New Products

心不全用剤ベルイシグアト

軽症例に使用すれば死亡が増加する

薬のチェック編集委員会

Web資料
（３）EF低下心不全で死亡リスク低下の証拠はない

2026-11-9

薬のチェック編集委員会

表：HFrEF対象RCTの対象者の違い：VICTORIA試験とVICTOR試験

対象者属性	VICTORIA試験 （2020）			VICTOR試験 （2025）		
	V群 N=2526	P群 N=2524	OR、P値	V群 N=3053	P群 N=3052	OR、P値
心不全入院既往	6か月以内の心不全入院歴のある患者*a			6か月以内の心不全入院歴なし		
NYHA Ⅲ/Ⅳ（%）	41.4%	40.6%	P=0.563	21.0%	21.0%	P=0.980
組み入れ基準EF（%）	<45%			<40%		
EF<40%の割合（%）	85.4%	85.5%	P=0.946	100%	100%	
平均EF（%）	29.0±8.3	28.8±8.3	P=0.392	30.5±7.0	30.4±7.0	P=0.577
サブグループ解析（%） EF<35%（VICTORIA） /EF<31%（VICTOR）	637/897	703/972	OR=0.94 P=0.530	1504/3052	1507/3549	OR=0.99 P=0.909
	71.0%	72.3%		49.3%	49.4%	

a: 6か月以内の入院歴はないが、3か月以内に利尿剤の注射を受けたことのある患者を含む。
V群：ベルイシグアト群、**P群：**プラセボ群

図１：VICTORIA試験における背景因子

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

図２：VICTORIA試験における結果　主アウトカムは有意に低下、総死亡は低下なし

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年使用後の結果は不明

総死亡は10.8か月でも
有意の低下なし

* 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.

表１：EF 低下例対象試験の主アウトカムと総死亡　（紙媒体の表１と同じ）

アウトカム	試験名 [文献]	ハザード比	95%信頼区間		P 値
			下限	上限	
主アウトカム *a	VICTORIA [14]	0.90	0.82	0.98	0.021
	VICTOR [15]	0.93	0.83	1.04	0.207
	総合ハザード比	0.91	0.85	0.98	0.009
総死亡	VICTORIA [14]	0.95	0.84	1.07	0.406
	VICTOR [15]	0.84	0.74	0.97	0.012
	総合ハザード比	0.90	0.80	1.01	0.076*b

直近の心不全入院のオッズ比
0.94（0.84, 1.06）で調整すると
HR＝1.01（95％CI:0.85, 1.20）
ｐ＝0.902である。

総死亡に関係しうる背景因子が、ことごとく
ベルイシグアト群に有利であり採用できない。

*a：両試験とも心血管死または心不全による入院。
*b：総死亡の異質性(I^2＝ 43.4%）のためランダム効果法。
VICTOR試験は、次のスライドに示すように、総死亡に影響する背景因子がことごとく、ベルイシグアト群に有利であるため、「総死亡」のデータは信頼できない。VICTORIA試験の背景因子として直近の心不全入院割合がベルイシグアト群に少ない傾向(オッズ比0.94）がある以外は他の背景因子は大きく異ならない。直近の心不全入院オッズ比で総死亡ハザード比を調整すると、VICTORIA試験の総死亡ハザード比は1.01（95％信頼区間0.85，1.20）、ｐ＝0.902となる。**いずれにしても、著明にEFが低下したHFrEFにベルイシグアトを用いても、総死亡の低下は期待できない。**

図３：VICTOR試験の背景因子比較

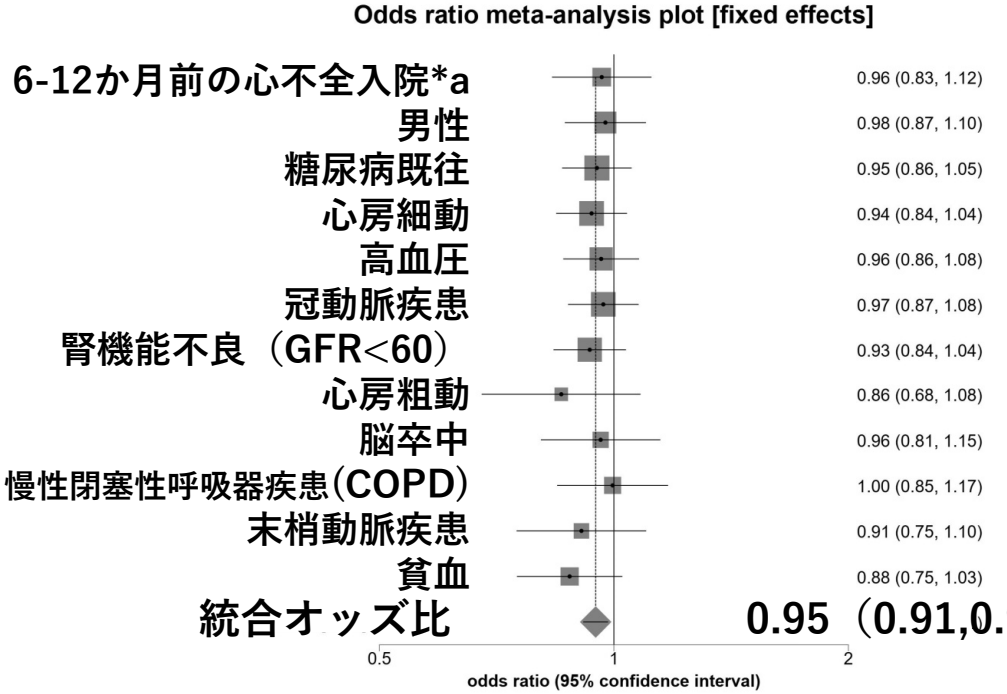
	Vericiguat group (n=3053)	Placebo group (n=3052)
Age, years	68·0 (61·0–75·0)	68·0 (61·0–75·0)
Sex		
Male	2326 (76·2%)	2339 (76·6%)
Female	727 (23·8%)	713 (23·4%)
Comorbidities		
Diabetes	1274 (41·7%)	1311 (43·0%)
Use of GLP-1 receptor agonists	113/1274 (8·9%)	118/1311 (9·0%)
Atrial fibrillation	1135 (37·2%)	1182 (38·7%)
Hypertension	2153 (70·5%)	2176 (71·3%)
Coronary artery disease	1861 (61·0%)	1883 (61·7%)
Hospitalisation for heart failure		
6–12 months before randomisation	424 (13·9%)	435 (14·3%)
>12 months before randomisation	1188 (38·9%)	1129 (37·0%)
eGFR, mL/min per 1·73 m²	70·9 (23·8)	70·8 (24·3)
<15	3 (0·1%)	4 (0·1%)
≥15 to <30	118 (3·9%)	125 (4·1%)
≥30 to <60	921 (30·2%)	940 (30·8%)
≥60	1954 (64·0%)	1921 (62·9%)
Missing	57 (1·9%)	62 (2·0%)

Table S4. Additional baseline characteristics

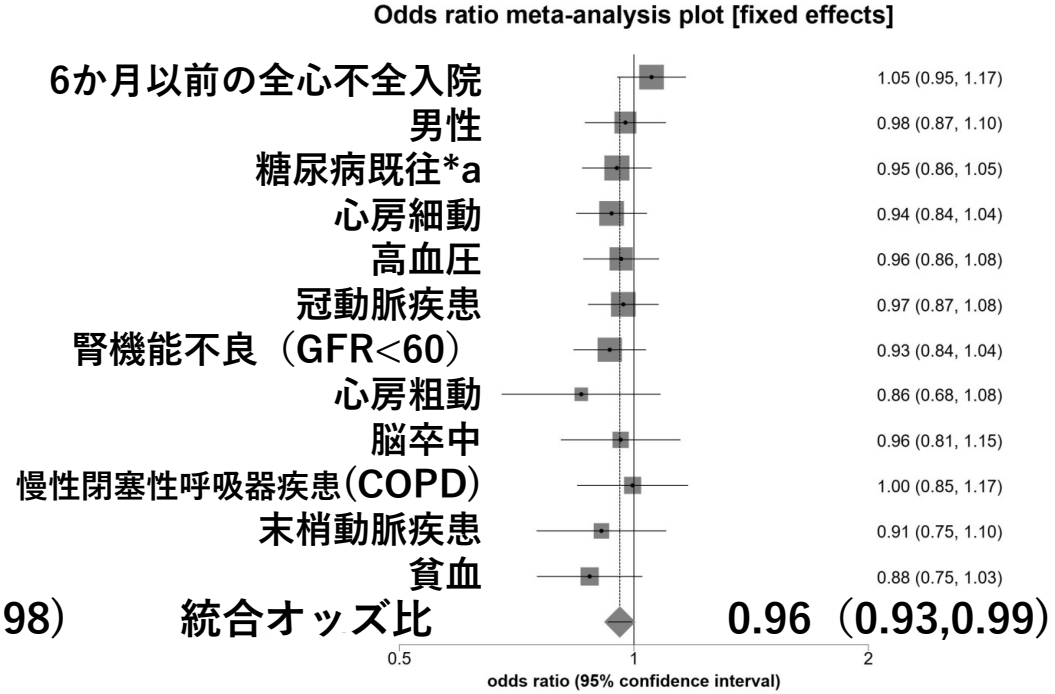
Characteristic	Vericiguat (N=3053)	Placebo (N=3052)
Diastolic blood pressure, mean (SD), mm Hg	72 (11)	73 (11)
Heart rate, mean (SD), bpm	70 (11)	70 (11)
Atrial flutter, no. (%)	145 (4.7%)	168 (5.5)
Stroke, no. (%)	279 (9.1%)	289 (9.5%)
COPD, no. (%)	334 (10.9%)	335 (11.0%)
PAD, no. (%)	228 (7.5%)	249 (8.2%)
Anemia, no. (%)	355 (11.6%)	398 (13.0%)
Triple therapy (ARNI/ACEi/ARB, BB, MRA), no. (%)	794 (26.0%)	809 (26.5%)
Quadruple therapy (ARNI/ACEi/ARB, BB, MRA, SGLT2i), no. (%)	1362 (44.6%)	1346 (44.1%)
Sodium, mean (SD), mEq/L	140 (3.0)	140 (3.0)
Potassium, mean (SD), mEq/L	4.5 (0.5)	4.5 (0.5)
Core lab NT-proBNP, mean (SD), ng/L	1937 (1951)	1975 (2094)

ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BB, beta-blocker; bpm, beats per minute; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAD, peripheral artery disease; SD, standard deviation; SGLT2i, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor.

図４：VICTOR試験の背景因子の検討（背景因子間の相関がないと仮定してメタ解析）



P=0.0043、I^2=0（0, 0%）



P=0.022、I^2=0（0, 39.4%）

***a：**VICTOR試験では直近６か月以内の心不全入院患者は、予後不良のため除外されている。したがって、12か月超以前に心不全入院歴のある人よりも6-12か月前に心不全入院歴のある人の方がより、予後が不良と考えられるので、背景因子としての心不全入院歴では「6-12か月前に心不全入院歴」を優先して検討した。12か月超以前を含む全心不全入院歴は、感度分析とした。背景因子間の相関は大いにありうるが、無相関とと仮定して、メタ解析を実施した結果である。生命予後に関連する背景因子が試験剤に有利なRCTは、少なくないが、これほど一貫して試験剤に有利な背景因子の揃った試験は、薬のチェックの検討では初めてである。

図４：VICTOR試験の背景因子の検討（まとめ）

- VICTOR試験の背景因子として、公表された既往歴のうち、12か月超前の入院歴よりも予後への影響が大きいと考えられる6～12か月前の心不全入院歴を含む11項目と性別（男性）を検討した。
- その結果、すべてが一貫してベルイシグアト群に有利な方向に偏っていた。
- 背景因子間の相関を考慮しない探索的メタ解析では、統合ORは0.948（95% CI 0.913–0.983、P＝0.0043、I^2＝0％（0-0％））であった。
- このように、検討した背景因子のすべてが試験剤群に有利に偏っている試験は、記憶にある限り、これまでに見た経験がない。
- なお、心不全入院歴を6～12か月前から入院歴全体に置き換えた感度分析でも統合OR 0.959、P＝0.0223、I^2＝0％（0-39.4％)であった。
- また、主要評価項目では有意差が認められなかったにもかかわらず、総死亡では名目上有意なハザード比の低下が認められたことが注目される。
- **結論：**総死亡のハザード比の低下に背景因子の偏りが影響していないかどうか、検証を要する。こうした検証がなされるまでは、報告された総死亡のハザード比を、ベルイシグアトによる総死亡リスク低下を示す信頼できる根拠として採用することはできない。