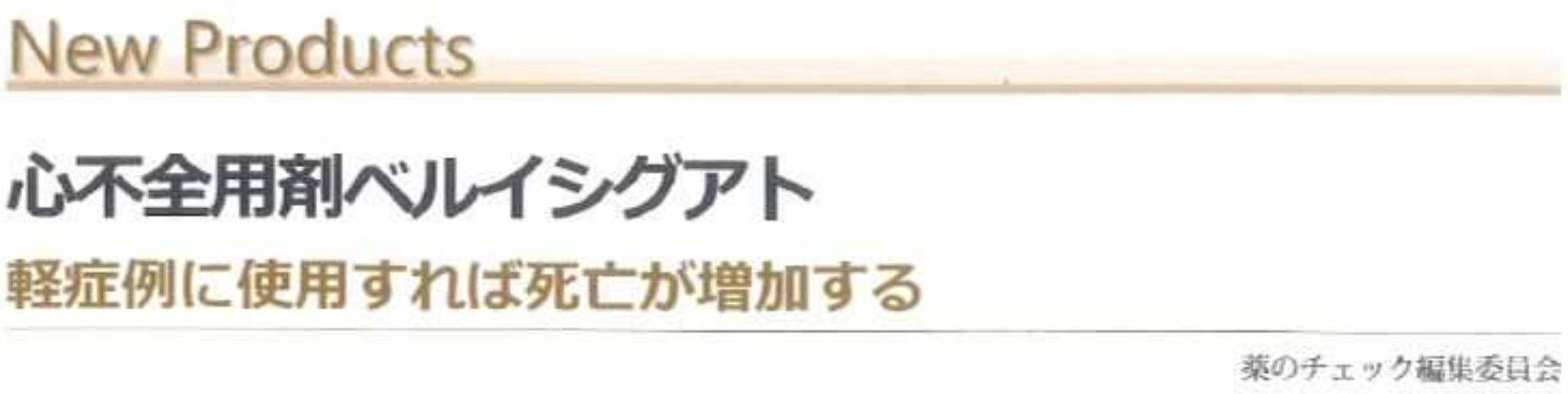


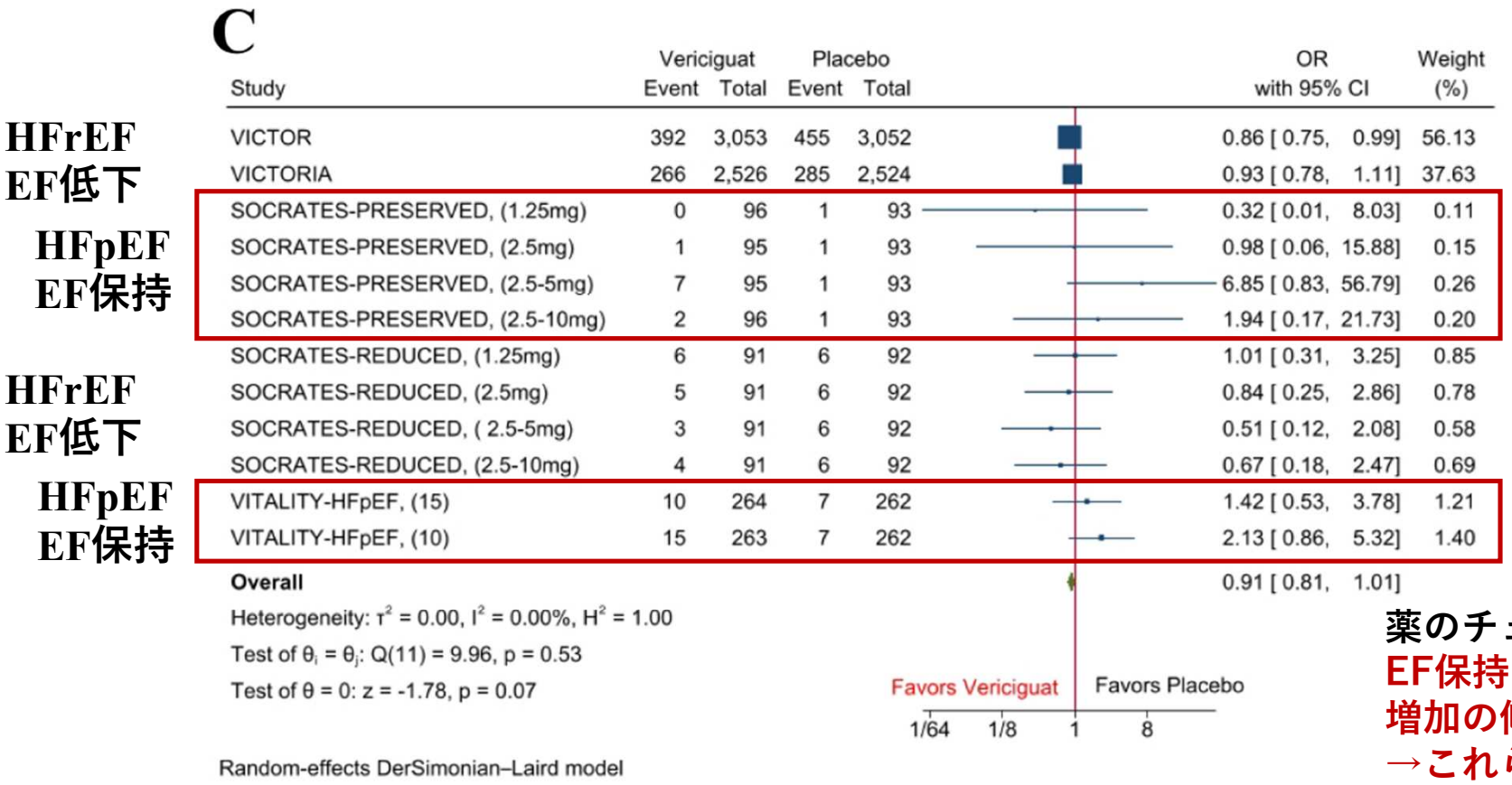
Web資料
（２）EFが保たれた心不全で死亡倍増は因果関係あり

2026-11-9

薬のチェック編集委員会

図１：ベルイシグアトRCTのシステマティックレビューとメタ解析

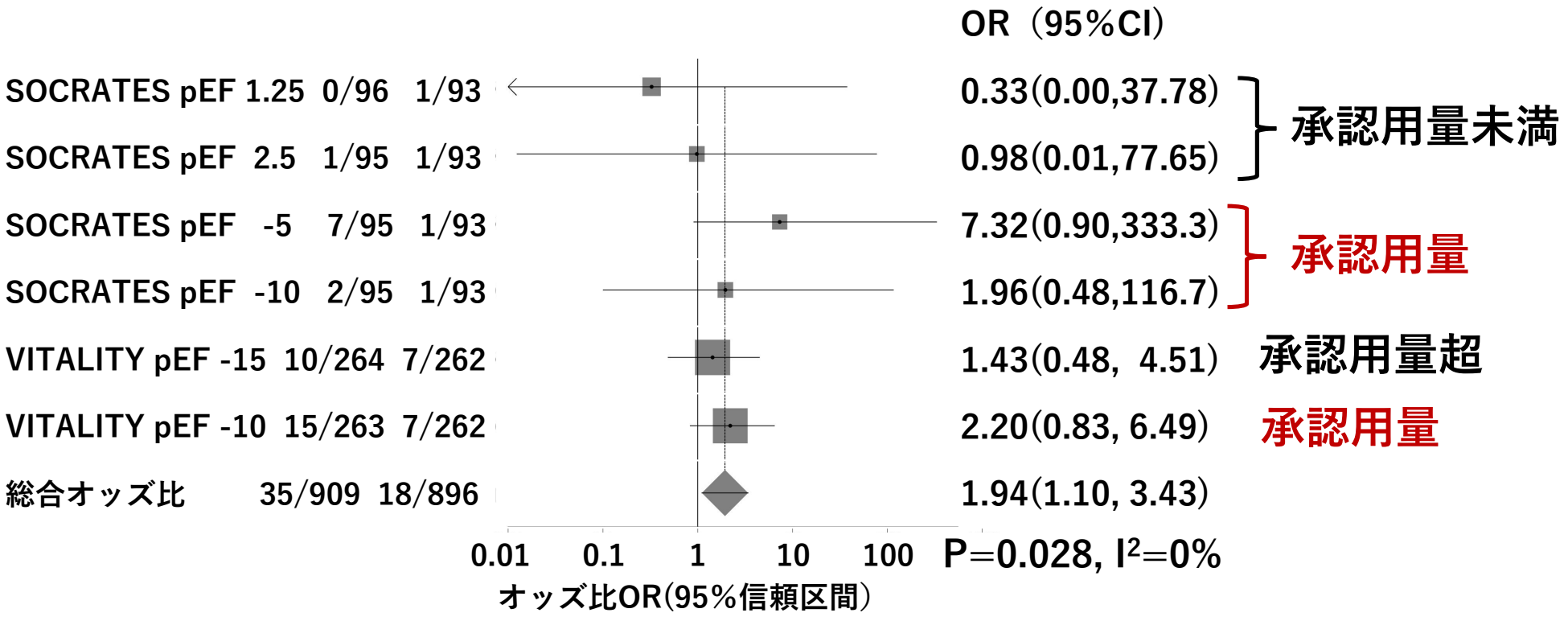
Nasir et al. Rev. [Association Between Vericiguat and Clinical Outcomes Across Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.](#)Cardiovasc. Med. 2026; 27(4): 49095 より



薬のチェックコメント
EF保持RCTでは、死亡増加の傾向がみられる
→これらをメタ解析するとどうなるだろう。

Fig. 2. Forest plots of composite outcome, hospitalization for heart failure, and all-cause mortality. (A) Composite outcome of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. (B) Hospitalization for heart failure. (C) All-cause Mortality.

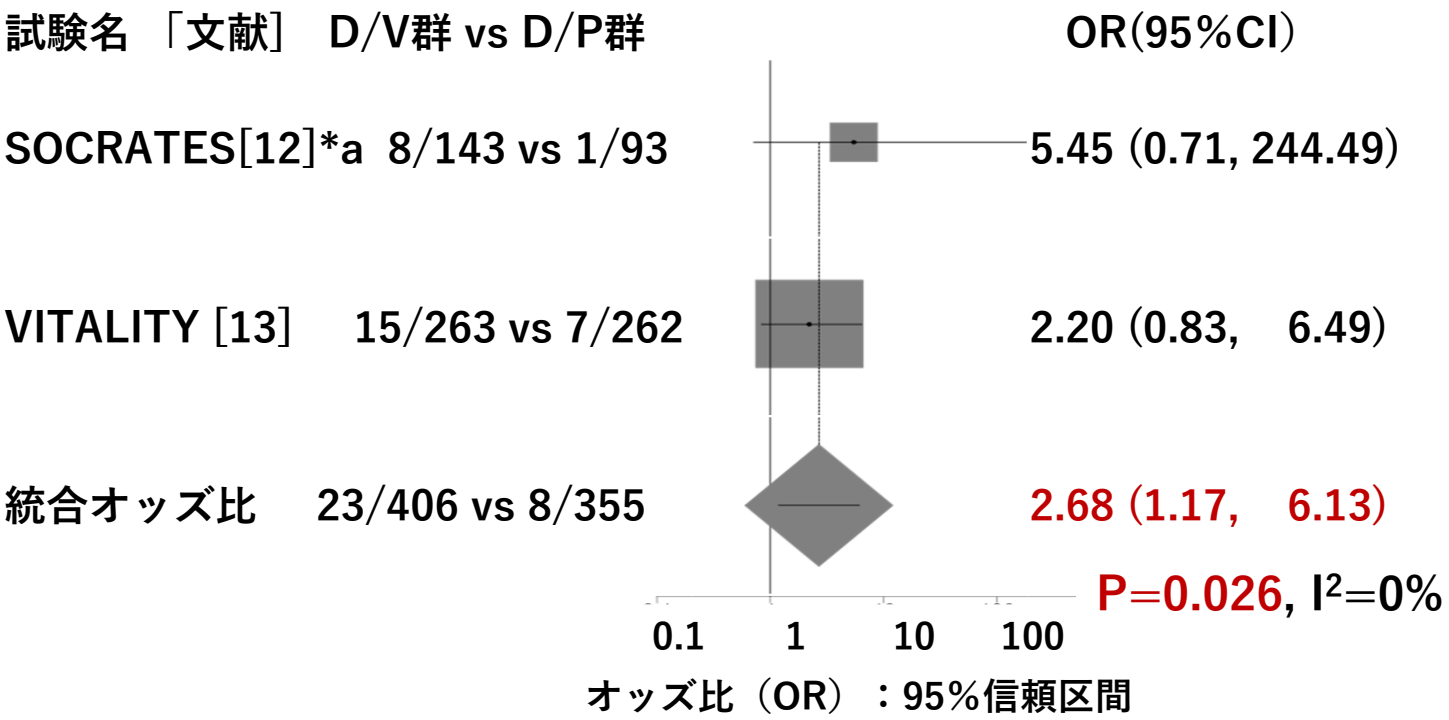
図２： Nasir et al.の抽出データを用いて軽症心不全*へのベルイシグアトの死亡への影響をメタ解析すると、統合オッズ比＝1.94



＊：**軽症心不全:** HFpEFすなわち、左室駆出率（EF:心機能の指標）が比較的保たれた(preserved）心不全（HF)。ただし、**承認用量未満の用量群や、承認用量超の用量群の結果も混っている。承認用量未満ではプラセボ群と差がない。**また、一つの対照群のデータが、複数のベルイシグアト群の対照群となっているので、統計学上は不適切。そこでSOCRATES p EFの承認用量２群（5mgと10mg群）とプラセボ、VITALITYpEF試験の10mg群とプラセボ群、の２つの結果をメタ解析し、次のスライドに示す。

図３：心機能の保たれた心不全では死亡を倍増

（**承認用量群の結果をメタ解析**：印刷版の図１の詳細版）



***a**: ベルイシグアトの用量が割付通りに用いられた例を分母とした死亡割合
D/V:死亡数/ベルイシグアト群対象者数。 D/P:死亡数/プラセボ群対象者数

図４：SOCRATES pEF の 対象者数と死亡者数

12) Pieske et al. European Heart Journal. 2017; 38: 1119–1127. より

Table 4 Adverse events (safety analysis set and #, safety analysis set excluding patients with incorrectly assigned doses)

	Placebo	Vericiguat					
		1.25 mg	2.5 mg	2.5–5 mg	2.5–5 mg	2.5–10 mg	2.5–10 mg
	N = 93 (100%)	*N* = 96 (100%)	*N* = 95 (100%)	*N* = 95 (100%)	*N* = 75# (100%)	*N* = 96 (100%)	*N* = 68# (100%)
Number of patients with adverse events							
Any AE	68 (73.1%)	67 (69.8%)	65 (68.4%)	73 (76.8%)	61 (81.3%)	67 (69.8%)	46 (67.6%)
Any study drug-related AE	13 (14.0%)	20 (20.8%)	10 (10.5%)	20 (21.1%)	17 (22.7%)	13 (13.5%)	9 (13.2%)
AE with outcome death	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	7 (7.4%)	7 (9.3%)	2 (2.1%)	1 (1.5%)
Any SAE	26 (28.0%)	23 (24.0%)	29 (30.5%)	24 (25.3%)	22 (29.3%)	24 (25.0%)	17 (25.0%)
Any study drug-related SAE	2 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.3%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)
Discontinuation of study drug due to AE	3 (3.2%)	4 (4.2%)	8 (8.4%)	6 (6.3%)	5 (6.7%)	5 (5.2%)	4 (5.9%)
Discontinuation of study drug due to SAE	2 (2.2%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (1.3%)	4 (4.2%)	3 (4.4%)
Number of patients with treatment-emergent protocol-specified AEs of special interest, investigator-assessed							
Cardiac failure[a]	10 (10.8%)	9 (9.4%)	12 (12.6%)	11 (11.6%)	10 (13.3%)	6 (6.3%)	5 (7.4%)
Acute kidney injury[b]	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	2 (2.7%)	3 (3.1%)	3 (4.4%)
Number of patients with treatment-emergent AEs of special safety interest							
Hypotension[c]	3 (3.2%)	5 (5.2%)	4 (4.2%)	5 (5.3%)	3 (4.0%)	4 (4.2%)	1 (1.5%)
Asymptomatic[d]	0	2 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0	2 (2.1%)	0
Symptomatic[d]	3 (3.2%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	3 (4.0%)	2 (2.1%)	1 (1.5%)
Presyncope[b]	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Syncope[b]	2 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	2 (2.1%)	0
Renal and urinary disorders[e]	7 (7.5%)	11 (11.5%)	1 (1.1%)	11 (11.6%)	11 (14.7%)	5 (5.2%)	4 (5.9%)

AEs, adverse events; SAEs, serious adverse events.
[a]System organ class (SOC) cardiac disorders, includes preferred terms (PT) cardiac failure (acute, chronic, congestive) and right ventricular failure.
[b]Preferred term.
[c]System organ class vascular disorders.
[d]Asymptomatic = lower level terms (LLT) hypotension asymptomatic and low blood pressure, Symptomatic = LLTs hypotension, hypotension orthostatic symptomatic, and hypotension symptomatic.
[e]SOC from standardized MedDRA query (SMQ) acute renal failure, includes PTs acute kidney injury, prerenal failure, renal failure, and renal impairment.

対象者数
75+68＝143

死亡者数
7+1＝8

表：ベルイシグアト用量と死亡率の用量-反応関係

	対象者数	死亡数	死亡率（%）
❶ プラセボ群+承認用量未満群	546	9	1.6
❷ 承認用量群（5mg+10mg）	453	24	5.3
❸ 承認用量超群（15mg）	264	10	3.8

Chi² for linear trend = 4.574321 |Chi| = 2.138766 (1 DF) P = 0.0325

❶プラセボ群と承認用量群未満では、死亡者数が0人～１人であるので併合、
❷承認用量群（5mg、10mg）を併合し
❸承認用量超群（15mg）とで用量-反応関係を検討した。

結論：HFpEFへのベルイシグアト使用による死亡増加：因果関係あり

- 関連の強固性：HFpEFへのベルイシグアト使用による死亡の危険度（併合オッズ比）は約2.7倍と高く、p値も0.026と低かった。また、用量-反応関係も有意であったため、関連は強固である。
- 関連の一致性：２試験で再現性のある結果がえられている($I^2 = 0\%$)。
- 関連の時間性：ランダム化比較試験の結果であり、関連の時間性も満足する。
- 関連の整合性：さらに、動物実験（イヌ）で臨床承認用量相当の血中濃度曲線下面積（AUC)の2.5倍において致死性の消化管毒性を認め、2倍弱で心筋傷害性を認めており、 HFpEFへの使用による総死亡増加と整合している。
- 以上から、因果関係推論の米国Surgeon Generalの要件を満たすため、 HFpEFへのベルイシグアト使用による死亡増加は因果関係があるといえる。