

## 2021年度薬物治療塾 Dコース前期 第2,3回目勉強会要旨

開催日時:2021年12月26日(日)、2022年1月30日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ベリキューボ®錠 2.5 mg,5mg,10mg(ベルイシグアト)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2021年9月作成(第2版)、

審査報告書 令和3年2月3日(審査報告(1)令和2年12月11日、審査報告(2)令和3年2月3日)、申請資料概要

論文名:Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med 2020; 382:1883-1893

検討理由:

- ・近年、慢性心不全の新薬が多数承認されており、他剤との使い分けについて理解する
- ・臨床試験で、どの程度の治療効果が示されたのか確認する
- ・PKの観点から用量調節において注意する点はないか確認する

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ベルイシグアト

製品名(医薬品名): ベリキューボ®錠 2.5 mg,5mg,10mg

参照資料: ①IF 2021年9月作成(第2版) ②審査報告書 令和3年2月3日(審査報告(1)令和2年12月11日、審査報告(2)令和3年2月3日) ③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.93(食後)	②p.25 6.1.1 絶対的 BA 試験(試験 17114) 外国人健康成人男性 10 例を対象に、本薬 10mg を食後に単回経口投与した 4 時間後に本薬の <sup>14</sup> C-標識体 20 μg を 30 分間かけて静脈内投与したとき、絶対的 BA(用量補正した AUC <sub>0-∞</sub> の幾何最小二乗平均の比(経口投与/静脈内投与)に基づき算出)[90%CI]は 0.9303 [0.8986, 0.9631] 注)であった。
Ae(%)	(8.15)	②p.25 6.1.1 絶対的 BA 試験(試験 17114) 本薬の <sup>14</sup> C-標識体 20 μg(micro dosing)を 30 分間かけて静脈内投与したときの本薬の CL、V <sub>ss</sub> 、及び CLR は、それぞれ 1.62L/h、43.7L 及び 0.132L/h であった注)。 Ae = 0.132/1.62 = 0.0815
CL <sub>tot</sub> (mL/min)	27	②p.25 6.1.1 絶対的 BA 試験(試験 17114) 本薬の <sup>14</sup> C-標識体 20 μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの CL は 1.62L/h 注) 1.62 * 1000/60 = 27 mL/min
V <sub>ss</sub> (L)	43.7	②p.25 6.1.1 絶対的 BA 試験(試験 17114) 本薬の <sup>14</sup> C-標識体 20 μg を 30 分間かけて静脈内投与したときの V <sub>ss</sub> は 43.7L 注)

fuP	0.03	②p.26 6.2.1 血漿タンパク結合 ヒト血漿に本薬の $^{14}\text{C}$ -標識体 $100\sim 10000\ \mu\text{g/L}$ を添加したとき、タンパク結合率は $95.95\%\sim 98.00\%$ ⇒ 中間値 $97\%$
B/P	0.66	②p.26 6.2.1.2 血球移行性(CTD4.2.2.3.4) ヒト血液に本薬の $^{14}\text{C}$ -標識体 $100\sim 10000\ \mu\text{g/L}$ を添加したとき、血液/血漿中濃度比は $0.645\sim 0.672$ であった。 ⇒ 中間値 $0.66$

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

注) 静注内投与の投与量は micro dosining( $20\ \mu\text{g}$ )のデータであり、臨床用量時の値ではない点に注意

Ae、CL、Vd の値は、 $20\ \mu\text{g}$ のIV投与となっており、常用量よりもかなり少ない用量(micro dosing)での試験結果となっている。添付文書の用法及び用量(臨床用量)では、1回  $2.5\text{mg}$  を1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を  $5\text{mg}$  及び  $10\text{mg}$  に段階的に増量」となっている。

#### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	$8.15\%$	$<30\%$	肝代謝型
Vd'	$43.7/0.66=66.2\text{L}$	$>50\text{L}$	細胞内分布型
EH'	$(27/0.66)\cdot(1-0.0815)/1600=0.023$	$<0.3$	消失能依存型
ER'	$(27/0.66)\cdot 0.0815/1200=0.0028$	$<0.3$	消失能依存型
fuP	$0.03$	$<0.2$	蛋白結合依存性

\* :B/P、もしくは  $B/P=0.5$  で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

#### <考察>

本薬の CL、Vd のパラメータは micro dosining( $20\ \mu\text{g}$ )のデータであることから、臨床用量でも線形性が保たれているかの懸念がある。しかし、CLについては用量増加に伴い、代謝が飽和したとしても EH、ER は消失能依存型であることに変わりがないと考えられる。

#### 【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$(\text{fuB}/\text{fuT})\text{VT}$	Vdf	$\text{VT}/\text{fuT}$
CLtot	$\text{fuB}\cdot\text{CLintH}$ # $\text{fuB}\cdot(\text{CLintH}+\text{CLintR})$	CLtotf	$\text{CLintH}$ # $\text{CLintH}+\text{CLintR}$
CLpo	$\text{fuB}\cdot\text{CLintH}/\text{Fa}$ # $\text{fuB}\cdot(\text{CLintH}+\text{CLintR})/\text{Fa}$	CLpof	$\text{CLintH}/\text{Fa}$ # $(\text{CLintH}+\text{CLintR})/\text{Fa}$
AUCiv	$\text{D}/\text{fuB}\cdot\text{CLintH}$ # $\text{D}/\{\text{fuB}\cdot(\text{CLintH}+\text{CLintR})\}$	AUCivf	$\text{D}/\text{CLintH}$ # $\text{D}/(\text{CLintH}+\text{CLintR})$
AUCpo	$\text{Fa}\cdot\text{D}/(\text{fuB}\cdot\text{CLintH})$	AUCpof	$\text{Fa}\cdot\text{D}/\text{CLintH}$

	$\# Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$		$\# Fa \cdot D / (CLintH + CLintR)$
CBssave	$(Fa \cdot D / \tau) / (fuB \cdot CLintH)$ $\# (Fa \cdot D / \tau) / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	CBssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CLintH$ $\# (Fa \cdot D / \tau) / (CLintH + CLintR)$
t1/2	0.693 · VT / (fuT · CLintH) $\# 0.693 \cdot VT / \{fuT \cdot (CLintH + CLintR)\}$		

#臓器機能障害時

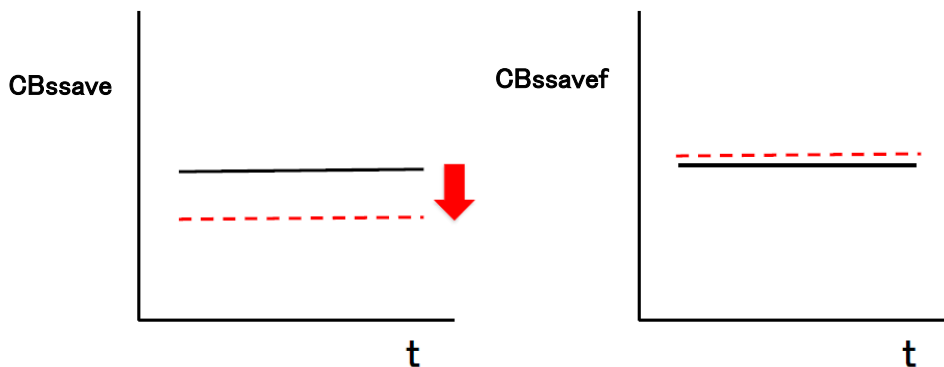
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	⇔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	⇔	↑	↑	↑
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	⇔	⇔	⇔	⇔
CLtotf	⇔	↓	↓	↓
CLpof	⇔	↓	↓	↓
AUCivf	⇔	↑	↑	↑
AUCpof	⇔	↑	↑	↑
CBssavef	⇔	↑	↑	↑
t1/2	⇔	↑	↑	↑

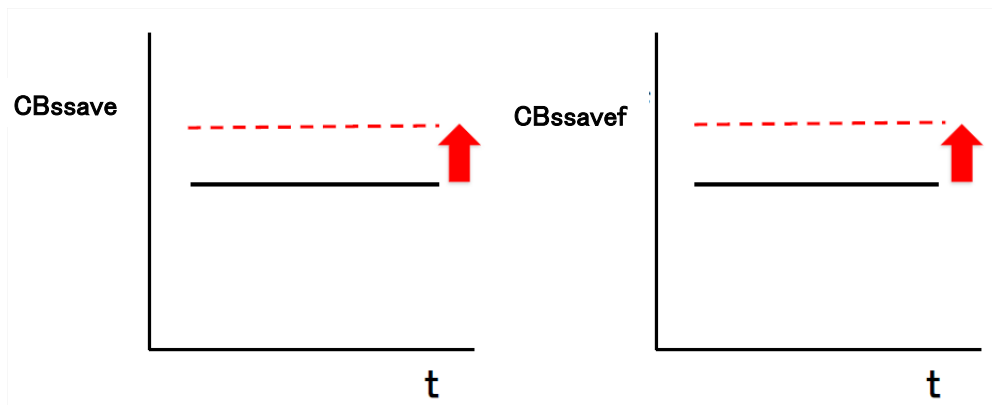
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



## ②ClintH の低下



### 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 24$  hr

kel =  $CL/V_d$  or  $t_{1/2}$  の値を使用して算出 (PK パラメーターを利用)

$$t_{1/2} = 0.693 / (1.62 / 43.7) = 18.7 \text{ hr}$$

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \text{ より } n = 24 / 18.7 = 1.28$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.70$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

### ② p.30 6.2.2.2.2 反復投与試験(試験 15357)

外国人健康成人男性の表 24 の常用量の 1 日 1 回 5mg で計算。

表 24 本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与群	例数	測定時点 (日目)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^a$ (h)	$AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)
1 日 1 回 1.25 mg	9	1	38.5 (21.8)	1.00	423 (12.6)	—
		7	51.4 (21.1)	1.98	656 (18.7)	25.7 (18.0)
1 日 1 回 5 mg	8	1	114 (28.2)	1.00	1370 (20.0)	—
		7	185 (30.6)	1.48	2230 (28.8)	24.7 (26.3)
1 日 1 回 10 mg	8	1	200 (61.6)	1.00	2240 (45.1)	—
		7	310 (25.6)	1.00	3840 (25.2)	19.9 (11.3)
1 日 2 回 5 mg	7	1	136 (33.0)	1.00	951 (26.8)	—
		7	312 (38.5)	0.983	2600 (33.8)	20.7 (23.2)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 算出せず

a : 中央値

$$C_{max}(\text{day7}) / C_{max}(\text{day1}) = 185 / 114 = 1.62$$

$$AUC_{\tau}(\text{day7}) / AUC_{\tau}(\text{day1}) = 2230 / 1370 = 1.63$$

➤ 実データとほぼ同じ

### 【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 4 \times 18.7 \sim 5 \times 18.7 = 75 \sim 94 \text{ hr (約 3 \sim 4 日)}$$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

➤ 約 4 日後には定常状態に達していると考えられる

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

③申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p.192~/718

2.7.6.14 【国外試験】肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験:試験 15840

表 2.7.6.14-2 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルイシグアト (結合型+非結合型) の薬物動態パラメータ [幾何平均値/幾何 CV% (範囲)] (PKS)

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	µg·h/L	1550/23.4 (1110-2050)	1780/34.6 (883-2660)	1250/34.5 (798-2410)
AUC(0-t <sub>last</sub> )	µg·h/L	1430/21.5 (1070-1850)	1570/28.4 (857-2140)	1160/28.9 (775-1880)
AUC(0-72h)	µg·h/L	1430/21.5 (1070-1850)	1560/28.0 (857-2140)	1160/28.8 (775-1870)
AUC/D	h/L	0.620/23.4 (0.442-0.819)	0.710/34.6 (0.353-1.07)	0.500/34.5 (0.319-0.963)
AUC <sub>norm</sub>	kg·h/L	56.0/22.0 (39.1-73.8)	59.8/43.6 (29.7-101)	40.4/31.1 (30.1-79.1)
C <sub>max</sub>	µg/L	66.6/27.2 (46.8-111)	69.5/34.4 (44.6-107)	68.7/29.2 (43.8-104)
C <sub>max</sub> /D	1/L	0.0266/27.2 (0.0187-0.0444)	0.0278/34.4 (0.0178-0.0428)	0.0275/29.2 (0.0175-0.0416)
C <sub>max,norm</sub>	kg/L	2.41/12.7 (1.95-2.86)	2.34/31.6 (1.50-3.43)	2.22/22.0 (1.38-2.78)
t <sub>1/2</sub>	h	19.8/16.9 (15.8-25.4)	23.7/39.5 (14.5-40.2)	20.2/26.4 (14.3-33.5)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	h	4.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.50-4.00)	4.00 (3.00-6.00)
CL/F	L/h	1.61/23.4 (1.22-2.26)	1.41/34.6 (0.939-2.83)	2.00/34.5 (1.04-3.13)
MRT	h	27.4/18.0 (20.9-35.3)	32.5/34.5 (21.1-51.7)	25.1/26.7 (20.7-47.9)
V <sub>z</sub> /F	L	46.1/15.7 (38.2-63.0)	48.1/23.6 (35.8-70.9)	58.3/14.4 (47.7-70.9)

a: median and range

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/12, 14.4/14

表 2.7.6.14-3 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中非結合型ベルイシグアトの薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV% (範囲)〕 (PKS)

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC <sub>u</sub>	µg·h/L	32.7/17.9 (23.9-42.6)	42.7/41.2 (18.4-78.6)	30.3/33.3 (18.4-62.4)
AUC <sub>u</sub> /D	h/L	0.0131/17.9 (0.00958-0.0170)	0.0171/41.2 (0.00734-0.0314)	0.0121/33.3 (0.00734-0.0249)
AUC <sub>u,norm</sub>	kg·h/L	1.18/16.5 (0.950-1.51)	1.44/51.4 (0.618-2.99)	0.978/30.7 (0.736-2.05)
C <sub>max,u</sub>	µg/L	1.40/25.9 (1.00-2.26)	1.67/30.3 (0.928-2.26)	1.66/21.3 (1.30-2.49)
C <sub>max,u</sub> /D	1/mL	0.562/25.9 (0.401-0.906)	0.668/30.3 (0.371-0.906)	0.665/21.3 (0.521-0.997)
C <sub>max,u,norm</sub>	kg/L	0.0508/10.3 (0.0413-0.0583)	0.0563/30.4 (0.0312-0.0784)	0.0537/12.3 (0.0440-0.0672)
f <sub>u</sub> (2h)	%	2.86/18.1 (2.23-3.88)	2.92/25.4 (2.00-4.56)	2.59/16.1 (2.01-3.23)
f <sub>u</sub> (8h)	%	1.83/17.0 (1.36-2.44)	2.55/29.8 (1.81-5.01)	2.37/28.8 (1.48-3.70)
f <sub>u</sub> (24h)	%	1.58/23.9 (0.95-1.97)	1.57/24.7 (1.17-2.16)	2.13/35.1 (1.21-3.65)
f <sub>u</sub>	%	2.11/12.6 (1.74-2.64)	2.41/14.3 (2.08-3.06)	2.42/22.1 (1.84-3.44)

Displayed values are based on 3 valid digits.

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/16, 14.4/17

申請資料概要(2.7.6 個々の試験のまとめ p.197~/718)より

〔抜粋〕「投与 2 時間後の f<sub>u</sub> は中等度肝機能障害群で最も高く、肝機能正常群で最も低かった。しかし、投与 24 時間後には順序が逆転し、f<sub>u</sub>(幾何平均値)は肝機能正常群では 2.42%、軽度肝機能障害群では 2.11%であり、いずれの投与群でも比較的lowかった。」

表 2.7.6.14-6 ベルイシグアト 2.5mg を食後に単回経口投与したときの投与 72 時間後のベルイシグアトの腎排泄量〔A<sub>E,ur</sub> 及び%A<sub>E,ur</sub> は算術平均値/算術 CV% (範囲)、CL<sub>R</sub> は幾何平均値/幾何 CV% (範囲)〕 (PKS)

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
A <sub>E,ur</sub>	mg	0.149/17.3 (0.108-0.182)	0.153/35.8 (0.088-0.257)	0.161/23.2 (0.126-0.250)
%A <sub>E,ur</sub>	%	5.97/17.3 (4.30-7.26)	6.10/35.8 (3.53-10.3)	6.43/23.2 (5.06-10.0)
CL <sub>R</sub>	L/h	0.103/23.0 (0.0616-0.143)	0.0931/47.5 (0.0520-0.187)	0.136/26.0 (0.0938-0.214)

Source: 5.3.3.3.3 PH-38645/Table 14.4/15, 14.4/45, 14.4/46

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがある もので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される 変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
V <sub>z</sub> /F	(f <sub>u</sub> B/f <sub>u</sub> T)VT	46.1/58.3=0.79	48.1/58.3=0.83	-	↓
CL <sub>tot</sub> /F	f <sub>u</sub> B·(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )/F <sub>a</sub>	1.61/2.00=0.81	1.41/2.00=0.71	-	↓
CL <sub>H</sub> /F	f <sub>u</sub> B·CL <sub>intH</sub>	-	-	-	
CL <sub>R</sub>	f <sub>u</sub> B·CL <sub>intR</sub>	0.103/0.136=0.76	0.0931/0.136=0.68		↓、(⇔)
AUC <sub>po</sub>	F <sub>a</sub> ·D/{f <sub>u</sub> B·(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )}	1550/1250=1.24	1780/1250=1.42	-	↑



AUCpof	$Fa \cdot D / \{(CL_{intH} + CL_{intR})\}$	32.7/30.3=1.08	42.7/30.3=1.41	-	(⇔)、↑
t1/2	$VT / \{fuT (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	19.8/20.2=0.98	23.7/20.2=1.17	-	↑、⇔
fuB	—	2.11/2.42=0.87	2.41/2.42=1.00	-	(↓)、⇔

### ③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<fuB の変化について>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下	予測変化
fuB 変化率(実測値)	0.87	1.00	-	⇔
fuB 変化率 (=AUCpof/AUCpo)	1.08/1.24=0.87	1.41/1.42=0.99	-	⇔
fuB 予測変化率 (CLR 変化率*)	0.76	0.68	-	↓

\* 肝機能障害時に CL<sub>intR</sub> は変化ないと仮定した場合、CLR(fuB・CL<sub>intR</sub>)の変化率を fuB 変化率と推定

(考察)

・肝機能障害時に CL<sub>intR</sub> は変化ないと仮定した場合、予測される fuB 変化率は、正常時に比べて低下が認められたが、本薬のタンパク結合率 97%と高く、主にアルブミンと結合すると想定すると肝機能低下に伴う fuB 低下は考えられないことから、軽度、中等度においては fuB は変化しない(上昇しない)と考えられる。

・一方、軽度、中等度肝機能障害時に fuB が変化しないと仮定した場合、CLR の低下の要因は CL<sub>intR</sub> 低下が想定されるが、一般に肝機能障害時に CL<sub>intR</sub> の低下は考えにくい。CLR 低下の要因については不明であるが、PK パラメータの特徴付けから腎クリアランスの寄与は低いと考えられる。

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	⇔	-
CL <sub>intH</sub>	↓	↓↓	-

肝機能障害時に CL<sub>intR</sub> は変わらないと仮定すると CL<sub>intH</sub> が低下していると考えた。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。

➤ 肝機能の重症度に伴う用量調節の記載なし。

<考察>

・Binding Sensitive の薬剤であるが軽度、中等度において fuB が上昇していない。

・中等度肝機能障害時で非結合形 AUC<sub>po</sub> は約 1.4 倍増加している。増加の要因は肝固有クリアランス低下が考えられる。中等度障害時の用量調節の設定はないが、安全性に注意する必要があるのではないかと。

・重度肝機能障害時にはデータなく、臨床試験でも除外されており、評価困難。しかし、重度障害時には肝固有クリアランスは更に低下することが想定される。「投与の可否を慎重に…」とする添付文書の記載は妥当

<腎機能低下患者における薬物動態>

③申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p.173~/718

2.7.6.13 【国外試験】腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験:試験 15813

表 2.7.6.13-2 ベルイシグアト（結合型+非結合型）の血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Normal (Healthy subjects) (N=8)	Mildly impaired (N=9)	Moderately impaired (N=8)	Severely impaired (N=9)	Patients with normal CL <sub>CR</sub> (N=5)
AUC	1330/25.9 (930-1820)	1810/20.9 (1250-2650)	2480/33.6 (1700-4800)	2790/22.9 (1940-3930)	1160/20.4 (823-1390)
AUC(0-t <sub>last</sub> )	1250/23.8 (876-1700)	1620/18.7 (1240-2280)	2220/33.6 (1510-4390)	2400/19.9 (1730-3030)	1110/19.5 (806-1330)
AUC/D	0.532/25.9 (0.372-0.729)	0.725/20.9 (0.501-1.06)	0.994/33.6 (0.678-1.92)	1.11/22.9 (0.778-1.57)	0.462/20.4 (0.329-0.557)
AUC <sub>nom</sub>	41.8/22.6 (29.9-53.5)	58.4/23.3 (45.0-93.1)	73.0/37.1 (37.2-106)	93.3/20.6 (70.5-123)	41.9/20.0 (31.9-51.1)
C <sub>max</sub>	83.1/16.9 (66.0-100)	96.8/14.0 (75.2-121)	90.2/44.5 (43.2-169)	89.8/20.4 (58.7-108)	65.2/21.0 (48.6-82.4)
C <sub>max</sub> /D	0.0333/16.9 (0.0264-0.0400)	0.0387/14.0 (0.0301-0.0484)	0.0361/44.5 (0.0173-0.0676)	0.0359/20.4 (0.0235-0.0432)	0.0261/21.0 (0.0194-0.0330)
C <sub>max,nom</sub>	2.61/14.9 (2.09-3.34)	3.12/11.9 (2.73-3.87)	2.65/35.6 (1.65-3.88)	3.01/13.8 (2.49-3.78)	2.36/18.8 (1.89-3.00)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	3.50 (1.50-4.00)	3.00 (0.750-4.00)	4.00 (1.50-16.0)	4.00 (4.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)
t <sub>1/2</sub>	20.7/36.7 (13.0-33.2)	24.4/39.1 (12.9-50.0)	33.3/17.3 (24.4-41.0)	36.5/19.0 (25.1-49.9)	15.9/22.7 (12.0-21.6)
CL/F	1.88/25.9 (1.37-2.69)	1.38/20.9 (0.945-2.00)	1.01/33.6 (0.520-1.47)	0.897/22.9 (0.637-1.29)	2.16/20.4 (1.80-3.04)
MRT	23.4/19.0 (17.8-30.0)	29.7/30.1 (15.9-48.6)	40.3/16.9 (33.4-56.1)	46.2/18.5 (35.3-64.3)	21.0/20.4 (17.1-27.5)
V <sub>z</sub> /F	56.1/35.2 (34.7-87.5)	48.6/37.0 (34.1-97.0)	48.4/41.2 (21.1-87.1)	47.2/23.2 (34.6-70.7)	49.6/24.8 (36.3-66.5)

a: Median (Range)

Source: 5.3.3.3.1 PH-38785/Table 14.4/21

表 2.7.6.13-3 非結合型ベルイシグアトの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Normal (Healthy subjects) (N=8)	Mildly impaired (N=9)	Moderately impaired (N=8)	Severely impaired (N=9)	Patients with normal CL <sub>CR</sub> (N=5)
AUC <sub>u</sub>	28.3/25.5 (19.7-38.3)	35.5/36.9 (16.8-55.8)	59.5/47.9 (36.6-126)	62.4/30.0 (35.8-92.7)	24.8/18.2 (20.3-29.5)
AUC <sub>u</sub> /D	11.3/25.5 (7.88-15.3)	14.2/36.9 (6.72-22.3)	23.8/47.9 (14.7-50.2)	25.0/30.0 (14.3-37.1)	9.94/18.2 (8.11-11.8)
AUC <sub>u,nom</sub>	0.890/23.9 (0.583-1.20)	1.14/34.4 (0.603-1.92)	1.75/55.2 (0.803-4.79)	2.09/27.7 (1.30-2.91)	0.900/22.3 (0.667-1.18)
C <sub>max,u</sub>	1.77/16.0 (1.47-2.17)	1.90/26.1 (1.22-2.49)	2.16/31.8 (1.50-3.80)	2.01/23.8 (1.41-2.55)	1.40/13.0 (1.22-1.68)
C <sub>max,u</sub> /D	0.709/16.0 (0.589-0.868)	0.759/26.1 (0.488-0.995)	0.864/31.8 (0.600-1.52)	0.804/23.8 (0.564-1.02)	0.561/13.0 (0.488-0.672)
C <sub>max,u,nom</sub>	55.6/16.4 (44.4-74.8)	61.2/18.6 (43.8-75.9)	63.4/27.5 (38.2-89.3)	67.3/17.6 (51.2-84.2)	50.8/16.2 (42.3-61.2)
CL <sub>u</sub> /F	88.2/25.5 (65.4-127)	70.4/36.9 (44.8-149)	42.0/47.9 (19.9-68.3)	40.1/30.0 (27.0-69.9)	101/18.2 (84.7-123)
V <sub>z,u</sub> /F	2630/38.1 (1550-3930)	2480/42.8 (1300-5330)	2020/53.4 (939-4030)	2110/30.8 (1510-3840)	2310/13.9 (2050-2890)
f <sub>u</sub>	2.13/12.2 (1.74-2.56)	1.96/18.9 (1.34-2.63)	2.39/30.9 (1.67-4.52)	2.24/9.94 (1.84-2.49)	2.15/15.1 (1.70-2.51)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/22, 14.4/27



表 2.7.6.13-6 ベルイシグアト 2.5mg を単回経口投与後 72 時間までのベルイシグアトの腎排泄 [A<sub>E,ur</sub> 及び %A<sub>E,ur</sub> は算術平均値/算術 CV% (範囲)、CL<sub>R</sub> は幾何平均値/幾何 CV% (範囲)] (PKS)

Parameter	N	Normal (Healthy subjects)		Mildly impaired		Moderately impaired		Severely impaired		Patients with normal CL <sub>CR</sub>
		N		N		N		N		
A <sub>E,ur</sub> (0-72) mg	8	0.181/21.5 (0.138-0.260)	9	0.117/34.0 (0.0781-0.189)	8	0.109/40.4 (0.0534-0.187)	9	0.0962/46.5 (0.0251-0.176)	5	0.150/28.7 (0.108-0.210)
%A <sub>E,ur</sub> (0-72) %	8	7.24/21.5 (5.53-10.4)	9	4.70/34.0 (3.12-7.58)	8	4.34/40.4 (2.14-7.48)	9	3.85/46.5 (1.01-7.04)	5	5.99/28.7 (4.33-8.38)
CL <sub>R</sub> L/h	8	0.143/12.6 (0.116-0.161)	9	0.0692/35.0 (0.0360-0.112)	8	0.0493/24.4 (0.0342-0.0727)	9	0.0391/44.7 (0.0157-0.0665)	5	0.131/26.0 (0.0991-0.194)

Source: 5.3.3.3.2 PH-38785/Table 14.4/51, 14.4/52, 14.4/9

この CLR の値を単位変換

腎機能正常群	0.143L/h=2.38mL/min
軽度腎機能障害群	0.0692L/h=1.15mL/min
中等度腎機能障害群	0.0493L/h=0.822mL/min
重度腎機能障害群	0.0391L/h=0.652mL/min
正常 CL <sub>CR</sub> 腎機能障害群	0.131L/h=2.18mL/min

以下の検討では、Patients with normal CL<sub>CR</sub>(正常 CL<sub>CR</sub> 腎機能障害群)のデータは利用せず、Normal(Healthy subjects)(腎機能正常群)のデータを正常のデータとして利用

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるも ので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、 ⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
V <sub>z</sub> /F	(fuB/fuT)VT	48.6/56.1=0.87	48.4/56.1=0.86	47.2/56.1=0.84	⇔
CL <sub>tot</sub> /F	fuB・(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )/Fa	1.38/1.88=0.73	1.01/1.88=0.54	0.897/1.88=0.48	↓
CL <sub>totf</sub> /F	(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )/Fa	70.4/88.2=0.8	42.0/88.2=0.48	40.1/88.2=0.45	↓
CLR	fuB・CL <sub>intR</sub>	1.15/2.38=0.483	0.822/2.38=0.345	0.652/2.38=0.274	↓
AUC <sub>p0</sub>	Fa・D/{fuB・(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )}	1810/1330=1.36	2480/1330=1.86	2790/1330=2.1	↑
AUC <sub>p0f</sub>	Fa・D/(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )	35.5/28.3=1.25	59.5/28.3=2.1	62.4/28.3=2.2	↑
t <sub>1/2</sub>	VT/{fuT・(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )}	24.4/20.7=1.18	33.3/20.7=1.61	36.5/20.7=1.76	↑
fuB		1.96/2.13=0.92	2.39/2.13=1.12	2.24/2.13=1.05	⇔

③薬剤の特徴づけから消失能依存型、血流速度依存型によって以下の検討事項を行う

\* 消失能依存型の薬剤の場合

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、⇔)
	軽度低下 (50-80ml/min)	中等度低下 (30-50ml/min)	重度低下 (10-30ml/min)	
①GFR 低下率(平均値) GFR、CL <sub>CR</sub> =100ml/min を正常と仮定	0.65	0.4	0.2	
②実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR	1.15/2.38=0.483	0.822/2.38=0.345	0.652/2.38=0.274	
③fuB 予測変動率 (②/①) CL <sub>intR</sub> ∝CL <sub>CR</sub> と仮定	0.74	0.86	1.37	(↓)、⇔、↑

(コメント)申請資料概要の表 2.7.6.13-1 の人口統計学的特性より CL<sub>CR</sub> 実測値は重度 CL<sub>CR</sub>=25mL/min、正常時 CL<sub>CR</sub>=107mL/min であり、①GFR 低下率は 25/107=0.23、③fuB 予測変動率は 1.19 となり、重度低下時においても

fuB 上昇は小さいと考えられる。

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能				予測変化 (↓、↑、↔)
	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot:正常 CLR/Ae =2.38/0.0815=29.2 mL/min	(CLH+2.38) /29.2	(CLH+1.15) /29.2	(CLH+0.822) /29.2	(CLH+0.652) /29.2	
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1	1.36	1.86	2.1	
③推定 CLH (①=1/②より CLH を推定)	26.82	20.32	14.88	13.25	
④推定 CLH 変化率	1	0.76	0.55	0.49	↓
⑤CLintH 予測変化率 (⑤=(④/fuB 予測変化率)	1	0.76/0.74 =1.02	0.55/0.86 =0.64	0.49/1.37 =0.35	↓

$$CLH' / CLH = (fuB' * CLintH') / (fuB * CLintH) = (fuB' / fuB) * (CLintH' / CLintH)$$

$$CLintH' / CLintH = (CLH' / CLH) / (fuB' / fuB)$$

(参考) ベルイシグアートのヒトにおける主な代謝経路は薬理学的に不活性な代謝物 M-1 へのグルクロン酸抱合であり、主代謝酵素は UGT1A9 及び UGT1A1 である。(IF p.43)

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者又は透析中の患者本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。

➤ 腎機能の重症度に伴う用量調節の記載なし。

<考察>

・腎機能が軽度、中等度、重度と低下するにつれ、肝クリアランスの低下が考えられた(中等度、重度で約 50%低下)。低下の要因は肝固有クリアランスと考えられる。肝代謝型であるが、本薬の場合、用量調節の必要性があるものと思われるが、腎機能の重症度に伴う用量調節の記載はなし。

・非結合形 AUC<sub>po</sub> は中等度、重度で正常時の約 2 倍増加している。PK の観点からは、腎機能中等度、重症度では、維持量は通常量の半分量で良いと考えられるが、添付文書には設定なし。長期投与時を含め、投与中の副作用に注意する必要がある。

【薬力学に関する検討】

- 審査報告書には特に記載なし

<参考> 申請資料概要 2.5 臨床に関する概括評価

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

- 第 I 相反投与試験では、ベルイシグアト投与開始 1 週間後の最終投与日にも HR 上昇が認められたことから、薬力学的な定常状態に達していないことが示唆された。したがって、第 II 相及び第 III 相試験(試験 15371 及び試験 16493)の用法・用量において用量漸増の間隔は約 14 日間とした。
- 試験 15371 では、(中略)予備的な薬物動態-安全性解析の結果、ベルイシグアトの Cmax と初回投与の SBP の低下に相関関係が認められたが、定常状態ではこの関係は認められなかった。
- 心不全のサロゲートバイオマーカーである NT-proBNP を用いた予備的な薬物動態-薬力学解析の結果、ベルイシグアトの曝露量に依存した NT-proBNP の減少が示された。
- ベルイシグアトの曝露量に依存した NT-proBNP の減少は、NT-proBNP のベースライン値にも依存的であった。すなわち、ベースラインにおける NT-proBNP 値が低い心不全患者と比較して高い心不全患者では、曝露量依存的な NT-proBNP の減少が低い。
- 試験 16493 では、有効性主要評価項目(CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間)に関する曝露量-応答解析を実施した。(中略)全体として、これらの解析から、試験 16493 でみられたベルイシグアトの曝露量の差は HFrEF 患者における有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

<コメント>

安全性の観点から、用法用量として初回は 2.5mg から開始、増量は 2 週間間隔とする添付文書の記載は妥当と考える

文献評価シート

薬物名 (一般名) : vericiguat

製品名 (医薬品名) : ベリキューボ錠 2.5mg,5mg,10mg

論文名 : Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

N Engl J Med 2020; 382:1883-1893

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b> 1. 研究目的の記載があるか。  最近、非代償性心不全（心不全の急性増悪）を経験した駆出率低下の慢性心不全患者に対する vericiguat の有効性および安全性の評価を目的	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1884 左上から 23 行目
<b>Introduction の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アブストラクトの「high-risk の心不全患者で～」や Introduction の「この high-risk 群での新たな治療選択肢が求められている」の記述があるが、high-risk 群の具体的な定義が不明との意見あり</li> <li>・一方で、NYHA 分類の重症度に関係なく、標準治療を行っているにも関わらず心不全の急性増悪や緊急治療を要した経験がある患者が high-risk 群とするのは妥当ではないかとの意見もあり</li> <li>・Introduction には記載ないが、標準治療への上乗せ効果の試験である</li> <li>・最近起こった非代償性心不全の定義を本文で確認する必要がある</li> </ul>		

<b>Method</b> 2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。  多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 割付比 1:1 (vericiguat or placebo) 地域、人種で層別化	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1884 左 下から 16~17 行目  p.1885 左 Trial Conduct 上から 5 行目
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1884

<p>基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p><b>【組入基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上</li> <li>・非代償性心不全と診断される前に標準治療において NYHA 心機能分類クラス II~IV</li> <li>・無作為化割付前の 12 か月以内に LVEF45%未満の慢性心不全患者</li> <li>・無作為化割付け前 30 日以内に利尿ペプチドが以下のケースで高値 洞調律：BNP が 300pg/mL 以上、NT-proBNP が 1000pg/mL 以上 心房細動：BNP が 500pg/mL 以上、NT-proBNP が 1600pg/mL 以上</li> <li>・ランダム化前 6 ヶ月以内に心不全による入院の既往がある、又はランダム化前 3 ヶ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患者</li> <li>・eGFR15~30mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者の組み入れは 15%を上限</li> <li>・全員ガイドラインに基づいた標準治療を行っている</li> </ul> <p><b>【除外基準】 (抜粋)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・収縮期血圧 100mmHg 未満または症候性低血圧</li> <li>・長時間作用型硝酸薬、NO 供与剤、sGC 刺激薬 (リオシグアト)、PDE5 阻害薬を併用もしくは使用が見込まれる患者</li> <li>・強心薬の点滴静注をしている患者、心室補助装置をつけている患者</li> <li>・心臓併存症を有する患者</li> <li>・eGFR &lt; 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 又は長期間透析</li> <li>・重度の肝機能不全</li> </ul>		<p>Patient Enrollment 以下</p> <p>組入および除外基準の全リストは Supplementary Appendix p.16~参照</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>スクリーニング期間：最長 30 日 2.5 mg開始し、その後 5 mg→10 mgに増量 (2 週間ごとに血圧と臨床症状で評価)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 左 Trial Conduct 上から 5 行目</p> <p>増量の仕方は Supplementary Appendix p.21 参照</p> <p>本文には Visit 毎のデータ収集、検査・画像などの測定方法の記載なし (プロトコール：6.0 TRIAL FLOW CHART、引用文献 4 に記載はあり)</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p><b>【主要評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心血管死または心不全による初回入院のどちらか先に発現するまでの期間</li> </ul> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心不全による初回および再入院までの期間</li> <li>・全死亡または心不全のための初回入院のどちらか先に発現するまでの期間</li> <li>・全死亡</li> </ul> <p><b>【安全性評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血圧</li> <li>・失神</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 Trial Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各臨床イベントの判定は独立評価委員会が実施</li> <li>・各臨床イベントの定義は Supplementary Appendix の p.22~記載あり</li> </ul>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>NYHA 分類</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>主要評価項目 (複合エンドポイント) の 1 つの心血管死から設定 事前に設定した差：HR0.8 (プラセボ群の予測される発現率を 12 ヶ月で 11%) 目標症例数 4872 例、予測イベント数 782 例 主要評価項目の予測イベント数 1561 例</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 左 Statistical Analysis</p> <p>主要評価項目 (複合エンドポイント) の差については本文に記載なし。引用文献 4 には記載あり。 ↓</p>

<p>検出力：心血管死で 80%、主要評価項目で 98% α：0.025（片側）</p>		<p>主要評価項目も相対リスク減少 20%、HR0.8 （プラセボ群の発現率を 12 ヶ月で 23%と予測）</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 Statistical Analysis 右上 7 行目～ Interim futility and efficacy analyses were planned but～</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 double-blind, placebo-controlled  p.1885 Trial Conduct matching placebo～ in a blinded manner～ より、患者と介入者（医師）はブラインド p.1885 Trial Outcomes 独立臨床イベント委員会（アウトカム評価者）：ブラインド</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1884 左 Trial Design and Oversight</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。  有効性の評価項目：Log-rank 検定 ハザード比と 95%CI；無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 回帰モデル</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 右  Efficacy の段落 上から 5 行目～</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1884 in collaboration with the Canadian VIGOUR Centre and the trial cosponsors, Merck and Bayer.</p>
<p><b>Method の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性を含めた臨床検査・画像検査に関する記載が不十分</li> <li>・標準治療に上乗せではあるものの、標準治療薬の具体的種類（ARB、β遮断薬、ACE-I）の記載が必要ではないか？</li> <li>・日本人ではβ遮断薬の用量が海外より低用量だったりするが、結果に影響しないか？</li> <li>・心不全のための入院など、各イベントの基準が細かい（Supplementary Appendix p.22～32 に定義の記載あり）。しかし、臨床イベントの評価判定は独立評価委員会であることから客観性はあるとして良いか？</li> <li>・主要評価項目の事前に設定した差(HR)0.8 の根拠理由が不明</li> <li>・標準治療薬の試験期間中の薬剤変更、用量変更が不明</li> <li>・本薬と同様の作用を有する長時間作用型硝酸剤、NO 供与剤などを併用する患者は除外されている。合併症で、このような薬剤を併用する場合の安全性が不明</li> </ul>		

<p><b>Results</b></p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 Results&amp; Fig. 1</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1887 Follow-up and Trial  Supplementary Appendix VICTORIA Trial Design: Reasons for Exclusion</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。  募集期間：2016/9/25～2018/12/21</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1885 Results 1 行目 Table 2.脚注</p>



<p>主要解析のデータカットオフ日：2019/6/18 追跡期間（中央値）：10.8 ヶ月</p>		
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <p>主要解析のデータカットオフ日：2019/6/18</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 2.脚注
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>年齢（平均）67歳、女性（24%）、白人（64%）アジア人（22%） 過去3ヶ月以内に心不全のための入院歴あり(67%) NYHA分類Ⅱ度（59%）、Ⅲ度（40%） EF（平均）29% NT-proBNP（中央値）2816 pg/mL Af(45%)、DM(47%)、HT(79%)、CAD(58%)</p> <p>標準治療薬 β遮断薬(93%)、ACE-IorARB(73%)、MRA(70%)、ARNI(15%) 3剤併用（β遮断薬、MRAとACE-I or ARB or サクビトリルバルサルタン）60% 植込み型除細動器(28%)、ペースメーカー(15%)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1(p.1886) and Table S1 in the Supplementary Appendix
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>有効性評価；ITT 安全性評価：試験薬を服用した全ての患者(FAS)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1885 右
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目（心血管死 or 心不全のための入院の複合エンドポイント） HR(95%CI)：0.90 (0.82–0.98)</li> <li>・副次評価項目 心血管死 HR(95%CI)：0.93 (0.81–1.06) 心不全のための入院 HR(95%CI)：0.90 (0.81–1.00)</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure 2 & Table 2
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 2
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1889 SAFETY ~ Supplementary Appendix に以下記載 重篤な有害事象；Table S2 有害事象；Table S3 臨床的に関心のある有害事象；Table S4
<p><b>Result の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象が NYHA 分類クラスⅡとⅢがほとんどなので、そのクラスに対しての結果と考えることもできる</li> <li>・過去3ヶ月以内に心不全のための入院歴がある患者が約7割と、心不全増悪から比較的、日が浅い患者集団</li> <li>・主要評価項目のHRは0.9と目標のHR0.8に達していない。95%信頼区間(0.82–0.98)でもHR0.8に達していない。</li> <li>・国際共同試験の結果であり、標準治療薬の地域差（施設間差も）は結果に影響しないか？</li> <li>・貧血、消化器症状、症候性低血圧の発現割合はプラセボ群より多い</li> <li>・本試験当時はSGLT2阻害薬は心不全の適応がなかったが、DM合併の患者でのSGLT2阻害薬の使用状況が不明。結果に影響していないか？</li> </ul>		

<p><b>Discussion</b></p> <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.1891 右</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目のイベント発現予</li> </ul>
--	--	---

統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。		防に対して NNT=24（1年間） ・全死亡率では有意差なし ・事前に設定した HR0.8 を下回ったことについて言及なし ・結論で統計的有意差が得られたことのみ記載あり
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1891 右下 サブグループ解析の結果からおおむね一貫した治療効果と記載あり  ・NT-proBNP の非常に高い患者、高齢者、腎機能低下者などのサブグループで効果不十分な傾向（別の要因の影響の可能性もあり？） ・本試験では SGLT2 阻害薬は心不全の適応なく、併用した際の効果については不明
25. 試験の限界について記載があるか。  ・事前に設定したイベント発現数が予想より早く達成したために曝露期間が短くなったことが評価に影響した ・他剤の臨床試験の患者集団と比較して本試験の患者集団は、より重度な患者が多く、主要評価項目の発現率が約 2 倍高かった	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1891 右 15 行目～  予想よりハイリスクの患者集団が組入れられたことは分かるが、事前に設定したプラセボとの差 (HR) が得られなかったことの理由になるのか不明
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1892 In conclusion～ 結論はプラセボに比べて統計的有意差が示されたのみ

#### Discussion の限界点

- ・本試験の参加集団では主要評価項目（複合エンドポイント）で HR0.9、心血管死で HR0.93（有意差なし）であり、十分な治療効果は得られていないと考えられる。試験結果の一般化が難しい
- ・ガイドライン推奨治療薬では副作用の理由でアドヒアランスが低下することを記載し、本試験では本薬の目標用量 10mg のアドヒアランスが高かったと主張しているが、実臨床で臨床試験と同様にアドヒアランスが高くなるかは分からないのではないかと
- ・本試験では、SGLT2 阻害薬使用患者への影響は不明である

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

#### <試験結果>

○心血管死 or 心不全のための入院の複合エンドポイント（主要評価項目）

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 897	b 1629	(a+b) 2526
対照群	c 972	d 1552	(c+d) 2524

#### <結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=897/2526$	$35.5\% = EER$
対照群の発生率： $c/(c+d)=972/2524$	$38.5\% = CER$
RR（相対リスク） = $EER/CER=0.922$	
RR < 1：介入群の方が効果大 RR > 1：介入群の方が効果が劣る（害がある）	
RRR（相対リスク減少率） = $1-RR=0.078$	
ARR（絶対リスク減少率） = $CER-EER=0.03$	
NNT（治療必要数） = $1/ARR=33$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）	
④NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）	
NNT=33（追跡期間 10.8 ヶ月）	
NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる	

○心血管死（副次評価項目）

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 414	b 2112	(a + b) 2526
対照群	c 441	d 2083	(c + d) 2524

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=414/2526$	$16.4\% = \text{EER}$
対照群の発生率： $c/(c+d)=441/2524$	$17.5\% = \text{CER}$
RR（相対リスク） = $\text{EER}/\text{CER} = 0.937$	
RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る（害がある）	
RRR（相対リスク減少率） = $1 - \text{RR} = 0.063$	
ARR（絶対リスク減少率） = $\text{CER} - \text{EER} = 0.011$	
NNT（治療必要数） = $1/\text{ARR} = 90$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）	
④NNTは必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）	
NNT=90（追跡期間 10.8 ヶ月）※しかし、統計的有意差は示されていないことに注意が必要	
NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる	

## 審査報告書評価シート

薬物名（一般名）： ベルイシグアト

製品名（医薬品名）： ベリキューボ®錠 2.5mg, 5mg, 10mg

参考資料：

審査報告書 令和3年2月3日（審査報告(1)令和2年12月11日、審査報告(2)令和3年2月3日）、

添付文書 2021年8月改訂（第2版）、医薬品リスク管理計画書 令和3年7月16日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

p.57 7.R.2.1 有効性の評価結果について

<p>申請者</p> <p>○本薬の有効性について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験 16493 の結果、主要複合エンドポイント（心血管死、心不全による入院（初回））の発現抑制効果について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された</li> <li>・イベント毎の結果についても、概ね主要評価項目と一貫した有効性が認められた</li> </ul> <p>以上より、LEVFの低下した慢性心不全患者における本薬の有効性は示されたと考える</p> <p>○主要評価項目の結果において、ハザード比(0.9)が、試験計画時の想定とは異なる結果であったことについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験及び本薬の国際共同第Ⅱ相試験の結果から、主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.8 を達成することで臨床的意義のある有効性が示されることを想定</li> <li>・試験 16493 では、慢性心不全の増悪の既往を有する患者を対象とした</li> </ul>
---

- ・プラセボ群の年間イベント発現率が試験計画時の想定よりも高かった
- ・インデックスイベント発現からの期間が短い患者が多く組み入れられ、他剤の慢性心不全を対象とした臨床試験と比較してNYHA心機能分類Ⅲ及びⅣ度の被験者割合が高く、ベースライン時のNT-proBNPも高値であった  
このような患者背景がハザード比が想定より大きくなった原因の一つと考えた

以上より、結果として想定よりも心不全のイベント発現リスクの高い患者が組み入れられたことによって、有効性の結果は想定とは異なったものの、臨床的意義のある本薬の有効性が示されたと考える

○試験 16493 において対象とされなかった、より状態の安定した患者を含む慢性心不全患者に対する本試験成績の一般化可能性について

- ・検討した範囲では心不全による入院から割付けまでの期間の長い集団で本薬の有効性が減弱する傾向は認められていないことから、試験 16493 に組み入れられなかった、より状態の安定した(心不全による入院から6か月以上経過した)慢性心不全患者においても有効性は期待できる。(表 50 参照)

#### 機構

- ・主要評価項目のプラセボ群に対する本薬群のハザード比が計画時の想定よりも大きかったものの、イベント発現リスクの高い集団が想定より多く組み入れられたことが影響した可能性があるとの申請者の説明には一定の妥当性あり
- ・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が 3 ヶ月以内の集団においてもハザード比は1を下回ったこと、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が比較的長い集団ではハザード比が試験計画時の想定と大きく異なる値であったこと等を踏まえると、LVEFの低下した慢性心不全患者において、本薬により臨床的意義のある有効性が得られることを示す成績であると判断する(表 50 参照)
- ・心不全による入院から割付けまでの期間の長い集団で本薬の有効性が減少する傾向は認められていないことから、より状態の安定した慢性心不全患者においても本薬の効果は期待できるとの申請者の説明は妥当と判断

#### 専門委員からの意見 (審査報告(2)p.81)

○主要評価項目の複合イベントの本薬群のプラセボ群に対するハザード比の 95%CIの下限(0.82)が計画時点で想定していたハザード比の点推定値(0.8)を上回っており、想定通りの頑健な有効性が示されたとは考えにくい  
<機構の回答>

主要評価項目について本薬群で有意な発現抑制効果が認められ、その結果に臨床的意義があると考えられること、臨床的に重要と考えられる心血管死及び全死亡のイベントいずれについても本薬群で発現リスクが低い傾向が示されたこと等(表 47)、主要評価項目以外で示された有効性も含め総合的に本薬により臨床的意義のある有効性が得られることは示されている

#### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

該当なし

#### 意見

- ・試験 16493 の論文の方法を参照すると、心血管死のイベントについても十分な検出力が得られているにも関わらず、HR0.93[0.81, 1.06]と統計的にも臨床的にも意味のある結果ではないように思うが、全て想定よりも心不全のイベント発現リスクの高い患者集団であったことを理由にして良いのか疑問が残る。
- ・プラセボ群の患者の主要評価項目における年間イベント発現率が想定よりも高かったことについては、既報の年間イベント発生率が低めであった可能性はないか。
- ・VICTORIA(試験 16493)の事前に設定したサブグループ解析(Fig.3)では、NYHA I - II およびNYHA III-IVのイベント発生率の傾向は、いずれの群でも同じ程度であることを認識しておく。
- ・試験 16493 に組み入れられた「想定よりも心不全のイベント発現リスクの高い患者」に対して本薬を使用して良い

のか？より安定した患者に使用したほうが良いのではないかと意見あり。(表 50 参照)

・一方、状態の安定した患者は、試験 16493 に組み入れられていないことから、試験結果から有効性が得られると判断するには限界があることに注意しておく。

#### p.58 7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について

##### 申請者

・内因性及び外因性民族的要因について、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る明らかな国内外差は認められず、試験 16493 に日本が参加することに大きな問題はないと判断

・一部の背景因子に国内外で違いが認められたものの、有効性の結果に影響を及ぼすほどの違いはなく、国際共同治験である試験 16493 に日本が参加したことは妥当と考える

##### ○日本人における本薬の有効性について

日本人集団の本薬群でプラセボ群と比較して心血管死(HR2.01[0.98, 4.12])および全死亡(HR1.60[0.85, 3.84])の発現割合が高かったことについて、以下の検討を行った。

##### ①投与群間における患者背景に偏りの影響

日本人集団では治療開始時に心不全の予後に関わるリスク因子を有する被験者が本薬群でプラセボ群と比較して多く認められたことが、心血管死の発現の群間差の原因の一つである可能性が示唆されている

##### ②既存データとの比較に基づく死亡率の考察

試験 16493 の日本人集団の本薬群で認められた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は、日本における4つの心不全レジストリとほぼ同程度であったのに対し、プラセボ群で認められた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は低い傾向であった。(表 53 参照)

##### ③心血管死と治験薬との関連

心血管死発現例は、高い心不全リスクを有しており、本薬投与により心血管死が増加することは考えにくく、また本薬の薬理作用に基づく有害事象を含め、死亡の原因となる特定の有害事象の発現が本薬群で多い傾向は認められなかった

・また、全体集団及び日本人集団で本薬投与によるNT-proBNPの改善と心血管死イベント抑制効果との関連が示唆された(表 55 参照)

日本人集団においても全体集団と同様に、臨床的意義のある本薬の有効性が期待できると考える

##### 機構

(中略)総合的に、全体集団で認められた有効性が日本人患者においても期待できると判断する。

なお、日本人集団で認められた心血管死のほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されていること、全体集団及び日本人集団におけるNT-proBNP変化量の結果等から、本薬の投与が心血管死の発現を惹起する明確なシグナルは示されていないと判断する

##### 専門委員の意見 (審査報告(2)p.81)

試験 16493 の日本人集団において、「心血管死」の発現割合が本薬群で高かったことについて、複合イベントの各構成要素の発現状況の一貫性を十分に検討可能な例数ではないことに留意する必要があるものの、日本人集団における心血管死の内訳(表 54)において、本薬群でプラセボ群と比較して原因不明の死亡が多く認められており、本薬の影響による突然死が含まれる可能性が懸念される。以下の点についても考察した上で、少なくとも本薬が心血管死を増加させないことを説明できる必要がある

- ・日本人の心血管死発現例の症例経過を踏まえた、本薬投与との因果関係
- ・本薬が血管拡張作用を有するにも関わらず血圧低下の程度が小さいことの機序に代償性の交感神経の活性化が関与しているのであれば、それに伴う催不整脈作用により突然死が生じる可能性
- ・日本人集団で全体集団と比較して、ICDの植込み率が低いこと及びβ遮断薬の用量が低いこと等の患者背



景の違いが、日本人集団での突然死の群間差に影響した可能性

<回答> (記載抜粋)

(申請者) 本薬の催不整脈リスクについて、安全性薬理試験、健康被験者、安定冠動脈疾患患者及びLVEFの低下した慢性心不全患者を対象とした臨床試験より、本薬に催不整脈作用は示唆されていない

(中略) 以上より、ICDの使用の有無が突然死及び原因不明の死亡に影響した可能性は低く、 $\beta$ 遮断薬の%目標用量が低い集団で本薬の有効性が減弱する傾向が認められたものの、各地域で推奨される%目標用量の分布は国内外で同様であり、ICD植込み率及び $\beta$ 遮断薬の用量分布の国内外差が日本人集団における突然死の増加につながっている可能性は低いと考える

日本人患者において少なくとも本薬が催不整脈作用を介して突然死を増加させる可能性は低いと考えられること、主要評価項目とした複合イベントについて全体集団との一貫性が示されていること等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できる

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

該当なし

意見

・機構の意見は妥当

・いずれにしても、日本人集団の被験者数は少なく評価に限界があることに注意が必要。

・国際共同治験である試験 16493 の全体集団の結果から日本人集団においても効果が期待できるとする機構の判断は妥当と考えるが、心血管死、全死亡は重要な評価項目であり(表 47)、市販後においても注視すべき項目である。

・審査報告(2)表 68 より $\beta$ 遮断薬未使用集団、目標用量が低い集団においてイベント抑制効果が十分でない傾向が見られるので、 $\beta$ 遮断薬など用量を含め、標準治療が適切であるか再確認の上、本薬を使用することが重要ではないか。

#### p.64 7.R.2.3 心不全の重症度別の有効性について

申請者

①試験 16493 における主要評価項目のNYHA心機能分類の成績: 表 56

全体集団において、NYHA心機能分類別の部分集団間で本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。日本人集団においては、各部分集団における少数例の結果の解釈に限界がある。

②試験 16493 における主要評価項目のベースラインのNT-proBNP値(四分位点ごと)別の成績: 表 57

・全体集団のNT-proBNP値がQ1~Q3 の集団では、主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬群の有効性が示された一方、Q4 の集団ではプラセボ群に対する本薬群のハザード比が1を上回っていた。

・NT-proBNP値が高い集団では、年齢及びNYHA分類に基づく重症度が高く、BMI及びeGFRが低く、インデックスイベント発現から無作為割付までの期間が短い傾向であった

・NT-proBNP高値(Q4)の集団の中には、特に重症度が高く治療抵抗性を示す患者が含まれていたことが考えられ、これが、Q4 集団で本薬の有効性が明瞭ではなかった原因の一つである可能性が示唆された。

しかしながら、NT-proBNPが変動しやすい指標であること、高値と関連する可能性のある複数の背景因子が想定されること、事後的に設定したカットオフ値に基づく部分集団解析の結果の解釈には限界があることを踏まえると、NT-proBNP高値の患者でも使用することは可能と考えられる。

機構(記載抜粋)

・日本人集団においては、NYHA心機能分類Ⅲ度以上では主要複合エンドポイント発現に関するハザード比が1

<p>を上回っていたが、解析対象例数及び発現イベント数が極めて少なく結果の解釈には限界がある(中略)</p> <p>以上より、上記部分集団解析の結果を基に慢性心不全の重症度により本薬の投与対象を制限する必要はないと判断する。ただし、NYHA心機能分類Ⅲ度以上の日本人患者への本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後に本薬が投与されたNYHA心機能分類Ⅲ度以上の患者における情報を収集する必要がある。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・NYHA心機能分類Ⅲ度以上の日本人患者への投与に関する製造販売後の情報収集が必要とする機構の意見は妥当。</li> </ul>

**p.66 7.R.2.4 心不全の基礎疾患別の有効性について**

<p>申請者</p> <p>試験 16493 における主要評価項目の心不全の基礎疾患別の成績:表 58(虚血性、非虚血性)</p> <p>全体集団においては有効性が異なる傾向はなし。日本人集団では各部分集団の少数例の結果の解釈に限界がある。</p>
<p>機構</p> <p>全体集団では、心不全の基礎疾患別の部分集団解析でいずれの基礎疾患においても本薬の有効性が期待できる。日本人集団では、主要複合エンドポイントの発現に関するハザード比が、虚血性心疾患では 1 を上回ったものの、各部分集団の解析対象例数及び発現イベント数が少なく結果の解釈には限界があること、本薬の作用機序も踏まえると有効性が心不全の基礎疾患により異なる可能性は低いことを考慮すると、日本人集団においても全体集団と同様に心不全の基礎疾患によらず、本薬の有効性が期待できると判断。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・双方の意見は妥当</li> <li>・効果の傾向は、虚血性&lt;非虚血性。結果の解釈の限界に注意する。</li> <li>・虚血性心疾患or非虚血性心疾患の集団の比較から心不全の基礎疾患によらず、有効性が期待できると判断して良いのか疑問</li> </ul>

**2. 安全性**

**p.67 7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験における安全性プロファイルの国内外差**

<p>申請者(記載抜粋)</p> <p>表 60 参照。全体集団及び日本人集団において、日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と概ね類似しており、臨床的に意義のある差は認められないと考える。日本人集団では、死亡に至った有害事象の発現割合が本薬群で高い傾向が認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断されている。(以下、省略)</p>
<p>機構</p> <p>日本人集団と全体集団で臨床的に問題となる安全性プロファイルの違いは認められていないと考える。試験 16493 で注目すべき有害事象とされた症候性低血圧及び失神、並びに全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象のうち、本薬でプラセボ群よりも発現割合が高かった、貧血、消化不良、悪心及び頭痛については、次項以降で引き続き検討する。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p>

記載なし
意見 双方の意見は妥当

**p.68 7.R.3.2 低血圧に関する事象について**

<p>申請者(記載抜粋)</p> <p>本薬は血管拡張作用を介した血圧低下作用を有することから、試験 16493 においては、投与開始時に SBP100mmHg未満の患者又は症候性低血圧が認められる患者は除外した。</p> <p>表 61 参照(中略)</p> <p>以上より、試験 16493 においてプラセボ群と比較して本薬群で症候性低血圧及び低血圧に関連する有害事象の発現割合は高かったものの、本薬の作用機序に基づいて予測される事象であり、ほとんどは非重篤、許容可能なリスクと考えられる。ただし、添付文書では血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往、降圧剤や硝酸剤投与中といった症候性低血圧のリスクを背景に持つ患者への本薬投与の際には、症候性低血圧を起こすおそれがあること、症候性低血圧が認められた場合には、利尿薬の用量調節、血液量減少等の他の要因に対する治療を検討し、それでも症候性低血圧が継続する場合には本薬の減量・休薬を検討することを注意喚起することとした。</p>
<p>機構(記載抜粋)</p> <p>本薬の作用機序から、低血圧に関する症状及び失神は発現が想定されるリスクであり、試験 16493 の結果も踏まえ、本薬投与時には低血圧及び失神の発現に注意する必要がある。一方でこれらのリスクは管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容できると考える。本薬の投与中には血圧を定期的観察し、本薬の増量可否や減量の判断を行う旨、過度の血圧低下や失神が発現した場合は、本薬の減量や投与中止を含め適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると判断する。特に注意を要する患者背景として、SBP100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者を含め、低血圧リスクの要因を有する患者に投与する際の注意喚起について、申請者の対応はおおむね妥当。低血圧に関する有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集が必要。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>8. 重要な基本的注意 8.1</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1 投与前の収縮期血圧が 100mmHg未満又は症候性低血圧の患者</p> <p>11.1 重大な副作用 11.1.1 低血圧(7.4%)</p> <p>17. 臨床成績 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(副作用、有害事象に記載あり)</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・双方の意見は妥当。</li> <li>・本薬の作用機序から、低血圧に関する症状及び失神は発現が想定されるリスクであることから、使用にあたっては低血圧発現に十分に注意する必要あり。</li> <li>・臨床試験と異なり、実臨床ではより合併症のある患者も含まれることから、当該患者に対して想定される有効性も考慮し、低血圧に関する有害事象が許容範囲と考えられる患者へ投与されるべき。</li> <li>・患者によっては有害事象リスクが有益性を上回ることも想定されるだろう。</li> </ul>

**p.70 7.R.3.3 その他の有害事象について**

<p>申請者(記載抜粋)</p> <p>表 62 参照</p> <p>本薬投与により貧血が発現する機序は十分に分かっていないが、sGC刺激薬であるリオシグアトにおいても貧血の発現が報告されている。重篤な貧血に関連する有害事象及び投与中止に至った貧血に関連する有害事</p>
--

象が本薬群でわずかに多く認められたが、全ての事象について治験薬との関連なしと判断された。(以下、省略)

消化不良、悪心及び頭痛については本薬の作用機序に関連する事象と考えられ、いずれもsGC刺激薬であるリオシグアトにおいても報告されている。添付文書において、その他の副作用として発現状況を情報提供することが適切。

#### 機構

- ・消化管障害に関する有害事象及び頭痛はいずれも本薬の作用機序から想定される事象であり、これらの有害事象の発現に注意する必要がある
- ・貧血に関する有害事象に関しては明確な機序は不明であるものの、リオシグアトにおいても報告されており、貧血の発現に関して注意喚起する必要がある
- ・一方でこれらの有害事象の多くが非重篤であり、得られる有効性から考慮すればこれらのリスクは臨床的に許容可能であると判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 11.2 その他の副作用

#### 意見

- ・双方の意見は妥当
- ・貧血は本薬による発現機序が不明である。貧血が非重篤であっても、薬剤追加の可能性、それによる有害事象の発現のリスクも伴うことに注意が必要。消化管障害・頭痛においては、内服アドヒアランスへの影響が懸念される。
- ・消化器障害は日本人に比較的訴えの多い事象であり、本試験でも本薬群で21.7%と高いので注意必要
- ・機構は貧血に関して注意喚起が必要としているが、添付文書はその他の副作用「貧血(頻度不明)」のみ、医療従事者用RMP資料(ベリキューボ錠をご使用いただくにあたって)にも特に注意喚起はなし。

### p.72 7.R.3.4 腎機能障害患者への投与について

#### 申請者

試験 16493におけるベースライン時の腎機能別の有害事象の発現状況は、表 63 のとおりであった。なお、eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満又は長期間透析を受けている患者は除外された。

- ・全体集団では、本薬群のいずれの有害事象についても、eGFRの低下に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが、投与群間では大きな違いはなかった
- ・日本人集団でも全体集団と同様の傾向
- ・eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以下で低血圧に関連する有害事象及び貧血に関連する有害事象の発現割合が本薬群でやや高かったが、(中略)臨床的に許容可能と考える

以上より、eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の腎機能障害患者に対する安全性について明確な懸念認められなかったことから、現時点で用量調節及び添付文書上での注意喚起は不要と考える。

一方で、eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満又は透析中の患者については、有効性及び安全性が検討されていないことから、投与可否を慎重に判断し、投与する場合は注意喚起する予定である。

#### 機構(記載抜粋)

- ・腎機能障害患者では、本薬の曝露量が上昇する傾向が認められている。
- ・試験 16493 では本薬群でのeGFRの低下に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められるものの、プラセボ群でも概ね同様であった。
- ・低血圧、貧血に関連する有害事象の発現割合がeGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者集団の本薬群で高い傾向が認められたが、発現した事象の重症度及び転帰等を踏まえると、eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の患者において用量調節及び注意喚起が必要となるような安全性上の懸念は示されていないと考える。
- ・eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満又は透析中の患者については曝露量がどの程度上昇するのか明らかではない

が、以下の点等を踏まえると、禁忌とする必要はないと判断する。

- 少数ではあるものの、試験 16493 でのeGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の症例においては曝露量は著しく上昇する傾向は認められず、また当該患者集団で本薬と関連のある重大な安全性の懸念は認められないこと
  - 本薬の体内からの消失には腎臓での糸球体濾過以外に、腎臓及び肝臓での代謝や胆汁中への排泄等の複数の経路が存在すること
  - 本薬は低用量から開始し患者の状態を観察しながら漸増可否及び用量調節を行う薬剤であること
  - 日本人健康成人に本薬 10mgで開始して 1 日 1 回反復投与したときの忍容性が確認されていること
- ただし、eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満又は透析中の患者における安全性について結論付けることはできず、投与可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察しながら投与すべきであると判断する。また、腎機能障害患者の製造販売後の安全性の情報収集は必要。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者又は透析中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。

## 16. 薬物動態 16.6.1 腎機能障害患者 (中等度及び重度の腎機能障害患者の非結合形AUCの記載あり)

### 意見

- ・機構の意見は妥当
- ・現時点で厳格な用量調節は必要ないかもしれないが、eGFRの低下に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められている。特にeGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以下の患者に対しては腎機能障害に伴う肝固有クリアランス低下の可能性も考慮し、低用量で投与し、低血圧や貧血などの発現に注意すべきと考える。

## p.74 7.R.3.5.1 硝酸薬およびNO供与体との併用について

機構は既承認のsGC刺激薬であるリオシグアトでは、硝酸薬及びNO供与体(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)が併用禁忌とされていることを踏まえ、本薬との併用時の安全性について説明するよう求めた。

### 申請者(記載抜粋)

- ・短時間作用型硝酸薬に分類されるニトログリセリンについては、外国人健康成人及び安定冠動脈疾患患者を対象とした薬物相互作用試験(試験 17115 及び試験 17849)では、併用による明らかな影響は認められなかった。
- ・試験 16493 では狭心症発作に対するニトログリセリン舌下錠又は舌下用スプレー剤の併用可とし、短時間作用型硝酸薬の併用例のほとんどで忍容性は良好と判断され、忍容性がないと判断された被験者はいなかった。
- ・長時間作用型硝酸薬について、安定冠動脈疾患患者を対象とした本薬と一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用試験(試験 18582)において、併用により単独投与時を上回る血圧低下が認められた。しかしながら、併用によるSBP低下の程度は小さく、SBP変化量に用量との明らかな関連性は認められなかった。(以下、省略)

以上より、本薬と硝酸薬又はNO供与体はいずれも血圧低下作用を有しており、硝酸薬との併用時には症候性低血圧が発現するおそれがある旨、及び本薬と長時間作用型硝酸薬の併用経験は限られている旨を適切に注意喚起する必要があるが、現時点で本薬と硝酸薬又はNO供与体の併用による重篤なリスクは認められていないことから、併用禁忌とする必要はないと考える。

### 機構(記載抜粋)

- ・検討された範囲で本薬との併用時に忍容性に明らかな問題は認められていない
- ・試験 16493 において長時間作用型硝酸薬又はNO供与体を併用したときの安全性に特段の懸念は示唆されていない
- ・慢性心不全患者において併存疾患の治療のために硝酸薬が使用されている実態があることも踏まえると、現



<p>時点で長時間作用型硝酸薬又はNO供与体を併用禁忌とはしないことが妥当</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ただし、作用機序の観点からは血圧低下作用が想定されること、長期間併用した経験は限られていること等から、硝酸薬との併用については併用注意とした上で、慎重に投与する旨注意喚起する必要がある。また、製造販売後の安全性情報収集が必要。</li> </ul>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>8. 重要な基本的注意 8.1</p> <p>10.2 併用注意 硝酸剤及びNO供与剤 16.7 薬物相互作用 16.7.4 硝酸剤</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・機構の意見に同意</li> <li>・第Ⅲ相試験(試験 16493)では狭心症発作に対するニトログリセリン舌下錠又は舌下用スプレー剤のみ併用可で他は併用禁止の設定だった。薬物相互作用試験は短期間での評価であり、長期的な安全性については注意しておくほうが良いと考える。添付文書の記載は適切。</li> </ul>

### p.76 7.R.3.5.2 PDE5 阻害薬との併用について

機構は既承認のsGC刺激薬であるリオシグアトでは、PDE5 阻害薬(シルденаフィル、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)が併用禁忌とされていることを踏まえ、本薬とPDE5 阻害薬との併用時の安全性について説明するよう求めた

<p>申請者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・外国人健康成人を対象としたシルденаフィルとの薬物相互作用試験 17743 において、本薬併用により単独投与時を上回る血圧低下が認められた。</li> <li>・併用投与時に頭痛や頭部不快感の発現割合が高かったが、重症度は概ね軽度であった</li> <li>・試験 16493 ではPDE5 阻害薬は併用禁止(以下、省略)</li> </ul> <p>以上より、PDE5 阻害薬との併用時には血圧低下作用が増強するおそれがあることを注意喚起する必要があるが、現時点で併用による重篤なリスクは認められていないことから、PDE5 阻害薬を併用禁忌とする必要はないと考える</p>
<p>機構</p> <p>試験 17743 において認められた、併用による血圧低下の程度は、長時間作用型硝酸薬との併用時と同程度であり、試験 16493 で検討された範囲でPDE5 阻害薬併用時の忍容性に明らかな問題は認められていないことから、現時点で併用禁忌とする必要はないと判断する。</p> <p>しかしながら、作用機序の観点は血圧低下作用の増強が想定されること、試験 16493 におけるPDE5 阻害薬を併用した経験は極めて限られていること、慢性心不全において併用が必要となる特段の状況が想定しにくいこと等から、治療上やむを得ないと判断した場合にのみ使用する旨注意喚起することが妥当と判断する。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>10.2 併用注意 PDE5 阻害剤 16.7 薬物相互作用 16.7.2 シルденаフィル</p>
<p>意見</p> <p>機構の意見に同意</p>

### 3. その他

#### p.77 7.R.4 効能・効果および対象患者について

<p>申請者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心不全に対する標準治療を受けているLVEF45%未満の慢性心不全患者を対象とした試験 16493 において、本薬の有効性及び安全性が示された。</li> <li>・本薬の投与対象は、試験 16493 と同様の慢性心不全患者とすることが適切と考える</li> </ul> <p>以上より、「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る」とした上で、効能・効果に</p>
---

関連する注意において、臨床試験に組み入れられた患者の背景(左室駆出率)を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨注意喚起することとした

LVEFの保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱb相試験である試験 19334 では、全死亡は本薬群でプラセボ群と比較して多く認められたが、用量依存性は認められなかった。(中略)試験 19334 の試験期間は短く、また少数例での検討であったことから、利用可能な情報は現時点で限られており、本薬とLVEFの保たれた慢性心不全患者の死亡リスク上昇との因果関係は確認できない。

推奨される本薬の投与対象はLVEFの低下した慢性心不全であることも踏まえると、LVEFに基づくさらなる注意喚起や試験 19334 の成績についての情報提供は不要と考える

#### 機構

LVEFの保たれた慢性心不全患者に対する本薬の投与に関しては、本薬の有用性が適切に評価可能な規模の検証的試験が実施されていないことから、本薬の有効性及び安全性は不明と言わざるを得ない。以上より、現時点で本薬の投与対象として推奨できる集団を明確にするため、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下にした上で、LVEFの保たれた慢性心不全患者を対象にした試験 19334 の結果については、医療従事者向け資料で情報提供が適切。(以下、省略)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 4. 効能又は効果

##### 慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療、左室駆出率、収縮期血圧等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

#### 意見

機構の意見に同意

## 4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

### p.56 7.R.1 本薬の臨床的位置づけについて

#### 申請者

- ・慢性心不全の治療においては、 $\beta$  遮断薬、ACE阻害薬、ARB及びMRAが標準治療として確立されている
- ・これらの既存治療が行われているにも関わらず、心不全の非代償性イベントの発現が一定数認められていることから既存治療に追加して心不全イベントの発現を抑制する新たな治療法が必要とされている
- ・近年実施された左室駆出率の低下した慢性心不全患者を対象とした臨床試験においても、心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイントの発現リスクは、状態の安定した患者と比較して、増悪がみられる患者で特に高い
- ・本薬は、慢性心不全の治療において既存の薬剤とは異なる作用機序を有する薬剤である
- ・本薬の有効性及び安全性は試験 16493 において示された

以上より、本薬は、利用可能な慢性心不全の標準治療を実施しているLVEFの低下した慢性心不全に対して標準治療に上乗せして使用することが想定される

#### 機構

LVEFの低下した慢性心不全患者に、RAAS阻害薬や $\beta$  遮断薬を主とした標準治療を実施した上で上乗せ投与

<p>する新たな作用機序を有する治療選択肢として、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・機構の意見は妥当</li> <li>・標準治療が適切に行われているにも関わらず、心不全の急性増悪を認められ、治療に苦慮している患者において選択肢の一つとなると考えられるが、適応対象として推奨される試験 16493 の患者集団においても、心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイントはHR0.9(95%CI:0.82-0.98)と想定したHR0.8 に到達しておらず、具体的にどのような患者により適切かについては疑問が残る。</li> <li>・慢性心不全に対する標準治療薬に、最近ではSGLT2 阻害剤が追加されている(急性・慢性心不全診療 2021 年 JCS/JHFS ガイドライン)。試験 16493 が行われた時期にはSGLT2 阻害剤は標準治療に含まれていないことから、SGLT2 阻害薬を投与されている患者への本剤適応の可否は評価されていないことに注意する。</li> </ul>

## ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

### 1. 重要な特定されたリスク

<p>項目( 低血圧 )</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人で発現率が多かった「消化器障害」は挙げなくてよいか</li> <li>・投与を必要とする患者層への本剤の有益性を考慮すると、消化器障害は重大なリスクとは言えないのではないかと意見あり。</li> </ul>

### 2. 重要な潜在的リスク

<p>項目(硝酸剤又はNO 供与体との併用、PDE5 阻害剤との併用 )</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既存薬でも既知であるが、「貧血」は挙げなくて良いか</li> <li>・消化器症状・頭痛は、本剤の薬理作用から説明可能だが、貧血に関する有害事象は発生の機序が不明であることから、潜在的リスクではなく、重要な不足情報としてはどうか。</li> </ul>

### 3. 重要な不足情報

<p>項目</p> <p>(肝機能障害患者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、血圧 100mmHg 未満又は症候性低血圧患者への投与時の安全性、長期投与時の安全性(心血管死の発現状況を含む) )</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国際共同試験での日本人集団で心血管死、全死亡の有効性が不明確であることから、長期投与時での心血管死の発現状況を調査するのは妥当か。</li> <li>・NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者に投与した時の有効性および安全性。</li> </ul>

## ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

同効薬なし

<薬価> 心不全の薬剤の中では比較的高額(試験 16493 では約 9 割が 10mg を服用:論文参照)

2.5 mg:131.5 円／錠、5 mg :230.4 円／錠、10mg:403.8 円／錠

## <総合評価>

### 【有効性に関する評価】

有効性は、国際共同第Ⅲ相試験(VICTORIA(試験 16493)の主要評価項目(心血管死、心不全による入院(初回))の結果を基にしていることから、当該試験患者集団が対象と考えられる。

### <投与対象患者>

HFrEF、NYHAⅡ～Ⅳ、慢性心不全の増悪の既往を有する患者層

### <注意点>

- ・主要評価項目(心血管死、心不全による入院(初回))は統計的有意差は示されたものの、HR0.9(95%CI:0.82-0.98)と想定したHR0.8 に到達しておらず、心血管死についてはHR0.93(95%CI:0.81-1.06)と統計的有意差が示されていないことに注意する
- ・NYHAⅢ～Ⅳ患者層への有効性および安全性の情報は限られていることに注意(試験 16493)の日本人被験者数が少ない。NYHAⅣの日本人被験者なし、NYHAⅢの被験者においては、イベント発現率がプラセボよりも高い結果。)
- ・標準的な心不全治療薬(RAS 阻害薬、β遮断薬など)が用量を含めて適切に投与されているが、さらに上乘せの薬剤を要する場合に使用する。ただし、SGLT2 阻害剤との併用や比較の評価はされていない。
- ・高齢者への投与の情報は不足している。
- ・試験 16493 では多くの患者が目標用量の 10mgまで増量された結果である

### 【安全性に関する評価】

- ・心血管死に関する新たな情報に注意する。
- ・NYHAⅢ～Ⅳ患者層への安全性の情報は限られていることに注意(【有効性に関する評価】参照)
- ・肝機能・腎機能低下時の安全性の情報が不足している。
- ・妊婦・小児には投与しない。

### <モニタリング項目>

- ・血圧(低下)
- ・相互作用(硝酸薬および NO 供与体、PDE5 阻害剤など)
- ・消化器症状
- ・貧血

### 【用法・用量について】

通常、成人にはベルイシグアトとして、1回 2.5mg を 1日 1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で 1回投与量を 5mg 及び 10mg に段階的に増量する。

### <注意事項>

- ・肝機能・腎機能低下時の安全性の情報が不足している。
- ・中等度、重度腎機能低下時の非結合形 AUC<sub>po</sub> は正常時の約 2 倍に増加する。PK の観点、安全性の観点からは、腎機能障害に伴う肝固有クリアランス低下の可能性を考慮し、腎機能中等度、重度低下時では、維持量は通常量の半分程度で良いと考えられる。増量に際しては、慎重にその可否を評価する。長期投与時を含め、投与中の副作用に注意してモニタリングを継続する。