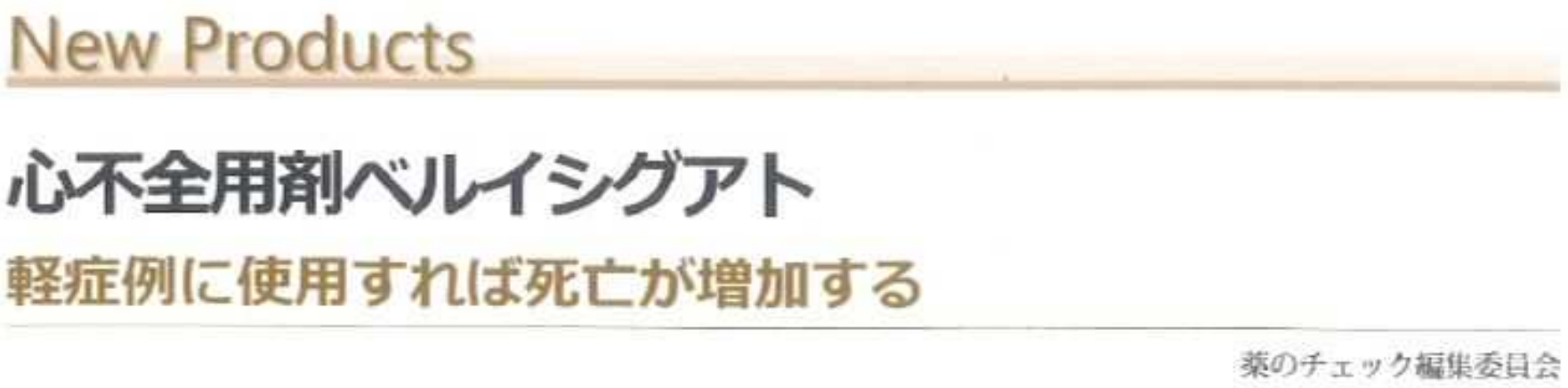


Web資料
（１）動物実験における耐性欠如と心毒性

2026-11-11

薬のチェック編集委員会

薬理試験の概要

sGC可溶性グアニルシクラーゼ刺激剤
サイクリックGMPを増やし、血管拡張

2.6.2.1　まとめ

ベルイシグアトの薬理学的プロファイルを明らかにするために、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施した。

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

一酸化窒素（NO）・可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）シグナル伝達経路は、心血管系の重要な調節因子のひとつである。広範な組織に偏在的に発現する sGC は、内皮細胞由来 NO の受容体として機能し、NO が結合するとシグナル伝達分子である環状グアノシン一リン酸（cGMP）の生成反応を触媒する。cGMP は、血管緊張などの細胞機能、増殖、線維化及び炎症の調節において重要な役割を果たしている[1,2,3]。

心血管疾患及び心不全の病態では、NO 産生が障害されることで NO 利用能の低下及び組織中 cGMP 量の低下を来す内皮細胞機能不全がみられる。この NO 利用能低下及び不十分な sGC 刺激によって、全身、冠動脈、肺及び腎臓などに血管緊張調節障害や灌流障害が生じ、臓器の損傷及び機能不全、有害なリモデリング、心腎症候群などが発現する[4,5,6,7]。このようなことから、cGMP シグナル伝達を回復させるために薬理学的に直接 sGC を刺激することは、心血管疾患や慢性心不全に対する新規の治療法となる可能性がある。

ベルイシグアト（BAY 1021189 又は MK-1242）は、sGC 刺激薬に分類される新規の化合物であり、選択的かつ特異的に sGC に結合し、濃度依存的に cGMP の産生を増加させる。このような作用機序を有するベルイシグアトの薬理学的プロファイルを、各種動物における血行動態試験及び心不全モデル等の実験的心血管疾患モデル試験を含む各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により検討し、sGC 刺激薬であるベルイシグアトが慢性心不全に対する新たな治療手段となる可能性を評価した。

硝酸剤もｃ-GMP増
⇒血管を拡張する
しかし
耐性あり

ベリキューボ
は**耐性なし**

また、
硝酸剤は
静脈を拡張

ベリキューボは
主に**動脈**を拡張
消化管も著明拡張

図：ベルイシグアト12日間連続投与で血圧低下効果の減弱を認めない

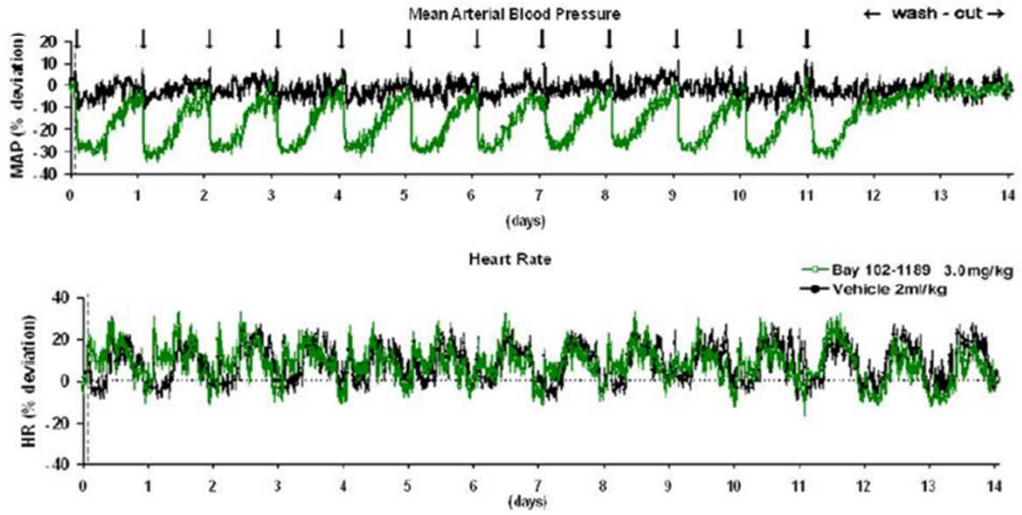
2.6.2.2.2.4　自然発症高血圧ラットにおけるベルイシグアト反復経口投与の作用

参照項目： 4.2.1.1.16 PH-36245

テレメータを装着した SHR（雌性、各群 6 例）にベルイシグアトを 3 及び 10mg/kg 1 日 1 回 12 日間経口投与し、その後 2 日間休薬した。その間の血行動態パラメータ（動脈圧、心拍数）をモニタリングした。溶媒として Transcutol/cremophor/water（10/20/70）を用いた。

ベルイシグアトは平均動脈圧を持続的に低下させ、各回の投与後には一過性の心拍数増加が認められた（図 2.6.2.2- 4、3mg/kg の図）。動脈圧低下作用は約 16～20 時間持続し、10mg/kg では持続時間が 24 時間を上回った。頻脈の程度も用量依存的であった。投与期間を通じて降圧作用が継続して認められた。投与を中止すると、血行動態作用はいずれも休薬 1 日目にほぼ消失した。

図 2.6.2.2- 4　自然発症高血圧ラットの血圧及び心拍数に対するベルイシグアト 3mg/kg 反復経口投与の作用



Mean values of n=6 animals
Source: PH-36245

12日間の連続使用で血圧低下効果の減弱を全く認めていない。

硝酸剤耐性の動脈にも収縮を阻害

用量依存的に血圧低下、反射性の頻拍数増加

2.6.2.6　考察及び結論

効力を裏付ける試験

新規の sGC 刺激薬であるベルイシグアトは、選択的かつ特異的に sGC と結合し、濃度依存的に cGMP の産生を増強する。ベルイシグアトの薬理学的プロファイルを、種々の動物種における血行動態試験及び心不全モデル等の心血管疾患モデル試験を含む *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験により評価し、sGC 刺激薬であるベルイシグアトが慢性心不全に対する新規治療薬となり得る可能性を検討した。

In vitro において、ベルイシグアトは sGC を刺激し、cGMP 産生を増加させた。ベルイシグアトは NO 非依存的に cGMP を増加させるが、NO 供与体との併用で、それぞれの単独効果の和を上回る効果を示したことから相乗効果が示唆され、類薬の知見等 [2] も勘案すると、ベルイシグアトは低濃度の NO に対する sGC の感受性を高めると考えられた。一方、ヒト血漿中主要代謝物である M-1 は、sGC に対して明らかな作用を示さなかった。また、ベルイシグアトは、種々の動物種由来の血管を弛緩させ、硝酸耐性伏在動脈に対してもフェニレフリン誘発収縮を阻害した。

麻酔下のラットにベルイシグアトを単回経口投与（0.3～10mg/kg）又は単回急速静脈内投与（0.03～1mg/kg）すると、血圧が用量依存的かつ持続的に低下し、これは反射性の心拍数増加を伴った。覚醒下の自然発症高血圧ラット（SHR）においても、ベルイシグアトを経口投与（0.3～3mg/kg）すると、血圧が用量依存的かつ持続的に低下し、反射性の心拍数増加を伴った。

用量依存的に血圧低下、反射性の頻拍数増加

3.1.2.2　自然発症高血圧ラットに対する作用（CTD 4.2.1.1.15、16）

覚醒下の雌性自然発症高血圧ラット（6 例/群）に本薬（0.03、0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg）又は溶媒（ジエチレングリコールモノエチルエーテル＋ポリオキシアルキレン（C24）ヒマシ油脂肪酸エステル＋水（10：20：70））を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血行動態パラメータをテレメトリーで測定した。その結果、平均動脈圧は本薬の用量依存的に低下し、本薬 3 mg/kg 群での血圧低下作用は投与後 2 時間以内に最大となり、投与前値と比較して約 30%の低下が認められた。本薬 0.3 及び 1 mg/kg 群の血圧低下作用は 4～6 時間持続した後、投与 12 時間後までに概ね投与前値まで上昇し、本薬 3 mg/kg 群では投与 24 時間後においても投与前置と比較して低値であった。心拍数は本薬の用量依存的に増加し、本薬 3 mg/kg 群で投与前値と比較して最大約 30%の心拍数増加が認められ、投与 24 時間後までに投与前値まで減少した。

覚醒下の雌性自然発症高血圧ラット（6 例/群）に本薬（3 又は 10 mg/kg/回）又は溶媒（ジエチレングリコールモノエチルエーテル＋ポリオキシアルキレン（C24）ヒマシ油脂肪酸エステル＋水（10：20：70））を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、最終投与 2 日後までの血行動態パラメータをテレメトリーで測定した。その結果、本薬のいずれの用量においても平均動脈圧の低下及び心拍数の増加が認められ、いずれも最終投与 1 日後には当該作用は消失した。

毒性試験にみる心筋傷害　　2週間毒性試験で（１）

2.6.6.3.3　イヌ反復投与毒性試験

2.6.6.3.3.1　イヌ 2 週間反復投与予備毒性試験

参照項目 4.2.3.2.7　　PH-40741

非 GLP 反復投与予備毒性試験において、0、1、3 及び 10mg/kg/日のベルイシグアトをビーグル犬雌雄各 1 例／群に 2 週間強制経口投与した。ベルイシグアトは 0.5% Tylose 溶液で調製し、投与容量は 2mL/kg とした。

イヌの一般状態及び摂餌量を毎日観察した。体重は、試験中、定期的に測定した。投与 1 日目及び 2 週目に採取した血漿検体を用いて、TK を評価した。臨床検査（血液学的検査及び生化学的検査）は投与開始前及び 2 週目に実施した。心血管系の評価のため、投与期間の開始前、並びに投与 1 週目の投与前及び投与後（2 時間）に、ECG 及び血圧測定を行った。試験終了時に生存動物は安楽死させ、剖検し、器官重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。剖検時に、ホモジナイズした肝組織中の酵素活性を測定するための肝検体を採取した。

ベルイシグアトの 1、3 及び 10mg/kg/日を 2 週間連日経口投与しても、被験物質に関連した有害作用は認められなかった。一般状態、摂餌量、体重増加量、血液学的検査及び血液生化学的検査、並びに ECG 及び血圧測定に関して、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、3 及び 10mg/kg/日群の雌に軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、これは有害でない適応性の肝酵素誘導によるものと考えられた。また、10mg/kg/日群の雌では、左

毒性試験にみる心筋傷害　2週間毒性試験で（2）

ヒト用量（濃度）で心筋動脈中膜（筋層）の軽微な肥大

また、10mg/kg/日群の雌では、左心乳頭筋血管系の境界性変化が認められた。この所見は、単一の乳頭筋動脈における青色の粘液様マトリックス量の増加（血管変化のない動脈にも自然発生性の変化としてみられることがあり、プロテオグリカン、グリコサミノグリカンなどの可能性がある）を伴う血管中膜の軽微な肥大であった。

TK データを表 2.6.6.3- 7 に要約する。雄では、1mg/kg/日から 10mg/kg/日まで曝露量が用量比例的に増加した。10mg/kg/日群の雌の曝露量は雄と同程度であったが、低及び中用量群の雌は、雄と比べて曝露量がやや高かった。

表 2.6.6.3- 7　イヌ 2 週間反復投与予備毒性試験における定常状態の曝露量（14 日目）

		Males			Females		
Dose	[mg/kg]	1	3	10	1	3	10
$AUC_{(0\text{-}24)}$	[μg·h/L]	604	2130	8010	1350	7840	7690
$AUC_{(0\text{-}24),\ norm}$	[kg·h/L]	0.604	0.711	0.801	1.35	2.61	0.769
C_{max}	[μg/L]	52.1	131	810	175	1190	706
$C_{max,\ norm}$	[kg/L]	0.0521	0.0436	0.0810	0.175	0.395	0.0706
t_{max}	[h]	2.00	2.00	2.00	1.00	2.00	2.00
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	31.8	84.4	6.26	3.72	9.59	30.9

本試験で認められた所見は、いずれも有害でないと考えられ、NOAEL は 10mg/kg/日と推定された。

イヌ血中濃度（AUC)は
ヒト常用量AUCの1.04倍
であり、ほぼ同じ濃度。

ヒト常用量

	1.25mg (n=9)	5mg (n=9)	7.5mg (n=9)	10mg (n=9)
AUC (μg・h/L)	1190/17.5	4140/21.1	5140/38.6	7410/30.5
Cmax (μg/L)	61.8/28.5	236/28.9	324/39.6	365/37.1
tmax※ (h)	1.0 (0.75-3.0)	1.0 (0.75-4.0)	1.0 (0.5-2.5)	2.5 (0.75-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	22.3/18.2	21.1/31.0	17.9/17.9	18.3/20.1

幾何平均値/幾何CV%　※：中央値(範囲)

毒性試験にみる心筋傷害 4週間毒性試験で（1）

2.6.6.3.3.2　イヌ 4 週間反復投与毒性試験

2週間で心筋動脈筋層の軽微な肥大を認める用量の2.5倍は直腸脱で耐えられず →致死濃度相当

参照項目 4.2.3.2.8　PH-36756

4 週間経口投与毒性試験は、試験開始時に 21～25 週齢であった成長期のビーグル犬（系統 Hsd Rcc: DoBE）雌雄各 3 例／群を用いて実施した。動物は対照（溶媒）群 1 群と投与群 3 群に無作為に割り付けた。ベルイシグアトは PEG400 で調製し、投与容量を 2mL/kg として、0、2.5、7.5 及び 25mg/kg/日の用量でイヌに 4 週間強制経口投与した。投与量は、2 週間反復投与予備毒性試験で 10mg/kg/日まで被験物質に関連した有害作用が認められなかったことに基づいて選択した（2.6.6.3.3.1）。重度の消化管の所見（直腸脱の頻度増加）がみられたため、15 日目に高用量を 15mg/kg/日に減量した。また、一般状態悪化のため、雌 2 例で投与を一時中断した（1 例は間欠的に合計 7 日間、1 例は間欠的に合計 4 日間休薬）。

一般状態及び摂餌量を毎日観察した。体重は、試験中、定期的に測定した。1 日目及び 25 日目に採取した血漿を用いて、TK を評価した。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）は、すべての動物で投与開始前及び 2 週目及び 4 週目に実施した。心血管系の評価のため、投与開始前、並びに投与 1 週目及び 4 週目の投与前及び投与後（2 時間）に、ECG 及び血圧測定を行った。眼科学的検査、神経学的検査及び体温測定を、すべての動物で投与開始前及び試験終了時に行った。試験終了時に生存動物は安楽死させ、剖検し、器官重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。剖検時に、ホモジナイズした肝組織中の酵素活性を測定するための肝検体を採取した。

ベルイシグアトの非臨床安全性プロファイルは、主に薬理作用によるものであり、sGC 刺激に続く細胞内 cGMP 濃度上昇による平滑筋弛緩が認められた。

消化管では、強力な平滑筋弛緩により、7.5mg/kg/日以上の群で嘔吐、流涎及び直腸脱が認められた。高用量群の雄 1 例を、整復不可能な直腸脱のため、15 日目に安楽死させた。この所見を考慮し、15 日目に高用量を 15mg/kg に減量した。状態悪化のため、高用量群の雌 2 例の投与

毒性試験にみる心筋傷害　4 週間毒性試験で（2）

2週間で心筋動脈筋層の軽微な肥大を認める用量未満の 4 週投与は心筋動脈肥大と心筋線維化を起こした。

心筋線維化は心筋壊死の結果を推測させる変化。

を一時中断した（合計 4 日間又は 7 日間休薬）。直腸脱がみられた中及び高用量群の動物では、病理組織学的検査において、直腸の炎症が認められた。2 週間予備試験では、10mg/kg/日までこのような徴候は認められなかったが、これは、予備試験では使用した溶媒が異なっていたことから、曝露量が低かったためと考えられる（2.6.6.3.3.1）。

心血管系では、薬理作用に関連し、用量に依存する顕著な収縮期血圧低下（7.5mg/kg/日以上の群の雄及び 2.5mg/kg/日以上の群の雌、1 週目及び 4 週目）及び反射性頻脈〔25/15mg/kg/日群の雄（1 週目及び 4 週目）、並びに 2.5 及び 7.5mg/kg/日群（1 週目）及び 25/15mg/kg/日（1 週目及び 4 週目）の雌の投与 2 時間後）〕が認められた。一般状態観察では、全用量群で強い脈動がみられた。QT、QT_{cB} 及び QT_{cF} 間隔に関しては、雌雄とも 25/15mg/kg/日まで意義のある変化は認められなかった。心臓で認められた病理組織学的所見（2.5mg/kg/日以上の群の雌雄の心筋動脈肥大、7.5mg/kg/日群の雌の心筋線維化及び 25/15mg/kg/日群の雌の限局性の炎症性浸潤）は、変性や壊死を伴っておらず、過度な血行動態作用によるものと考えられ、他の血管拡張薬でも報告されている強力な血管拡張作用に続発することがよく知られている[2, 3, 4]。

高用量群では、傍糸球体装置の肥大（腎重量の増加を伴い、雌は中用量 7.5mg/kg/日から認められた）がみられたほか、25/15mg/kg/日群で副腎の球状帯の幅の増大（副腎重量の増加を伴う）が認められた。これは、RAAS の代償性活性化による二次的な変化と考えられる。

更に、強力な血行動態作用及び消化管への作用により、体重増加抑制（7.5mg/kg/日以上の群の雄及び 25/15mg/kg/日群の雌）、高用量群の雌における摂餌量減少及び振戦、雌雄における二次的な栄養状態悪化などの全身状態悪化の徴候が認められた。

高用量群の雌では、病理組織学的検査で好塩基性尿細管のわずかな増加が認められた。

毒性試験にみる心筋傷害　4週間毒性試験で（3）

2週で心筋動脈筋層の軽微な肥大を認める用量未満（2.5mg/kg、ヒトAUCの0.86倍）は心筋動脈肥大を起こし、7.5mg/kg（ヒトAUCの1.9倍）は心筋線維化を起こした。
心筋線維化は心筋壊死の結果を推測させる変化。

血液学的検査、血液生化学的検査、反射、体温及び眼科学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。更に、尿検査並びに第 I 相及び第 II 相の肝酵素の測定においても、25/15mg/kg/日まで重要な変化は認められなかった。

TK データを表 2.6.6.3- 8 に要約する。TK 評価では雌雄に曝露量の差は認められず、TK データは雌雄を併合して記載した。2.5mg/kg/日から 15mg/kg/日まで、AUC 及び C_{max} の増加は用量比を下回っていた。全用量群で 25 日目の曝露量（AUC 及び C_{max}）は 1 日目の曝露量と同等であ

ヒトAUC未満

ヒトAUCの高々1.9倍

表 2.6.6.3- 8　イヌ 4 週間反復投与毒性試験における定常状態の曝露量（25 日目）

Dose	[mg/kg]	2.5	7.5	15
$AUC_{(0-24)}$	[μg·h/L]	6390	14100	17600
$AUC_{(0-24),\ norm}$	[kg·h/L]	2.56	1.88	1.17
C_{max}	[μg/L]	939	2220	2630
$C_{max,\ norm}$	[kg/L]	0.376	0.296	0.175
$C_{(24)}/C_{max}$	[%]	3.5	3.8	4.2
t_{max}	[h]	0.891	0.630	0.871
R_{A3}		1.0	0.9	1.1
R_{A1}		1.0	0.8	1.3

$R_{A1} = C_{max,\ SS} / C_{max,\ Day\ 1}$
$R_{A3} = AUC_{(0-24),\ SS} / AUC_{(0-24),\ Day\ 1}$

薬理作用に関連した心血管系への影響は有害ではないと考えられ、中・高用量で認められた直腸脱及び全身状態の悪化により、NOAEL は 2.5mg/kg/日と推定された。

ヒト常用量

	1.25mg (n=9)	5mg (n=9)	7.5mg (n=9)	10mg (n=9)
AUC (μg・h/L)	1190/17.5	4140/21.1	5140/38.6	7410/30.5
Cmax (μg/L)	61.8/28.5	236/28.9	324/39.6	365/37.1
tmax※ (h)	1.0 (0.75-3.0)	1.0 (0.75-4.0)	1.0 (0.5-2.5)	2.5 (0.75-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	22.3/18.2	21.1/31.0	17.9/17.9	18.3/20.1

幾何平均値/幾何CV%　※：中央値(範囲)

イヌに生じた心血管病変をヒトに外挿するのは妥当

Exp Toxicol Pathol 1998 Sep;50(4-6):283-93. doi: 10.1016/S0940-2993(98)80008-0.

Patterns of drug-induced cardiovascular pathology in the beagle dog: relevance for humans

Greaves P. PMID: 9784000 DOI: 10.1016/S0940-2993(98)80008-0

Abstract

In toxicity studies, the examination of tissue sections for pathological changes is the principle method for the identification of organ toxicity and characterisation of the hazard of novel drugs for humans. Study of the patterns of pathological alterations also represents an important means of developing an understanding of the mechanism of toxicity. However as pathological change frequently represents a final common expression of diverse processes, additional functional information is often required for a clear understanding of the mechanisms of toxicity. This is exemplified in the evaluation of the effects of drugs on the beagle dog cardiovascular system where an understanding of mechanisms is crucial in the assessment of human risk. Particular patterns of drug-induced structural change in the myocardium or blood vessels are frequently linked to specific mechanisms of toxicity. However, assessment based on the interpretation of patterns of cardiovascular pathology alone may be misleading. Quite different changes in cardiac and vascular function or direct cellular toxicity may also be manifest by pathological features in common. Therefore, a clear understanding of mechanism frequently requires additional in vivo or in vitro physiological, pharmacological, biochemical or other mechanistic information. **The beagle dog remains an important model for the study of cardiovascular toxicity because in this species, haemodynamic changes and pathological alterations can be related in a way that provides the basis for the safe study in humans of novel drugs with cardiovascular activity.**

ビーグル犬における薬剤誘発性心血管病変のパターン:ヒトへの妥当性

Patterns of drug-induced cardiovascular pathology in the beagle dog: relevance for humans

Greaves P. Exp Toxicol Pathol 1998 Sep;50(4-6):283-93. doi: 10.1016/S0940-2993(98)80008-0.

要旨

毒性試験において、組織切片の病理学的変化の検査は、臓器毒性の特定および新規薬剤のヒトに対する危険性の特性評価のための主要な方法である。病理学的変化のパターンを研究することは、毒性メカニズムの理解を深める重要な手段でもある。しかし、病理学的変化はしばしば多様なプロセスの最終的な共通表現であるため、毒性メカニズムを明確に理解するには、追加の機能情報が必要となることが多い。これは、ビーグル犬の心血管系に対する薬剤の影響の評価に典型的に見られる。この評価では、ヒトのリスク評価においてメカニズムの理解が極めて重要となる。心筋または血管における薬剤誘発性の構造変化の特定のパターンは、しばしば特定の毒性メカニズムと関連付けられる。しかし、心血管病理のパターンの解釈のみに基づく評価は誤解を招く可能性がある。心臓および血管機能の全く異なる変化、あるいは直接的な細胞毒性も、共通の病理学的特徴によって現れることがある。したがって、作用機序を明確に理解するには、多くの場合、生体内または生体外での生理学的、薬理学的、生化学的、あるいはその他の作用機序に関する情報が追加的に必要となる。**ビーグル犬は、心血管毒性の研究において依然として重要なモデルである。なぜなら、この種では、血行動態の変化と病理学的変化を関連付けることができ、心血管系に作用する新規薬剤のヒトにおける安全な研究の基礎となるからである。**

ChatGPTに聞いてみた

心不全患者に、ビソプロロールやカルベジロールなどのβ遮断剤を用い、そしてc-GMP刺激剤のベリキューボを併用する処方をよく見かけますが、p-ベリキューボピモベンダンのようなPDE阻害剤ほど強力な強心剤ではないかもしれませんが、一方で働かせて、一方で休ませる、治療に意味はあるのですか？　ガイドラインにはどのようになっているのでしょうか？

最初のChatGPTの回答,最初の答えは現在の医学界の常識を反映したものであった。

これは非常に面白い疑問です。結論からいうと、**β遮断薬とベリキューボ（ベリシグアト）の併用は、「一方で心臓を休ませ、一方で強く働かせる」という拮抗した治療ではありません。**ここは、ピモベンダンのようなPDE3阻害薬とベリシグアトを分けて考えると、かなりすっきりします。

まず最大のポイント：ベリシグアトは基本的に「強心薬」ではない

ベリシグアトは**可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬**で、

NO → sGC → cGMP → PKG

という経路を増強します。sGCを直接刺激するとともに、NOに対するsGCの感受性も高めてcGMPを増加させます。日本の製品情報でも、心不全で低下しているNO–sGC–cGMP経路を回復させる薬剤として位置づけられています。

ここで重要なのは、**cGMPを増やすこと＝心筋収縮力を上げること、ではない**ことです。

一方、ピモベンダンは主としてPDE3阻害などによってcAMP系を増強し、

cAMP → PKA → Ca^{2+}動員↑ → 心筋収縮力↑　　という方向に作用します。

つまり、β遮断薬の代わりにベリシグアトを使うのではなく、β遮断薬などを十分使用しても増悪する患者に追加する薬なのです。
その根拠になったVICTORIA試験が、まさにその組み合わせです
これは重要です。

VICTORIA試験では5,050人の高リスクHFrEF患者を、標準治療に
ベリシグアト vs プラセボ
を追加して比較しています。患者の93.1%がβ遮断薬を使用していました。つまりベリシグアトのエビデンスそのものが、ほぼ「β遮断薬＋ベリシグアト」のエビデンスです。

結果は、心血管死または初回心不全入院が
38.5% → 35.5%、HR 0.90（95% CI 0.82–0.98）

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Vericiguat (N=2526)	Placebo (N=2524)	Total (N=5050)
Mean age — yr	67.5±12.2	67.2±12.2	67.3±12.2
Sex — no. (%)			
Male	1921 (76.0)	1921 (76.1)	3842 (76.1)
Female	605 (24.0)	603 (23.9)	1208 (23.9)
Race — no. (%)†			
White	1621 (64.2)	1618 (64.1)	3239 (64.1)
Black	123 (4.9)	126 (5.0)	249 (4.9)
Asian	571 (22.6)	561 (22.2)	1132 (22.4)
Other	211 (8.4)	219 (8.7)	430 (8.5)
Geographic region — no. (%)			
Eastern Europe	848 (33.6)	846 (33.5)	1694 (33.5)
Western Europe	443 (17.5)	446 (17.7)	889 (17.6)
Asia–Pacific	592 (23.4)	591 (23.4)	1183 (23.4)
Latin America	362 (14.3)	362 (14.3)	724 (14.3)
North America	281 (11.1)	279 (11.1)	560 (11.1)
Index event — no. (%)			
Hospitalization for heart failure in previous 3 mo	1673 (66.2)	1705 (67.6)	3378 (66.9)
Hospitalization for heart failure in previous 3–6 mo	454 (18.0)	417 (16.5)	871 (17.2)
Intravenous diuretic for heart failure (without hospitalization) in previous 3 mo	399 (15.8)	402 (15.9)	801 (15.9)
Mean body-mass index‡	27.7±5.8	27.9±6.1	27.8±5.9
Mean ejection fraction at screening — %	29.0±8.3	28.8±8.3	28.9±8.3
Ejection fraction <40% — no. (%)	2158 (85.8)	2158 (85.6)	4316 (85.7)
NYHA class — no./total no. (%)			
I	0	2/2523 (0.1)	2/5046 (<0.1)
II	1478/2523 (58.6)	1497/2523 (59.3)	2975/5046 (59.0)
III	1010/2523 (40.0)	993/2523 (39.4)	2003/5046 (39.7)
IV	35/2523 (1.4)	31/2523 (1.2)	66/5046 (1.3)
Mean time from initial diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction to randomization — yr	4.7±5.5	4.8±5.4	4.8±5.4

* Plus–minus values are means ±SD. Data were missing for the following characteristics: body-mass index (for 17 patients in the vericiguat group and 20 patients in the placebo group), ejection fraction (for 10 patients in the vericiguat group and 4 patients in the placebo group), and time from initial diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction to randomization (for 1 patient in the vericiguat group and 3 patients in the placebo group). Percentages may not total 100 because of rounding. NYHA denotes New York Heart Association.

† Race was reported by the patient. In North America, there were 62 black patients in the vericiguat group and 61 in the placebo group.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

オッズ比0.94（0.84, 1.06）P=0.3188
ベリキューボに有利

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Vericiguat (N=2526)		Placebo (N=2524)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	no. (%)	*events/100 patient-yr*	*no. (%)*	*events/100 patient-yr*		
Primary composite outcome and components						
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82–0.98)	0.02
Death from cardiovascular causes§	206 (8.2)		225 (8.9)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			
Secondary outcomes						
Death from cardiovascular causes	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81–1.06)	
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81–1.00)	
Total hospitalizations for heart failure¶	1223	38.3	1336	42.4	0.91 (0.84–0.99)	0.02
Secondary composite outcome and components						
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	957 (37.9)	35.9	1032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83–0.98)	0.02
Death from any cause§	266 (10.5)		285 (11.3)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			
Death from any cause	512 (20.3)	16.0	534 (21.2)	16.9	0.95 (0.84–1.07)	0.38

追跡期間中央値が10.8か月
3年、5年使用したらどうなるか？

* Data shown are through the primary analysis cutoff date (June 18, 2019). For patients with multiple events, only the first event that contributed to the composite outcome is counted. CI denotes confidence interval.

† Hazard ratios (vericiguat as compared with placebo) and confidence intervals were calculated with the use of Cox proportional-hazards models controlling for stratification factors (defined according to geographic region and race).

‡ P values were calculated by means of a stratified log-rank test with stratification factors defined according to geographic region and race.

§ Deaths included in the primary and secondary composite outcomes were not preceded by a hospitalization for heart failure.

¶ Patients could have been hospitalized more than once.

ChatGPTと議論の結果、最終的には:
ベリシグアトはPDE3阻害薬とは分子作用機序は異なるが、過剰なsecond-messenger signaling により血行動態を強く変化させ、臨床曝露近傍からPDE阻害薬に類似した心血管病変を生じ得る。ベリシグアトでは消化管平滑筋弛緩が強いため、心毒性より先に消化管毒性が用量制限因子となっている可能性がある。

特に、**「ベリシグアトには心毒性がない」のではなく、臨床曝露近傍ですでに心筋動脈肥大が現れ、約2倍で心筋線維化まで認められる。一方、より目立つ消化管平滑筋弛緩作用が用量制限毒性になっているため、PDE3阻害薬とは毒性の見え方が異なる可能性がある、**という整理は重要だと思います。

ベルイシグアトで認められる心血管毒性と硝酸薬との差の一因として、反復投与による薬理学的耐性の成立しにくさが関与している可能性がある
くらいが、現段階では最も堅い表現でしょう。ただ、
①硝酸耐性が実験的に明瞭、
②その耐性をベルイシグアトは完全に迂回、
③ベルイシグアト自身は12日反復でも効果減弱なし、
④1日1回のイヌ反復毒性試験で2～4週から心毒性が出る、
という4点が並ぶと、単なる思いつきよりかなり具体的なmechanistic hypothesisになってきたと思います。**特に④が加わったことで、「持続曝露でなければ毒性は説明できない」**という反論はかなり弱くなります。