.
CEC, Clinical Events Committee; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; K-M, Kaplan-Meier; PBO, placebo.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3 / 107

2.7.6.30.2.2.3.5 NYHA 分類クラス

FAS を対象とした解析において、第 8 週に NYHA 分類クラスの改善が認められた被験者の割合は投与群間で同様であり（27.4%～35.4%）、NYHA 分類クラスに変化がなかった被験者の割合も投与群間で同様であった（61.1%～67.1%）。第 12 週には、第 8 週に比べて改善が認められ、NYHA 分類クラスの改善が認められた被験者の割合は 2.5-10mg 群で 40.5%（30 例）と最も高く、プラセボ群で 28.8%（21 例）、1.25m 群で 35.7%（25 例）、2.5mg 群で 36.0%（27 例）、2.5-5mg 群で 34.8%（24 例）であった。第 12 週に NYHA 分類クラスに変化がなかった被験者の割合は、プラセボ群では第 8 週と同様であり（67.1%）、ベルイシグアト群では第 8 週に比べて概ね低かった（56.8%～58.0%）（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.5/2）。

2.7.6.30.2.2.3.6 うっ血の徴候及び症状

FAS を対象とした解析において、呼吸困難がない被験者の割合は、2.5-5mg 群を除くすべてのベルイシグアト群で、第 12 週にベースライン時の 2 倍以上になった。プラセボ群では、心不全の標準治療が行われており、呼吸困難がない被験者の割合はベースライン時の 19.6%から第 12 週に 32.9%まで上昇した。頻繁に呼吸困難が認められる被験者の割合は、いずれのベルイシグアト群でも第 12 週までに低下し、特に 1.25mg 群ではベースライン時 53.8%から第 12 週に 17.1%まで低下した。プラセボ群の頻繁に呼吸困難が認められる被験者の割合は、ベースライン時に 41.3%、第 12 週に 20.5%であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.5/11）。

同様に、その他 5 つのうっ血の徴候及び症状（起坐呼吸、疲労、頚静脈拡張、ラ音及び浮腫）でも改善傾向がみられた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.5/12～14.2.2.5/16）。

複合うっ血スコア（起坐呼吸、頚静脈拡張及び浮腫の 3 項目からなる）についても、すべてのベルイシグアト群で改善傾向がみられ、第 12 週に改善が認められた被験者の割合は、2.5-10mg 群で 51.4%（37 例）と最も高かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.5/19）。

2.7.6.30.2.3 薬物動態の結果

血漿中ベルイシグアト濃度の要約統計量を表 2.7.6.30-12 に示す。

表 2.7.6.30-12 血漿中ベルイシグアト濃度（μg/L）（薬物動態解析対象集団）

Planned treatment/ Analysis visit	Time	n	n ≥ LLOQ	Geometric Mean	Geometric SD	Geometric CV(%)	Minimum	Median	Maximum
1.25 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	87	85 a)	21.39127	3.64642	208.14156	<LLOQ	31.10000	85.5000
	4 - 6 hours post	85	84 a)	28.58048	2.46292	111.95429	<LLOQ	30.90000	84.2000
	20 - 24 hours post	7	7	31.80264	2.04000	81.39182	11.3000	26.10000	82.4000
Day 14	Pre	80	80	30.49235	1.81826	65.55108	3.7700	30.30000	107.0000
	1 - 3 hours post	81	81	57.02223	1.61257	50.64461	18.2000	60.90000	176.0000
	4 - 6 hours post	30	30	65.54744	1.52852	44.41339	27.9000	68.55000	143.0000
Day 28	Pre	76	76	30.34061	1.91925	72.77505	1.8400	31.65000	125.0000
	1 - 3 hours post	80	80	56.97409	1.70121	57.11434	5.0400	58.25000	168.0000
	4 - 6 hours post	77	77	56.84305	1.51778	43.60847	18.1000	54.70000	159.0000
Day 56	Pre	71	69 a)	25.80715	3.07361	159.00410	<LLOQ	31.40000	95.2000
	1 - 3 hours post	71	71	56.93947	1.58944	48.94070	21.5000	57.00000	200.0000
	4 - 6 hours post	21	21	64.35994	1.54972	45.99550	29.3000	75.10000	118.0000
End of treatment	1 day post	66	66	26.89073	2.05183	82.23585	2.3300	28.45000	100.0000
Premature discontinuation visit	1 day post	2	1	NC	NC	NC	<LLOQ	NC	22.1000
2.5 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	88	87 a)	43.47065	3.29598	177.41591	<LLOQ	59.15000	182.0000
	4 - 6 hours post	86	85 a)	50.62780	2.52228	116.34218	<LLOQ	57.90000	194.0000
	20 - 24 hours post	4	4	46.23383	1.46145	39.35038	26.5000	53.15000	61.2000
Day 14	Pre	80	80	51.03881	1.95858	75.58203	2.5600	56.90000	146.0000
	1 - 3 hours post	86	86	97.40203	1.72455	58.80442	6.9000	104.00000	338.0000
	4 - 6 hours post	38	38	99.47208	1.41923	36.11247	43.4000	98.90000	190.0000
Day 28	Pre	79	79	54.18687	1.83889	67.02950	2.2400	57.90000	182.0000
	1 - 3 hours post	83	83	102.48086	1.56888	47.41903	12.6000	106.00000	276.0000
	4 - 6 hours post	81	81	104.19056	1.56239	46.93806	12.2000	106.00000	256.0000
Day 56	Pre	73	73	51.77078	2.12988	87.81593	0.8180	54.80000	255.0000
	1 - 3 hours post	77	77	99.80230	2.00540	78.92223	0.7340	109.00000	369.0000
	4 - 6 hours post	23	23	106.60650	1.46578	39.68009	48.0000	111.00000	339.0000
End of treatment	1 day post	68	68	45.49172	2.49468	114.29813	0.2870	51.05000	137.0000
Premature discontinuation visit	1 day post	2	2	4.00272	1.86098	68.61077	2.5800	4.39500	6.2100

表 2.7.6.30-12 血漿中ベルイシグアト濃度（μg/L）（薬物動態解析対象集団）（続き）

Planned treatment/ Analysis visit	Time	n	n ≥ LLOQ	Geometric Mean	Geometric SD	Geometric CV(%)	Minimum	Median	Maximum
2.5 to 5 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	86	85 a)	45.22657	2.83108	139.76528	<LLOQ	60.25000	130.0000
	4 - 6 hours post	85	84 a)	51.61909	2.17436	91.00364	<LLOQ	56.10000	121.0000
	20 - 24 hours post	4	4	36.45491	2.19872	92.75325	16.1000	34.65000	99.4000
Day 14	Pre	78	78	51.15334	1.76069	61.41345	5.5500	51.60000	148.0000
	1 - 3 hours post	81	81	133.92145	1.58924	48.92559	29.6000	142.00000	318.0000
	4 - 6 hours post	39 [a]	39	134.13546	1.51157	43.14231	43.0000	135.00000	307.0000
Day 28	Pre	75	75	86.69942	1.82110	65.75472	17.2000	88.50000	292.0000
	1 - 3 hours post	77	77	163.63665	1.56776	47.33627	40.4000	169.00000	421.0000
	4 - 6 hours post	77	77	157.04787	1.51374	43.30525	34.8000	168.00000	414.0000
Day 56	Pre	68	68	94.63341	1.63703	52.43868	35.7000	95.10000	374.0000
	1 - 3 hours post	71	71	172.65457	1.54489	45.63554	64.7000	171.00000	418.0000
	4 - 6 hours post	19	19	147.19352	1.56208	46.91444	68.3000	156.00000	352.0000
End of treatment	1 day post	64	63 a)	74.61283	3.33092	180.38249	<LLOQ	83.50000	389.0000
Premature discontinuation visit	1 day post	1	1	22.10000			22.1000	22.10000	22.1000
2.5 to 10 mg									
Day 0	1 - 3 hours post	87	85 a)	40.82190	3.44490	190.20376	<LLOQ	58.20000	135.0000
	4 - 6 hours post	87	86 a)	54.41895	2.14355	88.79510	<LLOQ	59.30000	136.0000
	20 - 24 hours post	3	3	52.52919	2.07699	84.03326	23.3000	64.80000	96.0000
Day 14	Pre	80	80	45.18426	2.19639	92.58586	0.7970	51.20000	161.0000
	1 - 3 hours post	82	82	120.40245	1.58937	48.93521	29.5000	127.50000	307.0000
	4 - 6 hours post	36	36	131.56089	1.57680	48.00591	43.6000	132.00000	307.0000
Day 28	Pre	80	80	80.75236	1.91404	72.40279	5.8400	84.25000	286.0000
	1 - 3 hours post	80	80	214.49283	1.70775	57.58866	31.8000	216.00000	676.0000
	4 - 6 hours post	80	80	217.78693	1.67836	55.45483	46.3000	236.00000	513.0000
Day 56	Pre	75	75	127.36968	2.17219	90.84790	9.8300	153.00000	415.0000
	1 - 3 hours post	77	77	225.12793	1.97583	76.81279	37.0000	268.00000	843.0000
	4 - 6 hours post	23	23	202.56050	2.45561	111.41551	23.9000	199.00000	750.0000
End of treatment	1 day post	64	64	111.95036	2.61619	123.35414	1.0100	131.00000	585.0000

A: Per Amendment 2, 4- to 6-hour PK samples towards the end of the visit was deleted as this was irrelevant; the defined timepoint was 4 - 6 hours post dose.

CV, coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification; NC, not calculated (less than 2/3 of values per subject are ≤ LLOQ); SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.4 / 1

2.7.6.30.2.4 安全性の結果

2.7.6.30.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF の 80%以上の被験者は、第 14 日及び第 28 日に、SBP 値が治験実施計画書で規定された範囲内にあり、治験薬を増量することができた（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5mg 群、並びに 2.5-5mg 群の第 28 日では見かけ上の増量であり、実際の増量はしていない）。治験薬を増量した被験者の割合は、第 14 日にはプラセボ群で 90.9%（80／88 例）、1.25mg 群で 91.7%（77／84 例）、2.5mg 群で 87.4%（76／87 例）、2.5-5mg 群で 85.7%（72／84 例）、2.5-10mg 群で 82.6%（71／86 例）であり、第 28 日にはそれぞれ 80.5%（66／82 例）、88.9%（72／81 例）、80.0%（68／85 例）、81.0%（64／79 例）、82.9%（68／82 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/27）。

第 14 日には、429 例中 4 例（0.9%）（プラセボ群 1 例、2.5-5mg 群 2 例、2.5-10mg 群 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため治験薬を減量し、3 例（0.7%）（プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が有害事象のため治験薬の用量を維持し、2 例（0.5%）（プラセボ群及び 1.25mg 群の各 1 例）が有害事象のため治験薬の投与を中断した。ベルイシグアトの用量増加に伴って、これらの発現が増加することはなかった。

第 28 日には、409 例中 2 例（0.5%）（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量し、3 例（0.7%）（2.5mg 群 2 例、2.5-5mg 群の 1 例）が有害事象のため治験薬の用量を維持した。

第 56 日には、377 例中 3 例（0.8%）（いずれもプラセボ群）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量し、1 例（0.3%）（1.25mg 群）が有害事象のため治験薬の投与を中断した。

規定外の来院では、63 例中 9 例（14.3%）（プラセボ群 1 例、2.5mg 群 3 例、2.5-5mg 群 1 例、2.5-10mg 群 4 例）が有害事象のため、3 例（4.8%）（いずれも 2.5mg 群）が急性腎不全のため、3 例（いずれも 2.5-10mg 群）が低血圧の症状を伴う又は伴わない SBP 低値のため治験薬を減量した。26 例（41.3%）が有害事象のため治験薬の投与を中断し、その割合は 2.5mg 群で最も高かった（16 例中 9 例、56.3%）。2 例（3.2%）（2.5mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）が低血圧の症状を伴う SBP 低値のため治験薬の投与を中断した。

SAF において、2.5-5mg 群で実際に 5mg が投与された被験者の割合は、第 14 日に 85.7%（72／84 例）、第 28 日に 87.3%（69／79 例）、第 56 日に 88.7%（63／71 例）であった。2.5-10mg 群で実際に 10mg が投与された被験者の割合は、第 28 日に 75.6%（62／82 例）、第 56 日に 71.8%（56／78 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/18）。

SAF の全被験者における治験薬の投与期間の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 73.4±23.1 日（1～93 日）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/3）。

SAF におけるベルイシグアトの曝露状況を表 2.7.6.30-13 に示す。

表 2.7.6.30-13 ベルイシグアトの曝露状況（SAF）

	Placebo	vericiguat				Total
Extent of Exposure (mg)	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%)
Missing	0	0	0	0	0	0
Minimum	0	1	15	3	20	0
Mean	0.0	90.1	191.0	299.5	486.0	212.9
SD	0.0	31.0	49.5	128.2	234.3	208.7
Median	0.0	105.0	210.0	380.0	652.5	160.0
Maximum	0	116	230	415	735	735

SD, standard deviation.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4 / 9

2.7.6.30.2.4.2 有害事象の要約

SAF における TEAE の要約を表 2.7.6.30-14 に示す。

TEAE の発現割合は全体で 67.3%（306／455 例）であり、投与群間で発現割合は同様で、プラセボ群で最も高かった（71.7%、66／92 例）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 13.8%（63 例）であった。試験手順と関連のある TEAE が 2 例（0.4%）に発現した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

死亡に至った TEAE は 16 例（3.5%）に発現した。

重篤な TEAE の発現割合は 27.9%（127 例）、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 2.2%（10 例）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 8.8%（40 例）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は 5.3%（24 例）であった。

ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合が上昇することはなかった。

なお、データベースのエラーのため、発現日が治験薬の投与開始前であった有害事象 23 件（うち 1 件は重篤な有害事象）が TEAE として取り扱われた（付表 2.7.6.30.a.1-1）。また、6 例では、治験薬の投与終了日が正確に症例報告書に記録されなかったため、最終投与日を投与終了日として取り扱った（付表 2.7.6.30.a.1-2）。更に、TEAE として取り扱われるべき有害事象 5 件（うち 3 件は重篤な有害事象）が TEAE として取り扱われなかった（付表 2.7.6.30.a.1-3）。

表 2.7.6.30-14 TEAE の要約（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)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.4)
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)
TEAE 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

2.7.6.30.2.4.3 有害事象

2.7.6.30.2.4.3.1 TEAE

SAF におけるいずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.30-15 に示す。すべての TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-4 に示す。

TEAE の発現割合は、プラセボ群で 71.7%（66／92 例）、1.25mg 群で 65.9%（60／91 例）、2.5mg 群で 68.9%（62／90 例）、2.5-5mg 群で 68.1%（62／91 例）、2.5-10mg 群で 61.5%（56／91 例）であった。

全体で、TEAE の発現割合が高かった器官別大分類は、「心臓障害」（24.8%）、「胃腸障害」（16.9%）、「感染症および寄生虫症」（16.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（14.7%）であった。器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「血管障害」では、最高用量の 2.5-10mg 群で他のベルイシグアト群及びプラセボ群に比べて TEAE の発現割合が高かった。

全体で、発現割合が高かった TEAE（基本語）は、心不全（9.5%）、低血圧（7.5%）及び慢性心不全（6.4%）であった。心不全の発現割合はベルイシグアトの用量増加に伴って低下し、特に 2.5-5mg 群（3.3%）及び 2.5-10mg 群（3.3%）では低用量の群及びプラセボ群（9.8%～15.6%）に比べて低かった。慢性心不全の発現割合は 2.5mg 群（11.1%）で他のベルイシグアト

群及びプラセボ群（3.3～7.6%）に比べて高かった。貧血、消化不良、末梢性浮腫の発現割合は、2.5-10mg 群で低用量の群及びプラセボ群に比べて高かった。低血圧の発現割合は全体では 7.5%と低かったが、2.5-10mg 群（15.4%）で低用量の群及びプラセボ群（4.4～6.5%）に比べて顕著に高かった。

全体で、軽度又は中等度の TEAE は 246 例（54.1%）に、高度の TEAE は 60 例（13.2%）に発現した（表 2.7.6.30-14）。ベルイシグアトの用量増加に伴って、高度の TEAE の発現割合が上昇することはなかった。2 例以上に発現した高度の TEAE は、心不全（2.9%、13 例）、急性腎不全（1.5%、7 例）、慢性心不全（1.3%、6 例）、心室性頻脈（0.7%、3 例）、突然死（0.7%、3 例）、肺炎（0.7%、3 例）、貧血（0.4%、2 例）及びうっ血性心不全（0.4%、2 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.3/1）。

表 2.7.6.30-15 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE (SAF)

		Placebo	vericiguat				Total
Primary SOC **Preferred term**	器官別大分類 基本語	**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)
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)
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)
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)

表 2.7.6.30-15 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（SAF）（続き）

Primary SOC Preferred term	器官別大分類 基本語	Placebo N=92 (100%)	vericiguat 1.25 mg N=91 (100%)	vericiguat 2.5 mg N=90 (100%)	vericiguat 2.5-5 mg N=91 (100%)	vericiguat 2.5-10 mg N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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)

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 / 2

2.7.6.30.2.4.3.2 治験薬と関連のある TEAE

SAF 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 2.7.6.30-16 に示す。すべての治験薬と関連のある TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-5 に示す。

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%）でプラセボ群及び低用量群（11.0%～14.4%）に比べて高かった。治験薬と関連のある低血圧、消化不良の発現割合は、2.5-10mg 群で最も高かった。

表 2.7.6.30-16 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（SAF）

Primary SOC Preferred term	器官別大分類 基本語	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 drug-related TEAE		13 (14.1)	10 (11.0)	13 (14.4)	12 (13.2)	15 (16.5)	63 (13.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.5)	7 (7.7)	21 (4.6)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.1)	0	0	2 (2.2)	3 (0.7)
Constipation	便秘	0	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (0.9)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.1)	0	0	2 (2.2)	3 (0.7)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (0.9)
Nausea	悪心	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	6 (1.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	11 (2.4)
Asthenia	無力症	2 (2.2)	0	0	1 (1.1)	0	3 (0.7)
Fatigue	疲労	0	0	3 (3.3)	0	0	3 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	4 (4.4)	3 (3.3)	15 (3.3)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.2)	6 (1.3)
Headache	頭痛	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.4)
Hypotonia	筋緊張低下	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.4)
Syncope	失神	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.2)	3 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	4 (4.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	8 (8.8)	18 (4.0)
Hypotension	低血圧	4 (4.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	8 (8.8)	18 (4.0)

MedDRA version 18.0
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.
SOC, system organ class, TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2 / 6

2.7.6.30.2.4.4 死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.30-17 に示す。

死亡に至った有害事象は 455 例中 21 例（4.6%）に発現し、その発現割合は、2.5-5mg 群（2.2%、2 例）で最も低く、プラセボ群で 5.4%（5 例）、1.25mg 群で 6.6%（6 例）、2.5mg 群及び 2.5-10mg 群で 4.4%（4 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.1/1）。

死亡に至った TEAE は全体で 16 例（3.5%）に発現し、その発現割合は、プラセボ群で 4.3%（4 例）、1.25mg 群で 4.4%（4 例）、2.5 群で 3.3%（3 例）、2.5-5mg 群で 2.2%（2 例）及び 2.5-10mg 群で 3.3%（3 例）であった（表 2.7.6.30-14）。いずれの死亡に至った TEAE も治験薬との関連はなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/3）。

ベルイシグアトの用量増加に伴って、死亡に至った有害事象の発現割合が上昇又は低下することはなかった。

表 2.7.6.30-17 死亡に至った有害事象の一覧（組入れられた全被験者）

Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Study drug start date / stop date	Last dose [mg]	Date of death	Relative to start day / stop day	MedDRA preferred term with fatal outcome	MedDRA 基本語	Relationship to study drug	Comments (if provided)
Placebo								
[redacted]/5[redacted]/M/W	05DEC20[redacted] / 01JAN20翌年		01JAN20翌年	28 / 1	Cardiac arrest	心停止	No	
[redacted]/5[redacted]/M/W	03NOV20[redacted] / 22JAN20翌年		04MAR20翌年	122 / 42	Respiratory failure	呼吸不全	No	Respirator 27 FEB 20翌年– 04 MAR 20翌年
	03NOV20同年 / 22JAN20翌年		04MAR20翌年	122 / 42	Cardiogenic shock	心原性ショック	No	
[redacted]/8[redacted]/M/W	29DEC20[redacted] / 31JAN20翌年		01FEB20翌年	35 / 2	Cardiac failure	心不全	No	
[redacted]/6[redacted]/M/W	04FEB20[redacted] / 21MAR20同年		21MAR20同年	46 / 1	Sudden death	突然死	No	
[redacted]/39/M/A	26JAN20[redacted] / 19APR20同年		09MAY20同年	104 / 21	Cardiac failure	心不全	No	
Vericiguat 1.25 mg								
[redacted]/5[redacted]/M/W	07OCT20[redacted] / 29DEC20同年	1.25	25JAN20翌年	111 / 28	Cardiac failure	心不全	No	
[redacted]/8[redacted]/M/W	04SEP20[redacted] / 06OCT20同年	1.25	21OCT20同年	48 / 16	Cardiac failure	心不全	No	
[redacted]/8[redacted]/M/W	23JUN20[redacted] / 22JUL20同年	1.25	22JUL20同年	30 / 1	Cardiac failure chronic	慢性心不全	No	
[redacted]/7[redacted]/F/W	05AUG20[redacted] / 24SEP20同年	1.25	25SEP20同年	52 / 2	Cardiac failure chronic	慢性心不全	No	CPR was implemented.
[redacted]/5[redacted]/M/A	10SEP20[redacted] / 11DEC20同年	1.25	05JAN20翌年	118 / 26	Death	死亡	No	
[redacted]/5[redacted]/M/A	16OCT20[redacted] / 28OCT20同年	1.25	19DEC20同年	65 / 53	Death	死亡	No	Patient's daughter was contacted on 29 DEC 20同年. She informed that patient had passed away on 19 DEC 20同年 at 11:00 hrs in Malaysia.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.30-17 死亡に至った有害事象の一覧（組入れられた全被験者）（続き）

Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Study drug start date / stop date	Last dose [mg]	Date of death	Relative to start day / stop day	MedDRA preferred term with fatal outcome	MedDRA 基本語	Relationship to study drug	Comments (if provided)
Vericiguat 2.5 mg								
[redacted]/7[redacted]/M/W	02DEC20[redacted] / 05JAN20[redacted]*	2.5	05JAN20[redacted]*	35 / 1	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	No	
[redacted]/3[redacted]/M/W	26JAN20[redacted] / 19APR20[redacted]*	2.5	07MAY20[redacted]*	102 / 19	Death	死亡	No	Patient admitted on 06 May 20[redacted]* for planned ICD implantation, but prior to this procedure, subject died.
[redacted]/7[redacted]/M/W	12JAN20[redacted] / 24FEB20[redacted]*	2.5	01MAR20[redacted]*	49 / 6	Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	No	
[redacted]/6[redacted]/M/A	05JUN20[redacted] / 17JUN20[redacted]*	2.5	18JUN20[redacted]*	14 / 2	Death	死亡	No	
Vericiguat from 2.5 up to 5 mg								
[redacted]/7[redacted]/M/W	03SEP20[redacted] / 27SEP20[redacted]*	5.0	02OCT20[redacted]*	30 / 6	Multi-organ failure	多臓器不全	No	Subjects condition continued to deteriorate during the hospitalization and he developed multi-system failure and on 2 OCT 20[redacted]*, at 10:54 the patient died.
	03SEP20[redacted]* / 27SEP20[redacted]*	5.0	02OCT20[redacted]*	30 / 6	Pneumonia	肺炎	No	Patient showed signs of respiratory distress, clinical check-up showed pulmonary embolism. Given no improvement with remedial treatment and CPAP, was decided to perform mechanical ventilation.
[redacted]/6[redacted]/M/W	06JAN20[redacted] / 02FEB20[redacted]*	5.0	02FEB20[redacted]*	28 / 1	Sudden death	突然死	No	Cause unknown; autopsy not performed; approximately 30 minutes before death his wife contacted him by phone call and he did not complain of anything.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.30-17 死亡に至った有害事象の一覧（組入れられた全被験者）（続き）

Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Study drug start date / stop date	Last dose [mg]	Date of death	Relative to start day / stop day	MedDRA preferred term with fatal outcome	MedDRA 基本語	Relationship to study drug	Comments (if provided)
Vericiguat from 2.5 up to 10 mg								
[redacted]/7[redacted]/M/W	22JAN20[redacted] / 15APR20[redacted]	10.0	03MAY20[redacted]	102 / 19	Cardiac failure	心不全	No	
[redacted]/7[redacted]/M/W	12JAN20[redacted] / 17MAR20[redacted]	10.0	18MAR20[redacted]	66 / 2	Sudden death	突然死	No	Patient died at home, autopsy was not performed and no further information is available on SAE
[redacted]/6[redacted]/M/W	25NOV20[redacted] / 10FEB20[redacted]	5.0	07APR20[redacted]	134 / 57	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	No	According to the P: was hospitalized in another M.C. Due to dyspnea, the subject was treated with IV fusid, aldactone, hydralazaine (exact dose unknown on 15 APR 20[redacted]. We were informed about PTS death on 07-04-[redacted].
[redacted]/8[redacted]/M/W	16SEP20[redacted] / 30SEP20[redacted]	2.5	02OCT20[redacted]	17 / 3	Cardiac failure chronic	慢性心不全	No	Patient did not take medication, patient was hospitalized and X-ray was performed.

MedDRA version 18.0
Relative to **start** day = date of death minus date of first study drug administration plus 1 day.
Relative to **stop** day = date of death minus date of last study drug administration plus 1 day.
A, Asian; CPAP, continuous positive airway pressure; F, female; ICD, implantable cardioverter defibrillator; M, male; W, White.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.2 / 7

2.7.6.30.2.4.5 重篤な有害事象

本項では死亡以外の重篤な有害事象について記載する。

SAF 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 2.7.6.30-18 に示す。すべての重篤な TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-6 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群で 32.6%（30／92 例）、1.25mg 群で 28.6%（26／91 例）、2.5mg 群で 28.9%（26／90 例）、2.5-5mg 群で 22.0%（20／91 例）、2.5-10mg 群で 27.5%（25／91 例）であった。

全体で、重篤な TEAE の発現割合が最も高かった器官別大分類は、「心臓障害」（16.7%、76 例）であり、その発現割合は 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群（各 12.1%）でプラセボ群（19.6%）、1.25mg 群（19.8%）及び 2.5mg 群（20.0%）に比べて低かった。

全体で、最も発現割合が高かった重篤な TEAE（基本語）は心不全（8.1%、37 例）であり、その発現割合は 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群（各 3.3%）で、プラセボ群（8.7%）、1.25mg 群（14.3%）及び 2.5mg 群（11.1%）に比べて低かった。慢性心不全及びうっ血性心不全の発現割合はそれぞれ 4.2%（19 例）及び 2.4%（11 例）であり、発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は全体で 2.2%（10 例）であった。プラセボ群で 3 例（心不全、水分過負荷、急性腎不全）、1.25mg 群で 1 例（転倒）、2.5mg 群で 1 例（関節痛）、2.5-5mg 群で 1 例（胃腸出血）、2.5-10mg 群で 4 例（腹痛、メレナ、胆管炎、胆嚢炎、低血圧）に発現した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/7）。

表 2.7.6.30-18 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE (SAF)

		Placebo	vericiguat				Total
Primary SOC Preferred term	器官別大分類 基本語	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)
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)
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)
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)

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

2.7.6.30.2.4.6 その他の重要な有害事象

本試験では、以下の事象をその他の重要な有害事象と定義した。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 低血圧（TEAE）
- 失神（TEAE）
- PDE5 阻害薬の併用と関連のある TEAE
- 硝酸薬の併用と関連のある TEAE

2.7.6.30.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

SAF における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 7.6%（7／92 例）、1.25mg 群で 9.9%（9／91 例）、2.5mg 群で 10.0%（9／90 例）、2.5-5mg 群で 7.7%（7／91 例）、2.5-10mg 群で 8.8%（8／91 例）であった（表 2.7.6.30-14）。

全体で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、心不全（プラセボ群の 1 例、1.25mg 群及び 2.5mg 群の各 2 例）、急性腎不全（プラセボ群の 3 例、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、慢性心不全（プラセボ群、2.5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、発疹（2.5mg 群の 2 例、2.5-10mg 群の 1 例）、うっ血性心不全（1.25mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）、疲労（1.25mg 群及び 2.5mg 群の各 1 例）、肺炎（プラセボ群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）、代謝性アシドーシス（プラセボ群の 2 例）、咳嗽（1.25mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）及び低血圧（プラセボ群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/16）。

2.7.6.30.2.4.6.2 低血圧（TEAE）

SAF における器官別大分類及び下位語別の低血圧の発現割合を表 2.7.6.30-19 に示す。

低血圧事象の発現割合は、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。

表 2.7.6.30-19 では、低血圧事象について、治験依頼者の医学的レビュー中の低血圧の疑いがあるすべての被験者における症状の有無の確認により症候性低血圧又は非症候性低血圧に分類し、それぞれの事象の発現割合を示した。

表 2.7.6.30-19 器官別大分類及び下位語別の低血圧の発現割合（SAF）

		Placebo	vericiguat				Total
Primary SOC LLT	器官別大分類 下位語	**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%)**
At least 1 such AE		6 (6.5)	5 (5.5)	6 (6.7)	4 (4.4)	14 (15.4)	35 (7.7)
Vascular disorders	血管障害	6 (6.5)	5 (5.5)	6 (6.7)	4 (4.4)	14 (15.4)	35 (7.7)
Symptomatic hypotension [a]	症候性低血圧 [a]						
Hypotension symptomatic	症候性低血圧	0	1 (1.1)	0	0	3 (3.3)	4 (0.9)
Hypotensive episode	低血圧エピソード	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.2)
Hypotension	低血圧	5 (5.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	6 (6.6)	17 (3.7)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.2)
Asymptomatic hypotension [a]	非症候性低血圧 [a]						
Hypotension asymptomatic	非症候性低血圧	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.4)	8 (1.8)
Low blood pressure	低血圧	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (1.1)

MedDRA version 18.0

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

AE, adverse event; LLT, lower level term; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.

a: All potential cases of hypotension were queried for symptoms during the sponsor's medical review. Hypotension events were differentiated as symptomatic or asymptomatic based on this review. All cases reported as "low blood pressure without symptoms" and "asymptomatic hypotension" were confirmed by the investigator to be asymptomatic hypotension events.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7 / 28

半数近く（197／455 例、43.3%）の被験者はベースラインの SBP 値が 120mmHg 未満であったが（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/40）、低血圧に対して治験薬の用量調節をした被験者の割合は低かった。第 14 日には、4 例（プラセボ群 1 例、2.5-5mg 群 2 例、2.5-10mg 群 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量した。第 28 日には 2 例（2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群の各 1 例）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量した。第 56 日には、3 例（いずれもプラセボ群）が低血圧の症状を伴わない SBP 低値のため減量した。規定外の来院では、3 例（いずれも 2.5-10mg 群）が SBP 低値のため減量し（1 例は低血圧の症状を伴う、2 例は伴わない）、2 例（2.5mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）が低血圧の症状を伴う SBP 低値のため治験薬の投与を中断した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/27）。

SAF における維持用量別の低血圧〔MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づく〕の要約を表 2.7.6.30-20 に示す。

2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で来院 4 に到達せず、目標用量まで増量しなかった 78 例では、低血圧が 10 例（12.8%）に、治験薬と関連のある低血圧が 5 例（6.4%）に発現した。目標用量まで増量しなかった被験者に発現した低血圧は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.30-20 維持用量別の低血圧の要約（SAF）

		Vericiguat				Maintenance dose not reached	
	Placebo N=76 (100%)	1.25 mg N=78 (100%)	2.5 mg N=92 (100%)	2.5-5 mg N=75 (100%)	2.5-10 mg N=56 (100%)	N=78 (100%)	Total N=455 (100%)
Number (%) of subjects with hypotension TEAEs [a]							
Any AE	5 (6.6)	4 (5.1)	7 (7.6)	5 (6.7)	4 (7.1)	10 (12.8)	35 (7.7)
Any study drug-related AE	4 (5.3)	3 (3.8)	1 (1.1)	4 (5.3)	1 (1.8)	5 (6.4)	18 (4.0)
Any AE related to protocol-required procedures	0	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE							
Mild	4 (5.3)	3 (3.8)	6 (6.5)	2 (2.7)	2 (3.6)	6 (7.7)	23 (5.1)
Moderate	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (4.0)	2 (3.6)	4 (5.1)	11 (2.4)
Severe	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
Maximum intensity for study drug-related AE							
Mild	3 (3.9)	2 (2.6)	0	2 (2.7)	1 (1.8)	2 (2.6)	10 (2.2)
Moderate	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	3 (3.8)	7 (1.5)
Severe	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.2)
Any study drug-related SAE	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.2)
Any SAE related to protocol-required procedures	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (0.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

a: All potential cases of hypotension were queried for symptoms during medical review. All cases reported as "low blood pressure without symptoms" and "asymptomatic hypotension" were confirmed by the investigator to be asymptomatic hypotension events.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7 / 8

SAF における総投与量（実投与量）別の低血圧（SMQ に基づく）の要約を表 2.7.6.30-21 に示す。総投与量が 50mg 未満の被験者は「実投与量プラセボ」、50mg 以上 155mg 未満の被験者は「実投与量 1.25mg」、155mg 以上 290mg 未満の被験者は「実投与量 2.5mg」、290mg 以上 525mg 未満の被験者は「実投与量 5mg」、525mg 以上の被験者は「実投与量 10mg」に含めた。

低血圧の発現割合は、実投与量 1.25mg の集団で最も高く（10.6%、11 例）、実投与量 5mg の集団で最も低かった（6.4%、5 例）。ベルイシグアトの実投与量の増加に伴って低血圧及び治験薬と関連のある低血圧の発現割合が上昇することはなかった。高度の治験薬と関連のある低血圧は 1 例（実投与量 2.5mg）に発現した。重篤な低血圧は 1 例（実投与量プラセボ）、治験薬の投与中止に至った低血圧は 2 例（実投与量プラセボ及び 1.25mg の各 1 例）に発現した。

試験中に低血圧が 2 件以上発現した被験者は 5 例のみであった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.2/3）。

表 2.7.6.30-21 総投与量別の低血圧の要約（SAF）

	Actual Placebo N=122 (100%)	Actual 1.25 mg N=104 (100%)	Actual 2.5 mg N=98 (100%)	Actual 5 mg N=78 (100%)	Actual 10 mg N=53 (100%)	Total N=455 (100%)
Number (%) of subjects with hypotension TEAEs						
Any AE	8 (6.6)	11 (10.6)	7 (7.1)	5 (6.4)	4 (7.5)	35 (7.7)
Any study drug-related AE	6 (4.9)	6 (5.8)	1 (1.0)	4 (5.1)	1 (1.9)	18 (4.0)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE						
Mild	6 (4.9)	7 (6.7)	6 (6.1)	2 (2.6)	2 (3.8)	23 (5.1)
Moderate	2 (1.6)	4 (3.8)	0	3 (3.8)	2 (3.8)	11 (2.4)
Severe	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.2)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	4 (3.3)	3 (2.9)	0	2 (2.6)	1 (1.9)	10 (2.2)
Moderate	2 (1.6)	3 (2.9)	0	2 (2.6)	0	7 (1.5)
Severe	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.2)
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.2)
Any study drug-related SAE	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.2)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	1 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0

AE, adverse event; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7 / 9

2.7.6.30.2.4.6.3 失神（TEAE）

SAF における失神の発現割合は 1.8%（8／455 例）と低かった。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。失神の発現割合は 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）。

8 例の失神のうち、高度の事象は 1 例のみであった。いずれの事象も回復した。治験薬と関連のある失神は 3 例（2.5mg 群の 1 例、2.5-10mg 群の 2 例）に発現し、いずれも軽度又は中等度で

あった。試験手順と関連のある失神の発現はなかった。重篤な失神は 1 例（2.5-10mg 群）に発現し、治験薬との関連はなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/5、14.3.1.3/1、14.3.1.3/3、14.3.1.4/1、14.3.2/1）。

2.7.6.30.2.4.6.4 PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象

本試験では PDE5 阻害薬の併用を禁止した。SAF のうち 3 例（1.25mg 群、2.5mg 群及び 2.5-5mg 群の各 1 例）が治験薬投与と同日に PDE5 阻害薬のジピリダモールの投与を受けた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.5/5）。

PDE5 阻害薬の使用後 1 日以内に発現した有害事象を、PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象と定義した。PDE5 阻害薬の併用と関連のある有害事象の発現はなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7/26）。

2.7.6.30.2.4.6.5 硝酸薬の併用と関連のある有害事象

本試験では硝酸薬の併用を禁止した。SAF のうち 19 例（プラセボ群 5 例、1.25mg 群 6 例、2.5mg 群 1 例、2.5-5mg 群 4 例、2.5-10mg 群 3 例）が治験薬投与と同日に硝酸薬の投与を受けた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.5/5）。

硝酸薬の使用後 1 日以内に発現した有害事象を、硝酸薬の併用と関連のある有害事象と定義した。SAF における硝酸薬の併用と関連のある有害事象の発現割合は 3.7%（17／455 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。最も発現割合が高かった硝酸薬の併用と関連のある有害事象は心不全であり、プラセボ群で 2 例、1.25mg 群及び 2.5mg 群で各 1 例に発現したが、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群での発現はなかった。硝酸薬の併用と関連のある低血圧は 1 例（2.5-10mg 群）のみに発現した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.7/27）。

2.7.6.30.2.4.7 注目すべき有害事象

本試験では、急性腎不全、並びに静注用の利尿薬、血管拡張薬又は陽性変力作用薬の投与を要する WCHF の徴候及び症状を、注目すべき有害事象と定義した。

SAF における注目すべき TEAE の発現割合は 16.3%（74／455 例）であり、2.5-5mg 群で 11.0%（10 例）と最も低かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/8）。

急性腎不全は 12 例（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）に発現した。死亡に至った急性腎不全の発現はなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/8、14.3.1.4/5）。

WCHF 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。WCHF 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 WCHF は 6 例に発現し、心不全が 4 例（うち 2 例はプラセボ群）、慢性心不全が 2 例であった。ベルイシグアトの用量増加に伴って、死亡に至った WCHF の発現割合が上昇することはなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/5）。いずれの事象も治験薬との関連は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.4/3、14.3.1.4/6）。

2.7.6.30.2.4.8 臨床検査

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って顕著な変化はみられなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.4.1/3～14.3.4.1/8）。

2.7.6.30.2.4.9 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

安全性のバイオマーカー（CTX 及び BAP）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（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.5.1/1、14.3.5.1/2）。

SAF におけるバイタルサインの解析で、第 12 週におけるベースラインからの変化量にプラセボ群と名目上有意な差がみられた項目は、1.25mg 群の拡張期血圧（平均値の群間差 3.6877mmHg）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.5.2/18）。その他に名目上有意な差はみられなかった。

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（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.5.3/1～14.3.5.3/10）。

2.7.6.30.2.5 日本人集団の成績

日本人集団におけるすべての TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-7 に、すべての治験薬と関連のある TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-8 に、すべての重篤な TEAE の集計表を付表 2.7.6.30.a.1-9 に示す。

日本人集団の成績は、2.7.3、2.7.4 及び 2.5 を参照。

2.7.6.30.3 結論

主要評価項目の主解析では、ベルイシグアト併合群とプラセボ群の差は－0.1220log（pg/mL）（両側 90％信頼区間：－0.32～0.07）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.1506、2 標本 t 検定）。副次解析では、線形回帰モデルをあてはめた際の傾きは－0.026 で、2.5-10mg 群とプラセボ群の差は－0.2494log（pg/mL）であった（p＝0.0483、探索的／名目上、2 標本 t 検定）。心エコー検査の左室及び右室の機能を示すパラメータには、ベルイシグアト群のうちいくつかの群でプラセボ群に比べて一定の変化がみられた。臨床的エンドポイントにも良好な傾向がみられ、ベルイシグアトの用量増加に伴ってイベント数及び初回イベント発現までの期間のいずれにも改善が認められた。

安全性は、新たな安全性の情報は得られなかった。2.5-10mg 群で目標用量の 10mg に到達した被験者の割合は約 70％であった。増悪が認められた慢性 HFrEF 患者におけるベルイシグアト 10mg までの 1 日 1 回投与の安全性を確認することができた。ベルイシグアトの用量増加に伴って、TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が上昇することはなかった。

以上より、本試験では、増悪が認められた慢性 HFrEF 患者でのベルイシグアトの安全性が確認され、今後の試験での用量設定を支持するデータが得られた。

2.7.6.30.a 付録

2.7.6.30.a.1 付表 2

付表 2.7.6.30.a.1-1 誤ってTEAEとして取り扱われた有害事象 2

付表 2.7.6.30.a.1-2 投与終了日を誤って取り扱われた被験者 3

付表 2.7.6.30.a.1-3 誤ってTEAEとして取り扱われなかったTEAE 3

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF） 4

付表 2.7.6.30.a.1-5 治験薬と関連のあるTEAEの発現例数及び発現割合（SAF） 20

付表 2.7.6.30.a.1-6 重篤なTEAEの発現例数及び発現割合（SAF） 23

付表 2.7.6.30.a.1-7 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 27

付表 2.7.6.30.a.1-8 治験薬と関連のあるTEAEの発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 30

付表 2.7.6.30.a.1-9 重篤なTEAEの発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団） 31

2.7.6.30.a.1 付表

付表 2.7.6.30.a.1-1 誤って TEAE として取り扱われた有害事象

Subject	Logline (RAVE)	Adverse event term	Outcome	Start date	Did the event start prior to first dose	Stop date	Treatment-emergent
[redacted]	1	Liver dysfunction	Recovered/ resolved	19.09.20[redacted]	Yes	03.10.20[redacted]*	Yes
[redacted]	3	Hyperuricemia	Not recovered/ not resolved	05.08.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	1	Decrease of INR value	Recovered/ resolved	12.11.20[redacted]	Yes	19.11.20[redacted]*	Yes
[redacted]	1	Labile INR control	Not recovered/ not resolved	23.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	2	Hipopotasemia	Recovered/ resolved	25.09.20[redacted]	Yes	19.01.20[redacted]*	Yes
[redacted]	2	Hyperuricemia	Not recovered/ not resolved	04.02.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	5	Chronic obstructive lung disease	Not recovered/ not resolved	10.09.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	14	Anemia	Recovered/ resolved	16.09.20[redacted]	Yes	25.10.20[redacted]*	Yes
[redacted]	1	GGT elevation	Not recovered/ not resolved	13.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	2	Unstable diabetes	Not recovered/ not resolved	13.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	4	CRP elevation	Not recovered/ not resolved	13.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	2	Constipation	Recovered/ resolved	24.12.20[redacted]	Yes	26.12.20[redacted]*	Yes
[redacted]	2	Pulmonic regurgitation	Not recovered/ not resolved	21.07.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	1	Elevated CRP (high sensitive)	Not recovered/ not resolved	17.08.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	2	Elevated GGT	Not recovered/ not resolved	17.08.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	6	Dehydration	Recovered/ resolved	16.09.20[redacted]	Yes	16.09.20[redacted]*	Yes
[redacted]	6	Bleeding at wound for defibrillator implantation	Not recovered/ not resolved	25.11.20[redacted]	Yes	26.11.20[redacted]*	Yes
[redacted]	9	Dehydration	Recovered/ resolved	25.11.20[redacted]	Yes	25.11.20[redacted]*	Yes
[redacted]	11	Hyperglycemia	Recovered/ resolved	25.11.20[redacted]	Yes	09.12.20[redacted]*	Yes
[redacted]	1	Hypercholesterolemia	Not recovered/ not resolved	21.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	5	Hyper GGT	Recovered/ resolved	23.05.20[redacted]	Yes	04.06.20[redacted]*	Yes
[redacted]	12	Ecchymosis along both forearms.	Not recovered/ not resolved	26.01.20[redacted]	Yes		Yes
[redacted]	1	Moderate oedema of bilateral lower limbs	Recovered/ resolved	12.08.20[redacted]	Yes	26.08.20[redacted]*	Yes

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Appendix 16.1.9.2

付表 2.7.6.30.a.1-2 投与終了日を誤って取り扱われた被験者

Subject	Element	EPOCH	Start date of Element	Stop date of Element	Real Stop date of Element
[redacted]	Placebo	Treatment	20[redacted]-12-05T15:20	18.12.20[redacted]	*missing*
[redacted]	BAY 1021189 2.5 mg	Treatment	20[redacted]-01-15T14:50	26.03.20[redacted]	*missing*
[redacted]	Placebo	Treatment	20[redacted]-01-13T10:45	10.02.20[redacted]	20[redacted]-02-UN
[redacted]	BAY 1021189 from 2.5 up to 10 mg	Treatment	20[redacted]-09-16T10:20	16.09.20[redacted]	20[redacted]-09-UN
[redacted]	Placebo	Treatment	20[redacted]-10-29T13:00	29.10.20[redacted]	*missing*
[redacted]	BAY 1021189 from 2.5 up to 5 mg	Treatment	20[redacted]-03-10T10:30	10.03.20[redacted]	*missing*

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Appendix 16.1.9.2

付表 2.7.6.30.a.1-3 誤って TEAE として取り扱われなかった TEAE

Subject	Logline (RAVE)	Adverse event term	Severity	Serious ?	Outcome	Start date	Stop date	Treatment emergent
[redacted]	1	Cardiac arrest	Severe	Y	Fatal	42005	42005	N
[redacted]	15	Cellulitis	Mild	N	Recovering/ resolving	42059		N
[redacted]	4	Acute upper respiratory infections	Moderate	N	Recovered/ resolved	42059	42064	N
[redacted]	14	Worsening of chronic heart failure	Severe	Y	Recovered/ resolved	42059	42064	N
[redacted]	4	Worsening of chronic heart failure	Severe	Y	Fatal	41913	20[redacted]-10-02T05:44	N

Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Appendix 16.1.9.2

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		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%)
Coagulopathy	凝血異常	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.4%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Cardiac disorders	心臓障害	25 (27.2%)	24 (26.4%)	27 (30.0%)	21 (23.1%)	16 (17.6%)	113 (24.8%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	4 (4.4%)	8 (1.8%)
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Atrioventricular block	房室ブロック	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Cardiac arrest	心停止	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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 acute	急性心不全	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
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%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (2.2%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	4 (4.4%)	13 (2.9%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (1.1%)	0	0	2 (2.2%)	3 (0.7%)
Palpitations	動悸	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (0.4%)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (2.2%)	3 (3.3%)	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	9 (2.0%)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	5 (1.1%)
Tinnitus	耳鳴	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	3 (0.7%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.2%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	5 (1.1%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	0	0	3 (0.7%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Corneal erosion	角膜びらん	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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 discomfort	腹部不快感	1 (1.1%)	0	0	2 (2.2%)	0	3 (0.7%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Abdominal pain	腹痛	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	7 (1.5%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.2%)	5 (5.5%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	10 (2.2%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ascites	腹水	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Constipation	便秘	3 (3.3%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	12 (2.6%)
Dental caries	齲歯	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Diarrhoea	下痢	4 (4.3%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	4 (4.4%)	3 (3.3%)	16 (3.5%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	5 (5.5%)	7 (1.5%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Flatulence	放屁	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal angiodysplasia	胃腸管血管異形成	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Glossitis	舌炎	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Melaena	メレナ	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Nausea	悪心	3 (3.3%)	5 (5.5%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	13 (2.9%)
Oesophagitis	食道炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.3%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	12 (2.6%)
Intestinal polyp	腸管ポリープ	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Mechanical ileus	機械的イレウス	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Faecaloma	糞塊	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	3 (3.3%)	1 (1.1%)	0	0	4 (0.9%)
Chest pain	胸痛	1 (1.1%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	10 (2.2%)
Chills	悪寒	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Death	死亡	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Discomfort	不快感	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Fatigue	疲労	3 (3.3%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	0	11 (2.4%)
Feeling hot	熱感	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Multi-organ failure	多臓器不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Oedema	浮腫	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.4%)
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%)
Pain	疼痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Sudden death	突然死	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Thirst	口渇	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Inflammation	炎症	0	2 (2.2%)	0	0	0	2 (0.4%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	5 (1.1%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholangitis	胆管炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Abscess oral	口腔膿瘍	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Bronchitis	気管支炎	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	7 (1.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Erysipelas	丹毒	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	4 (0.9%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Infection	感染	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Influenza	インフルエンザ	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	10 (2.2%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.3%)	2 (2.2%)	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	9 (2.0%)
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Skin infection	皮膚感染	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (3.3%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	11 (2.4%)
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%)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Lung infection	肺感染	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Infectious disease carrier	伝染病病原体キャリアー	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Accident	事故	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Fall	転倒	2 (2.2%)	4 (4.4%)	0	0	0	6 (1.3%)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Injury	損傷	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	0	3 (0.7%)
Contusion	挫傷	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	5 (1.1%)
Incision site haemorrhage	切開部位出血	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Post procedural inflammation	処置後炎症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (2.2%)	4 (0.9%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Periorbital haemorrhage	眼窩周囲出血	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Investigations	臨床検査	13 (14.1%)	10 (11.0%)	13 (14.4%)	8 (8.8%)	8 (8.8%)	52 (11.4%)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	0	3 (0.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.1%)	0	3 (3.3%)	0	0	4 (0.9%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	3 (3.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	5 (1.1%)
Body temperature increased	体温上昇	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.2%)	0	0	2 (2.2%)	0	4 (0.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	4 (0.9%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
International normalised ratio decreased	国際標準比減少	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	3 (3.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	5 (1.1%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Weight increased	体重増加	2 (2.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	7 (1.5%)
Cardiovascular evaluation	心血管評価	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Transplant evaluation	移植適応の評価	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	3 (0.7%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Electrocardiogram change	心電図変化	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
International normalised ratio fluctuation	国際標準比変動	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Inflammatory marker increased	炎症マーカー上昇	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Escherichia test positive	大腸菌検査陽性	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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%)
Dehydration	脱水	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	0	3 (3.3%)	6 (1.3%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Fluid overload	水分過負荷	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.4%)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gout	痛風	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	6 (1.3%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (3.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (3.3%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	0	3 (3.3%)	12 (2.6%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	5 (5.5%)	0	8 (1.8%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	0	3 (0.7%)
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%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Increased appetite	食欲亢進	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.4%)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Feeding disorder	栄養補給障害	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	3 (0.7%)
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Arthralgia	関節痛	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	4 (0.9%)
Back pain	背部痛	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Exostosis	外骨腫	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	4 (0.9%)
Muscle twitching	筋攣縮	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (1.1%)	0	3 (3.3%)	4 (0.9%)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cervical spine flattening	頚椎平坦化	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
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）	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	5 (1.1%)
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Intra-abdominal haemangioma	腹腔内血管腫	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Meningioma	髄膜腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Aphonia	失声症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
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%)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (2.2%)	0	0	0	2 (0.4%)
Headache	頭痛	2 (2.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	9 (2.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Hypotonia	筋緊張低下	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (0.4%)
Memory impairment	記憶障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Somnolence	傾眠	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Syncope	失神	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)	8 (1.8%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Tremor	振戦	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (3.3%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	6 (6.6%)	3 (3.3%)	16 (3.5%)
Confusional state	錯乱状態	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Delirium	譫妄	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Depression	うつ病	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Insomnia	不眠症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (3.3%)	1 (1.1%)	6 (1.3%)
Nightmare	悪夢	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Azotaemia	高窒素血症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Dysuria	排尿困難	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Haematuria	血尿	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	0	3 (0.7%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Renal failure	腎不全	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	6 (1.3%)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (0.7%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Erection increased	勃起増強	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Asthma	喘息	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (1.1%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	7 (1.5%)
Cough	咳嗽	6 (6.5%)	8 (8.8%)	4 (4.4%)	4 (4.4%)	4 (4.4%)	26 (5.7%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (5.4%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	5 (5.5%)	18 (4.0%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.1%)	3 (3.3%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	6 (1.3%)
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Lung consolidation	肺硬化	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	2 (2.2%)	6 (1.3%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (0.4%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Respiratory tract inflammation	気道の炎症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Alopecia	脱毛症	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Eczema	湿疹	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Erythema	紅斑	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Pruritus	そう痒症	3 (3.3%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	5 (1.1%)
Rash	発疹	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	2 (2.2%)	5 (1.1%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	2 (2.2%)	2 (0.4%)
Skin discolouration	皮膚変色	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Swelling face	顔面腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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%)
Dermabrasion	皮膚擦傷術	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Retinal laser coagulation	網膜レーザー凝固	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	0	2 (2.2%)	0	0	0	2 (0.4%)
Catheter placement	カテーテル留置	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Tooth extraction	抜歯	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.4%)
Cataract operation	白内障手術	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Cancer surgery	癌手術	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Vascular disorders	血管障害	9 (9.8%)	8 (8.8%)	8 (8.9%)	4 (4.4%)	15 (16.5%)	44 (9.7%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Haematoma	血腫	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hypertension	高血圧	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	6 (1.3%)
Hypotension	低血圧	6 (6.5%)	5 (5.5%)	5 (5.6%)	4 (4.4%)	14 (15.4%)	34 (7.5%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

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.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/2

付表 2.7.6.30.a.1-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (14.1%)	10 (11.0%)	13 (14.4%)	12 (13.2%)	15 (16.5%)	63 (13.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Coagulopathy	凝血異常	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	3 (0.7%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.3%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	5 (5.5%)	7 (7.7%)	21 (4.6%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.1%)	0	0	2 (2.2%)	3 (0.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Constipation	便秘	0	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.1%)	0	0	2 (2.2%)	3 (0.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (0.9%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Melaena	メレナ	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Nausea	悪心	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	6 (1.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	11 (2.4%)
Asthenia	無力症	2 (2.2%)	0	0	1 (1.1%)	0	3 (0.7%)
Fatigue	疲労	0	0	3 (3.3%)	0	0	3 (0.7%)
Feeling hot	熱感	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Thirst	口渇	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholangitis	胆管炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Fall	転倒	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Investigations	臨床検査	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	0	4 (0.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Weight increased	体重増加	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0	0	5 (1.1%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	0	3 (0.7%)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Muscle twitching	筋攣縮	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3.3%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	4 (4.4%)	3 (3.3%)	15 (3.3%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	6 (1.3%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Headache	頭痛	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (0.4%)
Hypotonia	筋緊張低下	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (0.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Somnolence	傾眠	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Syncope	失神	0	0	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	3 (0.7%)
Balance disorder	平衡障害	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	0	4 (0.9%)
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎不全	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Erection increased	勃起増強	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0	0	4 (0.9%)
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rash	発疹	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	4 (4.3%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	8 (8.8%)	18 (4.0%)
Hypotension	低血圧	4 (4.3%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	8 (8.8%)	18 (4.0%)

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.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/6

付表 2.7.6.30.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		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%)
Anaemia	貧血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	18 (19.6%)	18 (19.8%)	18 (20.0%)	11 (12.1%)	11 (12.1%)	76 (16.7%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	2 (2.2%)	2 (0.4%)
Cardiac arrest	心停止	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
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 acute	急性心不全	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
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%)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	3 (0.7%)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.3%)	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	9 (2.0%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Melaena	メレナ	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Mechanical ileus	機械的イレウス	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Chest pain	胸痛	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Death	死亡	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Multi-organ failure	多臓器不全	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	2 (0.4%)
Sudden death	突然死	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholangitis	胆管炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
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%)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	5 (1.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
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%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Contusion	挫傷	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Incision site haemorrhage	切開部位出血	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Investigations	臨床検査	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Transplant evaluation	移植適応の評価	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

付表 2.7.6.30.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gout	痛風	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	0	3 (0.7%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
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）	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Intra-abdominal haemangioma	腹腔内血管腫	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (1.1%)	0	3 (3.3%)	4 (0.9%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Headache	頭痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
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%)
Renal failure	腎不全	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)
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%)

付表 2.7.6.30.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=92 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=90 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=91 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=91 (100%)	Total N=455 (100%)
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%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	2 (0.4%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (0.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Catheter placement	カテーテル留置	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.1%)	3 (0.7%)
Hypertension	高血圧	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.2%)

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.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.3.1.2/5

付表 2.7.6.30.a.1-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=5 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=8 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=5 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=4 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=8 (100%)	Total N=30 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		4 (80.0%)	4 (50.0%)	3 (60.0%)	3 (75.0%)	3 (37.5%)	17 (56.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	2 (6.7%)
Anaemia	貧血	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	2 (6.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (40.0%)	2 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (50.0%)	0	7 (23.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (6.7%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Palpitations	動悸	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (12.5%)	0	1 (25.0%)	0	2 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0%)	2 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (16.7%)
Constipation	便秘	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	1 (25.0%)	0	3 (10.0%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (50.0%)	1 (12.5%)	3 (10.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (6.7%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)

付表 2.7.6.30.a.1-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=5 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=8 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=5 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=4 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=8 (100%)	Total N=30 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Contusion	挫傷	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (6.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	0	0	2 (6.7%)
Gout	痛風	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
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）	0	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	2 (6.7%)
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	3 (10.0%)
Headache	頭痛	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (12.5%)	1 (20.0%)	0	0	2 (6.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (3.3%)

付表 2.7.6.30.a.1-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=5 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=8 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=5 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=4 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=8 (100%)	Total N=30 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (40.0%)	0	0	0	0	2 (6.7%)
Dermabrasion	皮膚擦傷術	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Tooth extraction	抜歯	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	2 (6.7%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	2 (6.7%)

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.
Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/2

付表 2.7.6.30.a.1-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=5 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=8 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=5 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=4 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=8 (100%)	Total N=30 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (20.0%)	0	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Headache	頭痛	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)

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.
Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/6

付表 2.7.6.30.a.1-9 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		PLACEBO N=5 (100%)	BAY 1021189 1.25 MG N=8 (100%)	BAY 1021189 2.5 MG N=5 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 5 MG N=4 (100%)	BAY 1021189 FROM 2.5 UP TO 10 MG N=8 (100%)	Total N=30 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (20.0%)	0	2 (40.0%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (16.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	3 (10.0%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (3.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	2 (6.7%)
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）	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Gastric cancer	胃癌	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (3.3%)

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.
Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.3.1.2/5

2.7.6.31 【国際共同試験】左室駆出率が低下した心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 16493（報告書番号 PH-41322）

参照項目：5.3.5.1.5 PH-41322

2.7.6.31.1 試験計画の概要

試験の標題：

左室駆出率が低下した心不全患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベルイシグアトの有効性及び安全性を検討する、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、第Ⅲ相試験

実施医療機関：694 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チリ、中国、コロンビア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、グアテマラ、香港、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、フィリピン、ポーランド、プエルトリコ、ロシア、シンガポール、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国：42 ヵ国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の初回来院日：2016 年 9 月 25 日 最後の被験者の完了日： 2019 年 9 月 2 日 データカットオフ日： 2019 年 6 月 18 日	

目的：

主要目的

左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者を対象として、心血管（CV）死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬であるベルイシグアトとプラセボを標準治療下において比較検討する。

副次目的

HFrEF 患者を対象として、標準治療下において以下の事項を検討する。

(1) CV 死までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(2) 心不全による初回入院までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(3) 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(4) 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(5) 全死亡までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(6) ベルイシグアトの安全性及び忍容性を評価する。

その他の目的（探索的目的）

HFrEF 患者を対象として、標準治療下において以下の事項を検討する。

(1) 心不全イベント〔心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に適合しないもの）の複合エンドポイントとする〕の発現までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(2) 初回 CV 入院までの期間の延長効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(3) 心不全による総入院回数の減少効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(4) 健康関連 QOL の要約測定値〔Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) 及び EuroQol Group 5-dimension questionnaire (EQ-5D)〕のベースラインから各測定時点までの変化量に対する効果について、ベルイシグアトとプラセボを比較検討する。

(5) 遺伝的変異と投与された治療薬の効果との関係を探索的に検討する。ヒトゲノム全体の変異を対象に、本試験で収集する臨床データとの関係を解析する場合がある。

(6) ベースラインの血中バイオマーカー濃度と治療薬の効果との関係、並びに確立された血中バイオマーカー及び新規血中バイオマーカーに対する治療薬の影響を探索的に検討する。

試験方法:

スクリーニング期（最長 30 日間）の終了後、必要数の CV 死イベントが認められるまで（予想追跡調査期間の中央値は約 18 ヵ月）治験薬の投与を継続することとした。本試験が終了するまですべての被験者の追跡調査を実施し、評価項目イベント発現の有無を評価した。臨床アウトカムイベントは、独立臨床イベント判定委員会（CEC）によって判定された。独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が有効性及び安全性データのモニタリングを行った。

スクリーニング来院（来院 1）開始後 30 日以内、かつ心不全による入院後 6 ヵ月以内（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与から 3 ヵ月以内）に、適格被験者をベルイシグアト群又はプラセボ群に 1：1 の割合で自動音声応答システム（IVRS）／自動ウェブ応答システム（IWRS）を用いて無作為割付けした。地域及び人種〔東ヨーロッパ（イスラエル及び南アフリカも含む）／西ヨーロッパ／北米（黒人）／北米（黒人以外）／ラテンアメリカ及び南米／アジア太平洋（オーストラリアも含む）〕を、割付け時の層別因子とした。

無作為割付け来院時（来院 2）にベルイシグアト 2.5mg（開始用量）又はプラセボの投与を開始した。ベルイシグアトを盲検下で第 14 日（来院 3）に 5mg、第 28 日（来院 4）に目標用量の 10mg に増量するか、プラセボを投与した（いずれの来院でも見かけ上の増量）。4 週間の用量調節期の後は、本試験が終了するまで、治験実施医療機関にて 4 ヵ月ごとに被験者を評価した[1]。

必要数の CV 死イベントに達し、治験依頼者が有効性のカットオフを通知した後、すべての被験者で最終来院を実施した。最終来院の 14 日（＋1 週）間以内に最終電話連絡を行い、臨床イベント、有害事象及び生存状況を確認した。

被験薬:

ベルイシグアト即放錠

用法・用量

2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回、食後に経口投与

（毎日、ほぼ同じ時間帯に服用するよう、被験者に指導）

2.5mg で投与を開始し、来院 3（無作為割付けの 14±4 日後）に 5mg、来院 4（無作為割付けの 28±4 日後）に目標用量の 10mg に増量した。目標用量の 10mg に達していない場合は、いずれの来院でも、治験責任（分担）医師の判断により、増量を検討することとした。すべての来院で、以下の基準に従って用量調節を行った。

- 増量：2.5 又は 5mg 投与中に、収縮期血圧（SBP）値が 100mmHg 以上の場合
- 用量を維持：10mg 投与中に、SBP 値が 100mmHg 以上の場合、又は SBP 値が 90mmHg 以上 100mmHg 未満の場合
- 減量：5 又は 10mg 投与中に、SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合
- 投与中断：2.5mg 投与中に、SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合、又は SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がある場合

1 国内では、10mg 又はそれに対応するプラセボへ増量した場合、その 4 週間後に追加来院を実施した。

5 又は 10mg 投与中に、安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも減量してよいこととした。

治験薬に対する不忍容性により投与を中断した場合は、治験責任（分担）医師が医学的に妥当と判断した時点で投与を再開することとした。投与中断期間の上限は設けなかった。再開する場合は、以下の方法で用量調節を行った。

- 用量調節期（第 0 日～第 28 日）に中断した場合

  規定来院に投与を再開し、以下の表に従って用量調節した。

- 第 28 日より後に中断した場合

  可能な限り早期に（必要に応じ規定外来院を実施）投与を再開し、SBP 値に基づく用量調節基準及び以下の表に従って用量調節した。その後、来院スケジュールを再開した。治験責任（分担）医師の判断に基づき、規定外来院又は電話連絡を実施することとした。

投与中断時の用量	投与中断期間	再開時の用量	1 回目増量時（再開後 14±4 日）の用量	2 回目増量時（再開後 28±4 日）の用量
2.5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg
5mg	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg
10mg	5 日超	2.5mg	5mg	10mg
	5 日以内	5mg	10mg	10mg

投与期間

最終来院まで、可能な限り継続

対照薬：

被験薬と外観上識別不能のプラセボ錠

用法・用量

プラセボ（見かけ上の増量を実施）を 1 日 1 回、食後に経口投与（毎日、ほぼ同じ時間帯に服用するよう、被験者に指導）

投与期間

最終来院まで、可能な限り継続

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 同意文書署名日に 18 歳以上である男性又は女性

(2) 心不全増悪の基準に該当する前に、慢性心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類のクラスⅡ～Ⅳ〕に対して標準治療を受けていたもの

(3) 無作為割付け前 6 ヵ月以内に心不全による入院の既往があるもの、又は無作為割付け前 3

ヵ月以内に入院を必要としない心不全に対して静注用利尿薬の投与を受けたもの

(4) 無作為割付け前 30 日以内の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）又は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）の値が以下のとおりであるもの[2]

- 洞調律の場合：NT-proBNP が 1,000pg/mL 以上、BNP が 300pg/mL 以上
- 心房細動：NT-proBNP が 1,600pg/mL 以上、BNP が 500pg/mL 以上

(5) 無作為割付け前 12 ヵ月以内に何らかの方法により測定した左室駆出率（LVEF）が 45%未満のもの（直近の測定値を用いて適格性を判定することとした）

主な除外基準

(1) 無作為割付け時に、以下に定義する臨床的に不安定な状態にあるもの

a. 無作為割付け前 24 時間以内に静注用治療薬を投与されたもの

b. SBP が 100mmHg 未満又は症候性低血圧が認められるもの

(2) 長時間作用型硝酸薬又は一酸化窒素（NO）供与体〔硝酸イソソルビド、5 - 一硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、ニコランジル、経皮用ニトログリセリンパッチ剤及び molsidomine など〕を併用しているもの又は使用が見込まれるもの

(3) バルデナフィル、タダラフィル及びシルデナフィルなどのホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬を併用しているもの又は使用が見込まれるもの

(4) リオシグアトなどの sGC 刺激薬を併用しているもの又は使用が見込まれるもの

(5) sGC 刺激薬に対するアレルギー又は過敏症が判明しているもの

(6) 心臓移植の待機中のもの（全米臓器配分ネットワークステータス 1A/1B 又はこれに相当するもの）、強心薬の持続点滴静注を受けているもの、あるいは心室補助装置が留置されている又は留置が見込まれるもの

(7) 心臓併存症（以下のいずれか）を有するもの

a. 手術又は介入を要する一次性心臓弁膜症を有するもの、若しくは心臓弁膜症の手術又は介入後 3 ヵ月以内のもの

b. 閉塞性肥大型心筋症を有するもの

c. 急性心筋炎、アミロイドーシス、サルコイドーシス又はたこつぼ心筋症を有するもの

d. 心臓移植後心筋症を有するもの

e. 頻拍誘発性心筋症又はコントロール不良の頻拍性不整脈を有するもの

f. 無作為割付け前 60 日以内に急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞又は ST 上昇型心筋梗塞）を発症したもの、無作為割付け前 60 日以内に冠血行再建術〔冠動脈バイパス術（CABG）又は経皮的冠インターベンション（PCI）〕を受けたもの、若しくは無作為割付けの時点で冠血行再建術が適応となるもの

g. 無作為割付け前 60 日以内に、症候性頚動脈狭窄症、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中を発症したもの

h. 複雑心奇形を有するもの

i. 活動期心内膜炎又は収縮性心膜炎を有するもの

(8) 心臓以外の併存症（以下のいずれか）を有するもの

a. modified diet in renal disease（MDRD）式[3]で計算した推算糸球体ろ過量（eGFR）が

2 BNP は、測定法が国内（Shionoria 法）と国外（Triage 法）で異なるため、国内の選択基準では「洞調律の心不全の場合は 192pg/mL 以上、心房細動を合併した心不全の場合は 319pg/mL 以上」とした。Shionoria 法による値は、次の計算式によって Triage 法による値に変換される：Triage BNP＝1.579×（Shionoria BNP）－2.947。

15mL/min/1.73m^{2}未満のもの又は長期間透析を受けているもの

b. 肝性脳症を伴うような重度の肝機能不全を有するもの

c. 悪性腫瘍、又は心臓疾患以外のその他の原因により余命3年未満のもの

d. 重度の肺疾患で継続的な在宅酸素療法を必要とするもの

e. アルコール又は薬物乱用を合併するもの

f. 本試験に参加する能力又は本試験を完了する能力を損なうと治験責任（分担）医師が判断する内科的疾患、医学的状態又はその既往があるもの

g. 間質性肺疾患を有するもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- CV死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

副次評価項目

- 主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素
  - CV死までの期間
  - 心不全による初回入院までの期間
- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間
- 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間
- 全死亡までの期間

探索的評価項目

以下の評価項目は検定手順の対象外とし、探索的評価項目とみなした。

- 心不全イベント〔心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に適合しないもの）の複合エンドポイントとする〕の初回発現までの期間
- 初回CV入院までの期間
- 心不全による総入院回数
- 健康関連QOL測定値（KCCQ及びEQ-5D）のベースラインからの変化量

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトの血漿中濃度

安全性の評価項目：

- 有害事象
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査
- 12誘導心電図
- バイタルサイン：血圧、脈拍数

被験者数：

目標被験者数

約4,872例

3 国内では、日本人の糸球体ろ過量推算式〔194×血清クレアチニン（mg/dL）$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739（女性の場合）〕を使用した。

設定根拠

被験者数は、主要評価項目の複合エンドポイントの構成要素である CV 死に基づいて算出した。対照群における 12 ヵ月後の CV 死のイベント発現率は 11%と予想された。ベルイシグアトによる相対リスク減少率を 20%、ハザード比を 0.8 と想定した場合、Log-rank 検定を用いて 80%の検出力を得るには、被験者数として 4,872 例、CEC で確認された CV 死として 782 件が必要となった。

対照群における 12 ヵ月後の心不全による初回入院又は CV 死の複合エンドポイントのイベント発現率は 23%と予想された。ベルイシグアトによる相対リスク減少率を 20%、ハザード比を 0.8 と想定した場合、被験者数を 4,872 例とすると、複合エンドポイントのイベント発現例数は 1,561 例、検出力は約 98%となった。最終解析の実施時期は CV 死の件数に基づいて決定されるため、主要評価項目のイベント発現例数は、本試験における実際のイベント発現率によって変わる可能性があった。

本試験の早期有効中止を行わない場合、追跡調査期間（投与終了後の期間を含む）の中央値は約 532 日と予想された。追跡調査期間は、被験者の約 74%で 12 ヵ月以上、約 60%で 15 ヵ月以上、約 47%で 18 ヵ月以上と予想された。投与期間の中央値は約 480 日と予想された。

CV 死のイベント発現率が予想よりもはるかに高く、その結果、CV 死が 782 件に達した時点で追跡調査期間の中央値が 10 ヵ月未満である場合は、中間解析は実施せず、10 ヵ月に達するまで本試験を継続することとした。

解析方法：

解析対象集団

・Intention-to-Treat（ITT）集団：無作為割付けされたすべての被験者。計画された治験薬投与に基づいて解析した。有効性（主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目）の解析に用いた。

・All-Subjects-as-Treated（ASaT）集団：少なくとも 1 回治験薬（ベルイシグアト又はプラセボ）の投与を受けたすべての被験者。実際に行われた治験薬投与に基づいて解析した。安全性の解析に用いた。

主要評価項目の解析

主要評価項目の解析は、CEC による判定結果に基づき、複合エンドポイントの初回発現までの期間がベルイシグアト群で延長するかどうかを検定した。解析時点で心不全による入院又は CV 死のイベントが発現しなかった被験者は、最後に情報が得られた時点又は非 CV 死の日をもって打ち切りとした。

無作為割付け時の層別因子で層別した片側 Log-rank 検定により、以下の帰無仮説を検定した。

H_0： $S_{Vericiguat}(t) = S_{Placebo}(t)$ $t \geqq 0$ のすべての時点

対立仮説は以下のとおりとした。

H_1： $S_{Vericiguat}(t) > S_{Placebo}(t)$ $t \geqq 0$ の少なくとも 1 時点、及び

$S_{Vericiguat}(t) \geqq S_{Placebo}(t)$ $t \geqq 0$ のすべての時点

$S_{Vericiguat}$は、ベルイシグアト群の（無イベント）生存関数、$S_{Placebo}$はプラセボ群の（無イベント）生存関数を示す。

試験全体での片側第 1 種過誤確率を 0.025 に制御することとした。帰無仮説の検定には以下の決定規則を適用した。

片側層別 Log-rank 検定（$S_{Vericiguat} - S_{Placebo}$の差）で得られた z 値が標準正規分布の棄却限界値（$z_{1-\alpha}$、αは中間解析又は最終解析時の名目上の有意水準）より大きい場合は、帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択することとした。

主要評価項目の複合エンドポイントの Kaplan-Meier 推定値（両側 95%信頼区間）による生存曲線を投与群別に示した。有効性の主解析で用いた因子と同じ因子で層別した Cox 比例ハザードモデル

に基づき、ハザード比、相対リスク減少率及び対応する両側95%信頼区間を推定した。

CV死又は心不全による入院に至った被験者数及び割合を投与群別に示した。更に、100人年当たりの発現率を示した。

当初の計画よりも短い登録期間で被験者が多く集積され、CV死発生率が当初の想定よりも高かったことから、当初計画していた中間解析の時点〔587（75%）のCV死発現〕においては、安全性を観察するための追跡調査期間の中央値が10ヵ月よりも短くなっていると予想される。そのため、中間解析を行わず、追跡調査期間の中央値10ヵ月を満たす最終時点で解析を行うこととした。

副次評価項目の解析

心不全による初回入院までの期間、CV死までの期間、全死亡までの期間、及び全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について、主要評価項目に用いたものと同様の層別Log-rank検定により、ベルイシグアト群でプラセボ群と比べて延長するかどうかを検定した。

心不全によるすべての入院までの期間について、Andersen-Gillモデルを用いて、ベルイシグアト群とプラセボ群を比較検討した。

更に、心不全によるすべての入院及びCV死までの期間について、Wei-Lin-Weissfeld法を用いて解析した。

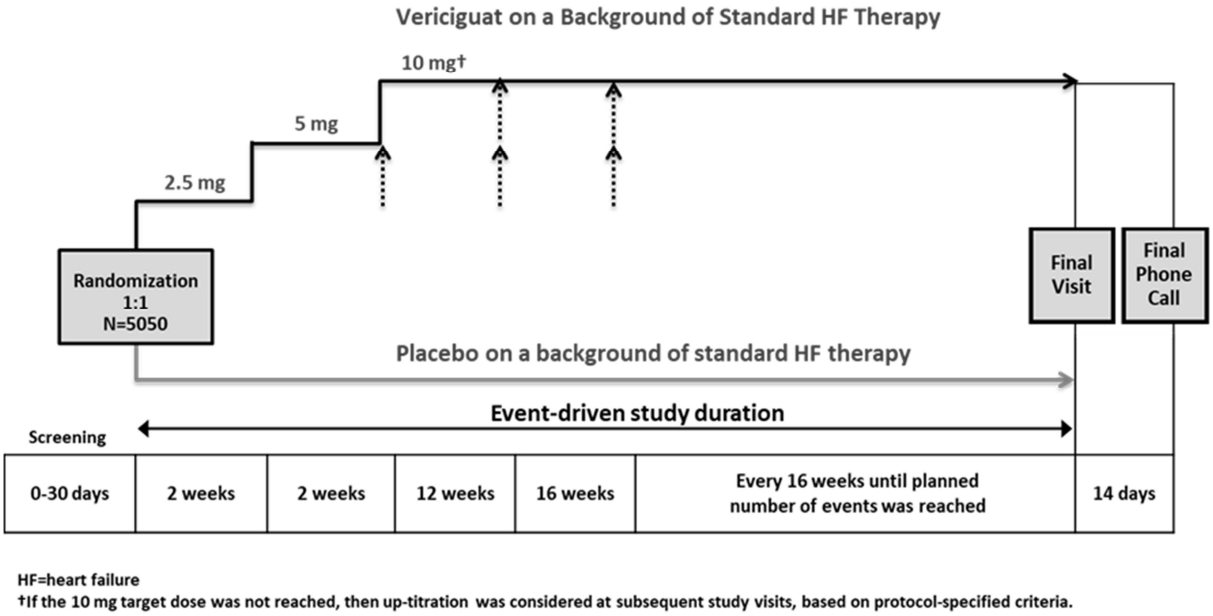
副次評価項目は、主要評価項目において統計学的な有意差が示された場合に検定を行った。副次評価項目のうち、主要評価項目の構成要素（CV死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）については、多重性を調整せずに並行して検定を行った。副次評価項目のうち、すべての心不全による入院までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、及び全死亡までの期間の3つの評価項目については階層的検定法を用いることとし、試験全体の有意水準を維持した。

安全性の解析

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治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.22.0を用いてコーディングした。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。TEAE、治験薬と関連のあるTEAE、重篤なTEAE、治験薬の投与中止に至ったTEAE及び注目すべきTEAEの発現割合をMedDRAの器官別大分類及び基本語別に要約した。

安全性の結果の解析には、段階的な方法（tiered approach）を用いた。Tier 1の評価項目は、事前に規定した安全性パラメータ又は特に注目すべき有害事象として、失神及び症候性低血圧について、群間比較のp値及び両側95%信頼区間並びに記述統計量を算出した。Tier 1の評価項目として事前に定めていないものは、観測されたイベントの件数に基づき、少なくとも1群で4例以上に発現した事象をTier 2、その他のすべての有害事象及び安全性パラメータをTier 3に分類した。Tier 2の評価項目は群間比較の両側95%信頼区間及び記述統計量を、Tier 3の評価項目は記述統計量を算出した。

試験デザインを図 2.7.6.31-1 に示す。



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

図 2.7.6.31-1 試験デザイン

2.7.6.31.2 成績

2.7.6.31.2.1 試験対象集団

2.7.6.31.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳（最終来院までの全データに基づく）を表 2.7.6.31-1 に示す。

本試験では 6,857 例がスクリーニングされ、5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が無作為割付けされた。

無作為割付けされた被験者のうち 5,034 例（ベルイシグアト群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を完了した被験者の割合は投与群間でおおむね同様であった。治験薬の投与を中止した被験者は 1,926 例（38.3%）であり、そのうち 744 例（14.8%）は死亡、337 例（6.7%）は有害事象により中止した。

主解析のカットオフ日（2019 年 6 月 18 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 2.7.6.31-1 被験者の内訳（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

2.7.6.31.2.1.2 解析対象集団

ITT 集団には、無作為割付けされたすべての被験者 5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）を採用した。ASaT 集団には、無作為割付けされた被験者のうち少なくとも 1 回治験薬が投与された 5,034 例（ベルイシグアト群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例）を採用した（5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.1-1）。

2.7.6.31.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

本項では特記しない限り ITT 集団における解析結果を示す。

2.7.6.31.2.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.31-2 に示す。

人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。

全被験者では、年齢の平均値は 67.3 歳であり、4 分の 1（23.9%）の被験者は女性であった。大多数の被験者が白人（64.1%）で、4 分の 3 以上（81.4%）の被験者は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。地域は、ヨーロッパが約半数（東ヨーロッパ 33.5%、西ヨーロッパ 17.6%）、アジア太平洋が 4 分の 1（23.4%）、ラテンアメリカ及び南米が 14.3%、北米が 11.1%であった。日本で無作為割付けされた被験者は 319 例（ベルイシグアト群 161 例、プラセ

ボ群 158 例）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.1 Disposition of Subjects ITT Population Japan Subpopulation）。

表 2.7.6.31-2 人口統計学的特性（ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Gender						
Male	1,921	(76.0)	1,921	(76.1)	3,842	(76.1)
Female	605	(24.0)	603	(23.9)	1,208	(23.9)
Age (Years)						
≤50	223	(8.8)	247	(9.8)	470	(9.3)
51 to 60	446	(17.7)	427	(16.9)	873	(17.3)
61 to 70	758	(30.0)	753	(29.8)	1,511	(29.9)
71 to 80	737	(29.2)	778	(30.8)	1,515	(30.0)
≥81	362	(14.3)	319	(12.6)	681	(13.5)
Mean	67.5		67.2		67.3	
SD	12.2		12.2		12.2	
Median	69.0		68.0		69.0	
Range	24 to 98		23 to 97		23 to 98	
Race						
American Indian Or Alaska Native	24	(1.0)	28	(1.1)	52	(1.0)
Asian	571	(22.6)	561	(22.2)	1,132	(22.4)
Black	123	(4.9)	126	(5.0)	249	(4.9)
Multi-Racial	183	(7.2)	180	(7.1)	363	(7.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	3	(0.1)	11	(0.4)	14	(0.3)
Not Reported	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White	1,621	(64.2)	1,618	(64.1)	3,239	(64.1)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	410	(16.2)	403	(16.0)	813	(16.1)
Not Hispanic Or Latino	2,044	(80.9)	2,065	(81.8)	4,109	(81.4)
Not Reported	39	(1.5)	29	(1.1)	68	(1.3)
Unknown	33	(1.3)	27	(1.1)	60	(1.2)
Geographic Region						
Eastern Europe	848	(33.6)	846	(33.5)	1,694	(33.5)
Western Europe	443	(17.5)	446	(17.7)	889	(17.6)
Asia Pacific	592	(23.4)	591	(23.4)	1,183	(23.4)
Latin and South America	362	(14.3)	362	(14.3)	724	(14.3)
North America	281	(11.1)	279	(11.1)	560	(11.1)
Race in North America						
Black	62	(2.5)	61	(2.4)	123	(2.4)
Non-Black	219	(8.7)	218	(8.6)	437	(8.7)
Outside North America	2,245	(88.9)	2,245	(88.9)	4,490	(88.9)

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-8

2.7.6.31.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.31-3 に示す。

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。HFrEF の初回診断から無作為割付けまでの期間の平均値は 4.8 年（中央値 2.9 年）であった。

スクリーニング時には、LVEF の平均値は 28.9%であり、約半数（49.3%）の被験者は LVEF が 30%未満、14.3%の被験者は LVEF が 40%～45%であった。スクリーニング時の eGFR の平均値は 58.0mL/min/1.73m^2 であり、10.2％の被験者は eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-11）。

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（58.9%）又はクラスⅢ（39.7%）であり、NT-proBNP の中央値は 2816.0pg/mL〔範囲：10.0～175000.0pg/mL 超（測定上限値）〕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、残りの被験者は、心不全による入院から 3～6 ヵ月以内に組入れられた被験者が 17.2%、入院を必要としない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被験者が 15.9%であった。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）。入院中に無作為割付けされた被験者の割合は 11.4%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-14）。

表 2.7.6.31-3 ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Height (cm)						
Subjects with data	2510		2497		5007	
Mean	168.0		168.0		168.0	
SD	9.9		9.8		9.9	
Median	168.0		168.0		168.0	
Range	130.0 to 202.0		114.0 to 203.2		114.0 to 203.2	
Weight (kg)						
Subjects with data	2516		2506		5022	
Mean	78.6		79.2		78.9	
SD	20.2		20.6		20.4	
Median	76.0		76.5		76.3	
Range	32.5 to 181.6		34.2 to 195.0		32.5 to 195.0	
Body Mass Index (kg/m^2)						
Subjects with data	2509		2495		5004	
Mean	27.7		27.9		27.8	
SD	5.8		6.1		5.9	
Median	26.8		26.9		26.9	
Range	14.2 to 55.6		15.1 to 63.0		14.2 to 63.0	
NT-proBNP at Randomization (pg/ml)						
Subjects with data	2414		2391		4805	
Mean	4803.7		4679.6		4741.9	
SD	7549.4		6053.6		6845.6	
Median	2803.5		2821.0		2816.0	
Range	10.0 to 175000.0		70.0 to 86155.0		10.0 to 175000.0	
eGFR Category at Randomization ($mL/min/1.73\ m^2$)						
≤30	259	(10.3)	247	(9.8)	506	(10.0)
>30 to ≤60	1,054	(41.7)	1,064	(42.2)	2,118	(41.9)
>60	1,161	(46.0)	1,174	(46.5)	2,335	(46.2)
Missing	52	(2.1)	39	(1.5)	91	(1.8)
eGFR at Randomization ($mL/min/1.73\ m^2$)						
Subjects with data	2474		2485		4959	
Mean	61.3		61.7		61.5	
SD	27.0		27.3		27.2	
Median	58.4		58.3		58.4	
Range	11.0 to 225.5		11.1 to 226.8		11.0 to 226.8	
Index Event						
HF Hospitalization within 3 Months	1,673	(66.2)	1,705	(67.6)	3,378	(66.9)
HF Hospitalization 3-6 Months	454	(18.0)	417	(16.5)	871	(17.2)
IV diuretic for HF (without hospitalization) within 3 Months	399	(15.8)	402	(15.9)	801	(15.9)

表 2.7.6.31-3 ベースラインの疾患特性（ITT 集団）（続き）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Time of Primary Diagnosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction to Randomization (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	4.7		4.8		4.8	
SD	5.5		5.4		5.4	
Median	2.9		2.9		2.9	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
Time of Earliest Diagnosis of Heart Failure to Randomization (with or without Reduced Ejection Fraction) (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	5.1		5.3		5.2	
SD	5.7		5.7		5.7	
Median	3.3		3.3		3.3	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
NYHA Class at Baseline						
NYHA Class I	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
NYHA Class II	1,478	(58.5)	1,497	(59.3)	2,975	(58.9)
NYHA Class III	1,010	(40.0)	993	(39.3)	2,003	(39.7)
NYHA Class IV	35	(1.4)	31	(1.2)	66	(1.3)
Missing	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
CCSA Class at Baseline						
No Angina	2,148	(85.0)	2,147	(85.1)	4,295	(85.0)
CCSA Class 1	203	(8.0)	202	(8.0)	405	(8.0)
CCSA Class 2	121	(4.8)	123	(4.9)	244	(4.8)
CCSA Class 3	51	(2.0)	51	(2.0)	102	(2.0)
CCSA Class 4	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Use of Sacubitril/Valsartan at Baseline						
Yes	360	(14.3)	371	(14.7)	731	(14.5)
No	2,161	(85.6)	2,148	(85.1)	4,309	(85.3)
Missing	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
History of Tobacco Use Assessed at Baseline						
Yes	1,477	(58.5)	1,495	(59.2)	2,972	(58.9)
No	1,049	(41.5)	1,029	(40.8)	2,078	(41.1)
NT-proBNP and creatinine for eGFR analyzed by central lab.						

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-10

2.7.6.31.2.1.3.3 病歴

病歴は投与群間でおおむね同様であった。心不全以外でよくみられた病歴は高血圧（79.1%）、冠動脈疾患（58.4%）、高脂血症（57.3%）、糖尿病（46.9%）、心房細動（45.0%）、心筋梗塞（42.1%）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-15）。

2.7.6.31.2.1.3.4 前治療及び併用療法

ASaT 集団において、前治療薬の使用状況は投与群間でおおむね同様であった。多くの被験者で使用された前治療薬は、利尿薬（99.2%）、β遮断薬（94.2%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（89.5%）、抗血栓薬（89.1%）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-18）。

ASaT 集団において、併用薬の使用状況は投与群間で同様であった。多くの被験者で使用された併用薬は、利尿薬（98.9%）、β遮断薬（95.1%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（91.2%）、抗血栓薬（90.5%）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-20）。

本試験では、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心不全に対する標準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。全被験者の 91.4%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阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）のうち 2 剤以上の投与を受けており、59.7%は 3 剤すべての投与を受けていた。新規の治療薬であるアンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬（ARNI）の sacubitril／バルサルタン合剤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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-22）。

追跡調査期間中も、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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-23）。

治験実施計画書に従い、長時間作用型硝酸薬又は 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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-24）。

追跡調査期間中に少なくとも 1 回の来院で硝酸薬を使用した被験者の割合は投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 10.8%、プラセボ群 12.9%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-34）。全被験者の 2.6%（129 例）では、重大な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 供与体の併用が報告された（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-6）。

2.7.6.31.2.2 有効性の結果

有効性の解析対象集団は ITT 集団とした。有効性評価に用いた臨床イベントについては CEC が中央判定を行い、主に CEC の判定結果を有効性の解析に用いた。有効性の主解析には、2019 年 6 月 18 日をカットオフ日とした評価期間のデータを対象とした。本評価期間における主解析の結果は、最終被験者の最終来院までの期間における全データ、最終被験者の最終来院までの期間における治験薬投与終了後 14 日までのデータ、及び主解析としたカットオフまでの期間における治験薬投与終了後 14 日までのデータを対象とした解析結果とおおむね一致していた（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 14.2）。

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

2.7.6.31.2.2.1 主要評価項目

CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について表 2.7.6.31-4 に示す。CV 死又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 35.5%（897／2,526 例）、プラセボ群で 38.5%（972／2,524 例）、発現率はそれぞれ 33.6／100 人年及び 37.8／100 人年であった。CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98、p＝0.019）、相対リスク減少率は 10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.31-2 に示す。ベルイシグアト群における CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果は、試験期間を通じて持続した。

主要評価項目について、事前に規定した背景因子による影響を評価するために、割付け時の層別因子、投与群、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて部分集団解析を実施した。全体的に、これらの部分集団解析の結果は全体集団の結果と一貫していた（5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-6）。一方、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、75 歳以上の被験者及びベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の部分集団で、プラセボ群に対するハザード比が 1 を上回った〔75 歳以上で 1.04（95%CI：0.88～1.21）、NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）で 1.16（95%CI：0.99～1.35）〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-29）。

表 2.7.6.31-4 CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

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

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

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

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

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

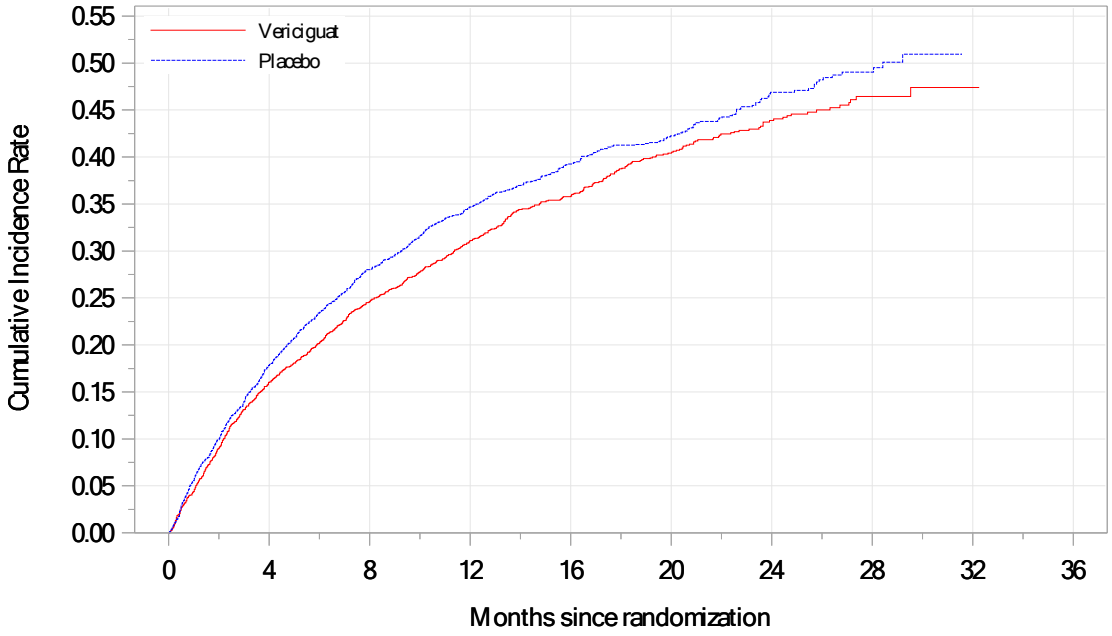
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

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

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-22

図 2.7.6.31-2 CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

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

Cumulative number of events up to the time point

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

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

2.7.6.31.2.2.2 副次評価項目

2.7.6.31.2.2.2.1 CV 死までの期間

CV 死までの期間について表 2.7.6.31-5 に示す。CV 死に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 16.4%（414／2,526 例）、プラセボ群で 17.5%（441／2,524 例）、発現率はそれぞれ 12.9／100 人年及び 13.9／100 人年であった。CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93（95%CI：0.81～1.06、p＝0.269）、相対リスク減少率は 7%であり、統計学的な有意差は示されなかった。

CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.31-3 に示す。

表 2.7.6.31-5 CV 死までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Cardiovascular Death	414	(16.4)	12.9	22.0 (20.0, 24.2)	441	(17.5)	13.9	23.7 (21.6, 26.0)	0.93 (0.81, 1.06)	0.269
Heart Failure	165	(6.5)			191	(7.6)				
Myocardial Infarction	10	(0.4)			11	(0.4)				
Stroke	7	(0.3)			16	(0.6)				
Other Cardiovascular Event	13	(0.5)			9	(0.4)				
Sudden Cardiac Death	107	(4.2)			113	(4.5)				
Undetermined Cause Of Death	112	(4.4)			101	(4.0)				

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

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

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

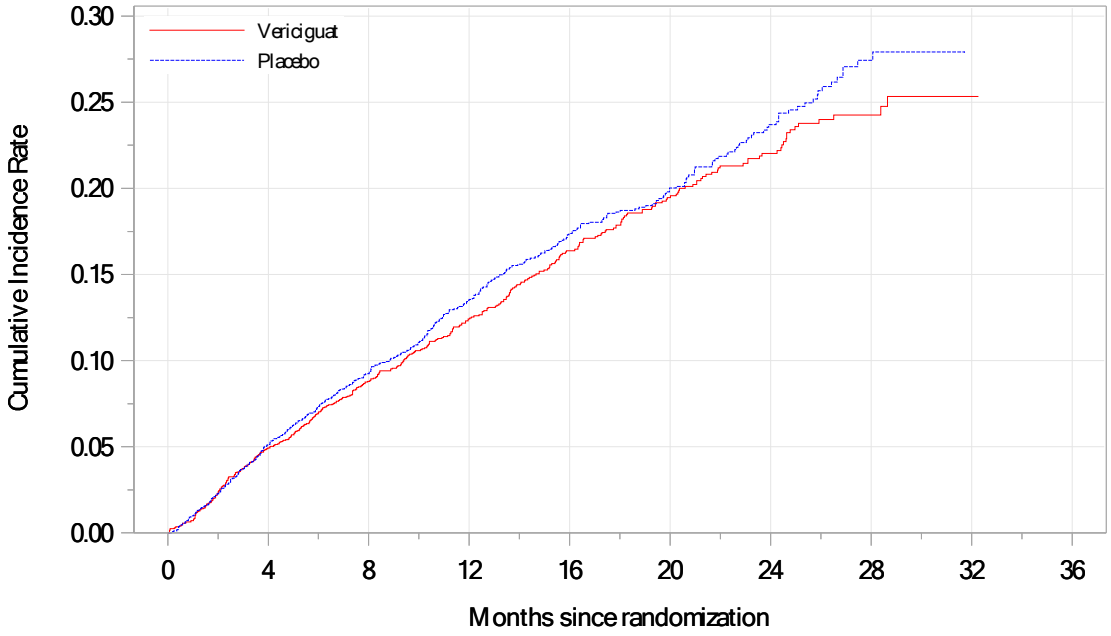
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

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

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-30

図 2.7.6.31-3 CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

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

Cumulative number of events up to the time point

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

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

2.7.6.31.2.2.2.2 心不全による入院の初回発現までの期間

心不全による入院の初回発現までの期間について表 2.7.6.31-6 に示す。心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 27.4%（691／2,526 例）、プラセボ群で 29.6%（747／2,524 例）、発現率はそれぞれ 25.9／100 人年及び 29.1／100 人年であった。心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.81～1.00、p＝0.048）、相対リスク減少率は 10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された（ただし、多重性の調整は行っていない）。

心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.31-4 に示す。プラセボ群に対するベルイシグアト群における心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果は、試験期間を通じて持続した。

表 2.7.6.31-6 心不全による入院の初回発現までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)	25.9	35.1 (32.7, 37.6)	747	(29.6)	29.1	37.5 (35.0, 40.0)	0.90 (0.81, 1.00)	0.048

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

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

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

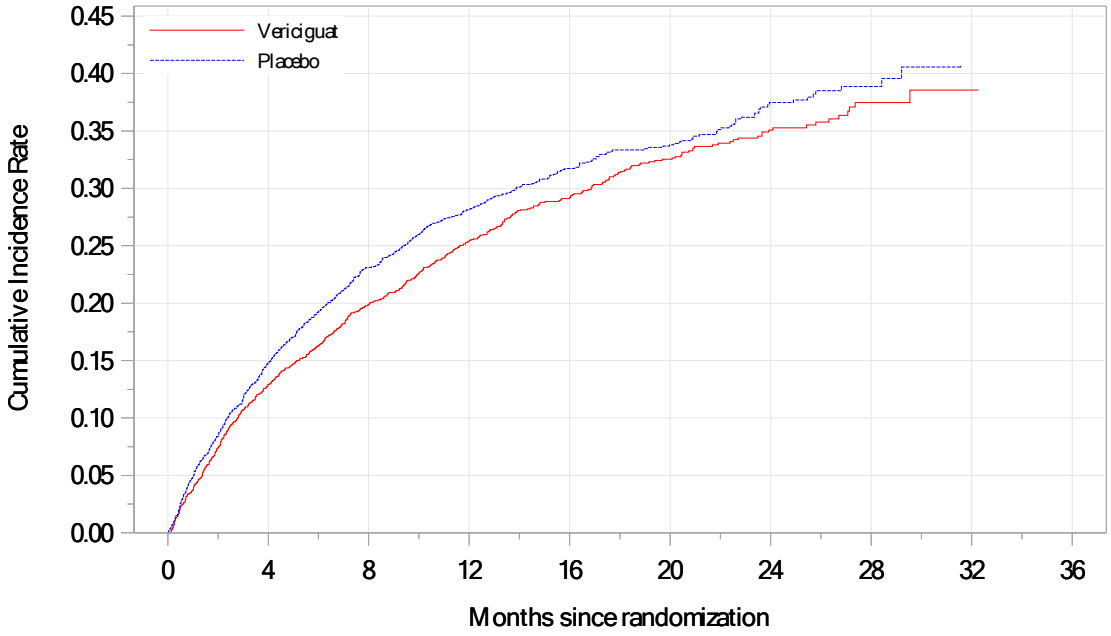
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

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

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-33

図 2.7.6.31-4 心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

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

Cumulative number of events up to the time point

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

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

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

心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間について表 2.7.6.31-7 に示す。心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年当たりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.91（95%CI：0.84～0.99、p＝0.023）、相対リスク減少率は 9%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

表 2.7.6.31-7 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Hazard Ratio‡ § (95% CI)	p-Value§
	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %†	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %†		
Total Events‖	1223	3190.7	38.3	1336	3151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)	0.023
Subjects with only one event	415			431				
Subjects with only two events	160			179				
Subjects with only three events	55			75				
Subjects with ≥ four events	61			62				

† Total events per 100 subject years of follow up.

‡ Vericiguat over placebo.

§ Calculated based on Andersen-Gill model controlling for stratification factors (defined by region and race). Robust standard errors are used to account for correlations of event times within a subject.

‖ Total number of heart failure hospitalizations (first and recurrent).

N=Number of subjects in ITT population.

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-36

2.7.6.31.2.2.2.4 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について表2.7.6.31-8 に示す。全死亡又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 37.9%（957／2,526 例）、プラセボ群で 40.9%（1,032／2,524 例）、発現率はそれぞれ35.9／100 人年及び 40.1／100 人年であった。全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.83～0.98、p＝0.021）、相対リスク減少率は10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-13 に示す。プラセボ群に対するベルイシグアト群における全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果は、試験期間を通じて持続した。

表 2.7.6.31-8　全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Secondary Composite Endpoint	957	(37.9)	35.9	46.1 (43.6, 48.6)	1032	(40.9)	40.1	49.3 (46.9, 51.9)	0.90 (0.83, 0.98)	0.021
All-cause Mortality	266	(10.5)			285	(11.3)				
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				

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

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

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-42

2.7.6.31.2.2.2.5 全死亡までの期間

全死亡までの期間について表 2.7.6.31-9 に示す。死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 20.3%（512／2,526 例）、プラセボ群で 21.2%（534／2,524 例）、発現率はそれぞれ 16.0／100 人年及び 16.9／100 人年であった。全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.84～1.07、p＝0.377）、相対リスク減少率は 5%であり、統計学的な有意差は示されなかった。

全死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-15 に示す。

表 2.7.6.31-9 全死亡までの期間（ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	HR (95% CI)[§]	p-Value[‖]
All-cause Mortality	512	(20.3)	16.0	26.6 (24.4, 28.9)	534	(21.2)	16.9	28.3 (26.0, 30.7)	0.95 (0.84, 1.07)	0.377

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

[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

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

[‖] From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

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

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

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-44

2.7.6.31.2.2.3 探索的評価項目

2.7.6.31.2.2.3.1 心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に合致しないもの）を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 28.9%（730／2,526 例）、プラセボ群で 31.5%（795／2,524 例）、発現率はそれぞれ 27.8／100 人年及び 31.5／100 人年であった。心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.81～0.99）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-46）。

2.7.6.31.2.2.3.2 初回 CV 入院までの期間

CV 入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 37.1%（937／2,526 例）、プラセボ群で 40.4%（1,020／2,524 例）、発現率はそれぞれ 38.2／100 人年及び 44.0／100 人年であった。CV 入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.88（95%CI：0.81～0.96）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-48）。

2.7.6.31.2.2.3.3 心不全による総入院回数

心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年当たりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった（2.7.6.31.2.2.2.3）。心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数において、プラセボ群に対する発現率比は 0.90（95%CI：0.79～1.02）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-50）。

2.7.6.31.2.2.3.4 心不全による入院を発現せずに生存していた日数

心不全による入院を発現せずに生存していた日数（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 457.59 日、プラセボ群で 451.47 日であり、プラセボ群との差は 6.11 日（95%CI：－7.15～19.38 日）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-52）。

2.7.6.31.2.2.3.5 CV 死又は CV イベント（心筋梗塞又は脳卒中）による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

CV 死又は CV イベント（心筋梗塞又は脳卒中）による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 18.8%（476／2,526 例）、プラセボ群で 19.5%（493／2,524 例）、発現率はそれぞれ 15.2／100 人年及び 15.9／100 人年であった。CV 死又は CV イベント（心筋梗塞又は脳卒中）による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.84～1.08）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-54）。

2.7.6.31.2.2.3.6 健康関連 QOL

KCCQ の Overall Summary Score 及び EQ-5D のベースラインからの変化量については、ベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。第 32 週における KCCQ Overall Summary Score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 2.3、プラセボ群で 1.1、EQ-5D のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で－0.12、プラセボ群で－0.13 であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-60、14.2-61）。その他の KCCQ のサマリースコア及び各ドメインスコア、EQ VAS スコアにおけるベースラインからの変化量においても、全体的にベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1.5 PH-41322/14.2-62～14.2-72）。

2.7.6.31.2.3 安全性の結果

本項では、特記しない限り ASaT 集団における主解析のカットオフ（2019 年 6 月 18 日）までのデータに基づく解析結果を示す。最終来院までの全データに基づく解析結果は治験総括報告書を参照。

2.7.6.31.2.3.1 治験薬の曝露状況

本試験では、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。ITT 集団（主解析のカットオフまでのデータ）において、治験薬が投与された 5,034 例のうち 4,178 例（83.0%）は、試験期間中に目標用量のベルイシグアト 10mg 又は相当するプラセボまで到達した。第 22 日～第 56 日にベルイシグアト 10mg 又は相当するプラセボが投与された被験者の割合は 73.9%（3,528／4,771 例）であった。ベルイシグアト 10mg 又は相当するプラセボが投与された被験者の割合は、第 22 日～第 56 日にはベルイシグアト群で 72.6%、プラセボ群で 75.3%であり、第 49 週～第 64 週にはそれぞれ 89.2%、91.4%であった。第 56 日までに目標用量に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 61.6%、プラセボ群 63.8%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-32）。

ITT 集団（主解析のカットオフまでのデータ）において、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、全被験者で 8.1%であり、投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 8.9%、プラセボ群 7.4%、以下同順）。同様に、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（17.0%、16.4%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-33）。

試験期間を通しての平均投与量の平均値は、ベルイシグアト群が 7.8mg、プラセボ群が 8.0mg であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-34）。自殺未遂によりベルイシグアト 230mg が単回投与された被験者（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7.2）を除くと、ベルイシグアトの 1 回投与量の範囲は 1.25～40mg であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-28）。

主解析のカットオフまでのデータに基づく治験薬の曝露状況を表 2.7.6.31-10 及び表 2.7.6.31-11 に示す。

ベルイシグアトの投与期間の平均値は、全用量で 375.5 日、10mg で 362.0 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。

最終来院までの全データに基づく解析では、投与期間の平均値はベルイシグアト群で 386.4 日、プラセボ群で 386.0 日であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-29、14.1-30）。

表 2.7.6.31-10 ベルイシグアトの曝露状況（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 2.7.6.31-11 プラセボの曝露状況（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

2.7.6.31.2.3.2 有害事象の要約

本試験では、治験責任（分担）医師により有効性評価項目の基準を満たすと推定されたイベントは、CEC に提出され、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。

TEAE の要約を表 2.7.6.31-12 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〔ベルイシグアト群 80.5%（2,027／2,519 例）、プラセボ群 81.0%（2,036／2,515 例）〕。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はベルイシグアト群〔14.6%（367 例）〕でプラセボ群〔11.7%（294 例）〕に比べてわずかに高かった。

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 例）、プラセボ群で 3.4%（85 例）であった。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、プラセボ群での発現はなかった。

重篤な TEAE 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 32.8%（826 例）、プラセボ群 34.8%（876 例）、以下同順〕。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〔1.2%（30 例）、0.8%（20 例）〕。

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〔ベルイシグアト群 6.6%（167 例）、プラセボ群 6.3%（158 例）、以下同順〕。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE についても、発現割合は低く、投与群間で同様であった〔2.8%（71 例）、3.5%（87 例）〕。

最終来院までの全データに基づく解析結果は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-1 に示す。

表 2.7.6.31-12 TEAE の要約（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

2.7.6.31.2.3.3 有害事象

2.7.6.31.2.3.3.1 TEAE

いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE を表 2.7.6.31-13 に示す。すべての TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-1 に示す。

いずれかの群で TEAE の発現割合が 20%以上の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（ベルイシグアト群 34.5%、プラセボ群 35.0%、以下同順）、「胃腸障害」（25.3%、21.7%）、「心臓障害」（23.1%、25.6%）、「血管障害」（22.0%、20.3%）、「代謝および栄養障害」（21.6%、24.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（19.5%、20.3%）であった。

TEAE 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（群間差の 95%信頼区間が 0 を含まない）器官別大分類は、「胃腸障害」（ベルイシグアト群 25.3%、プラセボ群 21.7%、以下同順）、「血液およびリンパ系障害」（10.6%、8.4%）であった。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（基本語）は、低血圧（ベルイシグアト群 15.4%、プラセボ群 14.1%、以下同順）、心不全（8.9%、9.9%）、貧血（7.6%、5.7%）、浮動性めまい（6.7%、6.0%）、肺炎（6.4%、7.2%）、呼吸困難（5.3%、5.1%）、急性腎障害（5.3%、5.0%）、下痢（5.2%、4.9%）、上咽頭炎（4.8%、5.0%）、高カリウム血症（4.4%、5.6%）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（ベルイシグアト群 7.6%、プラセボ群 5.7%、以下同順）、悪心（3.8%、2.7%）、頭痛（3.4%、2.4%）、消化不良（2.7%、1.1%）であった。

最終来院までの全データに基づく解析結果は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-2 に示す。

表 2.7.6.31-13 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（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 events		492	(19.5)	479	(19.0)	0.5 (-1.7, 2.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**268**	**(10.6)**	**212**	**(8.4)**	**2.2 (0.6, 3.8)**
Anaemia	貧血	192	(7.6)	143	(5.7)	1.9 (0.6, 3.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**583**	**(23.1)**	**645**	**(25.6)**	**-2.5 (-4.9, -0.1)**
Atrial fibrillation	心房細動	89	(3.5)	96	(3.8)	-0.3 (-1.3, 0.8)
Cardiac failure	心不全	224	(8.9)	250	(9.9)	-1.0 (-2.7, 0.6)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	42	(1.7)	60	(2.4)	-0.7 (-1.5, 0.1)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**68**	**(2.7)**	**54**	**(2.1)**	**0.6 (-0.3, 1.4)**
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**65**	**(2.6)**	**54**	**(2.1)**	**0.4 (-0.4, 1.3)**
Eye disorders	**眼障害**	**90**	**(3.6)**	**106**	**(4.2)**	**-0.6 (-1.7, 0.4)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**637**	**(25.3)**	**546**	**(21.7)**	**3.6 (1.2, 5.9)**
Constipation	便秘	74	(2.9)	77	(3.1)	-0.1 (-1.1, 0.8)
Diarrhoea	下痢	130	(5.2)	124	(4.9)	0.2 (-1.0, 1.4)
Dyspepsia	消化不良	67	(2.7)	27	(1.1)	1.6 (0.9, 2.4)
Nausea	悪心	96	(3.8)	67	(2.7)	1.1 (0.2, 2.1)
Vomiting	嘔吐	56	(2.2)	45	(1.8)	0.4 (-0.3, 1.2)
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)**	**-0.9 (-2.9, 1.0)**
Asthenia	無力症	47	(1.9)	58	(2.3)	-0.4 (-1.2, 0.4)
Chest pain	胸痛	59	(2.3)	74	(2.9)	-0.6 (-1.5, 0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	98	(3.9)	95	(3.8)	0.1 (-1.0, 1.2)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**124**	**(4.9)**	**117**	**(4.7)**	**0.3 (-0.9, 1.5)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**868**	**(34.5)**	**880**	**(35.0)**	**-0.5 (-3.2, 2.1)**
Bronchitis	気管支炎	87	(3.5)	112	(4.5)	-1.0 (-2.1, 0.1)
Cellulitis	蜂巣炎	50	(2.0)	42	(1.7)	0.3 (-0.4, 1.1)
Influenza	インフルエンザ	74	(2.9)	57	(2.3)	0.7 (-0.2, 1.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	121	(4.8)	127	(5.0)	-0.2 (-1.5, 1.0)
Pneumonia	肺炎	161	(6.4)	180	(7.2)	-0.8 (-2.2, 0.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	120	(4.8)	115	(4.6)	0.2 (-1.0, 1.4)
Urinary tract infection	尿路感染	89	(3.5)	98	(3.9)	-0.4 (-1.4, 0.7)

表 2.7.6.31-13 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）（続き）

		Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo
		n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**312**	**(12.4)**	**320**	**(12.7)**	**-0.3 (-2.2, 1.5)**
Accidental overdose	偶発的過量投与	62	(2.5)	46	(1.8)	0.6 (-0.2, 1.5)
Fall	転倒	62	(2.5)	59	(2.3)	0.1 (-0.7, 1.0)
Investigations	**臨床検査**	**360**	**(14.3)**	**389**	**(15.5)**	**-1.2 (-3.1, 0.8)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	52	(2.1)	50	(2.0)	0.1 (-0.7, 0.9)
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)	-0.7 (-1.5, 0.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**543**	**(21.6)**	**603**	**(24.0)**	**-2.4 (-4.7, -0.1)**
Diabetes mellitus	糖尿病	43	(1.7)	53	(2.1)	-0.4 (-1.2, 0.4)
Gout	痛風	83	(3.3)	96	(3.8)	-0.5 (-1.6, 0.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	111	(4.4)	140	(5.6)	-1.2 (-2.4, 0.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	77	(3.1)	72	(2.9)	0.2 (-0.8, 1.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	94	(3.7)	87	(3.5)	0.3 (-0.8, 1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**317**	**(12.6)**	**355**	**(14.1)**	**-1.5 (-3.4, 0.3)**
Arthralgia	関節痛	49	(1.9)	57	(2.3)	-0.3 (-1.1, 0.5)
Back pain	背部痛	60	(2.4)	68	(2.7)	-0.3 (-1.2, 0.6)
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)**	**0.2 (-0.7, 1.2)**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**467**	**(18.5)**	**440**	**(17.5)**	**1.0 (-1.1, 3.2)**
Dizziness	浮動性めまい	169	(6.7)	150	(6.0)	0.7 (-0.6, 2.1)
Headache	頭痛	86	(3.4)	61	(2.4)	1.0 (0.1, 1.9)
Syncope	失神	101	(4.0)	88	(3.5)	0.5 (-0.5, 1.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**108**	**(4.3)**	**140**	**(5.6)**	**-1.3 (-2.5, -0.1)**
Insomnia	不眠症	33	(1.3)	52	(2.1)	-0.8 (-1.5, -0.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**435**	**(17.3)**	**435**	**(17.3)**	**-0.0 (-2.1, 2.1)**
Acute kidney injury	急性腎障害	134	(5.3)	127	(5.0)	0.3 (-1.0, 1.5)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	88	(3.5)	90	(3.6)	-0.1 (-1.1, 0.9)
Renal failure	腎不全	92	(3.7)	89	(3.5)	0.1 (-0.9, 1.2)
Renal impairment	腎機能障害	67	(2.7)	66	(2.6)	0.0 (-0.9, 0.9)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**79**	**(3.1)**	**93**	**(3.7)**	**-0.6 (-1.6, 0.4)**

表 2.7.6.31-13 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）（続き）

		Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo
		n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**490**	**(19.5)**	**510**	**(20.3)**	**-0.8 (-3.0, 1.4)**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	76	(3.0)	58	(2.3)	0.7 (-0.2, 1.6)
Cough	咳嗽	111	(4.4)	105	(4.2)	0.2 (-0.9, 1.4)
Dyspnoea	呼吸困難	133	(5.3)	129	(5.1)	0.2 (-1.1, 1.4)
Epistaxis	鼻出血	37	(1.5)	59	(2.3)	-0.9 (-1.7, -0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**218**	**(8.7)**	**227**	**(9.0)**	**-0.4 (-1.9, 1.2)**
Vascular disorders	**血管障害**	**553**	**(22.0)**	**511**	**(20.3)**	**1.6 (-0.6, 3.9)**
Hypertension	高血圧	51	(2.0)	67	(2.7)	-0.6 (-1.5, 0.2)
Hypotension	低血圧	388	(15.4)	354	(14.1)	1.3 (-0.6, 3.3)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

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.

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 14.3-11

2.7.6.31.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

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 2.7.6.31-14 に示す。すべての治験薬と関連のある TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-2 に示す。

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は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-3 に示す。

表 2.7.6.31-14 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（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

2.7.6.31.2.3.4 死亡

有効性評価項目は、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表 2.7.6.31-9 に示す。日本人のすべての死亡例の詳細を 2.7.3.7.2 に示す。

死亡に至った TEAE を表 2.7.6.31-15 に示す。

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。

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 2.7.6.31-12、5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7.2）。

表 2.7.6.31-15 死亡に至った TEAE（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 fatal adverse events		83	(3.3)	85	(3.4)	168	(3.3)
with no fatal adverse events		2,436	(96.7)	2,430	(96.6)	4,866	(96.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Coagulopathy	凝血異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**18**	**(0.7)**	**31**	**(1.2)**	**49**	**(1.0)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Arrhythmia	不整脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atrial flutter	心房粗動	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac arrest	心停止	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cardiac failure	心不全	9	(0.4)	15	(0.6)	24	(0.5)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Cardiogenic shock	心原性ショック	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Left ventricular failure	左室不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myocardial infarction	心筋梗塞	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Carcinoid syndrome	カルチノイド症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**2**	**(0.0)**
Intestinal ischaemia	腸管虚血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.1)**	**3**	**(0.1)**
Asthenia	無力症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sudden cardiac death	心突然死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**26**	**(1.0)**	**23**	**(0.9)**	**49**	**(1.0)**
Acinetobacter bacteraemia	アシネトバクター性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cellulitis gangrenous	壊疽性蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulitis	憩室炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Endocarditis	心内膜炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Influenza	インフルエンザ	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Intestinal sepsis	腸敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia	肺炎	7	(0.3)	14	(0.6)	21	(0.4)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

表 2.7.6.31-15 死亡に至った TEAE（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）（続き）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sepsis	敗血症	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Septic shock	敗血症性ショック	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Systemic candida	全身性カンジダ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urosepsis	尿路性敗血症	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**	**2**	**(0.1)**	**4**	**(0.2)**	**6**	**(0.1)**
Burns third degree	第３度熱傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Road traffic accident	交通事故	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Investigations	**臨床検査**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Weight decreased	体重減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3**	**(0.1)**	**2**	**(0.1)**	**5**	**(0.1)**
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Marasmus	マラスムス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
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）**	**8**	**(0.3)**	**10**	**(0.4)**	**18**	**(0.4)**
Bladder neoplasm	膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial carcinoma	気管支癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colon cancer	結腸癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glioblastoma multiforme	多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cancer metastatic	遠隔転移を伴う肝癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic neoplasm	肝新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う肺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Plasmacytoma	形質細胞腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
T-cell lymphoma	Ｔ細胞性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tumour ulceration	腫瘍の潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

表 2.7.6.31-15 死亡に至った TEAE（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）（続き）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**6**	**(0.2)**	**4**	**(0.2)**	**10**	**(0.2)**
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Dementia	認知症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seizure	痙攣発作	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Confusional state	錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**12**	**(0.5)**	**7**	**(0.3)**	**19**	**(0.4)**
Acute kidney injury	急性腎障害	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
Azotaemia	高窒素血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
End stage renal disease	末期腎疾患	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Renal failure	腎不全	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7**	**(0.3)**	**3**	**(0.1)**	**10**	**(0.2)**
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Pleural effusion	胸水	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**3**	**(0.1)**	**2**	**(0.1)**	**5**	**(0.1)**
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypotension	低血圧	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Shock	ショック	1	(0.0)	0	(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.
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: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-18

2.7.6.31.2.3.5 重篤な有害事象

いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE を表 2.7.6.31-16 に示す。すべての重篤な TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-3 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、肺炎（ベルイシグアト群 4.0%、プラセボ群 4.5%、以下同順）、心不全（3.2%、4.4%）、急性腎障害（2.5%、2.0%）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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-21）。

最終来院までの全データに基づく解析結果は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-4 に示す。

表 2.7.6.31-16 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（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

2.7.6.31.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.31.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

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、両群共になかった。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）。

最終来院までの全データに基づく解析結果は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-5 に示す。

2.7.6.31.2.3.7 注目すべき有害事象

本試験では失神、症候性低血圧、及び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）を注目すべき有害事象と定義した。

注目すべき有害事象のうち、症候性低血圧又は失神の発現割合を表 2.7.6.31-17 に示す。

症候性低血圧又は失神の発現割合は両群共に低かったが、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ベルイシグアト群 12.4%、プラセボ群 10.6%）。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は 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-6、14.3-7 に示す。

表 2.7.6.31-17 注目すべき有害事象：症候性低血圧又は失神の発現割合（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

2.7.6.31.2.3.7.1 症候性低血圧

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 2.7.6.31-17、5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-3）。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）。

ベースライン時の Canadian Cardiovascular Society（CCS）分類、NYHA 分類及び sacubitril／バルサルタン合剤の使用について事前に規定した部分集団でも、症候性低血圧の発現割合は投与群間で同様であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-25、Figure 14.3-4）。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）。

2.7.6.31.2.3.7.2 失神

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わずかに高かった（ベルイシグアト群 4.0%、プラセボ群 3.5%、以下同順）（表 2.7.6.31-17、5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.3-6）。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）。

ベースライン時の NYHA 分類及び sacubitril／バルサルタン合剤の使用について事前に規定した部分集団では、失神の発現割合は低く、投与群間で同様であった。しかしながら、ベースライン時の CCS 分類について事前に規定した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%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-27、Figure 14.3-7）。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）。

2.7.6.31.2.3.7.3 肝臓関連事象

事前に規定した肝機能検査値の基準に該当する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高かった〔ベルイシグアト群 0.9%（23 例）、プラセボ群 0.5%（13 例）、以下同順〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-29）。いずれの事象も治験薬との関連はなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.2.7）。重篤な肝臓関連事象についても、発現割合は低く、ベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった〔0.6%（15 例）、0.3%（7 例）〕（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-30）。

2.7.6.31.2.3.7.4 併用薬の変更

2.7.6.31.2.3.7.4.1 心不全に対する標準治療の変更

ITT 集団（主解析のカットオフまでのデータ）において、追跡調査期間中に標準治療を減量又は中止した被験者の割合は投与群間で同様であった（ベルイシグアト群 44.2%、プラセボ群 44.6%）。最も多かった変更理由は「被験者の希望又は医師の判断」であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-33）。

2.7.6.31.2.3.7.4.2 硝酸薬の使用

本試験では、長時間作用型硝酸薬又は 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（2.7.6.31.2.1.3.4）。

ITT 集団（主解析のカットオフまでのデータ）において、追跡調査期間中に硝酸薬を使用した被験者の割合は投与群間でおおむね同様であった（ベルイシグアト群 10.8%、プラセボ群 12.9%、以下同順）。硝酸薬に対する忍容性が良好であった被験者の割合は投与群間で同様であった（10.6%、12.7%）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-34）。

2.7.6.31.2.3.8 臨床検査

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 14.4-4～14.4-23）。

血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータについて、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項目は、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であった。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）。

事前に定義した基準に該当する 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）。

2.7.6.31.2.3.9 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

体重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 14.5-8）。

血圧のベースラインからの低下量は、試験期間を通して、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：SBP 約－1～－2mmHg、拡張期血圧 約－1mmHg）（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-9、14.5-10）。

脈拍数のベースラインからの変化量には、試験期間を通して、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）。

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）。

補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）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 14.5-13）。第 16 週に QTcF が 450msec 超、480msec 超、及び 500msec 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（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.5-14）。

2.7.6.31.2.4 日本人集団の成績

日本人集団におけるすべての TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-4 に、すべての治験薬と関連のある TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-5 に、すべての重篤な TEAE の集計表を付表 2.7.6.31.a.1-6 に示す。

日本人集団の成績は、2.7.3、2.7.4 及び 2.5 を参照。

2.7.6.31.3 結論

本試験の結果から、心不全に対する標準治療下の HFrEF 患者について、以下の結論が得られた。

- CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、プラセボに対するベルイシグアトの優越性が示された。
- 心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果について、プラセボに対するベルイシグアトの優越性が示された（ただし、多重性の調整は行っていない）。
- 心不全による初回入院までの期間はプラセボ群と比較してベルイシグアト群で長く、名目上の有意な差（多重性の調整を実施していない p 値が有意水準を下回った）が認められた。
- 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、プラセボに対するベルイシグアトの優越性が示された。
- ベルイシグアトの忍容性はおおむね良好であった。

また、以下の結果も得られた。

- CV 死までの期間は、プラセボに比べてベルイシグアトで長かったが、統計学的に有意な差はみられなかった。

- 全死亡までの期間は、プラセボに比べてベルイシグアトで長かったが、統計学的に有意な差はみられなかった。

2.7.6.31.a 付録

2.7.6.31.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）..... 2

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）..... 47

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）..... 52

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）..... 71

付表 2.7.6.31.a.1-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）.... 82

付表 2.7.6.31.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、日本人集団、主解析のカットオフまでのデータ）..... 83

2.7.6.31.a.1 付表

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（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)
Anaemia macrocytic	大球性貧血	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bicytopenia	二血球減少症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood loss anaemia	失血性貧血	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bone marrow oedema	骨髄浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coagulopathy	凝血異常	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Cytopenia	血球減少症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eosinophilia	好酸球増加症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypercoagulation	凝固亢進	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypochromasia	低色素血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Hypocoagulable state	凝固低下状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	27	(1.1)	19	(0.8)	46	(0.9)
Leukocytosis	白血球増加症	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Leukopenia	白血球減少症	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Lymphatic insufficiency	リンパ不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Macrocytosis	大赤血球症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Microcytic anaemia	小球性貧血	5	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Neutropenia	好中球減少症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Normochromic anaemia	正色素性貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	7	(0.3)	3	(0.1)	10	(0.2)
Normocytic anaemia	正球性貧血	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Pernicious anaemia	悪性貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Polycythaemia	赤血球増加症	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Splenic cyst	脾嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Splenic infarction	脾臓梗塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Splenomegaly	脾腫	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	21	(0.8)	30	(1.2)	51	(1.0)
Thrombocytosis	血小板増加症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**583**	**(23.1)**	**645**	**(25.6)**	**1,228**	**(24.4)**
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1	(0.0)	6	(0.2)	7	(0.1)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	6	(0.2)	9	(0.4)	15	(0.3)
Angina pectoris	狭心症	30	(1.2)	27	(1.1)	57	(1.1)
Angina unstable	不安定狭心症	4	(0.2)	9	(0.4)	13	(0.3)
Aortic valve calcification	大動脈弁石灰化	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Arrhythmia	不整脈	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Atrial fibrillation	心房細動	89	(3.5)	96	(3.8)	185	(3.7)
Atrial flutter	心房粗動	22	(0.9)	27	(1.1)	49	(1.0)
Atrial tachycardia	心房頻脈	3	(0.1)	7	(0.3)	10	(0.2)
Atrial thrombosis	心房血栓症	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Atrioventricular block	房室ブロック	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	11	(0.4)	10	(0.4)	21	(0.4)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	(0.0)	6	(0.2)	6	(0.1)
Bifascicular block	二束ブロック	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Bradycardia	徐脈	25	(1.0)	30	(1.2)	55	(1.1)
Bundle branch block	脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bundle branch block left	左脚ブロック	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Bundle branch block right	右脚ブロック	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Cardiac aneurysm	心臓瘤	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Cardiac arrest	心停止	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Cardiac asthma	心臓性喘息	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorder	心障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure	心不全	224	(8.9)	250	(9.9)	474	(9.4)
Cardiac failure acute	急性心不全	6	(0.2)	21	(0.8)	27	(0.5)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	20	(0.8)	34	(1.4)	54	(1.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	36	(1.4)	48	(1.9)	84	(1.7)
Cardiac perforation	心穿孔	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	6	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Cardiogenic shock	心原性ショック	8	(0.3)	5	(0.2)	13	(0.3)
Cardiomegaly	心拡大	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Cardiomyopathy	心筋症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cardiorenal syndrome	心腎症候群	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Cardiovascular disorder	心血管障害	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Congestive cardiomyopathy	うっ血性心筋症	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	11	(0.4)	4	(0.2)	15	(0.3)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Coronary ostial stenosis	冠動脈入口部狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cyanosis	チアノーゼ	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Endocarditis noninfective	非感染性心内膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Extrasystoles	期外収縮	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Heart valve incompetence	心臓弁閉鎖不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertensive cardiomegaly	高血圧性心拡大	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Ischaemic mitral regurgitation	虚血性僧帽弁逆流	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Left atrial dilatation	左房拡張	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Left ventricular failure	左室不全	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	14	(0.6)	11	(0.4)	25	(0.5)
Myocardial fibrosis	心筋線維症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myocardial infarction	心筋梗塞	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Myocarditis	心筋炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Palpitations	動悸	32	(1.3)	26	(1.0)	58	(1.2)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Pericarditis	心膜炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Right ventricular failure	右室不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus arrest	洞停止	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	10	(0.4)	8	(0.3)	18	(0.4)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	8	(0.3)	4	(0.2)	12	(0.2)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Systolic dysfunction	収縮機能障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tachycardia	頻脈	24	(1.0)	21	(0.8)	45	(0.9)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Ventricular dysfunction	心室機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular dyssynchrony	心室同期不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	26	(1.0)	25	(1.0)	51	(1.0)
Ventricular fibrillation	心室細動	13	(0.5)	12	(0.5)	25	(0.5)
Ventricular flutter	心室粗動	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	42	(1.7)	60	(2.4)	102	(2.0)
Wolff-Parkinson-White syndrome	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**13**	**(0.5)**	**10**	**(0.4)**	**23**	**(0.5)**
Adenomatous polyposis coli	大腸腺腫性ポリポーシス	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchogenic cyst	気管支原性嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Congenital inguinal hernia	先天性鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Corneal dystrophy	角膜ジストロフィー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermoid cyst	皮様嚢腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dolichocolon	過長結腸	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Epidermolysis	表皮融解	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gastrointestinal arteriovenous malformation	胃腸管動静脈奇形	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hydrocele	陰嚢水瘤	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Hypospadias	尿道下裂	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Phimosis	包茎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pyloric stenosis	幽門狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal dysplasia	腎形成不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Spine malformation	脊椎奇形	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**68**	**(2.7)**	**54**	**(2.1)**	**122**	**(2.4)**
Auditory disorder	聴覚障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Deafness bilateral	両耳難聴	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Deafness neurosensory	感音性難聴	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Ear congestion	耳閉	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear haemorrhage	耳出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear pain	耳痛	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Hypoacusis	聴力低下	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Meniere's disease	メニエール病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Middle ear effusion	中耳滲出液	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Otorrhoea	耳漏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Presbyacusis	老人性難聴	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tinnitus	耳鳴	7	(0.3)	3	(0.1)	10	(0.2)
Vertigo	回転性めまい	37	(1.5)	41	(1.6)	78	(1.5)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vestibular disorder	前庭障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**65**	**(2.6)**	**54**	**(2.1)**	**119**	**(2.4)**
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Adrenal mass	副腎腫瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Basedow's disease	バセドウ病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Carcinoid syndrome	カルチノイド症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cushingoid	クッシング様症状	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Empty sella syndrome	エンプティセラ症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Euthyroid sick syndrome	甲状腺機能正常症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Goitre	甲状腺腫	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Hyperaldosteronism	高アルドステロン症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperparathyroidism primary	原発性副甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hyperplasia adrenal	副腎過形成	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	17	(0.7)	8	(0.3)	25	(0.5)
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	34	(1.3)	33	(1.3)	67	(1.3)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroid disorder	甲状腺障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Toxic goitre	中毒性甲状腺腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorders	**眼障害**	**90**	**(3.6)**	**106**	**(4.2)**	**196**	**(3.9)**
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Amaurosis fugax	一過性黒内障	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Asthenopia	眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Astigmatism	乱視	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blepharitis	眼瞼炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blindness	失明	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cataract	白内障	25	(1.0)	30	(1.2)	55	(1.1)
Chalazion	霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Conjunctival irritation	結膜刺激	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Corneal erosion	角膜びらん	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Corneal lesion	角膜病変	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	10	(0.4)	6	(0.2)	16	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diplopia	複視	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Dry eye	ドライアイ	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Ectropion	眼瞼外反	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye colour change	眼の変色	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorder	眼の障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye haematoma	眼血腫	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Eye haemorrhage	眼出血	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Eye inflammation	眼の炎症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Eye irritation	眼刺激	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Eye oedema	眼球浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye ulcer	眼潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eyelid disorder	眼瞼障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Flat anterior chamber of eye	浅前眼房	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Glaucoma	緑内障	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Hypermetropia	遠視	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Iritis	虹彩炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Keratitis	角膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lacrimation increased	流涙増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Macular cyst	黄斑嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Macular degeneration	黄斑変性	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Maculopathy	黄斑症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myopia	近視	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neovascular age-related macular degeneration	新生血管加齢黄斑変性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ocular hyperaemia	眼充血	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Ocular vascular disorder	眼血管障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oculorespiratory syndrome	眼呼吸器症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Optic atrophy	視神経萎縮	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Optic neuropathy	視神経症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periorbital swelling	眼窩周囲腫脹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Presbyopia	老視	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinal artery thrombosis	網膜動脈血栓症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinal degeneration	網膜変性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinal detachment	網膜剥離	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Retinal tear	網膜裂孔	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Retinopathy	網膜症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tractional retinal detachment	牽引性網膜剥離	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Trichiasis	睫毛乱生	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vision blurred	霧視	8	(0.3)	10	(0.4)	18	(0.4)
Visual acuity reduced	視力低下	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Visual impairment	視力障害	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Vitreous degeneration	硝子体変性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous detachment	硝子体剥離	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Xanthopsia	黄視症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**637**	**(25.3)**	**546**	**(21.7)**	**1,183**	**(23.5)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	15	(0.6)	10	(0.4)	25	(0.5)
Abdominal distension	腹部膨満	18	(0.7)	20	(0.8)	38	(0.8)
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Abdominal mass	腹部腫瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain	腹痛	35	(1.4)	31	(1.2)	66	(1.3)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	38	(1.5)	29	(1.2)	67	(1.3)
Abdominal rigidity	腹部硬直	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Abnormal faeces	異常便	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Acid peptic disease	酸消化性障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal fissure	裂肛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Anal fistula	痔瘻	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Anal incontinence	肛門失禁	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Anal pruritus	肛門そう痒症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anorectal disorder	肛門直腸障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anorectal ulcer	肛門直腸潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Ascites	腹水	19	(0.8)	19	(0.8)	38	(0.8)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Chronic gastritis	慢性胃炎	15	(0.6)	16	(0.6)	31	(0.6)
Coating in mouth	口腔内被膜	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Colitis	大腸炎	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Constipation	便秘	74	(2.9)	77	(3.1)	151	(3.0)
Dental caries	齲歯	7	(0.3)	9	(0.4)	16	(0.3)
Dental cyst	歯嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diaphragmatic hernia	横隔膜ヘルニア	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Diarrhoea	下痢	130	(5.2)	124	(4.9)	254	(5.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diverticulum	憩室	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
Diverticulum intestinal	腸憩室	11	(0.4)	11	(0.4)	22	(0.4)
Dry mouth	口内乾燥	5	(0.2)	11	(0.4)	16	(0.3)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Duodenitis	十二指腸炎	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Duodenogastric reflux	十二指腸胃逆流	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Dyspepsia	消化不良	67	(2.7)	27	(1.1)	94	(1.9)
Dysphagia	嚥下障害	13	(0.5)	10	(0.4)	23	(0.5)
Enteritis	小腸炎	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Enterocolitis	腸炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Eructation	おくび	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Faecaloma	糞塊	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Faeces discoloured	変色便	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Faeces soft	軟便	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Flatulence	鼓腸	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Food poisoning	食中毒	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric antral vascular ectasia	胃前庭部毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric dilatation	胃拡張	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric disorder	胃障害	3	(0.1)	7	(0.3)	10	(0.2)
Gastric haemorrhage	胃出血	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Gastric mucosal lesion	胃粘膜病変	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric perforation	胃穿孔	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric polyps	胃ポリープ	6	(0.2)	3	(0.1)	9	(0.2)
Gastric ulcer	胃潰瘍	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Gastritis	胃炎	27	(1.1)	28	(1.1)	55	(1.1)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	15	(0.6)	7	(0.3)	22	(0.4)
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Gastritis hypertrophic	肥厚性胃炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal angiodysplasia	胃腸管血管異形成	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Gastrointestinal erosion	消化管びらん	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	14	(0.6)	14	(0.6)	28	(0.6)
Gastrointestinal hypomotility	消化管運動低下	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal melanosis	消化管メラノーシス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal polyp	胃腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	44	(1.7)	17	(0.7)	61	(1.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Gingival pain	歯肉痛	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Gingival swelling	歯肉腫脹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematemesis	吐血	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Haematochezia	血便排泄	3	(0.1)	8	(0.3)	11	(0.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Haemorrhoids	痔核	20	(0.8)	20	(0.8)	40	(0.8)
Haemorrhoids thrombosed	血栓性痔核	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	13	(0.5)	6	(0.2)	19	(0.4)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ileus	イレウス	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Incarcerated inguinal hernia	嵌頓鼠径ヘルニア	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	21	(0.8)	11	(0.4)	32	(0.6)
Inguinal hernia strangulated	絞扼性鼠径ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia, obstructive	閉塞性鼠径ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal congestion	腸管うっ血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal infarction	腸梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Intestinal polyp	腸管ポリープ	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Intra-abdominal fluid collection	腹腔内液貯留	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Ischaemic enteritis	虚血性小腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal obstruction	大腸閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal stenosis	大腸狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer perforation	穿孔性大腸潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	12	(0.5)	13	(0.5)	25	(0.5)
Leukoplakia oral	口腔内白斑症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lip dry	口唇乾燥	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lip ulceration	口唇潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Loose tooth	弛緩歯	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Melaena	メレナ	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nausea	悪心	96	(3.8)	67	(2.7)	163	(3.2)
Obstructive pancreatitis	閉塞性膵炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Odynophagia	嚥下痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Oesophageal disorder	食道障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal irritation	食道刺激症状	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal stenosis	食道狭窄	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oesophagitis	食道炎	8	(0.3)	2	(0.1)	10	(0.2)
Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oral contusion	口腔挫傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oral pain	口腔内痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic disorder	膵臓障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic steatosis	膵脂肪変性	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatitis	膵炎	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Pancreatitis acute	急性膵炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Pancreatolithiasis	膵石症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peptic ulcer	消化性潰瘍	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Periodontal disease	歯周病	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngo-oesophageal diverticulum	咽頭食道憩室	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumatosis intestinalis	腸壁気腫症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	14	(0.6)	6	(0.2)	20	(0.4)
Rectal polyp	直腸ポリープ	0	(0.0)	5	(0.2)	5	(0.1)
Regurgitation	吐き戻し	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Small intestine polyp	小腸ポリープ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subileus	亜イレウス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Swollen tongue	舌腫脹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Tongue coated	舌苔	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tongue dry	舌乾燥	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tongue haemorrhage	舌出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Toothache	歯痛	4	(0.2)	9	(0.4)	13	(0.3)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	4	(0.2)	10	(0.4)	14	(0.3)
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)**
Adverse drug reaction	医薬品副作用	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Asthenia	無力症	47	(1.9)	58	(2.3)	105	(2.1)
Cardiac complication associated with device	医療機器関連心臓合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	17	(0.7)	18	(0.7)	35	(0.7)
Chest pain	胸痛	59	(2.3)	74	(2.9)	133	(2.6)
Chills	悪寒	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Complication associated with device	医療機器関連合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cyst	嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Discomfort	不快感	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Drug intolerance	薬物不耐性	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Dysplasia	異形成	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Effusion	滲出液	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enanthema	粘膜疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Energy increased	活力増進	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Face oedema	顔面浮腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Fat tissue increased	脂肪組織増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fatigue	疲労	49	(1.9)	46	(1.8)	95	(1.9)
Feeling abnormal	異常感	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gait disturbance	歩行障害	7	(0.3)	3	(0.1)	10	(0.2)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	10	(0.4)	6	(0.2)	16	(0.3)
Generalised oedema	全身性浮腫	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Haemorrhagic cyst	出血性嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hernia	ヘルニア	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Hunger	空腹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ill-defined disorder	不明確な障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Impaired healing	治癒不良	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Implant site erythema	埋込み部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Implant site haemorrhage	埋込み部位出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Inflammation	炎症	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Infusion site inflammation	注入部位炎症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Injection site reaction	注射部位反応	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Localised oedema	限局性浮腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Malaise	倦怠感	8	(0.3)	9	(0.4)	17	(0.3)
Medical device pain	医療機器による疼痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site haematoma	医療機器使用部位血腫	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Medical device site haemorrhage	医療機器使用部位出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site pain	医療機器使用部位疼痛	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Medical device site swelling	医療機器使用部位腫脹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Medical device site thrombosis	医療機器使用部位血栓	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	11	(0.4)	14	(0.6)	25	(0.5)
Oedema	浮腫	16	(0.6)	23	(0.9)	39	(0.8)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	98	(3.9)	95	(3.8)	193	(3.8)
Pacemaker generated arrhythmia	ペースメーカー原性不整脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pain	疼痛	3	(0.1)	8	(0.3)	11	(0.2)
Pelvic mass	骨盤腔内腫瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	32	(1.3)	22	(0.9)	54	(1.1)
Physical deconditioning	体調不良	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Polyp	ポリープ	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Pyrexia	発熱	31	(1.2)	36	(1.4)	67	(1.3)
Sensation of foreign body	異物感	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Soft tissue inflammation	軟部組織の炎症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Strangulated hernia	絞扼性ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sudden cardiac death	心突然死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Swelling	腫脹	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Therapeutic response unexpected	予想外の治療反応	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thirst	口渇	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Treatment noncompliance	治療非遵守	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
UGT1A1 gene polymorphism	ＵＧＴ１Ａ１遺伝子多型	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Unevaluable event	評価不能の事象	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular stent occlusion	血管ステント閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Vascular stent thrombosis	血管ステント血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**124**	**(4.9)**	**117**	**(4.7)**	**241**	**(4.8)**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bile duct stenosis	胆管狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bile duct stone	胆管結石	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Biliary colic	胆道仙痛	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Biliary dyskinesia	胆道ジスキネジア	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Biloma	胆汁性嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac cirrhosis	心臓性肝硬変	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Cholangitis	胆管炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Cholangitis acute	急性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	7	(0.3)	9	(0.4)	16	(0.3)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	6	(0.2)	6	(0.2)	12	(0.2)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Cholelithiasis	胆石症	24	(1.0)	22	(0.9)	46	(0.9)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Cholestatic liver injury	胆汁うっ滞性肝損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic hepatic failure	慢性肝不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Gallbladder oedema	胆嚢浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic calcification	肝石灰化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	10	(0.4)	9	(0.4)	19	(0.4)
Hepatic cyst	肝嚢胞	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Hepatic failure	肝不全	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Hepatic fibrosis	肝線維症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	13	(0.5)	22	(0.9)	35	(0.7)
Hepatic lesion	肝病変	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic mass	肝腫瘤	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	12	(0.5)	6	(0.2)	18	(0.4)
Hepatitis acute	急性肝炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hepatomegaly	肝腫大	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	7	(0.3)	10	(0.4)	17	(0.3)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	8	(0.3)	6	(0.2)	14	(0.3)
Jaundice	黄疸	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver disorder	肝障害	5	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)
Liver injury	肝損傷	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Portosplenomesenteric venous thrombosis	門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**9**	**(0.4)**	**12**	**(0.5)**	**21**	**(0.4)**
Amyloidosis	アミロイドーシス	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypersensitivity	過敏症	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Immunisation reaction	免疫反応	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Multiple allergies	複合アレルギー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**868**	**(34.5)**	**880**	**(35.0)**	**1,748**	**(34.7)**
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abscess	膿瘍	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Abscess limb	四肢膿瘍	8	(0.3)	5	(0.2)	13	(0.3)
Abscess neck	頚部膿瘍	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Acinetobacter bacteraemia	アシネトバクター性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Amoebic dysentery	アメーバ赤痢	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Appendicitis	虫垂炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Bacillus bacteraemia	バチルス性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bacteraemia	菌血症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bacteriuria	細菌尿	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Body tinea	体部白癬	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Borrelia infection	ボレリア感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchitis	気管支炎	87	(3.5)	112	(4.5)	199	(4.0)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Campylobacter colitis	カンピロバクター大腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Candida infection	カンジダ感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Carbuncle	よう	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cellulitis	蜂巣炎	50	(2.0)	42	(1.7)	92	(1.8)
Cellulitis gangrenous	壊疽性蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest wall abscess	胸壁膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Complicated appendicitis	合併症を伴う虫垂炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Conjunctivitis	結膜炎	15	(0.6)	8	(0.3)	23	(0.5)
Cystitis	膀胱炎	10	(0.4)	7	(0.3)	17	(0.3)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Device related infection	医療機器関連感染	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Diabetic gangrene	糖尿病性壊疽	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulitis	憩室炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Ear infection	耳感染	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Ear infection fungal	真菌性耳感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eczema infected	感染性湿疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Encephalitis	脳炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Endocarditis	心内膜炎	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterobacter bacteraemia	エンテロバクター性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterobiasis	蟯虫症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterococcal bacteraemia	腸球菌性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterococcal infection	腸球菌感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Epididymitis	精巣上体炎	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Erysipelas	丹毒	7	(0.3)	13	(0.5)	20	(0.4)
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Escherichia infection	大腸菌感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Extradural abscess	硬膜外膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye infection	眼感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Febrile infection	熱性感染症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Folliculitis	毛包炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Fungaemia	真菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fungal infection	真菌感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fungal sepsis	真菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Furuncle	せつ	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Gangrene	壊疽	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Gas gangrene	ガス壊疽	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	41	(1.6)	37	(1.5)	78	(1.5)
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Gastrointestinal infection	消化管感染	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Genital abscess	性器膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gingivitis	歯肉炎	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
H1N1 influenza	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematoma infection	血腫感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	21	(0.8)	16	(0.6)	37	(0.7)
Hordeolum	麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Impetigo	膿痂疹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Implant site cellulitis	埋込み部位蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implant site infection	埋込み部位感染	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Infected bite	咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Infection	感染	3	(0.1)	11	(0.4)	14	(0.3)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Infective keratitis	感染性角膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Influenza	インフルエンザ	74	(2.9)	57	(2.3)	131	(2.6)
Infusion site infection	注入部位感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral discitis	椎間板炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Intestinal sepsis	腸敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestine infection	大腸感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Laryngitis	喉頭炎	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Liver abscess	肝膿瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Localised infection	限局性感染	10	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.2)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	29	(1.2)	32	(1.3)	61	(1.2)
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Lung infection	肺感染	17	(0.7)	19	(0.8)	36	(0.7)
Lyme disease	ライム病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mastitis fungal	真菌性乳腺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mastoiditis	乳様突起炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Measles	麻疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site abscess	医療機器使用部位膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myocarditis infectious	感染性心筋炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	121	(4.8)	127	(5.0)	248	(4.9)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Nosocomial infection	院内感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Onychomycosis	爪真菌症	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Orchitis	精巣炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	9	(0.4)	10	(0.4)	19	(0.4)
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteomyelitis chronic	慢性骨髄炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Otitis externa	外耳炎	6	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)
Otitis media	中耳炎	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Otitis media acute	急性中耳炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Parasitic gastroenteritis	寄生虫性胃腸炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paronychia	爪囲炎	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Parotid abscess	耳下腺膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Periodontitis	歯周炎	5	(0.2)	12	(0.5)	17	(0.3)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis	腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Pertussis	百日咳	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	16	(0.6)	11	(0.4)	27	(0.5)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Phlebitis infective	感染性静脈炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia	肺炎	161	(6.4)	180	(7.2)	341	(6.8)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia respiratory syncytial viral	ＲＳウイルス肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia staphylococcal	ブドウ球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia streptococcal	レンサ球菌性肺炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Postoperative wound infection	術後創感染	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Psoas abscess	腰筋膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Pyuria	膿尿	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	32	(1.3)	36	(1.4)	68	(1.4)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	6	(0.2)	11	(0.4)	17	(0.3)
Rhinitis	鼻炎	7	(0.3)	12	(0.5)	19	(0.4)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Salmonella bacteraemia	サルモネラ性菌血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sepsis	敗血症	19	(0.8)	29	(1.2)	48	(1.0)
Septic shock	敗血症性ショック	12	(0.5)	14	(0.6)	26	(0.5)
Serratia bacteraemia	セラチア性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	6	(0.2)	9	(0.4)	15	(0.3)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Skin candida	皮膚カンジダ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin infection	皮膚感染	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Soft tissue infection	軟部組織感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Syphilis	梅毒	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Systemic candida	全身性カンジダ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tinea cruris	股部白癬	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Tinea infection	白癬感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tinea pedis	足部白癬	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Tonsillitis	扁桃炎	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Tonsillitis bacterial	細菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tooth abscess	歯膿瘍	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Tooth infection	歯感染	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Tracheitis	気管炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Tuberculous pleurisy	結核性胸膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Typhoid fever	腸チフス熱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	120	(4.8)	115	(4.6)	235	(4.7)
Urethritis	尿道炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	89	(3.5)	98	(3.9)	187	(3.7)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urosepsis	尿路性敗血症	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Vascular device infection	血管デバイス感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Viral infection	ウイルス感染	11	(0.4)	6	(0.2)	17	(0.3)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	6	(0.2)	11	(0.4)	17	(0.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
West Nile viral infection	ウエストナイルウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Wound infection	創傷感染	6	(0.2)	7	(0.3)	13	(0.3)
Wound infection bacterial	細菌性創感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wound sepsis	膿創	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
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)
Acetabulum fracture	寛骨臼骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Animal bite	動物咬傷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Ankle fracture	足関節部骨折	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Arterial bypass occlusion	動脈バイパス閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arthropod bite	節足動物咬傷	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Asbestosis	石綿肺症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Back injury	背部損傷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Bone contusion	骨挫傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone fissure	骨亀裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain contusion	脳挫傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Burns second degree	第２度熱傷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Burns third degree	第３度熱傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cardiac valve replacement complication	心臓弁置換合併症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cervical vertebral fracture	頚椎骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest injury	胸部損傷	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Chillblains	凍瘡	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Concussion	脳振盪	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Contusion	挫傷	22	(0.9)	33	(1.3)	55	(1.1)
Coronary vascular graft stenosis	冠血管グラフト狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Dermatitis artefacta	人工皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Device use issue	医療機器使用の問題	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ear canal abrasion	外耳道擦過傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electric injury	電撃損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye contusion	眼挫傷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye injury	眼外傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Face injury	顔面損傷	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Fall	転倒	62	(2.5)	59	(2.3)	121	(2.4)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	2	(0.1)	7	(0.3)	9	(0.2)
Femur fracture	大腿骨骨折	3	(0.1)	12	(0.5)	15	(0.3)
Fibula fracture	腓骨骨折	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Foot fracture	足骨折	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Forearm fracture	前腕骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Foreign body	体内異物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Foreign body in ear	耳内異物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Foreign body in gastrointestinal tract	消化管内異物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fractured coccyx	尾骨骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematuria traumatic	外傷性血尿	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hand fracture	手骨折	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Head injury	頭部損傷	14	(0.6)	16	(0.6)	30	(0.6)
Heart injury	心臓損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Heat illness	熱中症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hip fracture	股関節部骨折	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Human bite	人による咬傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1	(0.0)	7	(0.3)	8	(0.2)
Hyphaema	前房出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypotensive transfusion reaction	低血圧性輸血副作用	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Incision site discharge	切開部位分泌物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Incision site haematoma	切開部位血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Incision site haemorrhage	切開部位出血	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Incision site pain	切開部位痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Injury	損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intentional overdose	企図的過量投与	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Jaw fracture	顎の骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Joint dislocation	関節脱臼	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Joint injury	関節損傷	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Keratorhexis	角膜破裂	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ligament rupture	靭帯断裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	11	(0.4)	9	(0.4)	20	(0.4)
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Limb injury	四肢損傷	19	(0.8)	23	(0.9)	42	(0.8)
Lip injury	口唇損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lower limb fracture	下肢骨折	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Meniscus injury	半月板損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mouth injury	口腔内損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Multiple injuries	多発性外傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Muscle contusion	筋挫傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Muscle injury	筋損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscle strain	肉離れ	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal injury	筋骨格系損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nail avulsion	爪裂離	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nail injury	爪損傷	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Nasal injury	鼻部損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Overdose	過量投与	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Penis injury	陰茎損傷	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural contusion	処置後挫傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural fever	処置後発熱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural haematoma	処置後血腫	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Post procedural haematuria	処置後血尿	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	2	(0.1)	8	(0.3)	10	(0.2)
Post procedural hypothyroidism	処置後甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Postoperative hypotension	術後低血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Procedural pain	処置による疼痛	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Product administration error	製品適用過誤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pubis fracture	恥骨骨折	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Radius fracture	橈骨骨折	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Reactive gastropathy	反応性胃障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rib fracture	肋骨骨折	4	(0.2)	11	(0.4)	15	(0.3)
Road traffic accident	交通事故	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Scratch	引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sedation complication	鎮静合併症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Seroma	漿液腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	16	(0.6)	7	(0.3)	23	(0.5)
Skin injury	皮膚損傷	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Skin laceration	皮膚裂傷	12	(0.5)	12	(0.5)	24	(0.5)
Skin wound	皮膚創傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Snake bite	蛇咬傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Spinal fracture	脊椎骨折	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	5	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	6	(0.2)	3	(0.1)	9	(0.2)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Suture related complication	縫合関連合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon rupture	腱断裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thermal burn	熱傷	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Tooth fracture	歯牙破折	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	4	(0.2)	12	(0.5)	16	(0.3)
Traumatic fracture	外傷性骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Traumatic liver injury	外傷性肝損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic ulcer	外傷性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ulna fracture	尺骨骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper limb fracture	上肢骨折	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Urethral injury	尿道損傷	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Urinary retention postoperative	術後尿閉	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Vasoplegia syndrome	血管麻痺症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wound	創傷	7	(0.3)	1	(0.0)	8	(0.2)
Wound complication	創合併症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Wound dehiscence	創離開	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Wound haemorrhage	創傷出血	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Wound secretion	創部分泌	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Wrist fracture	手首関節骨折	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Investigations	**臨床検査**	**360**	**(14.3)**	**389**	**(15.5)**	**749**	**(14.9)**
Aeromonas test positive	アエロモナス検査陽性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(0.4)	5	(0.2)	14	(0.3)
Alpha 1 foetoprotein increased	α１フェトプロテイン増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angiocardiogram	心血管造影	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Anticoagulation drug level above therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以上	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	14	(0.6)	17	(0.7)	31	(0.6)
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	17	(0.7)	23	(0.9)	40	(0.8)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Blood chloride decreased	血中クロール減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
	加						
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	52	(2.1)	50	(2.0)	102	(2.0)
Blood folate decreased	血中葉酸減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	11	(0.4)	11	(0.4)	22	(0.4)
Blood iron decreased	血中鉄減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood potassium abnormal	血中カリウム異常	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	21	(0.8)	24	(1.0)	45	(0.9)
Blood pressure abnormal	血圧異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood pressure decreased	血圧低下	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	7	(0.3)	19	(0.8)	26	(0.5)
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood sodium abnormal	血中ナトリウム異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood urea increased	血中尿素増加	17	(0.7)	24	(1.0)	41	(0.8)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	31	(1.2)	32	(1.3)	63	(1.3)
Blood urine	尿中血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood urine present	尿中血陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bone density abnormal	骨密度異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brachial pulse decreased	上腕動脈脈拍減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	10	(0.4)	5	(0.2)	15	(0.3)
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac index abnormal	心指数異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac murmur	心雑音	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cardiac stress test abnormal	心臓負荷試験異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardioactive drug level increased	強心剤濃度増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cell marker increased	細胞マーカー増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Central venous pressure increased	中心静脈圧上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cortisol decreased	コルチゾール減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Echocardiogram abnormal	心エコー像異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	6	(0.2)	6	(0.1)
Electrocardiogram R on T phenomenon	心電図Ｒｏｎ Ｔ現象	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常Ｔ波	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Endoscopy upper gastrointestinal tract	上部消化管内視鏡検査	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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)
Gastric pH decreased	胃内ｐＨ低下	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
General physical condition abnormal	全身健康状態異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	25	(1.0)	26	(1.0)	51	(1.0)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	8	(0.3)	10	(0.4)	18	(0.4)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Heart rate decreased	心拍数減少	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Heart rate increased	心拍数増加	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Heart rate irregular	心拍数不整	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	19	(0.8)	13	(0.5)	32	(0.6)
Hepatitis B core antibody positive	Ｂ型肝炎コア抗体陽性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Human chorionic gonadotropin positive	ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inflammatory marker increased	炎症マーカー上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Influenza B virus test positive	Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
International normalised ratio fluctuation	国際標準比変動	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	17	(0.7)	9	(0.4)	26	(0.5)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lipids increased	脂質増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	4	(0.2)	9	(0.4)	13	(0.3)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Lymphocyte percentage decreased	リンパ球百分率減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mean cell haemoglobin concentration increased	平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Neutrophil percentage increased	好中球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Occult blood positive	便潜血陽性	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Oesophagogastroduodenoscopy	食道胃十二指腸内視鏡検査	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paracentesis	穿刺	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Prothrombin level increased	プロトロンビン量増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pulse pressure increased	脈圧上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Red blood cell count increased	赤血球数増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Red cell distribution width increased	赤血球分布幅増加	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Reticulocyte count increased	網状赤血球数増加	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Serum ferritin increased	血清フェリチン増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thyroid hormones increased	甲状腺ホルモン増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Transferrin decreased	トランスフェリン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Transvalvular pressure gradient	弁圧較差	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Troponin I increased	トロポニンＩ増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Troponin increased	トロポニン増加	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Ultrasound kidney abnormal	腎超音波検査異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urine output decreased	尿量減少	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Weight decreased	体重減少	27	(1.1)	26	(1.0)	53	(1.1)
Weight increased	体重増加	41	(1.6)	48	(1.9)	89	(1.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**543**	**(21.6)**	**603**	**(24.0)**	**1,146**	**(22.8)**
Abnormal loss of weight	異常体重減少	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Acidosis	アシドーシス	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Alkalosis	アルカローシス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Appetite disorder	食欲障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cachexia	悪液質	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Carbohydrate intolerance	炭水化物不耐症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiometabolic syndrome	心血管代謝症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Decreased appetite	食欲減退	35	(1.4)	31	(1.2)	66	(1.3)
Dehydration	脱水	33	(1.3)	49	(1.9)	82	(1.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	43	(1.7)	53	(2.1)	96	(1.9)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	23	(0.9)	21	(0.8)	44	(0.9)
Diabetes with hyperosmolarity	高浸透圧をともなう糖尿病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	5	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	6	(0.2)	8	(0.3)	14	(0.3)
Dyslipidaemia	脂質異常症	8	(0.3)	5	(0.2)	13	(0.3)
Electrolyte imbalance	電解質失調	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Failure to thrive	発育不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fluid overload	水分過負荷	11	(0.4)	9	(0.4)	20	(0.4)
Fluid retention	体液貯留	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Folate deficiency	葉酸欠乏	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Gout	痛風	83	(3.3)	96	(3.8)	179	(3.6)
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperglycaemia	高血糖	28	(1.1)	26	(1.0)	54	(1.1)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Hyperhomocysteinaemia	高ホモシステイン血症	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	111	(4.4)	140	(5.6)	251	(5.0)
Hyperlactacidaemia	高乳酸血症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	11	(0.4)	4	(0.2)	15	(0.3)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Hyperosmolar state	高浸透圧状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	77	(3.1)	72	(2.9)	149	(3.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypervitaminosis D	ビタミンD過剰症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypervolaemia	血液量増加症	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2	(0.1)	13	(0.5)	15	(0.3)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9	(0.4)	11	(0.4)	20	(0.4)
Hypochloraemia	低クロール血症	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Hypoglycaemia	低血糖	38	(1.5)	35	(1.4)	73	(1.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	94	(3.7)	87	(3.5)	181	(3.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	12	(0.5)	7	(0.3)	19	(0.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	25	(1.0)	46	(1.8)	71	(1.4)
Hypophagia	過小食	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypovolaemia	血液量減少症	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Increased appetite	食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Insulin resistance	インスリン抵抗性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Iron deficiency	鉄欠乏	10	(0.4)	13	(0.5)	23	(0.5)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Malnutrition	栄養障害	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Marasmus	マラスムス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	8	(0.3)	10	(0.4)	18	(0.4)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Mineral metabolism disorder	無機質代謝障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Obesity	肥満	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	24	(1.0)	26	(1.0)	50	(1.0)
Vitamin B complex deficiency	ビタミンＢ群欠乏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	9	(0.4)	3	(0.1)	12	(0.2)
Weight fluctuation	体重変動	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
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)**
Amyotrophy	筋萎縮症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arthralgia	関節痛	49	(1.9)	57	(2.3)	106	(2.1)
Arthritis	関節炎	15	(0.6)	10	(0.4)	25	(0.5)
Arthropathy	関節障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Back disorder	背部障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Back pain	背部痛	60	(2.4)	68	(2.7)	128	(2.5)
Bone disorder	骨障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone formation increased	骨形成亢進	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone pain	骨痛	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Bone swelling	骨腫脹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Chondritis	軟骨炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
	結晶性軟骨石灰化症						
Chondrodynia	軟骨痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Costochondritis	肋軟骨炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Enthesopathy	腱付着部症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Exostosis	外骨腫	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Flank pain	側腹部痛	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Foot deformity	足変形	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	15	(0.6)	17	(0.7)	32	(0.6)
Gouty tophus	痛風結節	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Groin pain	鼠径部痛	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Haemarthrosis	出血性関節症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Haematoma muscle	筋肉内血腫	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Joint contracture	関節拘縮	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Joint effusion	関節滲出液	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Joint instability	関節不安定	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Joint stiffness	関節硬直	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Joint swelling	関節腫脹	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Limb discomfort	四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Muscle contracture	筋拘縮	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	33	(1.3)	30	(1.2)	63	(1.3)
Muscle twitching	筋攣縮	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Muscular weakness	筋力低下	7	(0.3)	10	(0.4)	17	(0.3)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	11	(0.4)	13	(0.5)	24	(0.5)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	28	(1.1)	31	(1.2)	59	(1.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Myalgia	筋肉痛	17	(0.7)	14	(0.6)	31	(0.6)
Myofascial pain syndrome	筋膜疼痛症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myopathy	ミオパチー	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Myositis	筋炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neck pain	頚部痛	11	(0.4)	15	(0.6)	26	(0.5)
Osteitis	骨炎	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	18	(0.7)	20	(0.8)	38	(0.8)
Osteochondrosis	骨端症	1	(0.0)	6	(0.2)	7	(0.1)
Osteonecrosis	骨壊死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	6	(0.2)	6	(0.2)	12	(0.2)
Pain in extremity	四肢痛	46	(1.8)	47	(1.9)	93	(1.8)
Pain in jaw	顎痛	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Pathological fracture	病的骨折	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Periarthritis	関節周囲炎	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polyarthritis	多発性関節炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Sarcopenia	サルコペニア	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Scleroderma	強皮症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Soft tissue necrosis	軟部組織壊死	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	11	(0.4)	6	(0.2)	17	(0.3)
Spinal pain	脊椎痛	6	(0.2)	9	(0.4)	15	(0.3)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Spondylitis	脊椎炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Synovitis	滑膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon disorder	腱障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Tendon pain	腱痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendonitis	腱炎	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Torticollis	斜頸	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Trigger finger	弾発指	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
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)**
Adenocarcinoma	腺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Adenocarcinoma pancreas	膵腺癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Adrenal adenoma	副腎腺腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Adrenal neoplasm	副腎新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angiocentric lymphoma	血管中心性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Benign anorectal neoplasm	肛門直腸の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Benign gastric neoplasm	胃の良性新生物	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Benign neoplasm of eyelid	眼瞼の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bladder cancer	膀胱癌	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Bone cancer metastatic	遠隔転移を伴う骨癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bowen's disease	ボーエン病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast cancer	乳癌	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Breast neoplasm	乳房新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial carcinoma	気管支癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Colon cancer	結腸癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Colon neoplasm	結腸新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enchondromatosis	内軟骨腫症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Essential thrombocythaemia	本態性血小板血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gallbladder cancer	胆嚢癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric adenoma	胃腺腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric cancer	胃癌	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glioblastoma multiforme	多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glottis carcinoma	声門癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemangioma	血管腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Haemangioma of bone	骨血管腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cancer	肝癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hepatic cancer metastatic	遠隔転移を伴う肝癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic neoplasm	肝新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary cancer	肝胆道系癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Inflammatory pseudotumour	炎症性偽腫瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestine benign neoplasm	大腸の良性新生物	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Lipoma	脂肪腫	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う肺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung neoplasm	肺新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Lymphoma	リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Mediastinum neoplasm	縦隔新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Meningioma	髄膜腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to abdominal cavity	腹腔内転移	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to bone	骨転移	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Metastases to liver	肝転移	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to lung	肺転移	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Monoclonal gammopathy	単クローン性免疫グロブリン血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Myelofibrosis	骨髄線維症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neoplasm	新生物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal carcinoma	食道癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal cancer	中咽頭癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal squamous cell carcinoma	中咽頭扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ovarian cancer	卵巣癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Papillary cystadenoma lymphomatosum	リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Plasmacytoma	形質細胞腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Polycythaemia vera	真性多血症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostatic adenoma	前立腺腺腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Queyrat erythroplasia	ケーラー紅色肥厚症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rectal cancer	直腸癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal cancer	腎癌	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal neoplasm	腎新生物	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Retroperitoneal cancer	後腹膜癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin cancer	皮膚癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Squamous cell carcinoma of head and neck	頭頚部扁平上皮癌	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	口腔内扁平上皮癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sweat gland tumour	汗腺腫瘍	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
T-cell lymphoma	T細胞性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物、病期不明	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tumour ulceration	腫瘍の潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Uterine cancer	子宮癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**467**	**(18.5)**	**440**	**(17.5)**	**907**	**(18.0)**
Ageusia	味覚消失	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Altered state of consciousness	意識変容状態	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Amnesia	健忘	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Anosmia	無嗅覚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Aphasia	失語症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Ataxia	運動失調	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Autonomic neuropathy	自律神経ニューロパチー	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Axonal neuropathy	軸索型ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Balance disorder	平衡障害	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Brain hypoxia	脳低酸素症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain injury	脳損傷	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Brain oedema	脳浮腫	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Burning sensation	灼熱感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Carotid artery dolichoectasia	頚動脈延長拡張症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebellar calcification	小脳石灰化	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral atrophy	大脳萎縮	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Cerebral disorder	大脳障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Cerebral ischaemia	脳虚血	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Cerebral small vessel ischaemic disease	虚血性脳小血管疾患	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	6	(0.2)	8	(0.3)	14	(0.3)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cognitive disorder	認知障害	8	(0.3)	10	(0.4)	18	(0.4)
Coma	昏睡	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cubital tunnel syndrome	肘部管症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dementia	認知症	9	(0.4)	3	(0.1)	12	(0.2)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic mononeuropathy	糖尿病性単ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Dizziness	浮動性めまい	169	(6.7)	150	(6.0)	319	(6.3)
Dizziness postural	体位性めまい	7	(0.3)	11	(0.4)	18	(0.4)
Dysaesthesia	異常感覚	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Dysarthria	構語障害	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Dysgeusia	味覚異常	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Dyskinesia	ジスキネジア	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Encephalopathy	脳症	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Epilepsy	てんかん	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Essential tremor	本態性振戦	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Facial paralysis	顔面麻痺	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Head discomfort	頭部不快感	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Headache	頭痛	86	(3.4)	61	(2.4)	147	(2.9)
Hemiparesis	不全片麻痺	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Hemiplegia	片麻痺	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hydrocephalus	水頭症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hypersomnia	過眠症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	16	(0.6)	11	(0.4)	27	(0.5)
Hyporesponsive to stimuli	刺激反応低下	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypotonia	筋緊張低下	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Intention tremor	企図振戦	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Lethargy	嗜眠	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Loss of consciousness	意識消失	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Memory impairment	記憶障害	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Migraine	片頭痛	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Mononeuropathy	単ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Motor dysfunction	運動機能障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Movement disorder	運動障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Muscle spasticity	筋痙直	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myelopathy	脊髄症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Myoclonus	ミオクローヌス	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Nervous system disorder	神経系障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuralgia	神経痛	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Neurological symptom	神経学的症状	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	9	(0.4)	5	(0.2)	14	(0.3)
Paraesthesia	錯感覚	9	(0.4)	8	(0.3)	17	(0.3)
Paralysis	麻痺	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral nerve lesion	末梢神経病変	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Phantom limb syndrome	幻肢症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Post cardiac arrest syndrome	心停止後症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	11	(0.4)	9	(0.4)	20	(0.4)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Radiculopathy	神経根障害	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Sciatica	坐骨神経痛	7	(0.3)	7	(0.3)	14	(0.3)
Seizure	痙攣発作	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Sensory disturbance	感覚障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Slow speech	言語緩慢	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Somnolence	傾眠	9	(0.4)	7	(0.3)	16	(0.3)
Speech disorder	会話障害	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Spinal cord disorder	脊髄障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Syncope	失神	101	(4.0)	88	(3.5)	189	(3.8)
Tension headache	緊張性頭痛	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Thalamus haemorrhage	視床出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tongue biting	咬舌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Tonic convulsion	強直性痙攣	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Tremor	振戦	9	(0.4)	10	(0.4)	19	(0.4)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tunnel vision	トンネル状視野	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular dementia	血管性認知症	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Vascular encephalopathy	血管性脳症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Vascular parkinsonism	血管性パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vertebrobasilar dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
White matter lesion	白質病変	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Product issues	**製品の問題**	**10**	**(0.4)**	**16**	**(0.6)**	**26**	**(0.5)**
Device battery issue	医療機器バッテリー問題	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Device breakage	医療機器破損	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Device failure	医療機器不具合	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Device inappropriate shock delivery	医療機器による不適切なショック伝達	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Device ineffective	医療機器無効	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Device malfunction	医療機器機能不良	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Device stimulation issue	医療機器による刺激問題	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Lead dislodgement	リードの位置ずれ	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**108**	**(4.3)**	**140**	**(5.6)**	**248**	**(4.9)**
Abnormal dreams	異常な夢	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Adjustment disorder with anxiety	不安を伴う適応障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**108**	**(4.3)**	**140**	**(5.6)**	**248**	**(4.9)**
Aggression	攻撃性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Alcohol use disorder	アルコール使用障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anxiety	不安	17	(0.7)	13	(0.5)	30	(0.6)
Anxiety disorder	不安障害	0	(0.0)	5	(0.2)	5	(0.1)
Anxiety disorder due to a general medical condition	身体疾患による不安障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Behaviour disorder	行動障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bipolar disorder	双極性障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Confusional state	錯乱状態	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Delirium	譫妄	7	(0.3)	17	(0.7)	24	(0.5)
Depressed mood	抑うつ気分	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Depression	うつ病	21	(0.8)	25	(1.0)	46	(0.9)
Depressive symptom	抑うつ症状	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Disorientation	失見当識	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Disruptive mood dysregulation disorder	重篤気分調節症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug abuse	薬物乱用	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Drug use disorder	薬物使用障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eating disorder	摂食障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hallucination	幻覚	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Head banging	頭を激しくぶっつける	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Illusion	錯覚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Initial insomnia	初期不眠症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Insomnia	不眠症	33	(1.3)	52	(2.1)	85	(1.7)
Major depression	大うつ病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mania	躁病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental disorder	精神障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental disorder due to a general medical condition	身体疾患による精神障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental fatigue	精神疲労	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental status changes	精神状態変化	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Middle insomnia	中期不眠症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nervousness	神経過敏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neurologic somatic symptom disorder	神経学的身体症状症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nightmare	悪夢	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Organic brain syndrome	器質性脳症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Panic attack	パニック発作	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Personality change	人格変化	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Psychotic disorder	精神病性障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Sleep disorder	睡眠障害	4	(0.2)	10	(0.4)	14	(0.3)
Sleep terror	睡眠時驚愕	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Somatic symptom disorder	身体症状症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Suicidal ideation	自殺念慮	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suicide attempt	自殺企図	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tension	緊張	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
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)
Anuria	無尿	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Azotaemia	高窒素血症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Bladder cyst	膀胱嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder dilatation	膀胱拡大	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder diverticulum	膀胱憩室	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder mass	膀胱腫瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bladder spasm	膀胱痙縮	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Calculus bladder	膀胱結石	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Calculus urethral	尿道結石	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Calculus urinary	尿路結石	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Chromaturia	着色尿	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	88	(3.5)	90	(3.6)	178	(3.5)
Costovertebral angle tenderness	肋骨脊柱角圧痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Dysuria	排尿困難	5	(0.2)	8	(0.3)	13	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
End stage renal disease	末期腎疾患	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Haematuria	血尿	22	(0.9)	23	(0.9)	45	(0.9)
Hydronephrosis	水腎症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Incontinence	失禁	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Kidney congestion	腎うっ血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephritis	腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	10	(0.4)	10	(0.4)	20	(0.4)
Nephropathy	腎症	13	(0.5)	4	(0.2)	17	(0.3)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Nephroptosis	腎下垂症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Nocturia	夜間頻尿	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Oliguria	乏尿	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pollakiuria	頻尿	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Polyuria	多尿	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Proteinuria	蛋白尿	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Pyelocaliectasis	腎盂腎杯拡張症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Renal atrophy	腎萎縮	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Renal colic	腎仙痛	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Renal cyst	腎嚢胞	22	(0.9)	14	(0.6)	36	(0.7)
Renal disorder	腎障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
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)
Renal infarct	腎梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal injury	腎損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal ischaemia	腎虚血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal mass	腎腫瘤	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Renal pain	腎臓痛	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Urate nephropathy	尿酸腎症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Ureteric dilatation	尿管拡張	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ureterolithiasis	尿管結石症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Urge incontinence	切迫性尿失禁	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Urinary incontinence	尿失禁	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Urinary retention	尿閉	15	(0.6)	9	(0.4)	24	(0.5)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Vesicoureteric reflux	膀胱尿管逆流	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**79**	**(3.1)**	**93**	**(3.7)**	**172**	**(3.4)**

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenomyosis	腺筋症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Adnexa uteri cyst	子宮付属器嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	21	(0.8)	27	(1.1)	48	(1.0)
Breast calcifications	乳房石灰化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast discharge	乳房分泌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast disorder	乳房障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Breast fibrosis	乳房線維化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast haematoma	乳房血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast pain	乳房痛	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cystocele	膀胱瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dysfunctional uterine bleeding	機能不全性子宮出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Endometrial hypertrophy	子宮内膜肥大	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Endometriosis	子宮内膜症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Erectile dysfunction	勃起不全	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Erection increased	勃起増強	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Genital erythema	性器紅斑	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Genital pain	生殖器痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Genital ulceration	性器潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gynaecomastia	女性化乳房	29	(1.2)	27	(1.1)	56	(1.1)
Haematospermia	血精液症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Menorrhagia	月経過多	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nipple pain	乳頭痛	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Ovarian mass	卵巣腫瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pelvic pain	骨盤痛	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Penile discharge	陰茎分泌物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Penile necrosis	陰茎壊死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Penile oedema	陰茎浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Penile pain	陰茎痛	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Priapism	持続勃起症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostatic calcification	前立腺石灰化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Prostatic disorder	前立腺障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostatism	前立腺症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Prostatitis	前立腺炎	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Prostatomegaly	前立腺腫大	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Scrotal mass	陰嚢腫瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Scrotal varicose veins	陰嚢静脈瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sexual dysfunction	性機能不全	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Spermatocele	精液瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Testicular pain	精巣痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Uterine enlargement	子宮肥大	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vaginal haemorrhage	膣出血	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Varicocele	精索静脈瘤	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Vulvovaginal pain	外陰膣痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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)**
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	10	(0.4)	10	(0.4)	20	(0.4)
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Asthma	喘息	18	(0.7)	15	(0.6)	33	(0.7)
Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome	喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Asthmatic crisis	喘息クリーゼ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atelectasis	無気肺	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Bendopnoea	前屈呼吸困難	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial haemorrhage	気管支出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	気管支反応性亢進	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	8	(0.3)	8	(0.3)	16	(0.3)
Bronchospasm	気管支痙攣	9	(0.4)	6	(0.2)	15	(0.3)
Catarrh	カタル	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cheyne-Stokes respiration	チェーン・ストークス呼吸	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Choking	息詰まり	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	76	(3.0)	58	(2.3)	134	(2.7)
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Chylothorax	乳び胸	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cough	咳嗽	111	(4.4)	105	(4.2)	216	(4.3)
Diaphragmalgia	横隔膜痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dry throat	咽喉乾燥	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Dysphonia	発声障害	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Dyspnoea	呼吸困難	133	(5.3)	129	(5.1)	262	(5.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	25	(1.0)	16	(0.6)	41	(0.8)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Emphysema	肺気腫	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Epistaxis	鼻出血	37	(1.5)	59	(2.3)	96	(1.9)
Haemoptysis	喀血	8	(0.3)	11	(0.4)	19	(0.4)
Haemothorax	血胸	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Hiccups	しゃっくり	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Hydrothorax	胸水症	3	(0.1)	8	(0.3)	11	(0.2)
Hyperventilation	過換気	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hypoxia	低酸素症	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Larynx irritation	喉頭刺激感	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lower respiratory tract congestion	下気道うっ血	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Lung consolidation	肺硬化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lung disorder	肺障害	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Mediastinal mass	縦隔腫瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Nasal mucosal ulcer	鼻粘膜潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal polyps	鼻茸	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	13	(0.5)	8	(0.3)	21	(0.4)
Orthopnoea	起坐呼吸	4	(0.2)	8	(0.3)	12	(0.2)
Paranasal sinus haemorrhage	副鼻腔出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pickwickian syndrome	ピックウィック症候群	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Pleural effusion	胸水	29	(1.2)	38	(1.5)	67	(1.3)
Pleural fibrosis	胸膜線維症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pleural thickening	胸膜肥厚	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pleurisy	胸膜炎	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	9	(0.4)	6	(0.2)	15	(0.3)
Pneumonitis	肺臓炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pneumothorax	気胸	5	(0.2)	8	(0.3)	13	(0.3)
Productive cough	湿性咳嗽	13	(0.5)	20	(0.8)	33	(0.7)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Pulmonary congestion	肺うっ血	6	(0.2)	3	(0.1)	9	(0.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	5	(0.2)	7	(0.3)	12	(0.2)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	12	(0.5)	8	(0.3)	20	(0.4)
Pulmonary infarction	肺梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary mass	肺腫瘤	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Pulmonary oedema	肺水腫	12	(0.5)	7	(0.3)	19	(0.4)
Pulmonary pain	肺痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rales	ラ音	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rebound nasal congestion	リバウンド鼻閉	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Respiratory disorder	呼吸障害	6	(0.2)	8	(0.3)	14	(0.3)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory failure	呼吸不全	6	(0.2)	11	(0.4)	17	(0.3)
Respiratory symptom	呼吸器症状	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Rhinitis hypertrophic	肥厚性鼻炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Rhonchi	低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus disorder	副鼻腔障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus polyp	副鼻腔ポリープ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	9	(0.4)	9	(0.4)	18	(0.4)
Sneezing	くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Snoring	いびき	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sputum increased	喀痰増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Sputum retention	痰貯留	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suffocation feeling	窒息感	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Wheezing	喘鳴	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
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)**
Acne	ざ瘡	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Actinic keratosis	光線角化症	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Alopecia	脱毛症	2	(0.1)	7	(0.3)	9	(0.2)
Angioedema	血管浮腫	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Asteatosis	皮脂欠乏症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Blister	水疱	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
Blood blister	血性水疱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cold sweat	冷汗	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	12	(0.5)	7	(0.3)	19	(0.4)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Dermatitis	皮膚炎	3	(0.1)	11	(0.4)	14	(0.3)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	4	(0.2)	10	(0.4)	14	(0.3)
Diabetic ulcer	糖尿病性潰瘍	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Drug eruption	薬疹	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Dry skin	皮膚乾燥	5	(0.2)	7	(0.3)	12	(0.2)
Ecchymosis	斑状出血	6	(0.2)	6	(0.2)	12	(0.2)
Eczema	湿疹	14	(0.6)	11	(0.4)	25	(0.5)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Eczema vesicular	小水疱性湿疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Erythema	紅斑	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperhidrosis	多汗症	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperkeratosis	過角化	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Hypersensitivity vasculitis	過敏性血管炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ingrowing nail	嵌入爪	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intertrigo	間擦疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic skin ulcer	虚血性皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lichen myxoedematosus	粘液水腫性苔癬	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lichen sclerosus	硬化性苔癬	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Night sweats	寝汗	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oedema blister	水疱性浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Onychoclasis	爪破損	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onychogryphosis	爪甲鉤弯症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Onycholysis	爪甲剥離症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Palmar erythema	手掌紅斑	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Papule	丘疹	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Peau d'orange	ポードレンジ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pemphigoid	類天疱瘡	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Petechiae	点状出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Prurigo	痒疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus	そう痒症	38	(1.5)	47	(1.9)	85	(1.7)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Psoriasis	乾癬	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Purpura	紫斑	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Rash	発疹	27	(1.1)	29	(1.2)	56	(1.1)
Rash generalised	全身性皮疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Rash macular	斑状皮疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Rash papular	丘疹性皮疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Red man syndrome	レッドマン症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Seborrhoea	脂漏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sensitive skin	敏感肌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin discolouration	皮膚変色	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Skin disorder	皮膚障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin erosion	皮膚びらん	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Skin fibrosis	皮膚線維症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin fissures	皮膚亀裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin lesion	皮膚病変	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Skin maceration	皮膚軟化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin necrosis	皮膚壊死	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Skin plaque	皮膚局面	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin swelling	皮膚腫脹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	33	(1.3)	31	(1.2)	64	(1.3)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1	(0.0)	7	(0.3)	8	(0.2)
Swelling face	顔面腫脹	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Telangiectasia	毛細血管拡張症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Urticaria papular	丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular purpura	血管性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Yellow skin	黄色皮膚	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Social circumstances	**社会環境**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Alcohol use	アルコール摂取	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**43**	**(1.7)**	**44**	**(1.7)**	**87**	**(1.7)**
Aortic aneurysm repair	大動脈瘤修復	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arrhythmia prophylaxis	不整脈予防	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bladder catheterisation	膀胱カテーテル留置	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac contractility modulation therapy	心筋収縮調整療法	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac pacemaker replacement	心臓ペースメーカー置換	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	6	(0.2)	9	(0.4)	15	(0.3)
Cardiovascular event prophylaxis	心血管障害予防	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Cardioversion	心臓除細動	8	(0.3)	4	(0.2)	12	(0.2)
Carpal tunnel decompression	手根管除圧	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cataract operation	白内障手術	1	(0.0)	7	(0.3)	8	(0.2)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Circumcision	環状切除	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dental care	デンタルケア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Foot amputation	足切断	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	8	(0.3)	3	(0.1)	11	(0.2)
Implantable defibrillator removal	植込み型除細動器除去	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implantable defibrillator replacement	植込み型除細動器置換	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intraocular lens implant	眼内レンズ挿入	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Leg amputation	下肢切断	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nephroprotective therapy	腎保護療法	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pacemaker generated rhythm	ペースメーカー調律	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rotator cuff repair	肩回旋筋腱板修復	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin lesion removal	皮膚病変切除	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Therapeutic procedure	治療手技	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toe operation	足指手術	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth extraction	抜歯	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Umbilical hernia repair	臍ヘルニア修復	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Venous angioplasty	静脈形成	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**553**	**(22.0)**	**511**	**(20.3)**	**1,064**	**(21.1)**
Accelerated hypertension	進行性高血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angiodysplasia	血管異形成	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Angiopathy	血管障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Aortic dissection	大動脈解離	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Atheroembolism	アテローム塞栓症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Brachiocephalic arteriosclerosis	腕頭動脈硬化症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Circulatory collapse	循環虚脱	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Diabetic vascular disorder	糖尿病性血管障害	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Diastolic hypertension	拡張期高血圧	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dry gangrene	乾性壊疽	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Embolism arterial	動脈塞栓症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Extremity necrosis	四肢壊死	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Flushing	潮紅	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Haematoma	血腫	20	(0.8)	19	(0.8)	39	(0.8)
Haemorrhage	出血	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hot flush	ほてり	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hypertension	高血圧	51	(2.0)	67	(2.7)	118	(2.3)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Hypertensive emergency	高血圧緊急症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Hypertensive urgency	高血圧切迫症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hypotension	低血圧	388	(15.4)	354	(14.1)	742	(14.7)
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Iliac artery occlusion	腸骨動脈閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intermittent claudication	間欠性跛行	4	(0.2)	7	(0.3)	11	(0.2)
Internal haemorrhage	内出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemia	虚血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphoedema	リンパ浮腫	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphorrhoea	リンパ漏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphostasis	リンパうっ滞	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	33	(1.3)	25	(1.0)	58	(1.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	13	(0.5)	21	(0.8)	34	(0.7)
Peripheral artery aneurysm	末梢動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral coldness	末梢冷感	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Peripheral embolism	末梢血管塞栓症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Phlebitis	静脈炎	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post thrombotic syndrome	血栓後症候群	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Shock	ショック	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Subclavian vein stenosis	鎖骨下静脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Systolic hypertension	収縮期高血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	3	(0.1)	7	(0.3)	10	(0.2)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thrombosis	血栓症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Varicose ulceration	静脈瘤性潰瘍	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Varicose vein	静脈瘤	5	(0.2)	8	(0.3)	13	(0.3)
Varicose vein ruptured	静脈瘤破裂	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Vascular occlusion	血管閉塞	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Vasculitis	血管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(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 14.3-10

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（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)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**3**	**(0.1)**
Anaemia	貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neutropenia	好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**15**	**(0.6)**	**5**	**(0.2)**	**20**	**(0.4)**
Angina pectoris	狭心症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure	心不全	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Palpitations	動悸	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tachycardia	頻脈	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**7**	**(0.3)**	**4**	**(0.2)**	**11**	**(0.2)**
Vertigo	回転性めまい	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Eye disorders	**眼障害**	**4**	**(0.2)**	**8**	**(0.3)**	**12**	**(0.2)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diplopia	複視	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye inflammation	眼の炎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ocular hyperaemia	眼充血	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Vision blurred	霧視	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Xanthopsia	黄視症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**64**	**(2.5)**	**34**	**(1.4)**	**98**	**(1.9)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Abdominal distension	腹部膨満	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Abdominal pain	腹痛	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	8	(0.3)	4	(0.2)	12	(0.2)
Anal incontinence	肛門失禁	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ascites	腹水	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Constipation	便秘	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Diarrhoea	下痢	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dyspepsia	消化不良	14	(0.6)	8	(0.3)	22	(0.4)
Dysphagia	嚥下障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Faeces discoloured	変色便	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Flatulence	鼓腸	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastritis	胃炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	9	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nausea	悪心	19	(0.8)	5	(0.2)	24	(0.5)
Odynophagia	嚥下痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Regurgitation	吐き戻し	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)
Vomiting	嘔吐	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**23**	**(0.9)**	**19**	**(0.8)**	**42**	**(0.8)**
Asthenia	無力症	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Chest discomfort	胸部不快感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Chest pain	胸痛	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Drug intolerance	薬物不耐性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fatigue	疲労	11	(0.4)	5	(0.2)	16	(0.3)
Gait disturbance	歩行障害	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Malaise	倦怠感	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Oedema	浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pyrexia	発熱	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1**	**(0.0)**	**3**	**(0.1)**	**4**	**(0.1)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Liver injury	肝損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
Hypersensitivity	過敏症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**11**	**(0.4)**	**11**	**(0.4)**	**22**	**(0.4)**
Bronchitis	気管支炎	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Cellulitis	蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cystitis	膀胱炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Periodontitis	歯周炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pneumonia	肺炎	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Respiratory tract infection	気道感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sepsis	敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Urinary tract infection	尿路感染	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Injury, poisoning and procedural	**傷害、中毒および処置合併**	**5**	**(0.2)**	**5**	**(0.2)**	**10**	**(0.2)**

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
complications	**症**						
Accidental overdose	偶発的過量投与	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Contusion	挫傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Fall	転倒	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Head injury	頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Investigations	**臨床検査**	**22**	**(0.9)**	**11**	**(0.4)**	**33**	**(0.7)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood pressure decreased	血圧低下	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Heart rate decreased	心拍数減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulse pressure increased	脈圧上昇	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Weight decreased	体重減少	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Weight increased	体重増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5**	**(0.2)**	**11**	**(0.4)**	**16**	**(0.3)**
Decreased appetite	食欲減退	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dehydration	脱水	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gout	痛風	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hyperlactacidaemia	高乳酸血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(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**	**4**	**(0.2)**	**2**	**(0.1)**	**6**	**(0.1)**
Arthralgia	関節痛	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
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)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**63**	**(2.5)**	**51**	**(2.0)**	**114**	**(2.3)**

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ageusia	味覚消失	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Axonal neuropathy	軸索型ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Burning sensation	灼熱感	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cognitive disorder	認知障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic mononeuropathy	糖尿病性単ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dizziness	浮動性めまい	37	(1.5)	22	(0.9)	59	(1.2)
Dizziness postural	体位性めまい	0	(0.0)	5	(0.2)	5	(0.1)
Dysaesthesia	異常感覚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dysgeusia	味覚異常	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)
Headache	頭痛	10	(0.4)	9	(0.4)	19	(0.4)
Hypersomnia	過眠症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypotonia	筋緊張低下	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Loss of consciousness	意識消失	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neuralgia	神経痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paraesthesia	錯感覚	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Presyncope	失神寸前の状態	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Somnolence	傾眠	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Syncope	失神	7	(0.3)	11	(0.4)	18	(0.4)
Tremor	振戦	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Tunnel vision	トンネル状視野	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2**	**(0.1)**	**7**	**(0.3)**	**9**	**(0.2)**
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Anxiety	不安	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Depressed mood	抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Depression	うつ病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Illusion	錯覚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Insomnia	不眠症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sleep disorder	睡眠障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**20**	**(0.8)**	**13**	**(0.5)**	**33**	**(0.7)**
Acute kidney injury	急性腎障害	8	(0.3)	6	(0.2)	14	(0.3)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Haematuria	血尿	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephropathy	腎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	腎不全	5	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)
Renal impairment	腎機能障害	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**3**	**(0.1)**	**6**	**(0.2)**	**9**	**(0.2)**
Erectile dysfunction	勃起不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Erection increased	勃起増強	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gynaecomastia	女性化乳房	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Sexual dysfunction	性機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15**	**(0.6)**	**11**	**(0.4)**	**26**	**(0.5)**
Bronchospasm	気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cough	咳嗽	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Dyspnoea	呼吸困難	8	(0.3)	3	(0.1)	11	(0.2)
Epistaxis	鼻出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Productive cough	湿性咳嗽	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Pulmonary oedema	肺水腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Sputum increased	喀痰増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**14**	**(0.6)**	**13**	**(0.5)**	**27**	**(0.5)**
Alopecia	脱毛症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angioedema	血管浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blister	水疱	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dry skin	皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Erythema	紅斑	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Hyperhidrosis	多汗症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pruritus	そう痒症	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psoriasis	乾癬	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Rash	発疹	5	(0.2)	1	(0.0)	6	(0.1)
Rash generalised	全身性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin discolouration	皮膚変色	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Swelling face	顔面腫脹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**182**	**(7.2)**	**157**	**(6.2)**	**339**	**(6.7)**
Circulatory collapse	循環虚脱	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic vascular disorder	糖尿病性血管障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Flushing	潮紅	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Haematoma	血腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertension	高血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypotension	低血圧	172	(6.8)	149	(5.9)	321	(6.4)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	14	(0.6)	8	(0.3)	22	(0.4)

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 14.3-16

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（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)**
Anaemia	貧血	40	(1.6)	22	(0.9)	62	(1.2)
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bicytopenia	二血球減少症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Coagulopathy	凝血異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypocoagulable state	凝固低下状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Normocytic anaemia	正球性貧血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancytopenia	汎血球減少症	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Splenic infarction	脾臓梗塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**203**	**(8.1)**	**269**	**(10.7)**	**472**	**(9.4)**
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Angina pectoris	狭心症	9	(0.4)	8	(0.3)	17	(0.3)
Angina unstable	不安定狭心症	2	(0.1)	7	(0.3)	9	(0.2)
Aortic valve calcification	大動脈弁石灰化	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Arrhythmia	不整脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	14	(0.6)	29	(1.2)	43	(0.9)
Atrial flutter	心房粗動	6	(0.2)	7	(0.3)	13	(0.3)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Atrioventricular block	房室ブロック	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bradycardia	徐脈	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Bundle branch block left	左脚ブロック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cardiac arrest	心停止	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Cardiac asthma	心臓性喘息	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac failure	心不全	80	(3.2)	110	(4.4)	190	(3.8)
Cardiac failure acute	急性心不全	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	5	(0.2)	10	(0.4)	15	(0.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	13	(0.5)	24	(1.0)	37	(0.7)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac perforation	心穿孔	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Cardiogenic shock	心原性ショック	8	(0.3)	4	(0.2)	12	(0.2)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cardiorenal syndrome	心腎症候群	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Congestive cardiomyopathy	うっ血性心筋症	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	7	(0.3)	2	(0.1)	9	(0.2)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Extrasystoles	期外収縮	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Heart valve incompetence	心臓弁閉鎖不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Left ventricular failure	左室不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Myocardial infarction	心筋梗塞	6	(0.2)	3	(0.1)	9	(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Palpitations	動悸	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pericarditis	心膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tachycardia	頻脈	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Ventricular dysfunction	心室機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Ventricular fibrillation	心室細動	9	(0.4)	7	(0.3)	16	(0.3)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	14	(0.6)	26	(1.0)	40	(0.8)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**5**	**(0.2)**	**1**	**(0.0)**	**6**	**(0.1)**
Corneal dystrophy	角膜ジストロフィー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal arteriovenous malformation	胃腸管動静脈奇形	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hydrocele	陰嚢水瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Phimosis	包茎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pyloric stenosis	幽門狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**4**	**(0.2)**	**10**	**(0.4)**	**14**	**(0.3)**
Vertigo	回転性めまい	3	(0.1)	7	(0.3)	10	(0.2)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**7**	**(0.3)**	**2**	**(0.1)**	**9**	**(0.2)**

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Basedow's disease	バセドウ病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Carcinoid syndrome	カルチノイド症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye disorders	**眼障害**	**16**	**(0.6)**	**10**	**(0.4)**	**26**	**(0.5)**
Blindness	失明	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cataract	白内障	9	(0.4)	6	(0.2)	15	(0.3)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Diplopia	複視	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye haemorrhage	眼出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Glaucoma	緑内障	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Macular cyst	黄斑嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Retinal artery thrombosis	網膜動脈血栓症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**100**	**(4.0)**	**92**	**(3.7)**	**192**	**(3.8)**
Abdominal pain	腹痛	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Abdominal rigidity	腹部硬直	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anorectal ulcer	肛門直腸潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ascites	腹水	8	(0.3)	3	(0.1)	11	(0.2)
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Colitis	大腸炎	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Constipation	便秘	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Dental caries	齲歯	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dental cyst	歯嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diarrhoea	下痢	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Diverticulum	憩室	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Faecaloma	糞塊	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric haemorrhage	胃出血	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Gastric perforation	胃穿孔	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Gastritis	胃炎	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal angiodysplasia	胃腸管血管異形成	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	12	(0.5)	7	(0.3)	19	(0.4)
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Gingival bleeding	歯肉出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematemesis	吐血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematochezia	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Haemorrhoids	痔核	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Ileus	イレウス	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Incarcerated inguinal hernia	嵌頓鼠径ヘルニア	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	11	(0.4)	9	(0.4)	20	(0.4)
Inguinal hernia strangulated	絞扼性鼠径ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia, obstructive	閉塞性鼠径ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal infarction	腸梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic enteritis	虚血性小腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal obstruction	大腸閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal stenosis	大腸狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Large intestinal ulcer perforation	穿孔性大腸潰瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Melaena	メレナ	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Nausea	悪心	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Obstructive pancreatitis	閉塞性膵炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal stenosis	食道狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis	膵炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute	急性膵炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatolithiasis	膵石症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peptic ulcer	消化性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumatosis intestinalis	腸壁気腫症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Subileus	亜イレウス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Vomiting	嘔吐	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**41**	**(1.6)**	**44**	**(1.7)**	**85**	**(1.7)**
Asthenia	無力症	6	(0.2)	6	(0.2)	12	(0.2)
Cardiac complication associated with device	医療機器関連心臓合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Chest pain	胸痛	9	(0.4)	8	(0.3)	17	(0.3)
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Discomfort	不快感	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Generalised oedema	全身性浮腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hernia	ヘルニア	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Impaired healing	治癒不良	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Implant site erythema	埋込み部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Implant site haemorrhage	埋込み部位出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Medical device pain	医療機器による疼痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site haematoma	医療機器使用部位血腫	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Medical device site swelling	医療機器使用部位腫脹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site thrombosis	医療機器使用部位血栓	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Oedema	浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Physical deconditioning	体調不良	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pyrexia	発熱	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Sensation of foreign body	異物感	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Strangulated hernia	絞扼性ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sudden cardiac death	心突然死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
UGT1A1 gene polymorphism	ＵＧＴ１Ａ１遺伝子多型	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular stent occlusion	血管ステント閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular stent thrombosis	血管ステント血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**37**	**(1.5)**	**24**	**(1.0)**	**61**	**(1.2)**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Bile duct stone	胆管結石	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Biloma	胆汁性嚢胞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cholangitis	胆管炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cholangitis acute	急性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	4	(0.2)	4	(0.2)	8	(0.2)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Chronic hepatic failure	慢性肝不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Hepatic failure	肝不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis acute	急性肝炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver disorder	肝障害	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Liver injury	肝損傷	5	(0.2)	2	(0.1)	7	(0.1)
Portosplenomesenteric venous thrombosis	門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
Amyloidosis	アミロイドーシス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abscess limb	四肢膿瘍	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Acinetobacter bacteraemia	アシネトバクター性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Amoebic dysentery	アメーバ赤痢	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Appendicitis	虫垂炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bacteraemia	菌血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bronchitis	気管支炎	10	(0.4)	7	(0.3)	17	(0.3)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cellulitis	蜂巣炎	25	(1.0)	18	(0.7)	43	(0.9)
Cellulitis gangrenous	壊疽性蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest wall abscess	胸壁膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Complicated appendicitis	合併症を伴う虫垂炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cystitis	膀胱炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Device related infection	医療機器関連感染	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulitis	憩室炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Endocarditis	心内膜炎	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enterobacter bacteraemia	エンテロバクター性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterococcal bacteraemia	腸球菌性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Enterococcal infection	腸球菌感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Epididymitis	精巣上体炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Erysipelas	丹毒	2	(0.1)	6	(0.2)	8	(0.2)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Extradural abscess	硬膜外膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Febrile infection	熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fungaemia	真菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Gangrene	壊疽	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Gas gangrene	ガス壊疽	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	16	(0.6)	10	(0.4)	26	(0.5)
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
H1N1 influenza	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematoma infection	血腫感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Implant site cellulitis	埋込み部位蜂巣炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implant site infection	埋込み部位感染	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
Infected bite	咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Infection	感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Influenza	インフルエンザ	11	(0.4)	8	(0.3)	19	(0.4)
Intervertebral discitis	椎間板炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Intestinal sepsis	腸敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Liver abscess	肝膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Localised infection	限局性感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lung infection	肺感染	9	(0.4)	3	(0.1)	12	(0.2)
Measles	麻疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Medical device site abscess	医療機器使用部位膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myocarditis infectious	感染性心筋炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Nosocomial infection	院内感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	6	(0.2)	6	(0.2)	12	(0.2)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Osteomyelitis chronic	慢性骨髄炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Otitis externa	外耳炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Parotid abscess	耳下腺膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Periodontitis	歯周炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis	腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Pertussis	百日咳	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia	肺炎	101	(4.0)	112	(4.5)	213	(4.2)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	3	(0.1)	4	(0.2)	7	(0.1)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia respiratory syncytial viral	ＲＳウイルス肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia staphylococcal	ブドウ球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia streptococcal	レンサ球菌性肺炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Postoperative wound infection	術後創感染	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Psoas abscess	腰筋膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Salmonella bacteraemia	サルモネラ性菌血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sepsis	敗血症	13	(0.5)	24	(1.0)	37	(0.7)
Septic shock	敗血症性ショック	10	(0.4)	14	(0.6)	24	(0.5)
Serratia bacteraemia	セラチア性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin infection	皮膚感染	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Systemic candida	全身性カンジダ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Tuberculous pleurisy	結核性胸膜炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Typhoid fever	腸チフス熱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	11	(0.4)	10	(0.4)	21	(0.4)
Urinary tract infection	尿路感染	16	(0.6)	16	(0.6)	32	(0.6)
Urosepsis	尿路性敗血症	6	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Viral infection	ウイルス感染	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
West Nile viral infection	ウエストナイルウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Wound infection	創傷感染	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Wound sepsis	膿創	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
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)**
Accidental overdose	偶発的過量投与	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Acetabulum fracture	寛骨臼骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ankle fracture	足関節部骨折	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Arterial bypass occlusion	動脈バイパス閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Asbestosis	石綿肺症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bone fissure	骨亀裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Burns second degree	第２度熱傷	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Burns third degree	第３度熱傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cardiac valve replacement complication	心臓弁置換合併症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cervical vertebral fracture	頚椎骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest injury	胸部損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Concussion	脳振盪	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Contusion	挫傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Coronary vascular graft stenosis	冠血管グラフト狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fall	転倒	6	(0.2)	5	(0.2)	11	(0.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	2	(0.1)	7	(0.3)	9	(0.2)
Femur fracture	大腿骨骨折	3	(0.1)	12	(0.5)	15	(0.3)
Fibula fracture	腓骨骨折	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Foot fracture	足骨折	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Head injury	頭部損傷	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Heat illness	熱中症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hip fracture	股関節部骨折	5	(0.2)	3	(0.1)	8	(0.2)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Incision site haemorrhage	切開部位出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Limb injury	四肢損傷	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Multiple injuries	多発性外傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Overdose	過量投与	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Penis injury	陰茎損傷	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural haematuria	処置後血尿	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	処置後甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Postoperative hypotension	術後低血圧	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pubis fracture	恥骨骨折	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Radius fracture	橈骨骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rib fracture	肋骨骨折	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Road traffic accident	交通事故	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sedation complication	鎮静合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Seroma	漿液腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin laceration	皮膚裂傷	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Snake bite	蛇咬傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Suture related complication	縫合関連合併症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendon rupture	腱断裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thermal burn	熱傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1	(0.0)	6	(0.2)	7	(0.1)
Traumatic fracture	外傷性骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic liver injury	外傷性肝損傷	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Traumatic ulcer	外傷性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Upper limb fracture	上肢骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urinary retention postoperative	術後尿閉	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Vasoplegia syndrome	血管麻痺症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Wrist fracture	手首関節骨折	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Investigations	**臨床検査**	**17**	**(0.7)**	**22**	**(0.9)**	**39**	**(0.8)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angiocardiogram	心血管造影	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Anticoagulation drug level above therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以上	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bone density abnormal	骨密度異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac index abnormal	心指数異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac stress test abnormal	心臓負荷試験異常	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cortisol decreased	コルチゾール減少	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Heart rate irregular	心拍数不整	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Troponin increased	トロポニン増加	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Weight decreased	体重減少	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Weight increased	体重増加	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**74**	**(2.9)**	**89**	**(3.5)**	**163**	**(3.2)**
Cachexia	悪液質	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dehydration	脱水	6	(0.2)	12	(0.5)	18	(0.4)
Diabetes mellitus	糖尿病	5	(0.2)	10	(0.4)	15	(0.3)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Diabetes with hyperosmolarity	高浸透圧をともなう糖尿病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fluid overload	水分過負荷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Gout	痛風	10	(0.4)	12	(0.5)	22	(0.4)
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hyperglycaemia	高血糖	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11	(0.4)	13	(0.5)	24	(0.5)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperosmolar state	高浸透圧状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hypochloraemia	低クロール血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoglycaemia	低血糖	11	(0.4)	8	(0.3)	19	(0.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypovolaemia	血液量減少症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Marasmus	マラスムス	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Mineral metabolism disorder	無機質代謝障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	5	(0.2)	7	(0.3)	12	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**31**	**(1.2)**	**38**	**(1.5)**	**69**	**(1.4)**
Arthralgia	関節痛	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Arthritis	関節炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Back pain	背部痛	6	(0.2)	3	(0.1)	9	(0.2)
Chondritis	軟骨炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(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	7	(0.3)	6	(0.2)	13	(0.3)
Gouty tophus	痛風結節	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Haematoma muscle	筋肉内血腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1	(0.0)	5	(0.2)	6	(0.1)
Muscular weakness	筋力低下	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	3	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.1)
Osteonecrosis	骨壊死	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pain in extremity	四肢痛	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Pathological fracture	病的骨折	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Polyarthritis	多発性関節炎	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Spinal pain	脊椎痛	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Spondylitis	脊椎炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tendonitis	腱炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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**	**50**	**(2.0)**	**48**	**(1.9)**	**98**	**(1.9)**

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
を含む）							
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Adenocarcinoma pancreas	膵腺癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Angiocentric lymphoma	血管中心性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Benign gastric neoplasm	胃の良性新生物	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder cancer	膀胱癌	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Bowen's disease	ボーエン病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Breast cancer	乳癌	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Bronchial carcinoma	気管支癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Colon cancer	結腸癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Colon neoplasm	結腸新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric cancer	胃癌	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Glioblastoma multiforme	多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cancer	肝癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic cancer metastatic	遠隔転移を伴う肝癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic neoplasm	肝新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatobiliary cancer	肝胆道系癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Inflammatory pseudotumour	炎症性偽腫瘍	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う肺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	(0.0)	4	(0.2)	4	(0.1)
Lymphoma	リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Meningioma	髄膜腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to abdominal cavity	腹腔内転移	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to bone	骨転移	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Metastases to lung	肺転移	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oesophageal carcinoma	食道癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Oropharyngeal cancer	中咽頭癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oropharyngeal squamous cell carcinoma	中咽頭扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ovarian cancer	卵巣癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Plasmacytoma	形質細胞腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Polycythaemia vera	真性多血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	2	(0.1)	5	(0.2)	7	(0.1)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rectal cancer	直腸癌	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Rectosigmoid cancer	直腸Ｓ状結腸癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal cancer	腎癌	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Renal neoplasm	腎新生物	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Retroperitoneal cancer	後腹膜癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin cancer	皮膚癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma of head and neck	頭頚部扁平上皮癌	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	口腔内扁平上皮癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sweat gland tumour	汗腺腫瘍	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
T-cell lymphoma	Ｔ細胞性リンパ腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物、病期不明	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Tumour ulceration	腫瘍の潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Uterine cancer	子宮癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**82**	**(3.3)**	**83**	**(3.3)**	**165**	**(3.3)**
Altered state of consciousness	意識変容状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Autonomic neuropathy	自律神経ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Axonal neuropathy	軸索型ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain hypoxia	脳低酸素症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Brain injury	脳損傷	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Brain oedema	脳浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	3	(0.1)	6	(0.2)	9	(0.2)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cognitive disorder	認知障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Coma	昏睡	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dementia	認知症	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Dizziness	浮動性めまい	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Dizziness postural	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dysarthria	構語障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Encephalopathy	脳症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(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)
Headache	頭痛	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Hemiparesis	不全片麻痺	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hydrocephalus	水頭症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Lethargy	嗜眠	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Myelopathy	脊髄症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Paraesthesia	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
Sciatica	坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Seizure	痙攣発作	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Syncope	失神	43	(1.7)	32	(1.3)	75	(1.5)
Tension headache	緊張性頭痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Vascular dementia	血管性認知症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Product issues	**製品の問題**	**3**	**(0.1)**	**11**	**(0.4)**	**14**	**(0.3)**
Device battery issue	医療機器バッテリー問題	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Device failure	医療機器不具合	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Device ineffective	医療機器無効	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Device malfunction	医療機器機能不良	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Lead dislodgement	リードの位置ずれ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**5**	**(0.2)**	**7**	**(0.3)**	**12**	**(0.2)**
Anxiety	不安	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Confusional state	錯乱状態	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Delirium	譫妄	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Depression	うつ病	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Drug use disorder	薬物使用障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Mental status changes	精神状態変化	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Panic attack	パニック発作	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Suicide attempt	自殺企図	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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)
Azotaemia	高窒素血症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bladder cyst	膀胱嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Bladder mass	膀胱腫瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Calculus bladder	膀胱結石	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	38	(1.5)	31	(1.2)	69	(1.4)
Costovertebral angle tenderness	肋骨脊柱角圧痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
End stage renal disease	末期腎疾患	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Haematuria	血尿	3	(0.1)	7	(0.3)	10	(0.2)
Nephritis	腎炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephropathy	腎症	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Renal colic	腎仙痛	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal cyst	腎嚢胞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	腎不全	23	(0.9)	30	(1.2)	53	(1.1)
Renal impairment	腎機能障害	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
Renal infarct	腎梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal mass	腎腫瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urate nephropathy	尿酸腎症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Urinary retention	尿閉	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**2**	**(0.1)**	**8**	**(0.3)**	**10**	**(0.2)**
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1	(0.0)	8	(0.3)	9	(0.2)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
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)**
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	9	(0.4)	7	(0.3)	16	(0.3)
Asthma	喘息	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
Atelectasis	無気肺	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bronchial haemorrhage	気管支出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	36	(1.4)	30	(1.2)	66	(1.3)
Chylothorax	乳び胸	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cough	咳嗽	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	11	(0.4)	7	(0.3)	18	(0.4)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Epistaxis	鼻出血	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Haemoptysis	喀血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Haemothorax	血胸	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Hyperventilation	過換気	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypoxia	低酸素症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pleural effusion	胸水	6	(0.2)	12	(0.5)	18	(0.4)
Pleurisy	胸膜炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	6	(0.2)	2	(0.1)	8	(0.2)
Pneumothorax	気胸	2	(0.1)	4	(0.2)	6	(0.1)
Pulmonary congestion	肺うっ血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary infarction	肺梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary oedema	肺水腫	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Respiratory disorder	呼吸障害	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory failure	呼吸不全	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
Rhinitis hypertrophic	肥厚性鼻炎	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**12**	**(0.5)**	**20**	**(0.8)**	**32**	**(0.6)**
Angioedema	血管浮腫	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Drug eruption	薬疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Ecchymosis	斑状出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psoriasis	乾癬	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Skin necrosis	皮膚壊死	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	5	(0.2)	9	(0.4)	14	(0.3)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urticaria	蕁麻疹	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**14**	**(0.6)**	**19**	**(0.8)**	**33**	**(0.7)**
Aortic aneurysm repair	大動脈瘤修復	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arrhythmia prophylaxis	不整脈予防	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac pacemaker replacement	心臓ペースメーカー置換	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	2	(0.1)	7	(0.3)	9	(0.2)
Cardiovascular event prophylaxis	心血管障害予防	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Cardioversion	心臓除細動	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Implantable defibrillator removal	植込み型除細動器除去	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Implantable defibrillator replacement	植込み型除細動器置換	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intraocular lens implant	眼内レンズ挿入	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Leg amputation	下肢切断	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephroprotective therapy	腎保護療法	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Therapeutic procedure	治療手技	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Toe operation	足指手術	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**81**	**(3.2)**	**86**	**(3.4)**	**167**	**(3.3)**
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Aortic dissection	大動脈解離	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Dry gangrene	乾性壊疽	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Extremity necrosis	四肢壊死	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Haematoma	血腫	4	(0.2)	2	(0.1)	6	(0.1)
Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypertension	高血圧	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Hypotension	低血圧	33	(1.3)	44	(1.7)	77	(1.5)
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Iliac artery occlusion	腸骨動脈閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Intermittent claudication	間欠性跛行	2	(0.1)	1	(0.0)	3	(0.1)
Ischaemia	虚血	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphorrhoea	リンパ漏	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	6	(0.2)	1	(0.0)	7	(0.1)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	6	(0.2)	11	(0.4)	17	(0.3)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

付表 2.7.6.31.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（ASaT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

		Vericiguat		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Peripheral embolism	末梢血管塞栓症	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2	(0.1)	3	(0.1)	5	(0.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Shock	ショック	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
Varicose vein	静脈瘤	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Varicose vein ruptured	静脈瘤破裂	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Vascular occlusion	血管閉塞	1	(0.0)	0	(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-41322/14.3-19

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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)
Bone marrow oedema	骨髄浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**34**	**(21.1)**	**42**	**(26.8)**	**76**	**(23.9)**
Angina pectoris	狭心症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Angina unstable	不安定狭心症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Arrhythmia	不整脈	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	6	(3.7)	5	(3.2)	11	(3.5)
Atrial flutter	心房粗動	3	(1.9)	3	(1.9)	6	(1.9)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1	(0.6)	3	(1.9)	4	(1.3)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
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)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Palpitations	動悸	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tachycardia	頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	5	(3.1)	4	(2.5)	9	(2.8)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**3**	**(1.9)**	**1**	**(0.6)**	**4**	**(1.3)**
Epidermolysis	表皮融解	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Hypospadias	尿道下裂	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Phimosis	包茎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**6**	**(3.7)**	**4**	**(2.5)**	**10**	**(3.1)**
Auditory disorder	聴覚障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Deafness bilateral	両耳難聴	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Meniere's disease	メニエール病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tinnitus	耳鳴	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Vertigo	回転性めまい	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**3**	**(1.9)**	**2**	**(1.3)**	**5**	**(1.6)**
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Eye disorders	**眼障害**	**14**	**(8.7)**	**17**	**(10.8)**	**31**	**(9.7)**
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Asthenopia	眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Blepharitis	眼瞼炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Cataract	白内障	8	(5.0)	8	(5.1)	16	(5.0)
Chalazion	霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Dry eye	ドライアイ	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Eye haemorrhage	眼出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Glaucoma	緑内障	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Iritis	虹彩炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Keratitis	角膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Macular oedema	黄斑浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Retinal tear	網膜裂孔	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Trichiasis	睫毛乱生	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**58**	**(36.0)**	**49**	**(31.2)**	**107**	**(33.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Abdominal distension	腹部膨満	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Abdominal pain	腹痛	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Abnormal faeces	異常便	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anal fistula	痔瘻	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Chronic gastritis	慢性胃炎	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
Coating in mouth	口腔内被膜	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Colitis	大腸炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Diarrhoea	下痢	14	(8.7)	11	(7.0)	25	(7.9)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dry mouth	口内乾燥	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Duodenitis	十二指腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dyspepsia	消化不良	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
Enteritis	小腸炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Enterocolitis	腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Faeces soft	軟便	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Flatulence	鼓腸	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastric polyps	胃ポリープ	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Gastritis	胃炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Haematochezia	血便排泄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemorrhoids	痔核	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Ileus	イレウス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Large intestinal stenosis	大腸狭窄	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Large intestinal ulcer perforation	穿孔性大腸潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	3	(1.9)	3	(1.9)	6	(1.9)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Melaena	メレナ	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Nausea	悪心	9	(5.6)	6	(3.8)	15	(4.7)
Oral contusion	口腔挫傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral pain	口腔内痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Periodontal disease	歯周病	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Vomiting	嘔吐	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
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)**
Asthenia	無力症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Chest discomfort	胸部不快感	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Chest pain	胸痛	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Chills	悪寒	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hernia	ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Malaise	倦怠感	0	(0.0)	5	(3.2)	5	(1.6)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Oedema	浮腫	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.6)
Pacemaker generated arrhythmia	ペースメーカー原性不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pyrexia	発熱	7	(4.3)	6	(3.8)	13	(4.1)
Vascular stent occlusion	血管ステント閉塞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**14**	**(8.7)**	**10**	**(6.4)**	**24**	**(7.5)**
Bile duct stone	胆管結石	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Biliary colic	胆道仙痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cholelithiasis	胆石症	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	8	(5.0)	6	(3.8)	14	(4.4)
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**75**	**(46.6)**	**75**	**(47.8)**	**150**	**(47.2)**
Body tinea	体部白癬	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Bronchitis	気管支炎	4	(2.5)	9	(5.7)	13	(4.1)
Campylobacter colitis	カンピロバクター大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Cellulitis	蜂巣炎	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Conjunctivitis	結膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Cystitis	膀胱炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
Device related infection	医療機器関連感染	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Folliculitis	毛包炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Fungaemia	真菌血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
Gingivitis	歯肉炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Infection	感染	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Otitis externa	外耳炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Otitis media	中耳炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Paronychia	爪囲炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Periodontitis	歯周炎	2	(1.2)	8	(5.1)	10	(3.1)
Pharyngitis	咽頭炎	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Phlebitis infective	感染性静脈炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pneumonia	肺炎	9	(5.6)	14	(8.9)	23	(7.2)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Sepsis	敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Tinea infection	白癬感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tinea pedis	足部白癬	4	(2.5)	0	(0.0)	4	(1.3)
Tonsillitis	扁桃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tooth abscess	歯膿瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tuberculous pleurisy	結核性胸膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
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)
Chillblains	凍瘡	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Contusion	挫傷	7	(4.3)	7	(4.5)	14	(4.4)
Coronary vascular graft stenosis	冠血管グラフト狭窄	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Ear canal abrasion	外耳道擦過傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Electric injury	電撃損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Eye contusion	眼挫傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Fall	転倒	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Foot fracture	足骨折	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Head injury	頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Heat illness	熱中症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Injury	損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Joint injury	関節損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Limb injury	四肢損傷	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Muscle contusion	筋挫傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Muscle injury	筋損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Muscle strain	肉離れ	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Post procedural fever	処置後発熱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Post procedural hypothyroidism	処置後甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Procedural pain	処置による疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pubis fracture	恥骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Radius fracture	橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Scratch	引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Sedation complication	鎮静合併症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	8	(5.0)	3	(1.9)	11	(3.5)
Skin laceration	皮膚裂傷	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Thermal burn	熱傷	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Tooth fracture	歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Urethral injury	尿道損傷	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Wound	創傷	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Wound complication	創合併症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Wrist fracture	手首関節骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations	**臨床検査**	**19**	**(11.8)**	**15**	**(9.6)**	**34**	**(10.7)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Brachial pulse decreased	上腕動脈脈拍減少	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cell marker increased	細胞マーカー増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Transvalvular pressure gradient	弁圧較差	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Weight decreased	体重減少	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
Weight increased	体重増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**42**	**(26.1)**	**51**	**(32.5)**	**93**	**(29.2)**
Cachexia	悪液質	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)
Fluid retention	体液貯留	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Gout	痛風	1	(0.6)	3	(1.9)	4	(1.3)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hyperglycaemia	高血糖	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13	(8.1)	6	(3.8)	19	(6.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	6	(3.7)	9	(5.7)	15	(4.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
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)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Hypovolaemia	血液量減少症	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
Marasmus	マラスムス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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)
Arthritis	関節炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Arthropathy	関節障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Back pain	背部痛	13	(8.1)	9	(5.7)	22	(6.9)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
Muscle spasms	筋痙縮	5	(3.1)	6	(3.8)	11	(3.5)
Muscular weakness	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
Neck pain	頚部痛	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Osteoarthritis	変形性関節症	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pain in extremity	四肢痛	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Periarthritis	関節周囲炎	5	(3.1)	1	(0.6)	6	(1.9)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tendon pain	腱痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tendonitis	腱炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Trigger finger	弾発指	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)**
Bladder cancer	膀胱癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Colon cancer	結腸癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gallbladder cancer	胆嚢癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastric cancer	胃癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Inflammatory pseudotumour	炎症性偽腫瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Myelofibrosis	骨髄線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ovarian cancer	卵巣癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Uterine cancer	子宮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**27**	**(16.8)**	**29**	**(18.5)**	**56**	**(17.6)**
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cognitive disorder	認知障害	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Dementia	認知症	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dizziness	浮動性めまい	6	(3.7)	11	(7.0)	17	(5.3)
Dizziness postural	体位性めまい	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
Epilepsy	てんかん	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	頭痛	7	(4.3)	4	(2.5)	11	(3.5)
Hydrocephalus	水頭症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Migraine	片頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Myoclonus	ミオクローヌス	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Neuralgia	神経痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Presyncope	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Sciatica	坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Somnolence	傾眠	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Syncope	失神	5	(3.1)	3	(1.9)	8	(2.5)
Tongue biting	咬舌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Tonic convulsion	強直性痙攣	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**11**	**(6.8)**	**11**	**(7.0)**	**22**	**(6.9)**
Anxiety disorder	不安障害	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Delirium	譫妄	3	(1.9)	3	(1.9)	6	(1.9)
Head banging	頭を激しくぶっつける	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Insomnia	不眠症	9	(5.6)	6	(3.8)	15	(4.7)
Restlessness	落ち着きのなさ	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**19**	**(11.8)**	**23**	**(14.6)**	**42**	**(13.2)**
Acute kidney injury	急性腎障害	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	5	(3.1)	7	(4.5)	12	(3.8)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dysuria	排尿困難	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Haematuria	血尿	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Incontinence	失禁	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Pollakiuria	頻尿	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Renal failure	腎不全	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Renal impairment	腎機能障害	3	(1.9)	6	(3.8)	9	(2.8)
Urinary retention	尿閉	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vesicoureteric reflux	膀胱尿管逆流	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**6**	**(3.7)**	**6**	**(3.8)**	**12**	**(3.8)**
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Genital erythema	性器紅斑	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gynaecomastia	女性化乳房	3	(1.9)	4	(2.5)	7	(2.2)
Penile discharge	陰茎分泌物	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Penile pain	陰茎痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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)**
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Asthma	喘息	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome	喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Cough	咳嗽	9	(5.6)	5	(3.2)	14	(4.4)
Diaphragmalgia	横隔膜痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Emphysema	肺気腫	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Epistaxis	鼻出血	5	(3.1)	8	(5.1)	13	(4.1)
Haemoptysis	喀血	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Hiccups	しゃっくり	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Hypoxia	低酸素症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6	(3.7)	1	(0.6)	7	(2.2)
Pleural effusion	胸水	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
Productive cough	湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2	(1.2)	4	(2.5)	6	(1.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sputum retention	痰貯留	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Throat irritation	咽喉刺激感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
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)**
Acne	ざ瘡	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Asteatosis	皮脂欠乏症	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Blister	水疱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dermatitis	皮膚炎	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Drug eruption	薬疹	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Dry skin	皮膚乾燥	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
Eczema	湿疹	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2	(1.2)	3	(1.9)	5	(1.6)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Eczema vesicular	小水疱性湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Erythema	紅斑	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	2	(1.2)	2	(1.3)	4	(1.3)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-4 TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Onychogryphosis	爪甲鉤弯症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Palmar erythema	手掌紅斑	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pemphigoid	類天疱瘡	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pruritus	そう痒症	8	(5.0)	5	(3.2)	13	(4.1)
Purpura	紫斑	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rash	発疹	2	(1.2)	4	(2.5)	6	(1.9)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Red man syndrome	レッドマン症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Skin erosion	皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Skin fissures	皮膚亀裂	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin necrosis	皮膚壊死	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Urticaria	蕁麻疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**23**	**(14.3)**	**22**	**(14.0)**	**45**	**(14.2)**
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Atheroembolism	アテローム塞栓症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Flushing	潮紅	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Haematoma	血腫	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
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)
Iliac artery occlusion	腸骨動脈閉塞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Intermittent claudication	間欠性跛行	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Internal haemorrhage	内出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Peripheral coldness	末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Phlebitis	静脈炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)

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: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/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

付表 2.7.6.31.a.1-5 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（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)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**
Palpitations	動悸	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.9)**
Constipation	便秘	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dyspepsia	消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.3)**	**2**	**(0.6)**
Malaise	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Oedema	浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Investigations	**臨床検査**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
Blood pressure decreased	血圧低下	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)**
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(0.6)**
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Syncope	失神	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
Cough	咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**
Rash	発疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
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.
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/14.3.1.1 Subjects With Drug-Related Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups), All Subjects as Treated, Japan Subpopulation

付表 2.7.6.31.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（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)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2**	**(1.2)**	**1**	**(0.6)**	**3**	**(0.9)**
Anaemia	貧血	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10**	**(6.2)**	**13**	**(8.3)**	**23**	**(7.2)**
Angina pectoris	狭心症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Atrial flutter	心房粗動	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Cardiac failure	心不全	6	(3.7)	6	(3.8)	12	(3.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
Phimosis	包茎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(0.6)**
Vertigo	回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Glaucoma	緑内障	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5**	**(3.1)**	**9**	**(5.7)**	**14**	**(4.4)**
Alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Colitis	大腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Constipation	便秘	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dental caries	齲歯	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Dental cyst	歯嚢胞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Ileus	イレウス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Large intestinal stenosis	大腸狭窄	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Large intestinal ulcer perforation	穿孔性大腸潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Melaena	メレナ	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2**	**(1.2)**	**1**	**(0.6)**	**3**	**(0.9)**
Chest discomfort	胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pyrexia	発熱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Vascular stent occlusion	血管ステント閉塞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**3**	**(1.9)**	**1**	**(0.6)**	**4**	**(1.3)**
Bile duct stone	胆管結石	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cholelithiasis	胆石症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**13**	**(8.1)**	**17**	**(10.8)**	**30**	**(9.4)**
Cellulitis	蜂巣炎	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Device related infection	医療機器関連感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Fungaemia	真菌血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Influenza	インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Periodontitis	歯周炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Pneumonia	肺炎	4	(2.5)	10	(6.4)	14	(4.4)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Sepsis	敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tuberculous pleurisy	結核性胸膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)**
Contusion	挫傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Coronary vascular graft stenosis	冠血管グラフト狭窄	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Foot fracture	足骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Head injury	頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Heat illness	熱中症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Post procedural hypothyroidism	処置後甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pubis fracture	恥骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**6**	**(3.7)**	**6**	**(3.8)**	**12**	**(3.8)**
Dehydration	脱水	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Hyperglycaemia	高血糖	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Hypoglycaemia	低血糖	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Marasmus	マラスムス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2**	**(1.2)**	**2**	**(1.3)**	**4**	**(1.3)**
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)**
Bladder cancer	膀胱癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Colon cancer	結腸癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastric cancer	胃癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Inflammatory pseudotumour	炎症性偽腫瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Ovarian cancer	卵巣癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Uterine cancer	子宮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2**	**(1.2)**	**3**	**(1.9)**	**5**	**(1.6)**
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Myoclonus	ミオクローヌス	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)
Syncope	失神	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Anxiety disorder	不安障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2**	**(1.2)**	**3**	**(1.9)**	**5**	**(1.6)**
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Haematuria	血尿	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Renal failure	腎不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.3)**
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

付表 2.7.6.31.a.1-6 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（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	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2**	**(1.2)**	**3**	**(1.9)**	**5**	**(1.6)**
Asthma	喘息	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin necrosis	皮膚壊死	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**3**	**(1.9)**	**1**	**(0.6)**	**4**	**(1.3)**
Hypertension	高血圧	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypotension	低血圧	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Iliac artery occlusion	腸骨動脈閉塞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Intermittent claudication	間欠性跛行	1	(0.6)	0	(0.0)	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.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/14.3.1.2 Subjects With Serious Adverse Events Within a System Organ Class (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups), All Subjects as Treated, Japan Subpopulation

2.7.6.32 【国際共同試験】左室駆出率が保持された心不全患者を対象とした第Ⅱb相試験：試験19334（報告書番号 PH-40453）

参照項目：5.3.5.1.11 PH-40453

2.7.6.32.1 試験計画の概要

試験の標題：

左室駆出率が保持された心不全患者を対象に、経口の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベルイシグアトを日常生活動作での身体機能の改善のために投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

実施医療機関：178施設（アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、コロンビア、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、マレーシア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、シンガポール、南アフリカ、スペイン、台湾、米国：21ヵ国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018年6月15日

最後の被験者の完了日： 2019年11月4日

開発のフェーズ：第Ⅱb相

目的：

主要目的

- 身体機能〔Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）Physical Limitation Score（PLS）〕のベースラインから第24週までの改善について、ベルイシグアト10mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- 身体機能（KCCQ PLS）のベースラインから第24週までの改善について、ベルイシグアト15mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- ベルイシグアトの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 6分間歩行テスト（6MWT）での歩行距離のベースラインから第24週までの改善について、ベルイシグアト10mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- 6MWTでの歩行距離のベースラインから第24週までの改善について、ベルイシグアト15mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- KCCQのPLS及びその他のドメインスコア〔Overall Symptom Score（OSS）、Clinical Summary Score（CSS）、Total Symptom Score（TSS）及びSymptom Frequency Score（SFS）〕が第24週にベースラインから5及びその他の閾値（3、7、10、15、20など）を超えて改善した被験者の割合の上昇について、ベルイシグアト10mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- KCCQのPLS及びその他のドメインスコア（OSS、CSS、TSS及びSFS）が第24週にベースラインから5及びその他の閾値（3、7、10、15、20など）を超えて改善した被験者の割合の上昇について、ベルイシグアト15mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- KCCQのPLS及びその他のドメインスコア（OSS、CSS、TSS及びSFS）が第24週にベースラインから5を超えて悪化した被験者の割合の低下について、ベルイシグアト10mgの有効性をプラセボと比較して評価する。
- KCCQのPLS及びその他のドメインスコア（OSS、CSS、TSS及びSFS）が第24週にベースラインから5を超えて悪化した被験者の割合の低下について、ベルイシグアト15mgの有効性をプラセボと比較して評価する。

その他の目的

- 以下の項目の改善について、ベルイシグアト 10mg 又は 15mg の有効性をプラセボと比較して評価する。
  - KCCQ SFS により評価する症状の頻度
  - Borg のカテゴリ尺度（CR-10）により評価する、6MWT 時に被験者が経験する自覚的運動強度
  - その他の患者報告アウトカム〔健康関連 QOL の総合的な尺度である EuroQol Group 5-dimension 5-level questionnaire（EQ-5D-5L）、Fried の基準に基づくフレイル（虚弱）スコアなど〕
  - ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類クラス
  - ベースラインから第 24 週までの臨床検査値〔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）など〕
- 死亡〔心血管（CV）死を含む〕、CV 入院（心不全による入院、心筋梗塞、脳卒中を含む）及び外来患者の心不全イベントを収集し、要約する。
- KCCQ の PLS、OSS、CSS、TSS 及び SFS の第 24 週におけるベースラインからの変化量の累積分布関数を解析する。
- 左室駆出率が保持された心不全（HFpEF）患者でのベルイシグアトの薬物動態を評価する。
- ベルイシグアト 15mg 投与時の血中濃度と心拍数による補正 QT 間隔（QTc）との関係を評価する。
- 薬理遺伝学的研究（任意）：投与群にかかわらず、あるいは投与群別に、被験者の遺伝的変異と臨床特性との関係を探索的に検討する。ヒトゲノム全体の変異を対象に、本試験で収集する臨床データとの関連性を解析する場合がある。
- 薬剤（すなわち、作用機序に関連する効果や安全性）や疾患機序を調査するため、その他のバイオマーカーを評価する。
- 加速度測定サブ試験（任意）：身体活動の追跡調査により探索的データを収集する。

試験方法：

スクリーニング来院（来院 1）開始後 4 週以内、かつ心不全による入院（又は入院を必要としない心不全の場合は静注用利尿薬の投与）の後 6 ヵ月以内に、適格被験者をベルイシグアト 10mg 群、15mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の割合で自動音声／ウェブ応答システム（IxRS）を用いて無作為割付けした。地域〔アメリカ大陸／ヨーロッパ（イスラエル及び南アフリカも含む）／アジア太平洋（オーストラリアも含む）〕及び心調律〔心房細動（無作為割付けされる全被験者の約 40%に制限する）／洞調律〕を割付け時の層別因子とした。

無作為割付け来院時（来院 2）にベルイシグアト 2.5mg（開始用量）又はプラセボの投与を開始した。ベルイシグアトを盲検下で第 2 週（来院 3）に 5mg、第 4 週（来院 4）に 10mg、第 6 週（来院 5）に 15mg（10mg 群では見かけ上の増量）に増量するか、プラセボを投与した（いずれの来院でも見かけ上の増量）。用量調節期の後は、第 8 週（来院 6）、第 12 週（来院 7）、第 18 週（来院 8）及び第 24 週（来院 9）に、治験実施医療機関に来院することとした。第 24 週の来院で主要評価項目を評価し、治験薬投与を終了とした。第 28 週（来院 10）に安全性のフォローアップ来院を実施した。

本試験が終了するまですべての被験者の追跡調査を実施し、生存状況及びすべての評価項目を評価した。

被験薬：

ベルイシグアト即放錠

用法・用量

2.5、5、10 又は 15mg を 1 日 1 回、食後（なるべく朝食後、毎日、ほぼ同じ時間帯）に経口投与

2.5mg で投与を開始し、来院 3（第 2 週）に 5mg、来院 4（第 4 週）に 10mg、来院 5（第 6 週）に 15mg（10mg 群では見かけ上の増量）に増量した。来院 5 に 15mg に達していない場合、又は投与中断後、

治験責任（分担）医師が投与再開を医学的に妥当と判断した場合は、以降の来院で、治験責任（分担）医師の判断により、増量を検討することとした。すべての来院で、以下の基準に従って用量調節を行った。

- 増量：最高用量に到達しておらず、収縮期血圧（SBP）値が 100mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20mmHg 以下の場合
- 用量を維持：SBP 値が 90mmHg 以上 100mmHg 未満の場合、
  SBP 値が 100mmHg 以上で、前回来院からの低下が 20mmHg を超える場合、又は
  最高用量に到達している場合（3 回増量後）
- 減量：5、10 又は 15mg 投与中に、SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合
- 投与中断：2.5mg 投与中に（開始用量又は減量後）、SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がない場合、又は
  SBP 値が 90mmHg 未満で低血圧の症状がある場合

安全性上の理由により治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、いかなる時点でも減量してよいこととした。

治験薬に対する不忍容性により投与を中断した場合は、治験責任（分担）医師が医学的に妥当と判断した時点で投与を再開することとした。投与中断期間の上限は設けなかった。再開する場合は、以下の方法で用量調節を行った。

- 来院 5（第 6 週）までに再開する場合

  規定来院に投与を再開し、以下の表に従って用量調節した。
- 来院 5（第 6 週）より後に再開する場合

  可能な限り早期に（必要に応じ規定外来院を実施）投与を再開し、以下の表に従って用量調節した。その後、来院スケジュールを再開した。治験責任（分担）医師の判断に基づき、規定外来院又は電話連絡を実施することとした。増量は 11 日以上間隔を空けることとし、投与再開から次の来院までの期間が 17 日以上になる場合は、規定外来院を実施できることとした。

投与中断時の用量ステップ（用量）	投与中断期間	再開時の用量	1 回目増量時（再開後 14±3 日）の用量	2 回目増量時（再開後 28±3 日）の用量	3 回目増量時（再開後 42±3 日）の用量
1 (2.5mg)	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg	10 又は 15mg
2 (5mg)	特に規定しない	2.5mg	5mg	10mg	10 又は 15mg
3 (10mg)	5 日超 5 日以内	2.5mg 5mg	5mg 10mg	10mg 10 又は 15mg	10 又は 15mg not applicable[a]
4 (10 又は 15mg)	5 日超 5 日以内	2.5mg 5mg	5mg 10mg	10mg 10 又は 15mg	10 又は 15mg not applicable[a]

a 2 回目増量で最高用量に到達

投与期間

24 週間

対照薬：

被験薬と外観上識別不能のプラセボ錠

用法・用量

プラセボ（見かけ上の増量を実施）を1日1回、食後（なるべく朝食後、毎日、ほぼ同じ時間帯）に経口投与

投与期間

24週間

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 45歳以上のもの

(2) 慢性心不全の既往を有するもの

(3) 無作為割付け前6ヵ月以内に非代償性心不全（心不全による入院、又は入院を必要としない心不全に対する静注用利尿薬の投与と定義）が認められたもの

(4) 無作為割付け前30日以内に、洞調律の心不全の場合はNT-proBNPが300pg/mL以上又は脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が100pg/mL以上、若しくは心房細動を合併した心不全の場合はNT-proBNPが600pg/mL以上又はBNPが200pg/mL以上のもの[1]

注：治験責任（分担）医師は、ナトリウム利尿ペプチド値に対する採血時の心拍リズムの影響を考慮して、最も適したナトリウム利尿ペプチドのカットオフ値を採用することとした。

(5) 無作為割付け前12ヵ月以内に実施された心エコー検査によりHFpEFの診断基準に該当したもの（直近の測定値を用いて適格性を判定することとした）

a. 左室駆出率（LVEF）が45%以上のもの、かつ

b. 次のパラメータのいずれか又は両方によって構造的変化が示されているもの

- 左室（LV）肥大（次のいずれかに該当：心室中隔厚又は心室後壁厚が1.1cm以上、又はLV心筋重量係数が男性で115g/m^{2}以上、女性で95g/m^{2}以上）
- 左房（LA）拡大〔次のいずれかに該当：左房容積係数（LAVI）が29mL/m^{2}以上、左房容積（LAV）が男性で58mL超、女性で52mL超、LA面積が20cm^{2}超、又はLA径が男性で40mm超、女性で38mm超〕

(6) 無作為割付け時のNYHA分類クラスがⅡ又はⅢであるもの

主な除外基準

(1) 無作為割付け時に臨床的に不安定な状態（次のいずれかに該当するものと定義）にあるもの

a. 無作為割付け前24時間以内に静注用治療薬（静注用利尿薬又は静注用輸液など）を投与されたもの

b. SBPが160mmHg以上のもの

c. SBPが110mmHg未満、拡張期血圧（DBP）が40mmHg未満又は症候性低血圧が認められるもの

d. 安静時の心拍数が50bpm未満又は100bpm以上のもの

(2) 適格性を示す心不全イベントから無作為割付けまでのいずれかの時点で静注用強心薬を投与されたもの

---

1 BNPは、測定法が国内（Shionoria法）と国外（Triage法）で異なるため、国内の選択基準では「洞調律の心不全の場合は66pg/mL以上、心房細動を合併した心不全の場合は129pg/mL以上」とした。Shionoria法による値は、次の計算式によってTriage法による値に変換される：Triage BNP＝1.579×（Shionoria BNP）－2.947。

(3) 過去に LVEF 低下（40%未満）と診断されたもの

(4) 閉塞性肥大型心筋症、急性心筋炎、アミロイドーシス、心サルコイドーシス又は収縮性心膜炎を有するもの

(5) 手術又は介入を要する一次性心臓弁膜症を有するもの、心臓弁膜症の手術又は介入後 3 ヵ月以内のもの、若しくは活動期心内膜炎を有するもの

(6) 無作為割付け前 60 日以内に急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞又は ST 上昇型心筋梗塞）を発症したもの、無作為割付け前 60 日以内に経皮的冠インターベンション（PCI）又は冠動脈バイパス術（CABG）を施行したもの、若しくは無作為割付けの時点で PCI 又は CABG が適応となるもの

(7) 無作為割付け前 60 日以内に、症候性頚動脈狭窄症、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中を発症したもの

(8) 複雑心奇形を有するもの

(9) 心臓以外の併存症（以下のいずれか）を有するもの

a. modified diet in renal disease（MDRD）式[2]で計算した推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}未満のもの

b. Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能不全を有するもの

c. 体格指数（BMI）が 45kg/m^{2}を超えるもの

d. 悪性腫瘍、又は心臓疾患以外のその他の原因により余命 1 年未満と医師が判断するもの

e. 重度の肺疾患で継続的な在宅酸素療法を必要とするもの又は間質性肺疾患を有するもの

f. 治験薬又はその添加剤に対するアレルギー、不耐性、又は過敏症を有するもの

g. 予定されている試験手順の完遂を妨げると治験責任（分担）医師が判断する内科的、精神的又はその他の疾患、若しくはその既往があるもの

(10) ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬を併用しているもの又は使用が見込まれるもの

(11) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬を併用しているもの又は使用が見込まれるもの

(12) 長時間又は短時間作用型の硝酸薬若しくは一酸化窒素（NO）供与体〔硝酸イソソルビド、5-一硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、ニコランジル、ニトログリセリン、molsidomine など〕を併用している又は使用が見込まれるもの（投与経路は問わない）

(13) 非識字である、又は何らかの理由で質問票を読むことができないもの（主要評価項目が、自己記入式の患者報告質問票により収集されるデータに基づいているため）

(14) 歩行不能であるもの、又は 6MWT を施行できないと治験責任（分担）医師が判断するもの

(15) アルコール又は違法薬物を乱用していることがわかっており、本人の安全性又は遵守状況を妨げるおそれがあると治験責任（分担）医師が判断するもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- KCCQ PLS の第 24 週におけるベースラインからの変化量

副次評価項目

- 6MWT の第 24 週におけるベースラインからの変化量

2 国内では、日本人の糸球体ろ過量推算式〔194×血清クレアチニン（mg/dL）$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739（女性の場合）〕を使用した。

探索的評価項目

- KCCQ の各ドメインスコア（PLS、SFS、Symptom Burden Score、Social Limitation Score、Quality of Life Score）及びサマリースコア（TSS、CSS、OSS）の各来院における測定値及びベースラインからの変化量
- KCCQ の各ドメインスコア（PLS、SFS、Symptom Burden Score）及びサマリースコア（TSS、CSS、OSS）の第 24 週におけるベースラインからの変化量の累積分布関数（及び該当する被験者の割合）
- EQ-5D-5L〔各ドメイン及び visual analogue scale（VAS）〕の各来院における反応値及びベースラインからの変化
- Patient's Global Impression of Severity（PGIS）の各来院における反応値及びベースラインからの変化
- Patient's Global Impression of Change（PGIC）の各来院における反応値、ベースラインと比較して意味のある改善が認められた被験者の割合及び意味のある悪化が認められた被験者の割合
- Fried の基準に基づくフレイルスコアの第 24 週におけるベースラインからの変化
- NYHA 分類クラスの第 24 週におけるベースラインからの変化
- NT-proBNP
- CV 死、心不全による入院、全死亡、CV 入院（心筋梗塞又は脳卒中を含む）及び外来患者の心不全イベントの発現割合
- CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの時間
- CV 死、心不全による入院、NYHA 分類クラスのベースラインからの悪化又は PGIC のベースラインからの悪化の複合エンドポイントの初回発現までの時間
- CV 死、心不全による入院、NYHA 分類クラスのベースラインからの悪化又は KCCQ CSS のベースラインからの悪化の複合エンドポイントの初回発現までの時間

その他の評価項目

- 計画された遺伝学的解析

薬物動態の評価項目：

ベルイシグアトの血漿中濃度

安全性の評価項目：

主要評価項目

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合

探索的評価項目

- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン：血圧、心拍数

被験者数：

目標被験者数

約 735 例

設定根拠

本試験の被験者数は、主要評価項目の解析（第 24 週における KCCQ PLS について、ベルイシグアト 15mg 及び 10mg をそれぞれプラセボと比較）に基づいて、両側有意水準を 5%としたとき、少なくと

も一方の投与群でプラセボとの治療効果の差を検出するための検出力が80%となるように設定した。KCCQ PLSのプラセボとの治療効果の差の平均値を両投与群共に5、共通の標準偏差を21と仮定したとき、一方のみの比較で差を検出するための検出力は65%となった。80%の検出力は、「いずれか一方」の成功基準（すなわち、主解析で少なくとも一方の帰無仮説が棄却される）に基づく値であった。一方のみの比較で帰無仮説を棄却するための検出力は65%であった。

この被験者数では、一方のみの投与群において、副次評価項目である6MWTの変化量（標準偏差80mと仮定）でプラセボ補正後に30mの増加を検出するための検出力は97%、22.3mの増加を検出するための検出力は80%であった。22.3mの増加は、FAIR-HF試験で24週間後に認められた35mの増加（KCCQ PLSは6.2改善）を下回っていたが、ACTION-HF試験で3ヵ月後に認められた15mの増加（KCCQ PLSは2.3改善）を上回る値であった。

試験が終了するまで、治験薬投与を中止したかどうかにかかわらず、すべての被験者を対象として追跡調査を実施するため、中止割合はごくわずかであると考えられた。

以上より、総被験者数として735例、ベルイシグアト10mg群、15mg群及びプラセボ群に1：1：1の割合で各245例を無作為割付けする必要があった。

解析方法：

解析対象集団

・最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされ、少なくとも1回治験薬の投与を受け、かつ少なくとも1つのアウトカムの測定値があるすべての被験者。計画された治験薬投与に基づいて解析した。すべての有効性評価項目の解析に用いた。

・安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも1回治験薬の投与を受けたすべての被験者。実際に行われた治験薬投与に基づいて解析し、最高用量に到達しなかった被験者又は誤ってベルイシグアトとプラセボの両方が投与された被験者は計画された治験薬投与に基づいて解析した。すべての安全性の解析に用いた。

・治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：有効性に影響を及ぼす可能性がある重要な選択・除外基準を無作為割付時に満たし、有効性に影響を及ぼす可能性がある併用禁止薬を試験中に使用せず、ベースライン時と投与期中の少なくとも1時点でKCCQが評価され、治験薬の服用遵守率が80%以上であり、治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者。補助的解析のみに用いた。

・薬物動態解析対象集団：少なくとも1つの適切な薬物濃度測定値があるすべての被験者。

有効性の主要評価項目の解析

ベースライン後のすべての評価を解析対象とした。多重性の制御には、Maurer and Bretzのグラフィカルアプローチを適用した。2つの主要仮説の検定は、2等分した両側有意水準α（2.5%）でそれぞれ実施した。

主解析にはmixed model repeated-measures（MMRM）を用い、固定効果として投与群（ベルイシグアト対プラセボ）及び来院を、ランダム効果として被験者を、共変量として来院と投与群との交互作用及びPLSのベースライン値を含めた。被験者内変動には無構造の共分散行列を仮定した。

試験を中止した被験者については、パターン混合モデル（対照群のデータを用いた補完方法）を適用した。ベルイシグアト群の被験者の場合は、試験中止後、プラセボ群の被験者と同様の傾向を示すと仮定した。プラセボ群の中止例の場合は、試験を継続したプラセボ群の被験者と同様の経過をたどると仮定した。被験者が試験中に死亡した場合は、最悪値で補完する（すなわち、KCCQ PLSの欠測値は0で補完する）こととした。

モデルは以下のとおりとした。

$$Y_{ijklm} = \mu + \beta x_i + t_k + r_l + h_m + v_j + (tv)_{jk} + s_i + \varepsilon_{ij}$$

Y_{ijklm}は被験者iのPLSの来院jにおけるベースラインからの変化量、μは切片、βはベースラインの共変量の効果、x_iは被験者iのベースラインのPLS、t_kは投与群kの固定効果、r_lは地域lの固定効果、h_mは心調律m（心房細動又は洞調律）の固定効果、v_jは来院jの固定効果、$(tv)_{jk}$は投与群kと

来院 j との交互作用、s_i は被験者 i のランダム効果、ε_{ij} ～Normal(0, σ^2)は corr(ε_{ij}, $\varepsilon_{ij'}$)＝$\rho_{jj'}$, $j \neq j'$ の残差分散成分とする。

補助的解析として、治験薬投与終了より前に実施されたベースライン後の評価を対象に、上述の MMRM モデルを適用した。

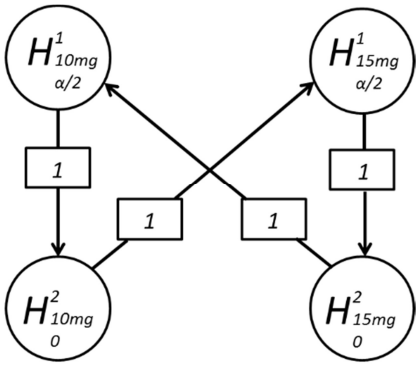
追加の感度解析として、様々な欠測値メカニズムに基づくデータ補完法を用いた解析（tipping point analysis など）を実施することとした。

有効性の副次評価項目の解析

主要評価項目と同様の方法で解析した。ベースライン時に 6MWT を実施することができた被験者を対象とした。ベースライン後の来院で、病状が重く 6MWT を実施できなかった被験者のスコアは 0 とした。

多重性の調整

Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチを使用し、KCCQ PLS に関する主要仮説及び 6MWT に関する副次仮説をそれぞれ複数検定することによる多重性を十分に制御した。試験全体の両側有意水準 α を 5%に制御することとした。2 つの主要仮説の検定には Bonferroni 法を用い、それぞれ 2 等分した有意水準 2.5%で実施することとした。2 つの副次仮説の検定は Parallel gatekeeping 法により実施することとした。2 つの主要仮説がどちらも棄却された場合は、2 つの副次仮説それぞれにおいて主要仮説族の検定から持ち越した有意水準 2.5%（両側）で検定することとした。一方の主要仮説のみが統計学的に有意であった場合は、同じ投与群における副次仮説のみを、主要仮説族の検定から持ち越した有意水準 2.5%（両側）で検定可能とした。このとき、その副次仮説が棄却された場合は、同じ投与群での検定に割振った有意水準（2.5%）を再利用して、有意性が認められなかったもう一方の主要仮説を再度検定することとした。各仮説への有意水準の割当てを以下の図に示す。



全体では、主解析の 2 つの帰無仮説のうち、少なくとも一方を棄却可能であった場合に、主解析の結果を成功と判断することとした。

有効性のその他の評価項目の解析

連続変数（KCCQ のその他のドメインスコア、EQ-5D-5L スコア、Fried の基準に基づくフレイルスコア及び NT-proBNP の第 24 週におけるベースラインからの変化量など）は、上述の MMRM モデルを用いて解析した。離散変数（NYHA 分類クラス、PGIC、PGIS など）については、各来院時の反応値の相対変化を要約した。CV 死、心不全による入院、全死亡及び CV 入院（心筋梗塞又は脳卒中を含む）の発現割合を要約した。また、複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線を示した。

安全性の解析

治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.22.1 を用いてコーディングした。治験薬との関連性

は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び注目すべき TEAE の発現割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。

試験デザインを図 2.7.6.32-1 に示す。

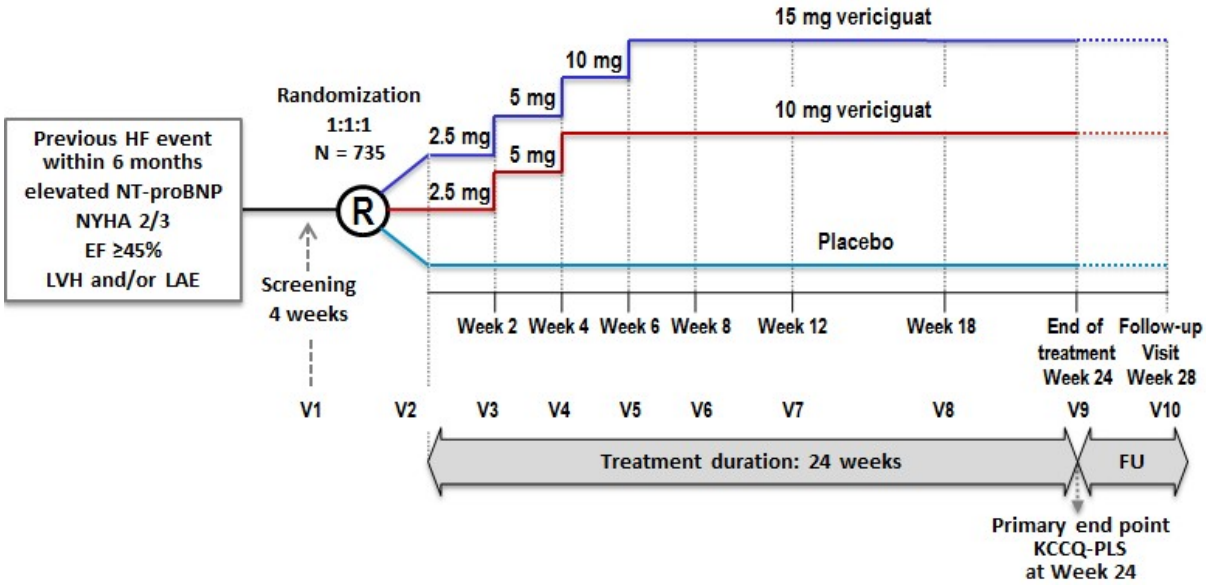


図 2.7.6.32-1 試験デザイン

2.7.6.32.2 成績

2.7.6.32.2.1 試験対象集団

2.7.6.32.2.1.1 被験者の内訳

本試験では 979 例がスクリーニングされ、789 例が無作為割付けされた。無作為割付けされた被験者のうち 788 例（プラセボ群 262 例、10mg 群 262 例、15mg 群 264 例）に治験薬が投与された。10mg 群の 1 例（0.1%）は 1 回も治験薬の投与を受けなかった。試験を完了しなかった被験者は 117 例（14.8%）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.1/7）。投与期の主な中止理由は、被験者の希望（5.2%）、有害事象（4.7%）及び死亡（2.8%）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.1/5）。

2.7.6.32.2.1.2 人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

FAS では男性が 404 例（51.2%）、女性が 385 例（48.8%）であった。人種は、大多数（85.4%）が白人であり、アジア人が 9.5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2.7%であった。地域は、ヨーロッパが半数以上（71.2%）、アメリカ大陸が 19.6%、アジア太平洋が 9.1%であった。年齢の範囲は 45～95 歳、平均値±標準偏差は 72.7±9.4 歳であった。BMI の範囲は 15.3～46.9kg/m^2、平均値±標準偏差は 30.68±6.09kg/m^2 であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.2/1）。

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範囲は 2～230 日であり、中央値は 28.0 日であった。インデックスイベントは、心不全による入院（退院後に無作為割付け）が 65.8%、入院を必要としない静注用利尿薬の投与が 30.4%、心不全による入院（退院前に無作為割付け）が 3.8%であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.2/57）。ベースライン時の LVEF の平均値±標準偏差は 56.3%±8.02%であり、21.4%の被験者は LVEF が 45%以上 50%未満、40.7%の被験者は LVEF が 50%以上 60%未満、37.8%の被験者は LVEF が 60%以上であった。ベースライン時に 35.0%の被験者で心房細動が認められ、65.0%の被験者は洞調律であった。ベースライン時の SBP の平均値±標準偏差は 129.3±12.6mmHg であり、大多数（74.8%）の被験者は SBP が 120mmHg 以上であった。DBP の平均値±標準偏差は 72.9±10.5mmHg、心拍数の平均値±標準偏差は 70.4±10.7bpm であった。NYHA 分類は、クラスⅡの被験者の割合（58.6%）がクラスⅢ（41.4%）に比べてわずかに高かった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.2/57）。

ベースライン時の NT-proBNP の平均値±標準偏差は 2432.69±3111.47pg/mL、中央値は 1402.65pg/mL であった。ベースライン時の eGFR の平均値±標準偏差は 59.5±20.73mL/min/1.73m^2 であり、53.9%の被験者は 60mL/min/1.73m^2 以下、43.0%の被験者は 60mL/min/1.73m^2 超であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.2/57）。

ベースライン時の病歴として、大多数（92.4%）の被験者が動脈性高血圧を有し、61.5%の被験者が心房細動を有していた。ほぼ半数の被験者が冠動脈疾患（45.9%）又は糖尿病（45.4%）を有していた。慢性腎臓病は 40.3%、貧血は 21.4%、慢性閉塞性肺疾患は 19.5%の被験者が有していた。これらの併存疾患を有する被験者の割合は、投与群間でおおむね同様であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.2/43）。

2.7.6.32.2.2 有効性の結果

2.7.6.32.2.2.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目である第 24 週における KCCQ PLS のベースラインからの変化量について、最小二乗平均値の差を用いて要約した。主要評価項目において、ベルイシグアトの治療効果は示されなかった。第 24 週における KCCQ PLS のベースラインからの変化量について、いずれのベルイシグアト群においても、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められず、プラセボ群との最小二乗平均値の差は 10mg 群で－0.52（p＝0.8008）、15mg 群で－1.46（p＝0.4772）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.1/2）。いずれの時点においても、2 つのベルイシグアト群でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と同様であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.1/1）。

補足的解析の結果は、主解析と一致していた。第 24 週における KCCQ PLS のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較について、主解析と補足的解析及び部分集団解析との間で目立った差は認められなかった。

2.7.6.32.2.2.2 副次評価項目

有効性の副次評価項目は、第 24 週における 6MWT のベースラインからの変化量とした。

副次評価項目において、ベルイシグアトの治療効果は示されなかった。第 24 週における 6MWT のベースラインからの変化量について、プラセボ群との最小二乗平均値の差は 10mg 群で－1.81（p＝0.8054）、15mg 群で－5.49（p＝0.4502）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.3/2）。第 12 週及び第 24 週の両時点において、2 つのベルイシグアト群でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と同様か小さかった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.3/1）。

補足的解析の結果は、主解析と一致していた。6MWT のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較について、目立った差は認められなかった。

2.7.6.32.2.2.3 探索的評価項目

KCCQ のその他のドメインスコア、EQ-5D-5L、Fried の基準に基づくフレイルスコア、NYHA 分類クラス、PGIC、PGIS、及び被験者が経験する自覚的運動強度（Borg の CR-10 により測定）については、投与群間で目立った差は認められなかった。

臨床イベントに関して、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（CV 死及び非 CV 死）に至った被験者は、プラセボ群で 7 例（発現率 6.44／100 人年）、10mg 群で 15 例（発現率 14.13／100 人年）、15mg 群で 10 例（発現率 9.28／100 人年）であった（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。死亡に至った被験者の割合の差は、CV 死に至った被験者の割合がプラセボ群に比べてベルイシグアト群で高かったことによるものであった。CV 死に至った被験者は、プラセボ群で 4 例（1.5%）、10mg 群で 12 例（4.6%）、15mg 群で 8 例（3.0%）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（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/7）。

CV 死 24 例のうち、心不全及び突然死は各 10 例（1.3%）、脳卒中は 3 例（0.4%）、その他の心血管性の原因が 1 例（0.1%）であった。心不全及び突然死の発現割合は、プラセボ群に比べてベルイシグアト群で高かった。心不全による死亡は、プラセボ群で 1 例（0.4%）、10mg 群で 6 例（2.3%）、15mg 群で 3 例（1.1%）に認められた（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/7）。心不全による死亡時点で、10mg 群では 1 例が 10mg 投与中、1 例が 5mg 投与中、4 例が投与中止後（5 日超）であり、15mg 群ではすべての被験者が治験薬の投与を中止していた（5 日超）（5.3.5.1.11 PH-40453/Listing 14.2.8/1）。突然死は、プラセボ群では認められず、10mg 群で 5 例（1.9%、4.71／100 人年）、15mg 群で 5 例（1.9%、4.64／100 人年）に認められた（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/7、14.2.8/8）。突然死の時点で、10mg 群ではすべての被験者が 10mg 投与中であり、15mg 群では 3 例が 15mg 投与中、1 例が 2.5mg 投与中、1 例が投与中止後（5 日超）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Listing 14.2.8/1）。

入院が報告された被験者の割合は 3 群間で同様であった。心不全、心筋梗塞又は脳卒中による入院の発現割合は、プラセボ群及び 15mg 群に比べて 10mg 群で低かった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/4）。その他の CV 入院の発現割合は、プラセボ群に比べてベルイシグアト群で低かった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/5）。心不全による緊急来院イベントの発現割合は、プラセボ群でベルイシグアト群に比べて高かった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/6）。

2.7.6.32.2.3 安全性の結果

2.7.6.32.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における投与期間の平均値±標準偏差は 149.54±45.04 日であった。大多数の被験者は少なくとも 126 日間の投与を完了し、投与期間 126 日超 168 日以下が 226 例（28.7%）、168 日超が 430 例（54.6%）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.1.4/3）。

2.7.6.32.2.3.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.32-1 に示す。

TEAE は 507 例（64.3%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は 104 例（13.2%）に発現した。有害事象の重症度は、多くの被験者で軽度又は中等度であった。治験手順と関連のある TEAE は 6 例（0.8%）に発現した。

重篤な TEAE は 148 例（18.8%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 10 例（1.3%）に発現した。治験手順と関連のある重篤な TEAE はプラセボ群の 1 例（0.4%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 28 例（3.6%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は 7 例（0.9%）に発現した。

表 2.7.6.32-1 TEAEの要約（SAF）

	Placebo	Vericiguat 10 mg	Vericiguat 15 mg	Total
Number (%) of patients	**N= 262 (100%)**	**N= 262 (100%)**	**N= 264 (100%)**	**N= 788 (100%)**
Any TEAE	172 (65.6)	163 (62.2)	172 (65.2)	507 (64.3)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	81 (30.9)	79 (30.2)	81 (30.7)	241 (30.6)
Moderate	73 (27.9)	63 (24.0)	70 (26.5)	206 (26.1)
Severe	18 (6.9)	21 (8.0)	21 (8.0)	60 (7.6)
Any study drug-related TEAE	24 (9.2)	38 (14.5)	42 (15.9)	104 (13.2)
Maximum intensity for study drug-related TEAE				
Mild	14 (5.3)	27 (10.3)	23 (8.7)	64 (8.1)
Moderate	8 (3.1)	9 (3.4)	17 (6.4)	34 (4.3)
Severe	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (0.8)
Any TEAE related to protocol-required procedures	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (0.8)
Any TESAE	48 (18.3)	46 (17.6)	54 (20.5)	148 (18.8)
Maximum intensity for study drug-related TESAE				
Mild	11 (4.2)	10 (3.8)	7 (2.7)	28 (3.6)
Moderate	20 (7.6)	17 (6.5)	28 (10.6)	65 (8.2)
Severe	17 (6.5)	19 (7.3)	19 (7.2)	55 (7.0)
Any study drug-related serious TEAE	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)	10 (1.3)
Any serious TEAE related to protocol-required procedures	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
TEAE with outcome death	4 (1.5)	8 (3.1)	5 (1.9)	17 (2.2)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	7 (2.7)	9 (3.4)	12 (4.5)	28 (3.6)
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	7 (0.9)

SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

Adverse events are considered to be treatment-emergent if they have started or worsened after first application of study medication up to 5 calendar days after end of treatment with study medication.

Source: 5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/2、14.3.1/12

2.7.6.32.2.3.3 有害事象

いずれかの群で発現割合が 1%以上の TEAE を表 2.7.6.32-2 に示す。

発現割合が高かった TEAE（基本語）は、低血圧（59 例、7.5%）、末梢性浮腫（34 例、4.3%）、貧血（32 例、4.1%）、高血圧（28 例、3.6%）、心房細動（26 例、3.3%）、浮動性めまい（26 例、3.3%）、呼吸困難（26 例、3.3%）であった。

表 2.7.6.32-2 いずれかの群で発現割合が 1%以上の TEAE（SAF）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT) MedDRA version 22.1		Placebo N= 262 (100%)	Vericiguat 10 mg N= 262 (100%)	Vericiguat 15 mg N= 264 (100%)	Total N= 788 (100%)
Number (%) of patients with at least one such AE		**172 (65.6)**	**163 (62.2)**	**172 (65.2)**	**507 (64.3)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**10 (3.8)**	**10 (3.8)**	**18 (6.8)**	**38 (4.8)**
Anaemia	貧血	9 (3.4)	8 (3.1)	15 (5.7)	32 (4.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**20 (7.6)**	**24 (9.2)**	**22 (8.3)**	**66 (8.4)**
Atrial fibrillation	心房細動	7 (2.7)	9 (3.4)	10 (3.8)	26 (3.3)
Bradycardia	徐脈	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (0.8)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	7 (0.9)
Palpitations	動悸	4 (1.5)	4 (1.5)	0	8 (1.0)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (0.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**35 (13.4)**	**33 (12.6)**	**43 (16.3)**	**111 (14.1)**
Abdominal pain	腹痛	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (1.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (2.3)	5 (1.9)	1 (0.4)	12 (1.5)
Constipation	便秘	4 (1.5)	2 (0.8)	8 (3.0)	14 (1.8)
Diarrhoea	下痢	5 (1.9)	3 (1.1)	5 (1.9)	13 (1.6)
Dyspepsia	消化不良	3 (1.1)	4 (1.5)	6 (2.3)	13 (1.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	8 (1.0)
Nausea	悪心	2 (0.8)	9 (3.4)	4 (1.5)	15 (1.9)
Vomiting	嘔吐	0	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (0.9)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**27 (10.3)**	**34 (13.0)**	**36 (13.6)**	**97 (12.3)**
Asthenia	無力症	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.9)
Chest pain	胸痛	4 (1.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	10 (1.3)
Fatigue	疲労	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.7)	13 (1.6)
Oedema	浮腫	0	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (3.1)	16 (6.1)	10 (3.8)	34 (4.3)
Pyrexia	発熱	5 (1.9)	2 (0.8)	4 (1.5)	11 (1.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**66 (25.2)**	**46 (17.6)**	**60 (22.7)**	**172 (21.8)**
Bronchitis	気管支炎	8 (3.1)	5 (1.9)	5 (1.9)	18 (2.3)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.9)	7 (0.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.7)	14 (1.8)
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (2.7)	8 (3.1)	7 (2.7)	22 (2.8)
Pneumonia	肺炎	9 (3.4)	5 (1.9)	9 (3.4)	23 (2.9)
Respiratory tract infection	気道感染	5 (1.9)	5 (1.9)	8 (3.0)	18 (2.3)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (2.7)	2 (0.8)	4 (1.5)	13 (1.6)
Urinary tract infection	尿路感染	7 (2.7)	1 (0.4)	7 (2.7)	15 (1.9)

表 2.7.6.32-2 いずれかの群で発現割合が 1%以上の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT) MedDRA version 22.1		Placebo N= 262 (100%)	Vericiguat 10 mg N= 262 (100%)	Vericiguat 15 mg N= 264 (100%)	Total N= 788 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**12 (4.6)**	**22 (8.4)**	**15 (5.7)**	**49 (6.2)**
Contusion	挫傷	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)	6 (0.8)
Fall	転倒	5 (1.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	12 (1.5)
Investigations	**臨床検査**	28 (10.7)	14 (5.3)	29 (11.0)	71 (9.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (0.8)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.5)	9 (1.1)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.9)
Weight decreased	体重減少	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**35 (13.4)**	**27 (10.3)**	**39 (14.8)**	**101 (12.8)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0	4 (1.5)	5 (0.6)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.8)	8 (1.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (4.6)	5 (1.9)	7 (2.7)	24 (3.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	3 (1.1)	7 (2.7)	8 (3.0)	18 (2.3)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (1.1)	0	3 (1.1)	6 (0.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (3.1)	5 (1.9)	7 (2.7)	20 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**27 (10.3)**	**19 (7.3)**	**22 (8.3)**	**68 (8.6)**
Arthralgia	関節痛	8 (3.1)	1 (0.4)	6 (2.3)	15 (1.9)
Back pain	背部痛	5 (1.9)	6 (2.3)	3 (1.1)	14 (1.8)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.6)
Myalgia	筋肉痛	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.1)	7 (0.9)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.8)	9 (1.1)
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	8 (1.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**33 (12.6)**	**25 (9.5)**	**24 (9.1)**	**82 (10.4)**
Dizziness	浮動性めまい	11 (4.2)	8 (3.1)	7 (2.7)	26 (3.3)
Headache	頭痛	11 (4.2)	5 (1.9)	6 (2.3)	22 (2.8)
Syncope	失神	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)	6 (0.8)
Tremor	振戦	3 (1.1)	0	0	3 (0.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**12 (4.6)**	**7 (2.7)**	**6 (2.3)**	**25 (3.2)**
Anxiety	不安	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.8)	8 (1.0)
Insomnia	不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (0.8)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**23 (8.8)**	**18 (6.9)**	**19 (7.2)**	**60 (7.6)**
Acute kidney injury	急性腎障害	11 (4.2)	6 (2.3)	5 (1.9)	22 (2.8)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.6)
Renal failure	腎不全	2 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.5)	9 (1.1)
Renal impairment	腎機能障害	5 (1.9)	5 (1.9)	4 (1.5)	14 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**36 (13.7)**	**35 (13.4)**	**31 (11.7)**	**102 (12.9)**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	4 (1.5)	4 (1.5)	5 (1.9)	13 (1.6)
Cough	咳嗽	6 (2.3)	5 (1.9)	5 (1.9)	16 (2.0)
Dyspnoea	呼吸困難	14 (5.3)	7 (2.7)	5 (1.9)	26 (3.3)
Epistaxis	鼻出血	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.9)	11 (1.4)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.6)

表 2.7.6.32-2 いずれかの群で発現割合が 1%以上の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT) MedDRA version 22.1		Placebo N= 262 (100%)	Vericiguat 10 mg N= 262 (100%)	Vericiguat 15 mg N= 264 (100%)	Total N= 788 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**20 (7.6)**	**9 (3.4)**	**8 (3.0)**	**37 (4.7)**
Pruritus	そう痒症	6 (2.3)	3 (1.1)	3 (1.1)	12 (1.5)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	8 (3.1)	8 (3.1)	5 (1.9)	21 (2.7)
Cataract operation	白内障手術	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (0.8)
Vascular disorders	**血管障害**	**29 (11.1)**	**31 (11.8)**	**43 (16.3)**	**103 (13.1)**
Hypertension	高血圧	12 (4.6)	5 (1.9)	11 (4.2)	28 (3.6)
Hypotension	低血圧	16 (6.1)	18 (6.9)	25 (9.5)	59 (7.5)

AE = adverse event, SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events are considered to be treatment-emergent if they have started or worsened after first application of study medication up to 5 calendar days after end of treatment with study medication. A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/3

2.7.6.32.2.3.4 死亡

試験期間中に 32 例（4.1%）が死亡した（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.2.8/7）。死亡に至った有害事象は 21 例（2.7%）に発現し、そのうち 17 例（2.2%）は TEAE であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/1、表 2.7.6.32-1）。本試験の目的のため、CV 死が重篤な副作用として報告された場合、開鍵及び緊急報告の対象とはしなかった。

2.7.6.32.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6.32-3 に示す。

発現割合が 1%以上の重篤な TEAE（基本語）は、肺炎（14 例、1.8%）、急性腎障害（10 例、1.3%）、心房細動（9 例、1.1%）及び低血圧（9 例、1.1%）であった。

表 2.7.6.32-3 重篤な TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Placebo N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 10mg N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 15mg N=264 (100%)	Total N=788 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		48 (18.3%)	46 (17.6%)	54 (20.5%)	148 (18.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	7 (0.9%)
Anaemia	貧血	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	6 (0.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (2.3%)	7 (2.7%)	7 (2.7%)	20 (2.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	9 (1.1%)
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	5 (0.6%)
Coronary artery insufficiency	冠動脈不全	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Palpitations	動悸	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Diplopia	複視	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Macular oedema	黄斑浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (1.9%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	13 (1.6%)
Abdominal incarcerated hernia	嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Faecaloma	糞塊	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Gastritis	胃炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	2 (0.8%)	2 (0.3%)
Ileus	イレウス	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Nausea	悪心	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Proctitis	直腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	7 (0.9%)
Chest pain	胸痛	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Death	死亡	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Pelvic mass	骨盤腔内腫瘤	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)

表 2.7.6.32-3 重篤な TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Placebo N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 10mg N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 15mg N=264 (100%)	Total N=788 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (8.0%)	11 (4.2%)	17 (6.4%)	49 (6.2%)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	3 (1.1%)	3 (0.4%)
Cellulitis staphylococcal	ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Endophthalmitis	眼内炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Escherichia pyelonephritis	大腸菌性腎盂腎炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	3 (0.4%)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Implant site infection	埋込み部位感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Medical device site joint infection	医療機器使用部位関節感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Pneumonia	肺炎	4 (1.5%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)	14 (1.8%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	4 (0.5%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8%)	7 (2.7%)	4 (1.5%)	13 (1.6%)
Concussion	脳振盪	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Fall	転倒	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	2 (0.8%)	0	2 (0.3%)
Vulvovaginal injury	外陰腟損傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	3 (1.1%)	3 (0.4%)
Angiocardiogram	心血管造影	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)

表 2.7.6.32-3 重篤な TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Placebo N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 10mg N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 15mg N=264 (100%)	Total N=788 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (0.5%)
Dehydration	脱水	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	6 (0.8%)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Back pain	背部痛	0	2 (0.8%)	0	2 (0.3%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
Psoriatic arthropathy	乾癬性関節症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
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）	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (0.6%)
Laryngeal cancer	喉頭癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Oesophageal carcinoma	食道癌	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	8 (1.0%)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Syncope	失神	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.4%)
Thalamus haemorrhage	視床出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
Product issues	製品の問題	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (2.3%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	13 (1.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	10 (1.3%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8%)	5 (1.9%)	8 (3.0%)	15 (1.9%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	3 (0.4%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	6 (0.8%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)

表 2.7.6.32-3 重篤な TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1		Placebo N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 10mg N=262 (100%)	Vericiguat Titration to 15mg N=264 (100%)	Total N=788 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Cardiac pacemaker replacement	心臓ペースメーカー置換	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Leg amputation	下肢切断	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Vascular disorders	血管障害	7 (2.7%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	17 (2.2%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Hypertension	高血圧	2 (0.8%)	0	0	2 (0.3%)
Hypotension	低血圧	4 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	9 (1.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

Adverse events are considered to be treatment-emergent if they have started or worsened after first application of study medication up to 5 calendar days after end of treatment with study medication.
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.
Source: 5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/4

2.7.6.32.2.3.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、プラセボ群で 7 例（2.7%）、10mg 群で 9 例（3.4%）、15mg 群で 12 例（4.5%）に発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は、低血圧（4 例、0.5%）、肺炎（3 例、0.4%）、悪心、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少及び頭痛（各 2 例、0.3%）であった。その他の事象はすべて 1 例のみの発現であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/10）。

2.7.6.32.2.3.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象である症候性低血圧及び失神の発現割合は、プラセボ群に比べてベルイシグアト群で高かった。症候性低血圧は 37 例（4.7%）に発現し、発現割合は 15mg 群で 6.4%（17 例）と最も高く、10mg 群で 4.2%（11 例）、プラセボ群で 3.4%（9 例）であった。失神は 7 例（0.9%）に発現し、内訳はプラセボ群が 1 例、10mg 群が 2 例、15mg 群が 4 例であった。治験薬の投与中止に至った症候性低血圧は 2 例（10mg 群及び 15mg 群の各 1 例）、失神は 1 例（15mg 群）のみに発現した（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.1/23、14.3.1/26）。

2.7.6.32.2.3.8 臨床検査

いずれかの群で異常高値が 20%超の被験者にみられた臨床検査項目は、グルコース、NT-proBNP、トロポニン T、赤血球分布幅及び尿酸であり、いずれかの群で異常低値が 20%超の被験者にみられた臨床検査項目は、総コレステロール、LDL コレステロール及び赤血球であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.4/1、14.3.4/53）。グルコース、電解質、ヘモグロビン A1c 又はヘマトクリット／ヘモグロビンについては、第 24 週におけるベースラインからの変化量に投与群間で差は認められなかった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.4/105、14.3.4/106、14.3.4/108、14.3.4/109、14.3.4/123、14.3.4/124）。肝酵素上昇は認められなかった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.4/112～14.3.4/117）。また、トロポニン T についても、第

24 週におけるベースラインからの変化量に投与群間で差は認められなかった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.4/118）。

2.7.6.32.2.3.9 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

心拍数の第 24 週におけるベースラインからの変化量に投与群間で差は認められなかった。SBP 及び DBP 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わずかに大きかった。第 24 週におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、DBP では 10mg 群で－1.2240mmHg、15mg 群で－1.7093mmHg であり、SBP では 10mg 群で－2.6438mmHg、15mg 群で－1.9015mmHg であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.5.1/4）。SBP が 90mmHg 未満であった被験者は、試験期間を通して少なく、ベースライン時（投与前）に 0 例、ベースライン時（投与後 2 時間）に 4 例（0.5%）、第 24 週に 7 例（1.1%）であった（5.3.5.1.11 PH-40453/Table 14.3.5.1/5）。

いずれの時点においても、心電図異常や波形の幅又は間隔に顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.32.3 結論

有効性

主要評価項目である第 24 週における KCCQ-PLS のベースラインからの変化量について、ベルイシグアト 10mg 及び 15mg 群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

安全性

ベルイシグアトの忍容性はおおむね良好であり、有害事象の発現状況は 3 群間で同様であった。症候性低血圧及び失神の発現割合は、いずれの群でも低かったが、プラセボ群及び 10mg 群に比べて 15mg 群でわずかに高かった。血圧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く（第 24 週における SBP の群間差：約 2～3mmHg）、これはベルイシグアトの想定される作用機序と一致している。

死亡（CV 死及び非 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。CV 死はベルイシグアト群でプラセボ群に比べて多かったが、この試験の短期間の追跡調査で認められた死亡数は少ない（特に CV 死は 24 例）ことから、投与群に関連した死亡リスクについて結論を出すことは限界がある。