

審議結果報告書

令和 2 年 5 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①エンレスト錠100 mg、同錠200 mg
②エンレスト錠50 mg
[一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] ①令和元年7月29日
②令和2年1月27日

[審 議 結 果]

令和2年5月21日までに開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

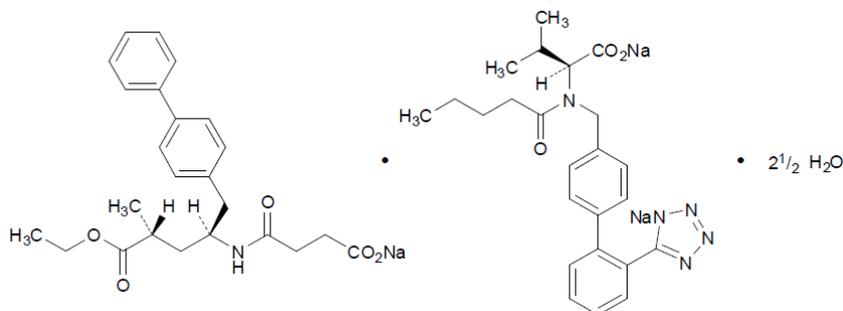
令和2年4月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
②エンレスト錠 50 mg
- [一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①令和元年7月29日
②令和2年1月27日
- [剤形・含量] ①1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして100又は200 mg含有する錠剤
②1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして50 mg含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： $C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2 \frac{1}{2} H_2O$

分子量： 957.99

化学名：

(日本名) 4-[[*(2S,4R)*-1-(ビフェニル-4-イル)-5-エトキシ-4-メチル-5-オキソペンタン-2-イル]アミノ]-4-オキソブタン酸一ナトリウム-(*(2S)*-3-メチル-2-(*N*-{[2'-(*1H*-テトラゾール-1-イド-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}ペンタンアミド)ブタン酸二ナトリウム(1/1)ヘミペンタ水和物

(英 名) Monosodium 4- $\{[(2S,4R)$ -1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino $\}$ -4-oxobutanoate - disodium (2S)-3-methyl-2-(N- $\{[2'$ -(1*H*-tetrazol-1-yl)-5-yl]biphenyl-4-yl)methyl $\}$ pentanamido)butanoate (1/1) hemipentahydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、脱水の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[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。

[用法及び用量]

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50 mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2~4週間の間隔で段階的に1回200 mgまで増量する。1回投与量は50 mg、100 mg又は200 mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年3月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
②エンレスト錠 50 mg
- [一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①令和元年7月29日
②令和2年1月27日
- [剤形・含量] ①1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして100又は200 mg含有する錠剤
②1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして50 mg含有する錠剤
- [申請時の効能・効果]
慢性心不全

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回100 mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、投与開始2~4週間後を目安に1回あたりの用量を200 mgまで増量する。ただし、患者の状態に応じて、1回50 mgを開始用量とすることもできる。いずれの場合も1日2回経口投与すること。なお、忍容性に応じて適宜減量又は中断する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	48
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	107
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	107

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Novartis 社により創製された、サクビトリルによる NEP 阻害作用とバルサルタンによるアンジオテンシン II 受容体拮抗作用により、ナトリウム排泄作用、利尿作用、血管拡張作用等を発揮する薬剤である。なお、本邦では、バルサルタンを有効成分とする医薬品が、「高血圧症」の効能・効果で承認されている。

海外では、「駆出率の低下を伴う慢性心不全 (NYHA 心機能分類クラス II~IV) の患者における心血管死及び心不全による入院のリスク軽減」の効能・効果について 2015 年 7 月に米国で、「駆出率の低下を伴う症候性慢性心不全」の効能・効果について 2015 年 11 月に欧州で承認される等、2019 年 6 月現在、本剤は「慢性心不全」に関連する効能・効果について 100 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者により、2007 年から本剤の臨床開発が開始され、今般、慢性心不全患者を対象とした国内外の臨床試験成績を主要な根拠として、「慢性心不全」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、サクビトリル、バルサルタン、ナトリウムイオン及び水分子の 4 成分から構成される結晶 (多成分結晶) である。当該結晶は [REDACTED] からなる [REDACTED] の構造を有し、[REDACTED] [REDACTED] にはサクビトリル (アニオン) 及びバルサルタン (アニオン) 各 [REDACTED] 個、ナトリウムイオン [REDACTED] 個並びに水分子 [REDACTED] 個が存在する。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、解離定数、分配係数、吸湿性及び異性体について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV/VIS、IR、NMR (¹H-及び¹³C-NMR)、質量スペクトル、示差走査熱量測定、熱質量測定、粉末 X 線回折及び X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質¹⁾として合成されるサクビトリルとバルサルタンを含む溶液を混合し、結晶化することにより得られる。なお、[REDACTED] であるバルサルタンの製造方法は、申請者が [REDACTED] である。

[REDACTED] の製造工程を除く原薬の製造方法の重要工程として、[REDACTED] の合成工程及び [REDACTED] [REDACTED] が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR)、純度試験 [重金属 (誘導結合プラズマ質量分析法)、類縁物質 (HPLC)、光学異性体 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、[REDACTED]

¹⁾ 申請時の出発物質は [REDACTED] 及び [REDACTED] であったが、審査の過程で変更された。

及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、サクビトリル及びバルサルタンの含量、並びに確認試験（粉末 X 線回折）が追加された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	30℃	75%RH	PE 袋+PE/PET/アルミニウム/PET 袋	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、PE 袋に入れ、これを PE/PET/アルミニウム/PET 袋に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に、原薬 56.551、113.103 又は 226.206 mg（サクビトリルバルサルタンとして 50、100 又は 200 mg）²⁾を含有するフィルムコーティング錠であり、100 mg 錠は割線を有する。製剤には、セルロース*、ヒドロキシプロピルセルロース*、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸*、ヒプロメロース*、ポリエチレングリコール*、酸化チタン*、三二酸化鉄*（100 mg 錠）及び酸化鉄*（50 及び 200 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、秤量・混合、最終混合、打錠、コーティング液の混合、フィルムコーティング及び包装・表示工程により製造される。また、重要工程として及び工程が設定され、それらの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、製剤均一性（HPLC）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、サクビトリル及びバルサルタンの溶出率、並びにサクビトリル及びバルサルタンの含量が追加された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

²⁾ 50、100 及び 200 mg 錠には、それぞれサクビトリル 24.3、48.6 及び 97.2 mg、バルサルタン 25.7、51.4 及び 102.8 mg 相当が含まれる。

表2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25°C	60%RH	PTP ^a 、瓶 ^b (100 mg 錠)	36 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

a : PVC と PVDC の複合フィルム/アルミニウム

b : 高密度 PE 瓶+PP キャップ

以上より、製剤の有効期間は、PTP (PVC と PVDC の複合フィルム/アルミニウム) 包装、又は高密度 PE 瓶に充填し PP キャップで施栓 (100 mg 錠) して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 溶出性及び含量の規格設定について

溶出性及び含量の規格設定について、機構は、以下のように判断した。本薬は溶解すると速やかにサクビトリルとバルサルタンに分離し、各成分が個別に薬理作用を示すこと（「3.R.1 本薬の薬理作用について」の項参照）を踏まえると、製剤の品質確保の観点から、各成分のバイオアベイラビリティを確保することが重要である。製剤からの各成分の溶出率並びに製剤及び原薬中の各成分の含量が設定されていない申請時の規格は、各成分の溶出率及び含量が乖離している場合においても規格に適合し得ることから、適切な管理とはいえない。以上より、製剤からの各成分の溶出率並びに製剤及び原薬中の各成分の含量（製剤は ██████████ 百分率、原薬は ██████████ 百分率）を規格として追加するよう申請者に求め、申請者是对応した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では本薬、サクビトリル、サクビトリルの活性代謝物である LBQ 及びバルサルタンの投与量はそれぞれの遊離塩基としての量で記載する。なお、バルサルタンの薬理作用は、ディオバン錠の初回承認時に概ね評価済みである。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 NEP 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1~5)

サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの遺伝子組換えヒト NEP に対する阻害作用が、蛍光基質を用いて検討された結果、IC₅₀ は、サクビトリルで 16700±2300 nmol/L、LBQ で 2.3±0.4 nmol/L、バルサルタンで 100000 nmol/L 超であった。

サクビトリル及び LBQ のラット及びヒト腎皮質由来膜画分における NEP 阻害作用が、吸光度法を用いて検討された結果、サクビトリル及び LBQ のいずれについてもラット及びヒト NEP 阻害作用が認められ、サクビトリルのラット NEP に対する IC₅₀ は 210±30 nmol/L、ヒト NEP に対する IC₅₀ は 2700±200 nmol/L、LBQ のラット NEP に対する IC₅₀ は 1.4±0.02 nmol/L、ヒト NEP に対する IC₅₀ は 7.3±0.8 nmol/L であった。

ヒト血漿及び脳脊髄液中で、LBQ の遺伝子組換えヒト NEP に対する阻害作用が、蛍光基質を用いて検討された結果、NEP 阻害作用が認められ、LBQ のヒト血漿及び脳脊髄液における NEP に対する IC₅₀ はそれぞれ 2500±1100 nmol/L 及び 54±18 nmol/L であった。

LBQ の阻害様式について、ヒト組換え NEP と LBQ の共結晶を作成し、X 線構造解析により検討された結果、LBQ は NEP の酵素活性部位に競合阻害の様式で結合していることが示された。

3.1.1.2 AT₁ 受容体拮抗作用 (CTD 4.2.1.1-6、7)

遺伝子組換えヒト AT₁ 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、放射性リガンドの AT₁ 受容体への結合に対するサクビト ril 及び LBQ (いずれも 10 及び 30 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、いずれも 30 µmol/L で 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.1.1.3 Ang II 誘発ラット心臓線維芽細胞のコラーゲン産生及び心筋細胞肥大に対する作用 (Circ Heart Fail 2013; 6: 594-605)

新生仔ラット心臓から単離した線維芽細胞に Ang II (100 nmol/L) を処置して線維化を誘発し、バルサルタン (0、0.03、0.1 及び 1 µmol/L) のコラーゲン産生に対する影響が、LBQ (10 µmol/L) の併用下又は非併用下で、³H-標識プロリンの取込みを指標に検討された。その結果、LBQ 単独では Ang II により誘発されたコラーゲン産生に対する影響は認められず、バルサルタン単独では濃度依存的な抑制が認められ、いずれの検討濃度においても対照群と比較してコラーゲン産生率は有意に小さかった。また、いずれのバルサルタン検討濃度においてもバルサルタン単独添加時と比較して LBQ 併用時のコラーゲン産生率は有意に小さかった。

新生仔ラットから単離した心筋細胞に Ang II (100 nmol/L) を処置して誘発した心筋細胞肥大に対するバルサルタン (0、0.03、0.1 及び 1 µmol/L) の影響が、LBQ (10 µmol/L) の併用下又は非併用下で、³H-標識ロイシンの取込みを指標に検討された。その結果、LBQ 単独では対照群と比較して心筋細胞肥大率は有意に小さかった。バルサルタン単独では濃度依存的な抑制が認められ、いずれの検討濃度においても対照群と比較して心筋細胞肥大率は有意に小さかった。また、バルサルタンの 0.03 及び 1 µmol/L ではバルサルタン単独添加時と比較して LBQ 併用時の心筋細胞肥大率は有意に小さかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 NEP 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-14、29)

雄ラット (4 例/群) に、サクビト ril (28.5 及び 95 mg/kg) 単独、バルサルタン (30 mg/kg) 単独、サクビト ril (95 mg/kg) とバルサルタン (30 mg/kg) の併用、又は溶媒 (3%コーンスターチ溶液) が単回経口投与され、投与 60 分後に摘出した腎臓由来膜画分における NEP 活性が吸光光度法を用いて測定された。その結果、NEP 活性はサクビト ril 単独の各用量群及びサクビト ril とバルサルタン併用群で対照群と比較して有意に低く、対照群に対する阻害率 (平均値) はサクビト ril 単独の各用量群でそれぞれ 73%及び 84%、サクビト ril とバルサルタン併用群で 79%であった。バルサルタン単独群では、NEP 活性について対照群に対する有意な影響は認められなかった。

雄サル (3 例/群) に、サクビト ril (3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒 (0.5%メチルセルロース溶液) が単回経口投与され、投与 24 時間後までの血漿中 LBQ 濃度及び NEP 活性が測定された結果、LBQ の血漿中濃度依存的な NEP 阻害作用が認められ、IC₅₀ は 0.5±0.3 µmol/L であった。

3.1.2.2 ANP 上昇作用

3.1.2.2.1 血漿中 ANP 濃度に対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-16)

雄ラット (4 例/群) に ANP (1350 ng/kg で静脈内ボラス投与後、450 ng/kg/min で持続静脈内投与) の補充下で、本薬 (2、6、20 及び 60 mg/kg) 又はプラセボ (ゼラチンカプセル) が単回経口投与され、本薬投与 8 時間後まで経時的に血漿中 ANP 濃度が測定された。また、ANP 補充下で、無処置の群についても同様に血漿中 ANP 濃度が測定された (無処置群)。その結果、プラセボ群及び無処置群では血漿中 ANP 濃度の顕著な変動は認められなかった一方で、本薬群では用量依存的な血漿中 ANP 濃度の上昇が認められ、本薬投与 1~3 時間後に最高値に達し、その後低下した。血漿中 ANP 濃度の最高値のベースライン時に対する増加率 (平均値±標準誤差) は、プラセボ群で 26±9%、無処置群で 9±10%、本薬 2 mg/kg 群で 37±9%、本薬 6 mg/kg 群で 76±15%、本薬 20 mg/kg 群で 107±17%、本薬 60 mg/kg 群で 132±26%であった。また、血漿中 ANP 濃度は本薬 2 mg/kg 群では投与 4 時間後まで、本薬 6 mg/kg 群では投与 8 時間後までにベースライン付近まで低下したが、本薬 20 及び 60 mg/kg 群では投与 8 時間後でもベースライン時より高値を示した。

3.1.2.2.2 血漿中 ANP 濃度に対するサクビトリルの作用 (CTD 4.2.1.1-17)

雄ラット (2~6 例/群) に、ANP (450 ng/kg/min で持続静脈内投与) の補充下で、サクビトリル (0.9、2.8、9.5 及び 28.5 mg/kg) 又は溶媒 (3%コーンスターチ溶液) が単回経口投与され、投与 4 時間後までの血漿中 ANP 濃度が測定された。その結果、投与 0~4 時間後での血漿中 ANP 濃度の時間加重平均³⁾は用量依存的に増加し、溶媒群に対する増加率 (平均値±標準誤差) は、サクビトリル 0.9、2.8、9.5 及び 28.5 mg/kg 群でそれぞれ 34±5%、35±3%、66±21%及び 80±14%であり、サクビトリル 9.5 及び 28.5 mg/kg 群では溶媒群との間に有意差が認められた。

麻酔下のイヌ (1~3 例/群) に、ANP (450 ng/kg/min で持続静脈内投与) の補充下で、サクビトリル (2.8、9.5 及び 28.5 mg/kg) 又は溶媒 (3%コーンスターチ溶液) を単回十二指腸内投与し、投与 5 時間後まで経時的に血漿中 ANP 濃度が測定された。その結果、投与後 0~5 時間での血漿中 ANP 濃度の時間加重平均³⁾は用量依存的に増加し、溶媒群に対する増加率 (平均値±標準誤差) は、サクビトリル 2.8、9.5 及び 28.5 mg/kg 群でそれぞれ 16±6%、48±10%及び 101±16%であり、サクビトリル 9.5 及び 28.5 mg/kg 群では溶媒群との間に有意差が認められた。

3.1.2.3 作用機序モデル

3.1.2.3.1 高食塩負荷 DSS ラットを用いた本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-18)

高食塩負荷により高血圧を呈した雄 DSS ラット (16 例/群) に本薬 (60 mg/kg) 単独、LOS (30 mg/kg) 単独、HCTZ (9.7 mg/kg) 単独、LOS と HCTZ の併用 (以下、「LOS/HCTZ」) 又は溶媒 (コーンオイル) が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、最終投与日に生化学検査、組織学的検査及び血行動態に対する影響が検討された。高食塩食 (4% NaCl 含有) 給餌は投与 3 週間前から開始し、4 週間の反復投与中も継続した。なお、正常対照群には正常食塩食 (0.49% NaCl 含有) を給餌し、溶媒 (コーンオイル) が 4 週間反復経口投与され、同様に検討された。その結果、飲水量、尿量及び尿中 Na 排泄量が高食塩を負荷した溶媒群で正常対照群と比較して有意に高く、LOS/HCTZ 群で溶媒群と比較して尿量が有意に低か

³⁾ 血漿中 ANP 濃度の AUC/測定時間

ったことを除き、いずれの被験薬群においても溶媒群との比較で明らかな影響は認められなかった。高食塩負荷した溶媒群では、高食塩食開始 3 週間後の平均動脈圧が正常対照群と比較して高く、4 週間の投与期間中にも経時的に上昇したが、投与 4 週間後の平均動脈圧について、すべての被験薬群で溶媒群と比較して有意に低かった。また、投与 4 週間後の左室重量について、高食塩負荷した溶媒群で正常対照群と比較して有意に高く、LOS 単独群を除くすべての被験薬群において、溶媒群と比較して有意に低かった。投与 4 週間後の NT-proANP について、高食塩負荷した溶媒群で正常対照群と比較して有意に高く、本薬群及び LOS/HCTZ 群では溶媒群と比較して低い傾向が認められた。なお、初回投与後 24 時間における尿中 cGMP は、高食塩を負荷した溶媒群で正常対照群と比較して有意に高く、本薬単独群を除くすべての被験薬群で溶媒群と比較して有意に低かった一方で、本薬単独群では溶媒群と同程度であった。

3.1.2.3.2 尿量及び尿中 Na 排泄に対するサクビトリルの作用 (CTD 4.2.1.1-19)

雄ラット (14 例/群) に、麻酔下でサクビトリル (28.5 mg/kg) 又は溶媒 (3%コーンスターチ) が単回十二指腸内投与され、ANP 投与による平均動脈圧、尿量及び尿中 Na 排泄量に対する影響が検討された。試験期間中は生理食塩液が一定速度で持続静脈内投与された。サクビトリル又は溶媒の投与 1 時間後に ANP (1 µg/kg) が静脈内投与された結果、ANP 投与により平均動脈圧は低下し、尿量及び尿中 Na 排泄量は増加した。ANP 投与後の平均動脈圧は、サクビトリル群と溶媒群の間で同程度であり、尿量及び尿中 Na 排泄量は、サクビトリル群で溶媒群と比較して多くなる傾向が認められ、尿中 Na 排泄量については有意に多かった。

3.1.2.3.3 低 Na 食飼育イヌの RAAS 構成因子に対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-31)

低 Na 食で飼育した雌雄イヌ (6~12 例/群) に、本薬 (14 及び 42 mg/kg)、バルサルタン (60 mg/kg)、サクビトリル (23 mg/kg)、ベナゼプリル (0.33 mg/kg) 又はプラセボ (空のカプセル) が 1 日 1 回 10 日間反復経口投与された。投与 1、5 及び 10 日目の投与 12 時間後までの血漿中 RAAS 構成因子 (レニン、Ang I、Ang II、アルドステロン) 及び血漿中 cGMP 濃度が検討された。その結果、血漿レニン活性、血漿中 Ang I 及び Ang II 濃度の投与 12 時間後までの AUC について、本薬 42 mg/kg 群及びバルサルタン群では対照群と比較して有意な高値を示した一方、サクビトリル群及びベナゼプリル群では対照群との間に有意な差は認められなかった。血漿中アルドステロン濃度について、本薬群及びバルサルタン群において対照群と比較して有意な低値を示した一方、サクビトリル群及びベナゼプリル群では対照群との間に有意な差は認められなかった。血漿中 cGMP 濃度について、対照群及びすべての被験薬群においてベースラインからの上昇が認められ、本薬 42 mg/kg 群においては投与 12 時間後までの血漿中 cGMP 濃度の AUC は対照群と比較して有意に大きかった。

3.1.2.3.4 血圧低下作用 (CTD 4.2.1.1-24、25、28)

ヒトレニン及びアンジオテンシノゲン遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックラット (4~6 例/群) に、本薬 (2、6、20 及び 60 mg/kg) 又はプラセボ (空のカプセル) が単回経口投与され、投与 72 時間後まで経時的に平均動脈圧が測定された。その結果、ベースラインからの最大変化量は、本薬群で用量依存的に低下量が大きく、本薬 6 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に低かった。

DOCA 食塩高血圧ラット（6 例/群）に、サクビトリル（28.5 mg/kg）又は溶媒（3%コーンスターチ）が単回経口投与され、投与 5 時間後まで経時的に平均動脈圧が測定された結果、サクビトリル群で対照群と比較して低い傾向が認められた。

高血圧自然発症ラット（3~5 例/群）に、本薬（60 mg/kg）、バルサルタン（31 mg/kg）又は溶媒（水）が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され、テレメトリー法で血圧等が測定された結果、24 時間平均動脈圧は、いずれの被験薬群においても対照群と比較して有意に低かった。

3.1.2.4 病態モデル

3.1.2.4.1 心筋梗塞後心不全モデル動物における作用（J Am Heart Assoc 2018; 7: 1-14、Circ Heart Fail 2013; 6: 594-605、Circ Heart Fail 2015; 8: 71-8、Int J Cardiol 2018; 258: 192-8、JACC Basic Transl Sci 2017; 2: 655-68）

高血圧自然発症ラットの左冠動脈前下行枝を結紮することにより心不全を誘発させた心筋梗塞後心不全モデル（13~14 例/群）に、本薬（60 mg/kg）、バルサルタン（31 mg/kg）又は溶媒（水）が結紮 4 週間後より 1 日 1 回 8 週間反復経口投与された。その結果、本薬群ではバルサルタン群と比較して、LVEF の低下の程度が有意に小さく、左室拡張末期径、左室収縮末期径及び左室弛緩時定数は有意に小さかった。また、NT-proBNP は本薬群でバルサルタン群と比較して有意に低かった。

冠動脈結紮により作製された心不全ラット（6~11 例/群）に、本薬（60 mg/kg）又は溶媒が結紮 1 週間後より 4 週間反復経口投与された結果、本薬群で溶媒群と比較して左心室、右心室、心房重量の有意な低値を示した。また、同様に左室リモデリングに対する影響が検討された結果、本薬群で溶媒群と比較して左室拡張末期径の有意な低値及び LVEF の有意な高値が認められた。同モデルラット（12~13 例/群）に本薬（60 mg/kg）又は溶媒（コーンオイル）が結紮 1 週間後より 4 週間反復経口投与された結果、本薬群で溶媒群と比較して LVEF 及び左室内径短縮率の有意な高値が認められた。

左冠動脈前下行枝の永久結紮により作製された心不全モデルマウス（75~79 例/群）に、本薬（20 mg/kg）、エナラプリル（4 mg/kg）又は溶媒（コーンオイル）が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された結果、本薬群で溶媒群及びエナラプリル群と比較して生存率が有意に高かった。

3.1.2.4.2 心不全モデル動物における作用（J Cardio Fail 2018; 24:773-82、Eur J Heart Fail 2016; 18: 386-93、Circ Heart Fail 2019; 12: e005565）

腹部大動脈を部分狭窄することにより作製した圧負荷誘発性心不全モデルラット（8 例/群）に、バルサルタン（31 mg/kg）、サクビトリル（31 mg/kg）、本薬（60 mg/kg）又は溶媒（1%コーンスターチ）が 4 週間反復経口投与され、運動負荷試験が実施された結果、本薬群及びサクビトリル群では溶媒群と比較して運動耐容能が有意に高かった。

ストレプトゾトシン糖尿病モデルマウス（26~28 例/群）に心筋再灌流障害を施し、本薬（60 mg/kg）若しくはバルサルタン（30 mg/kg）が 4 週間反復経口投与、又は無治療で観察された結果、本薬群では無治療群と比較して LVEF が有意な高値を示し、無治療群及びバルサルタン群と比較して NT-proBNP が有意に低値を示した。

マウスの大動脈縮窄モデル（10~14 例/群）に、本薬（57 mg/kg）、バルサルタン（26、52 mg/kg）、又は溶媒（生理食塩水）を 1 日 2 回に分割し 28 日間投与し、免疫組織化学的手法、遺伝子発現解析及び心エコーにより心臓の繊維化及び心機能に対する影響が検討された。その結果、本薬群ではバルサルタ

ン (26 mg/kg) 群と比較して、心臓の線維化は有意に少なく、LVEF 及び左室内径短縮率は有意に高かった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *In vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1-1、3、6、7、4.2.1.2-1~3)

サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの 10 種のプロテアーゼ⁴⁾ に対する阻害作用が検討された。その結果、LBQ で ECE-2 に対する阻害作用 (IC₅₀: 5.5 µmol/L) が認められたことを除き、サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンでいずれの酵素に対しても 100 µmol/L で 50%を上回る阻害作用は認められなかった。

サクビトリル (30 µmol/L) は 57 種の酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルのうち、CCKa 受容体に対する阻害作用 (IC₅₀: 15.5 µmol/L、n=2) が認められたことを除き、50%を上回る阻害作用は認められなかった。CCKa 受容体発現細胞を用いた機能評価⁵⁾ではサクビトリル 30 µmol/L で 21%の阻害作用が認められた。62 種のキナーゼに対し、サクビトリル 30 µmol/L で 50%を上回る阻害作用は認められなかった。

LBQ (10 又は 30 µmol/L) は 129 種の酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して 50%を上回る阻害作用を示さなかった。62 種のキナーゼに対しては、MAP4K4 に対する阻害作用 (IC₅₀: 22 µmol/L 超) が認められたことを除き、50%を上回る阻害作用は認められなかった。

3.2.2 *In vivo* 試験

3.2.2.1 ブラジキニン誘発足浮腫に対する影響 (CTD 4.2.1.2-6、7)

15 週齢の高血圧自然発症雄ラット (4 例/群) に、サクビトリル (100 mg/kg) 単独、バルサルタン (30 mg/kg) 単独、サクビトリル (100 mg/kg) とバルサルタン (30 mg/kg) の併用又は溶媒 (3%コーンスターチ溶液) が単回経口投与され、その 30 分後に麻酔下で左足にブラジキニン (3 µg)、右足に生理食塩液が注射され、両足の体積がブラジキニン投与 5 時間後まで測定された。その結果、いずれの被験薬群においても、溶媒群と比較してブラジキニン誘発足浮腫が増強されることはなかった。同様の試験系を用いて、エナラプリル (30 mg/kg) が単回経口投与された結果、ブラジキニン誘発足浮腫の増強が認められた。

3.2.2.2 ブラジキニンによる血圧低下に対する影響 (CTD 4.2.1.2-8、9)

麻酔下で雄ラット (4~8 例/群) に、サクビトリル (95 mg/kg) 単独、バルサルタン (30 mg/kg) 単独、サクビトリル (95 mg/kg) とバルサルタン (30 mg/kg) の併用又は溶媒 (3%コーンスターチ溶液) が単回十二指腸内投与され、被験薬投与 90 分後にブラジキニン (1 µg/kg/min) の 60 分間持続静脈内投与を開始し、経時的に平均動脈圧が測定された。その結果、いずれの被験薬群及び溶媒群でもブラジキニン投与中の血圧低下は観察されなかった。同様の試験系を用いて、エナラプリル (30 mg/kg) が単回十二指腸内投与された結果、ブラジキニン投与中の血圧低下が認められた。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりであった。

4) アンジオテンシン変換酵素、NEP-2、ECE-1、ECE-2、インスリン分解酵素、アミノペプチダーゼ N、アミノペプチダーゼ P2、メブリン-α、メブリン-β、ジペプチジルペプチダーゼ-4

5) 標準的アゴニスト存在下で、細胞内へのカルシウム流入を測定し、被験物質の阻害機能を評価

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験物質 投与量	投与 経路	所見	CTD
中枢 神経系	Wistar 系ラット (雄 1 群 10 例)	神経行動学的 評価、体温	本薬 0 ^a , 200, 600 mg/kg 単回投与	経口	200 mg/kg 群：影響なし 600 mg/kg 群：糞排泄量の減少	4.2.1.3-8
	ICR 系マウス (雄 1 群 10 例、対照群 5 例)	神経行動学的 評価、体温	サクビトリル 0 ^a , 2000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-9
心血管 系	hERG 導入 HEK293 細胞 (1 群 3 又は 4 標本)	hERG 電流	本薬 0 ^b , 10, 100, 787, 3000 µmol/L	<i>in vitro</i>	0、10、100、787 及び 3000 µmol/L で 0.7、1.8、1.7、2.9 及び 32.4%の hERG 電流を阻害	4.2.1.3-1 (参考)
	hERG 導入 HEK293 細胞 (5 標本)	hERG 電流	サクビトリル 0 ^c , 1 mmol/L	<i>in vitro</i>	0 mmol/L で 5.2%の hERG 電流を阻 害、1 mmol/L で 3.9%hERG 電流が 増加	4.2.1.3-2 (参考)
	hERG 導入 HEK293 細胞 (1 群 3 標本)	hERG 電流	LBQ 0 ^b , 100, 300, 1000 µmol/L	<i>in vitro</i>	0、100、300 及び 1000 µmol/L で 2.8、 1.1、4.9 及び 6.7%の hERG 電流を 阻害	4.2.1.3-3
	カニクイザル (雄 3 例)	血圧、心拍数、 心電図 (テレメ トリー法)	本薬 0 ^a , 25, 100 mg/kg 単回投与	経口	25 mg/kg 群：影響なし 100 mg/kg 群：心拍数及び心電図パ ラメータに影響は認められなかつ た。平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張 期血圧の低下が投与 6 時間後以降に みられたが、いずれも投与 18 時間 後までに回復した。	4.2.1.3-4
	ビーグルイヌ (雌 4 例)	血圧、心拍 数、心電図、 体温	サクビトリル 0 ^a , 50, 250 mg/kg 単回投与 (漸 増)	経口	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸系	Wistar 系ラット (雄 1 群 6 例)	1 回換気量、 呼吸数、分時 換気量 (プレ チスモグラフィ ー)	本薬 0 ^a , 200, 600 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-6
	Wistar 系ラット (雄 1 群 6 例)	1 回換気量、 呼吸数、分時 換気量 (プレ チスモグラフィ ー)	サクビトリル 0 ^a , 250, 1000, 2000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-7

a : 0.5% CMC 水溶液

b : HB-PS+0.3% DMSO

c : 0.1% DMSO

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、経口投与後に速やかにサクビトリルとバルサルタンに解離し、サクビトリルは吸収後速やかに活性代謝物である LBQ へ代謝される。LBQ は、疎水性アミノ酸残基の N 末端側でタンパク質のペプチド結合を切断するメタロペプチダーゼである NEP を阻害する。NEP の生体内基質である ANP 及び BNP は、心筋障害時に心臓で産生され循環血液中に分泌され、膜結合型のグアニルシクラーゼドメインを有する NP 受容体 A に結合

し、血管拡張、Na 排泄促進、利尿、血圧低下、糸球体濾過及び腎血流の増加、レニン及びアルドステロンの分泌抑制、交感神経抑制作用、抗肥大作用、抗線維化作用等に関与する (Handb Exp Pharmacol 2009; 191: 47-69、Handb Exp Pharmacol 2009; 191: 341-66、Int Rev Cell Mol Biol 2010; 280: 1-39、Can J Physiol Pharmacol 2011; 89: 527-31、FEBS J 2011; 278: 1830-41)。通常、ANP は NP 受容体 C 等のクリアランス受容体や NEP 等の分解酵素を介して速やかに消失する (Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989; 29: 23-54) ため、ANP を一定速度で持続静脈内投与して ANP のクリアランスを飽和させた *in vivo* 試験において検討した結果、サクビトリルを 10 mg/kg 以上の用量でラット及びイヌに単回投与したとき、ANP の上昇が認められ、LBQ の NEP 阻害による ANP 上昇作用が示唆された。また、DSS ラットを用いた検討では、ARB や利尿薬投与による血圧低下に伴い、血中 ANP 低下によると考えられる尿中 cGMP 量の低下が認められた一方で、本薬投与時には尿中 cGMP 量が維持されており、血中 ANP 上昇を介する作用と考えた。

バルサルタンは Ang II と AT₁ 受容体の結合に選択的に拮抗することで、RAAS を抑制し、血圧及び体液の増加、血管及び心筋細胞の肥大・増殖、心血管系のリモデリングを抑制する。LBQ は NP 上昇を介してレニン及びアルドステロン分泌抑制作用を示すことでバルサルタンと同様に RAAS 抑制作用を示す一方で、NEP 阻害により NEP の基質である Ang II 分解抑制に基づく RAAS の活性化を生じる可能性がある。しかしながら、バルサルタンが共存することにより、NEP 阻害により増加した Ang II による RAAS 活性化を減弱させることが期待される。低 Na 食飼育イヌにおいては、バルサルタン曝露量がほぼ同等である本薬又はバルサルタンを投与したとき、本薬群で血漿レニン活性及び血中 Ang I 濃度の上昇が認められたが、血漿レニン活性の上昇はバルサルタン群と比較して弱く、本薬由来の LBQ により上昇した ANP がレニン分泌を抑制した可能性がある。同試験において、本薬群で血漿中 Ang II 濃度の上昇が認められ、バルサルタン群と比較して高値を示したが、AT₁ 受容体拮抗作用による正のフィードバックが NEP 阻害により増強した結果と考えられ、降圧作用を期待して NEP を阻害する場合 AT₁ 受容体拮抗薬を共存させることの有用性が示唆される。なお、LBQ は AT₁ 受容体に対する拮抗作用を示さず、バルサルタンは NEP に対する阻害作用を示さない。

本薬は種々の高血圧モデル動物において降圧作用を示したが、高食塩負荷により誘発された DSS ラットでは、バルサルタン曝露量がほぼ同等である本薬又はバルサルタンを投与したとき、本薬群でより強い降圧作用が認められ、4 週間の反復投与後には正常対照群と同程度の血圧まで低下した。同試験において、本薬は左室重量増加を抑制し、心肥大に伴う心房伸展により分泌される NT-proANP の上昇も抑制した。また、種々の心不全モデル動物を用いた公表文献において、本薬投与による心機能や生存率の改善が報告されており (3.1.2.4 項参照)、Ang II により誘発される新生仔ラット心臓由来の線維芽細胞におけるコラーゲン産生及び心筋細胞肥大に対する抑制作用が、バルサルタンと LBQ 併用時にバルサルタン単独時と比べて増強される可能性が示唆されている (3.1.1.3 項参照) と考える。

以上より、本薬の慢性心不全に対する有効性が期待されると考える。

機構は、以下のように考える。LBQ の NEP 阻害による ANP 上昇及びバルサルタンの RAAS 抑制作用により、血管拡張、Na 排泄量増加、尿量増加及び血圧低下作用を現すことが示されている。また、LBQ の投与にあたっては、ARB を共存させることにより、NEP の基質である Ang II の上昇に伴う RAAS の活性化を抑制する可能性があるとの申請者の説明に一定の妥当性はある。また、公表文献において、本薬による心臓の抗線維化・抗肥大化作用、心不全モデル動物における心機能及び生存率の改善作用が報

告されていること等を踏まえ、提出された資料から、本薬（サクビトリルとバルサルタン）の慢性心不全に対する有効性を推定できるものと判断した。

3.R.2 本薬の副次的薬理作用について

機構は、NEP の生体内における分布、生体内基質及び機能について提示した上で、NEP 阻害により想定される副次的な影響がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NEP は心臓、腎臓、神経系、消化管等の全身に広く分布し、50 種以上の生体内基質の存在が知られている（J Am Coll Cardiol 2016; 68: 639-53、Nat Rev Cardiol 2017; 14: 171-86）。本薬による NEP 阻害により想定される薬効標的以外の影響について、安全性の観点から考察した。ブラジキニンは、血管拡張及び血管透過性亢進に関与し、NEP 阻害により低血圧や血管浮腫を生じる可能性がある。2 種のブラジキニン誘発モデルラットに臨床最大用量（本薬 200 mg BID）投与時の血漿中 LBQ の C_{max} の 0.73 倍に相当するサクビトリル 100 mg/kg 投与時にブラジキニンにより誘発された血管浮腫及び血圧低下に対する影響は認められなかった。ANP 及び BNP は、NP 受容体 A を介して脂肪細胞においてリパーゼ活性化による脂肪分解を促進することが報告されているが（Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 130-7）、サクビトリル及び本薬を用いた反復投与毒性試験において脂肪分解促進に関連した変化は認められなかった。CNP は、NP 受容体 B を介して骨形成に関与することが報告されており、理論上のリスクとして骨の過形成及び骨格異常が想定されるが（Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 7403-8、Mol Genet Metab 2007; 92: 210-5）、骨への影響が検討された毒性試験において、サクビトリル投与による影響は認められなかった（「5.2.7.2 骨への影響に関する探索的試験」の項参照）。アミロイド β は、脳内沈着による認知機能低下又は脳アミロイドアンギオパチー、網膜色素上皮での沈着による加齢黄斑変性症との関連が示唆されているが（Nat Rev Cardiol 2017; 14: 171-86）、本薬のサルを用いたアミロイド β の代謝に関する反復投与毒性試験では CSF 中アミロイド β 濃度の増加が認められたものの、脳中アミロイド β 濃度に変化は認められず（「5.1.7.1 アミロイド β 代謝に関する試験」の項参照）、サルを用いた反復投与毒性試験において臨床最大用量（本薬 200 mg BID）投与時の LBQ の曝露量（ AUC_{0-12h} ）の 1.9~2.2 倍に相当する用量で脳内のアミロイド β 沈着及びアミロイド斑の形成は認められなかった（「5.1.2 反復投与毒性試験」の項参照）。また、ヒトの網膜、網膜色素上皮細胞及び脈絡叢において NEP の発現は認められないことから（Int J Toxicol 2016; 36: 529）、眼内のアミロイド β が上昇する可能性は低いと考える。その他、ブラジキニン、サブスタンス P、エンケファリン等のペプチドは、疼痛亢進、疼痛抑制、炎症、気管支収縮、気道過敏等に関連することが報告されているが、非臨床試験においてこれらの基質増加に起因すると考えられる所見は認められていない。以上のように、NEP 阻害による生体内基質の作用増強に伴う理論的懸念が想定されるものの、低血圧及び血管浮腫を除き、慢性心不全患者を対象とした主な臨床試験において特段の問題は認められておらず、エナラプリル投与時と比較して臨床的に問題となることはないと考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬の NEP 阻害による生体内基質の増加により、ヒトにおいて目的とする薬効以外の作用が発現する可能性がある。想定される影響のうち、低血圧及び血管浮腫以外の影響については、申請者の説明を踏まえると、臨床試験で検討された範囲において、申請用法・用量において臨床使用上問題となる程度とはならない可能性が高いと判断できる。ヒトにおける低血圧及び血管浮

腫のリスクについては、引き続き「7.R.7.1 低血圧について」及び「7.R.7.4 血管浮腫について」の項で検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サクビトリル、LBQ（サクビトリルの脱エチル体）及びバルサルタンの血漿中濃度はLC-MS/MSにより測定された。サクビトリル、LBQ及びバルサルタンの血漿中濃度の定量下限は、マウス、ラット及びサルで10 ng/mLであった。本薬、サクビトリル又はLBQの¹⁴C-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

本項では、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬、サクビトリル、LBQ及びバルサルタンの投与量はそれぞれの遊離塩基としての量で記載する。

なお、バルサルタンの分布、代謝及び排泄については、ディオバン錠の初回承認時に評価済みである。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1、2、4）

雄性マウス、ラット及びイヌにサクビトリル又はLBQの¹⁴C-標識体を単回投与したときのPKパラメータは表4のとおりであった。

表4 サクビトリル又はLBQを単回投与したときのサクビトリル及びLBQのPKパラメータ

動物種	投与物質	投与量 (nmol/kg)	投与 経路	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-inf} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)	BA (%)	V _{ss} (L/kg)	CL (L/h/kg)
サクビトリル											
マウス	サクビトリル	365000	経口	39 ^a	6250	0.25	3140	1.6	—	—	—
ラット	サクビトリル	34602	静脈内	3	1200	0.083 ^c	320	0.10	—	—	108
		103806	経口	3	128	0.58	238	1.4	—	—	—
イヌ	サクビトリル	34602	経口	3	7740	0.6	5980	2.8	—	—	—
LBQ											
マウス	サクビトリル	365000	経口	39 ^a	51400	0.25	55800	1.1	119 ^d	—	—
	LBQ	78200	静脈内	28 ^b	32700	0.083 ^c	10100	0.17	—	1.32	7.78
ラット	サクビトリル	34602	静脈内	3	22500	0.083 ^c	8030	5.7	—	2.0	4.3
		103806	経口	3	6340	0.5	17400	2.7	72 ^e	—	—
イヌ	サクビトリル	34602	経口	3	7230	0.7	9600	3.1	77 ^d	—	—
	LBQ	7823	静脈内	2	6190	0.083 ^c	2810	3.2	—	2.5	2.9

—：算出せず

a：3例/時点、b：2例/時点、c：最初の採血時点、d：LBQの静脈内投与及びサクビトリルの経口投与時の投与量（mol）で補正したAUC_{0-inf}の比、e：サクビトリルの静脈内投与及び経口投与時の投与量で補正したAUC_{0-inf}の比

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 マウス（CTD 4.2.3.2-2）

雌雄マウスに本薬を1日1回13週間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ及びバルサルタンのPKパラメータは表5のとおりであった。

表 5 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

1日 投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目)	サクビトリル				LBQ				バルサルタン			
		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
50	1	51.7	115	105	425	929	6800	1920	20100	133	259	558	1510
	75	58.9	94.1	67.9	388	1330	4440	1560	54500	338	535	684	2690
100	1	81.6	166	197	758	2820	5870	3860	38900	439	665	1350	3840
	75	86.4	644	223	462	1560	6790	4170	12100	454	2210	1670	2800
200	1	179	282	490	932	9680	8060	14900	36900	548	1630	3120	5480
	75	164	1660	224	3630	4690	31100	8660	363000	1470	4020	3620	14800
400	1	748	628	1560	6500	23100	25500	34100	295000	1600	2520	4320	20600
	75	1330 ^a	14200	1050	14500	52700	62300	56100	78300	3120 ^a	7180	7850	16800

2例/時点、a：1例

4.1.2.2 ラット (CTD 4.2.3.2-3、4、6)

雌雄ラットに本薬を1日1回2週間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ及びバルサルタンのPKパラメータは表6のとおりであった。

表 6 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

1日 投与量 (mg/kg)	測定 時点 (日目)	サクビトリル				LBQ				バルサルタン			
		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	—	—	—	—	1050	1020	3440	2390	1170	939	5440	4020
	13	—	—	—	—	1410	1150	2350	2490	1750	1250	4950	3950
30	1	58.6	35.6	71.9	57.3	3760	2300	7120	8070	3940	2190	13200	11800
	13	88.5	49.1	56.3	48.6	3760	4550	6310	5420	3710	3580	10700	11500
50	1	206	162	2070	2200	2780	3270	13400	11700	3550	3930	13000	13200
	13	163	306	811	594	4230	6140	6070	10500	4930	5990	12100	20100
200	1	418	772	3940	1610	6520	8350	41200	29400	12000	8690	62500	52000
	13	786	1510	1410	1910	14300	20500	41100	54400	19600	12900	90100	74700
600	1	572	1110	4550	8580	11800	14200	70200	122000	18800	26900	160000	186000
	13	2330	1270	5600	4720	36700	27900	112000	193000	32800	28500	247000	299000
1200	1	2080	2610	22100	12800	19600	29200	203000	126000	49100	94300	390000	342000
	13	1810	1400	9450	12200	35300	28500	315000	222000	43100	36000	562000	379000

2例/時点、—：算出せず

雌雄ラットに本薬を1日1回26週間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ及びバルサルタンのPKパラメータは表7のとおりであった。

表7 本薬を反復経口投与したときのPKパラメータ

1日 投与量 (mg/kg)	測定 時点 (日目)	サクビト ril				LBQ				バルサルタン			
		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	15.4	10.8	18.8	12.4	1190	1160	1630	1170	1250	1430	3210	2710
	24	24.6	16.2	—	—	1040	1550	1470	1580	1360	1340	2410	2740
	150	7.70	7.25	—	—	1360	1830	1620	1730	1110	1440	2710	2240
30	1	28.6	41.2	29.9	—	1770	3540	5300	3410	2610	4210	12400	6220
	24	37.3	47.3	33.2	51.5	2000	2260	3830	3310	2530	2470	8660	5580
	150	12.6	61.7	15.3	74.7	1600	4140	3620	6720	1240	3080	8650	7560
100	1	202	128	374	184	9400	4250	24700	11200	9600	6250	47200	31200
	24	155	312	163	483	15700	8090	21100	10900	11200	6970	47400	50800
	150	87.2	206	253	239	4930	10600	14700	15700	4660	5060	28400	25900

2例/時点、—：算出せず

4.1.2.3 サル (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄サルに本薬を1日1回39週間反復経口投与したときのサクビト ril、LBQ及びバルサルタンのPKパラメータは表8のとおりであった。

表8 本薬を反復経口投与したときのPKパラメータ

1日 投与量 (mg/kg)	測定 時点 (日目)	サクビト ril				LBQ				バルサルタン			
		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	1	2310	1340	4650	3130	11400	7940	29300	26500	781	1450	4970	4820
	29	4470	1880	5110	4160	11200	13400	27900	28800	1070	1280	3740	4330
	272	1270	1020	2640	2000	8680	6680	30300	24100	813	825	9990	7010
100	1	11000	14800	19100	23000	38900	55300	117000	140000	4980	5580	13900	15600
	29	12500	16400	24500	28300	37400	45800	129000	135000	3410	3710	16900	15500
	272	13100	11700	20800	20100	44600	48500	148000	156000	2900	4270	29100	46200
300	1	51800	46400	123000	121000	117000	102000	673000	551000	34000	28100	84900	77100
	29 ^a	41500	56800	119000	130000	152000	129000	884000	564000	18700	16400	83800	64500
	272 ^b	36900	38300	93400	111000	141000	146000	659000	569000	9330	10600	69800	65200

4例、a：雌雄各6例、b：雄5例、雌6例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-4)

雄性有色ラットにサクビト rilの¹⁴C-標識体15 mg/kgを単回静脈内投与し、投与0.083、1、24及び168時間後における放射能の組織分布を評価した(1例/時点)。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与0.083時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中(29100 ng eq/g)と比較して特に高かった組織は、胆汁(178000 ng eq/g)、腎臓(腎盂)(117000 ng eq/g)、肝臓(107000 ng eq/g)、腎臓(髄質)(90500 ng eq/g)、腎臓(皮質)(57200 ng eq/g)であり、投与168時間後に放射能が検出された組織は腎臓(腎盂、髄質及び皮質)のみであった。脳、精巣及びメラニン含有組織(眼及び皮膚)へ

の放射能の分布は血液中と比較して低く、24 時間後の放射能濃度は定量下限未満であった。

雄性白色ラットにサクビトリルの ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 168 時間後の放射能濃度を測定したとき、有色ラットと同様、腎臓（腎盂、髓質及び皮質）以外の組織では放射能濃度は定量下限未満であった（1 例）。

雄性有色ラットにサクビトリルの ^{14}C -標識体 45 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.25、0.5、1、2、4、24 及び 168 時間後における放射能の組織分布を評価した（1 例/時点）。消化管を除く、評価した大部分の組織で放射能濃度は投与 0.5～2 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中（6830 ng eq/g）と比較して特に高かった組織は、胆汁（265000 ng eq/g）、腎臓（髓質）（35400 ng eq/g）、肝臓（35000 ng eq/g）、腎臓（腎盂）（34500 ng eq/g）、腎臓（皮質）（15200 ng eq/g）であり、投与 168 時間後に放射能が検出された組織は腎臓（髓質）のみであった。脳、精巣及びメラニン含有組織（眼及び皮膚）の分布は血液中と比較して低く、24 時間後の放射能濃度は定量下限未満であった。

雄性白色ラットにサクビトリルの ^{14}C -標識体 45 mg/kg を単回経口投与し、投与 168 時間後の放射能濃度を測定したとき、有色ラットと同様、腎臓（髓質）以外の組織では放射能濃度は定量下限未満であった（1 例）。

4.2.2 胎盤移行性 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠 12 又は 17 日目の雌性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 25 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、3、6 及び 24 時間後における組織中放射能濃度を評価した。その結果、胎児への放射能の移行が認められ、胎児中放射能濃度は母体の血液中放射能濃度の 0.18～0.936 倍であった。

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1、2)

サルの血漿にサクビトリルの ^{14}C -標識体を 0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で添加したとき、タンパク結合率は 90.4%～92.4%であった。また、ラット、イヌ及びサルの血漿に LBQ の ^{14}C -標識体を 0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で添加したとき、タンパク結合率は、ラットで 82.4%～94.3%、イヌで 72.3%～85.8%、サルで 89.2%～94.2%であった。

4.2.4 血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、2)

サルの血液にサクビトリルの ^{14}C -標識体を 0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で添加したとき、サクビトリルの血液/血漿中濃度比は、0.677～0.722 であった。

ラット、イヌ及びサルの血液に LBQ の ^{14}C -標識体を 0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で添加したとき、LBQ の血液/血漿中濃度比は、ラットで 0.47～0.57、イヌで 0.44～0.48、サルで 0.50～0.76 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

ラット及びイヌの肝スライスにサクビトリルの ^{14}C -標識体 5～20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、サクビトリルの代謝物として、主に LBQ が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-4)

雄性マウスにサクビトリルの¹⁴C-標識体 150 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の代謝物として、主に LBQ (血漿中放射能の AUC_{0-6h} の 72.6%に相当) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-1~4)

雄性ラットにサクビトリルの¹⁴C-標識体 45 mg/kg を単回経口投与、又はサクビトリルの¹⁴C-標識体 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき (3 例/群)、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、経口投与群でそれぞれ 8.75%及び 91.4%、静脈内投与群で 23.7%及び 74.4%であった。

雄性イヌにサクビトリルの¹⁴C-標識体 15 mg/kg を単回経口投与 (3 例)、又は LBQ の¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与 (2 例) したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、サクビトリル経口投与群でそれぞれ 9.94%及び 89.2%、LBQ 静脈内投与群で 11.0%及び 88.8%であった。

雄性サルに本薬の¹⁴C-標識体 30 mg/kg を単回経口投与 (3 例)、又は LBQ の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与 (2 例) したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、本薬経口投与群でそれぞれ 31.1%及び 47.9%、LBQ 静脈内投与群で 56.1%及び 23.0%であった。

雄性マウスにサクビトリルの¹⁴C-標識体 150 mg/kg を単回経口投与、又は LBQ の¹⁴C-標識体 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき (3 例/群)、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、サクビトリル経口投与群でそれぞれ 8.77%及び 103%、LBQ 静脈内投与群で 4.90%及び 98.2%であった。

4.4.2 乳汁移行 (CTD 4.2.2.5-1)

出産後 8~9 日目のラットに本薬の¹⁴C-標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき (3 例/時点)、血漿中に対する乳汁中の放射能の AUC_{0-inf} の比は 0.91 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いた組織分布試験において、肝臓、胆道及び腎臓で高い放射能が認められていることを踏まえ、ヒトにおいてこれらの臓器で安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝・胆道系の毒性について、本薬及びサクビトリルを用いた反復投与毒性試験 (「5.1.2 反復投与毒性試験」及び「5.2.2 反復投与毒性試験」の項参照) において、肝・胆道系の毒性を示唆する変化は認められなかったことから、肝臓又は胆汁中にサクビトリル、バルサルタン及びそれらの代謝物が集積することによる安全性上の懸念はないと判断した。また、腎毒性について、サクビトリルを用いた反復投与毒性試験 (「5.2.2 反復投与毒性試験」の項参照) では、いずれの動物種においても腎臓の変化は認められなかったが、本薬を用いた反復投与毒性試験 (「5.1.2 反復投

与毒性試験」の項参照)では、①傍糸球体細胞の限局性肥大・過形成、及び②尿細管の変性変化が認められた。これらの所見は、それぞれ①RAAS 抑制作用を持つ薬剤に関連した適応性変化、及び②本薬の血圧低下作用による虚血性変化と考えられ、組織分布との関連性は低いと判断した。

以上より、ラットを用いた組織分布試験において肝臓、胆道及び腎臓に高い放射能が認められたが、非臨床毒性試験の成績からヒトでの安全性上の懸念はないと判断した。

機構は、提出された非臨床毒性試験の成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬又はその代謝物が肝臓、胆道及び腎臓に集積することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。ただし、本薬を用いた反復投与毒性試験で認められた腎臓での所見に対する注意喚起の可否については、「5.R.1 腎臓への影響について」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（アミロイドβ代謝に関する探索的試験、不純物の毒性試験）の成績が提出された。また、本薬の分解生成物であるサクビトリルの毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の試験（幼若動物試験及び骨への影響に関する探索的試験）の成績が提出された。バルサルタンの非臨床安全性については概ねディオバン錠の初回承認時に評価済みであり、本申請では新たに実施された幼若動物試験の成績が提出された。

なお、本項では本薬、サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの投与量はそれぞれの遊離塩基としての量で記載する。

5.1 本薬

5.1.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた安全性薬理試験及びサルを用いた反復投与毒性試験の結果から単回投与毒性が評価された（表9）。

表9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Wistar)	経口	0 ^a 、200、600	急性毒性について、呼吸器系に関する安全性薬理試験にて評価 急性毒性なし	>600	4.2.1.3-6
雄ラット (Wistar)	経口	0 ^a 、200、600	急性毒性について、中枢神経系に関する安全性薬理試験にて評価 急性毒性なし	>600	4.2.1.3-8
雌雄カニクイザル	経口	0 ^a 、50、100、300、600	急性毒性について、2週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>600	参考 4.2.3.2-8

a : 0.5% CMC

5.1.2 反復投与毒性試験

マウス（13週間）、ラット（2、13及び26週間）及びサル（2、13及び39週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表10）。本薬投与に起因した変化として、腎臓の変化、赤血球パラメータの低値、心臓重量の低値及び消化管の炎症性変化が認められた。赤血球パラメータの低値はバルサルタンの薬理作用に起因する変化であると考えられること、心臓重量の低値は病理組織学的変化を伴わないこと、消化管の炎症性変化は本薬の局所刺激性（5.1.6項参照）に起因する変化であり、かつ当該所見が認められた用量と臨床最大用量（本薬200mg BID）との比較で9倍の安全域があることから、いずれの変化も臨床使用上の問題はないと申請者は説明した。サル39週間反復経口投与毒性試験では脳の病理組織学的検査が実施され、アミロイド斑の形成は認められなかった。なお、ラット（26週間）及びサル（39週間）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：30mg/kg/日、サル：30mg/kg/日）におけるサクビトリル、LBQ及びバルサルタンの曝露量（AUC_{0-24h}）と臨床最大用量（本薬200mg BID）投与時の曝露量（AUC_{0-12h}）の比較は表11のとおりである。

表10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	13週 (1回/日)	0 ^a 、50、100、 200、400	死亡：400（雌1/10例）、接触反応亢進、自発運動亢進 ≥50：接触反応亢進、腹囲膨満、脱毛、立毛、自発運動亢進・低下、腎重量の高値（雌）、腺胃の粘膜下組織と境界縁の炎症、腺上皮細胞細胞質の拡張 ≥100：攻撃性（雄）、過度の毛づくろい、脱水、円背位、攣縮、呼吸数増加 200：腺胃のびらん（雄） 400：蒼白、努力性呼吸（雄）、境界縁と非腺胃隣接部の扁平上皮細胞過形成・角化亢進、前胃の潰瘍（雄）	<50	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	2週 (1回/日)	0 ^a 、50、200、 600、1200	死亡：600（雄1/10例）、一般状態の悪化1200（雄2/10例、雌4/10例）、一般状態の悪化 ≥50：体重増加抑制、網状赤血球数の低値、腺胃の炎症 ≥200：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値、BUN・マグネシウムの高値、心臓重量の低値、腎臓の傍糸球体細胞の肥大・過形成、脾臓のリンパ球減少 ≥600：摂餌量減少、蒼白、冷触感、腹囲膨満、円背位、努力性呼吸、ラッセル音、自発運動低下、鼻汁、軟便、下痢、粘液便、流涎、眼底淡色化、胃の赤色巣、胃腸管のガス貯留、胸腺重量の低値（雄）、脾臓重量の低値 1200：体重減少（雄）、糞量減少、血便、正向反射障害、異常発声、肝臓・下垂体・卵巣・子宮重量の低値、盲腸の拡張	<50	4.2.3.2-3
雌雄ラット (Wistar)	経口	2週 (1回/日)	0 ^a 、10、30	所見なし	30	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^a 、10、30、100	100：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、心臓重量の低値、腺胃の炎症 回復性：あり	30	4.2.3.2-5

雌雄ラット (Wistar)	経口	26週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^a 、10、30、100	≥10：体重増加抑制 ^b 、接触反応亢進 ^b ≥30：自発運動亢進 ^b 100：体重減少(雄)、摂餌量減少(雄)、 立毛、腹困膨満、円背位、腺胃の赤色巣、心 臓重量の低値、腺胃の炎症・びらん 回復性：あり(体重減少、心臓重量の低値を 除く)	30	4.2.3.2-6
雌雄カニクイ ザル	経口	2週 (1回/日)	0 ^a 、50、100、300、 600	≥300：体重減少、嘔吐、軟便、下痢 600：摂餌量減少、蒼白、削瘦、粘液便、体 温低下、網状赤血球数の低値、BUN・クレア チニンの高値、腎臓の尿細管上皮細胞の好 塩基性化・空胞化・単細胞壊死	300(雄) 100(雌)	参考 4.2.3.2-8
雌雄カニクイ ザル	経口	13週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^a 、30、100、 300	≥30：軟便 ^c 、下痢 ^c 、嘔吐 ^c ≥100：体重増加抑制 300：粘液便、赤血球数・ヘモグロビン・ヘ マトクリット値の低値(雌)、BUN・クレア チニンの高値(雌)、腎臓の傍糸球体細胞の 肥大、好塩基性尿細管(雌) ^d 、尿細管萎縮 (雌) ^d 、糸球体囊線維化 ^d 回復性：あり	30	4.2.3.2-9
雌雄カニクイ ザル	経口	39週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^a 、30、100、 300	≥100：腎臓の傍糸球体細胞の肥大・過形 成 300：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトク リット値・網状赤血球数の低値(雄)、BUN の高値(雄) 回復性：あり(腎臓の所見を除く)	30	4.2.3.2-10

a：0.5% CMC

b：軽度な変化であったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

c：30 mg/kg/日では軽度かつ雄のみで見られた所見であり、回復性もあったことから、当該用量での毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：1例のみで認められた所見であり、39週間反復投与毒性試験では認められなかったことから、本薬投与との関連はないと申請者は判断した。

表 11 曝露量の比較

		サクビト ril		LBQ		バルサルタン	
		AUC _{0-24h}	臨床曝露量比	AUC _{0-24h}	臨床曝露量比	AUC _{0-24h}	臨床曝露量比
ラット 無毒性量：30mg/kg	雄	15.3	0.002	3620	0.01	8650	0.10
	雌	74.4	NA	6720	0.02	7560	0.09
サル 無毒性量：30mg/kg	雄	2640	0.41	30300	0.10	9990	0.12
	雌	2000	0.31	24100	0.08	7010	0.09
臨床曝露量 (ng・h/mL) ^a		3253		151611		41388	

NA：検出限界未満のため算出せず

a：臨床最大用量(本薬 200 mg BID)投与時の AUC_{0-12h} の 2 倍として算出した。

5.1.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった(表 12)。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535	S9 -/+	0 ^a 、8~5000、312.5~5000 又は 312.5~5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 -/+ (- : 3 及び 20 時間 + : 3 時間)	-S9 : 0 ^b 、300~1300 又は 100~300 +S9 : 0 ^b 、1100~1800 又は 1000~2000	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	ラットを用いた小核試験	ラット (Wistar)		0 ^c 、500、1000、2000	陰性	4.2.3.3.2-1

a : DMSO、b : 蒸留水、c : 0.5% CMC

5.1.4 がん原性試験

本薬のマウス及びラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験で用量制限毒性に相当する胃及び腎臓の所見が認められ、当該所見が認められない用量では臨床曝露量と比較してサクビトリルとバルサルタンの十分な曝露が得られないと想定されたことから、本薬のがん原性試験は実施しなかった。なお、NEP 遺伝子変異と腫瘍進行との関連性についてゲノムワイド関連解析及び SNP 変異データベースを用いた *in silico* 解析が行われ、関連性を裏付ける結果は得られなかった。

5.1.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表13)。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で催奇形性所見として水頭症が認められた。なお、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験はがん原性試験と同様の理由から実施されなかった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (Wistar)	経口	(雄) 交配前 28 日間 ～剖検前日 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間 ～妊娠 6 日 (1 回/日)	0 ^a 、10、50、 150	親動物： 150：体重増加抑制、摂餌量 減少 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)：50 (受胎能、初期 胚発生)：150	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^a 、30、100、 200	母動物： ≥30：糞量減少 200：体重減少、体重増加抑 制、摂餌量減少 胎児： ≥100：着床後死亡率の高値	母動物： (一般毒性)： 100 (発生)：200 胚・胎児：30	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日)	0 ^a 、3、10、 30	母動物： 死亡 ^b ：10 (2/20 例)、30 (10/20 例)、胆嚢腫大、腸管内のガ ス・液体貯留 ≥3：体重減少、糞量減少、 軟便 ≥10：流産 30：摂餌量減少、自発運動低 下、早産、妊娠子宮重量の低 値 胎児： ≥10：後期吸収胚数の増加、 着床後死亡率の高値、生存 胎児数の減少、水頭症	母動物： (一般毒性)：3 (発生)：3 胚・胎児：3	4.2.3.5.2-3

a：0.5% CMC

b：流産・早産のため切迫剖検された個体を含む。

5.1.6 局所刺激性試験

ラットを用いた局所刺激性試験が実施され、本薬の局所刺激性が示唆された（表 14）。

表 14 局所刺激性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄 ラット (Wistar)	経口及び皮下	5 日 (1 回/日)	【経口投与】 0 ^a 、200 【皮下投与】 0 ^b 、200	【経口投与】 200：腺胃の炎症 【皮下投与】 200：投与部位の炎症	参考 4.2.3.6-2

a：0.5% CMC、b：生理食塩水

5.1.7 その他の試験

5.1.7.1 アミロイドβ代謝に関する試験

NEP は脳内アミロイドβの分解に関与するとの報告（Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2: a006379）があり、本薬の NEP 阻害作用に関連したリスクとしてアミロイドβの脳内への蓄積が懸念されることから、本薬がアミロイドβ代謝に及ぼす影響を検討することを目的としてサルを用いた反復投与毒性試験

が実施された（表 15）。本薬投与によりアミロイドβ分解は減少したものの、アミロイドβのCSF中から血漿中への排泄は維持されており、投与終了時に脳中アミロイドβ濃度の増加は認められなかった。

表 15 アミロイドβ代謝に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌カニクイザル	0 ^a , 50 mg/kg/日で16日間反復経口投与し、CSF中・血漿中・脳中アミロイドβ濃度を測定	試験1、15日目にCSF中・血漿中アミロイドβ濃度の高値、試験1日目にCSF中アミロイドβの消失半減期の延長、脳中アミロイドβ濃度に有意な差はなし	参考 4.2.3.7.3-1-1 参考 4.2.3.7.3-1-2

a : 0.5% CMC

5.1.7.2 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成14年12月16日付け 医薬審査発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日付け 医薬審査発第0624001号）に基づき、安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物として類縁物質A*及び類縁物質B*が認められた。類縁物質A*は[REDACTED]であることから、一般毒性及び遺伝毒性について安全性は確認されたと申請者は判断した。類縁物質B*は[REDACTED]であり、一般毒性は[REDACTED]の初回承認時に評価済みであること、及び*in silico*評価の結果、警告構造を有していなかったことから、一般毒性及び遺伝毒性について安全性は確認されたと申請者は判断した。

5.2 サクビトリル

5.2.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 16）。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (ICR)	経口	0 ^a , 50, 250, 1000, 2000	急性毒性なし	>2000	4.2.3.1-1
雌雄マウス (ICR)	腹腔内	0 ^a , 25, 50, 300, 500	500: 活動性の低下、歩行異常、姿勢異常、肝臓の腫脹（雌）	>500	4.2.3.1-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^a , 50, 250, 1000, 2000	急性毒性なし	>2000	4.2.3.1-3
雌雄ラット (Wistar)	腹腔内	0 ^a , 25, 50, 300, 500	≥25: 立毛、肝臓の腫脹 ≥50: 筋緊張低下、肝臓・脾臓の白色化、肝臓硬化 500: 活動性の低下、歩行異常、姿勢異常	>500	4.2.3.1-4

a : 0.5% CMC

5.2.2 反復投与毒性試験

ラット（13、13及び26週間）及びマーモセット（52週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 17）。本薬の毒性試験と比較して新規の毒性変化は認められなかった。なお、ラット（26週間）及びマーモセット（52週間）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：600 mg/kg/日、マーモセ

ット：25 mg/kg/日)におけるサクビトリアル及びLBQの曝露量(AUC_{0-24h})と臨床最大用量(本薬200 mg BID)投与時の曝露量(AUC_{0-12h})の比較は表18のとおりである。

表17 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週 (1回/日)	0 ^a 、50、100、200、 400	≥100：甲状腺重量の低値 ^c ≥200：好中球数の高値(雄) ^d	400	4.2.3.2-17
雌雄ラット (Wistar)	経口	4又は13週 (1回/日) + 4週休薬(13週投与後のみ)	0 ^b 、400、800、1200	【4週間投与】 ≥400：心臓重量の低値(雄) 【13週間投与】 死亡：1200(1/10例)、一般状態の悪化 ≥400：体重減少(雄)、体重増加抑制(雄)、ALTの高値 ≥800：円背位、粗毛(雄)、立毛、自発運動低下、腹囲膨満(雌) 1200：口周囲の赤色物質付着、下腹部の汚れ(雌) 回復性：あり	800(最大耐量)	4.2.3.2-18
雌雄ラット (Wistar)	経口	26週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^b 、50、150、600	600：体重増加抑制 ^e 、流涎 ^e 回復性：あり	600	4.2.3.2-19
雌雄 マーモセット	経口	52週 (1回/日) + 4週休薬	0 ^a 、25、100、200	死亡：25(雄1/5例)、一般状態の悪化、100(雄1/5例)、一般状態の悪化 ≥25：甲状腺重量の低値(雄)、甲状腺濾胞のコロイドの減少(雄) ^f ≥100：体重減少、嘔吐 回復性：あり(甲状腺重量の低値及び甲状腺濾胞のコロイドの減少を除く)	25	4.2.3.2-21

a：0.5% CMC、b：0.5% HPC

c：病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：軽度な変化であったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

e：臨床検査値の変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

f：対照群でも認められた変化であることから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

表18 曝露量の比較

	サクビトリアル		LBQ		
	AUC _{0-24h}	臨床曝露量比	AUC _{0-24h}	臨床曝露量比	
ラット	雄	11800	1.8	341000	1.1
無毒性量：600 mg/kg	雌	7480	1.2	347000	1.1
マーモセット	雄	75200	12	34200	0.11
無毒性量：25mg/kg	雌	36000	5.5	26600	0.09
臨床曝露量 (ng・h/mL) ^a		3253		151611	

a：臨床最大用量(本薬200 mg BID)投与時のAUC_{0-12h}の2倍として算出した。

5.2.3 遺伝毒性試験

サクビトリアルの *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験、LBQの *in vitro* 試験としてヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった(表19)。

表 19 遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
サクビト リル	in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA97a、 TA98、TA100、 TA102、TA1535	S9 -/+	0 ^a 、8~5000 又は 312.5~5000	陰性	4.2.3.3.1-3
		ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 -/+ (- : 3 及び 24 時間 + : 3 時間)	-S9 : 0 ^a 、33~333 又は 100~500 +S9 : 0 ^a 、33~333 又は 33~333	陰性	4.2.3.3.1-4
	in vivo	ラットを用いた小核試験	ラット (Wistar)		0 ^c 、125、395、1250	陰性	4.2.3.3.2-2
LBQ	in vitro	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 -/+ (- : 3 及び 20 時間 + : 3 時間)	-S9 : 0 ^a 、1200~2400 又は 300~1400 +S9 : 0 ^a 、1200~2800 又は 1500~3400	陰性	4.2.3.3.1-5

a : DMSO、b : 蒸留水、c : 1% CMC

5.2.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期発がん性試験が実施され、がん原性は示されなかった (表 20)。

表 20 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^a	150	400	1200		
雌雄マウス (CD-1)	経口	2年	腫瘍性病変	なし	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	1200	4.2.3.4.1-5
			非腫瘍性病変	なし						
雌雄ラット (Wistar)	経口	2年	主な病変	用量	(mg/kg/日)				400	4.2.3.4.1-6
				匹	0 ^a	50	150	400		
			腫瘍性病変	なし	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50		
			非腫瘍性病変	なし						

a : 0.5% HPC

5.2.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表21)。胚・胎児発生に関する試験で催奇形性は認められなかった。

表 21 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (Wistar)	経口	(雄) 交配前 28 日間～剖検前日 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間～妊娠 6 日 (1 回/日)	0 ^a 、75、250、750	親動物： ≥250：流涎 ^c 、体重増加抑制(雄) ^d 、摂餌量減少(雄) ^d 750：体重減少(雄) 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)： 250(雄)、 750(雌) (受胎能、初期胚発生)：750	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^b 、75、250、750	母動物： ≥75：ラッセル音 ^e ≥250：体重減少 ^f 750：摂餌量減少、流涎 胎児：なし	母動物：250 胚・胎児：750	4.2.3.5.2-4
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日)	0 ^b 、15、50、200、500	母動物： 死亡：500(4/20 例)、糞量減少、胆嚢腫大、腸管内のガス・液体貯留 ≥15：摂餌量の減少 ^g ≥200：体重減少 500：糞量減少、無便、流産 ^h 胎児： 500：後期吸収胚数の増加、着床後死亡率の高値、胎児重量の低値、短巻尾 ⁱ 、胆嚢欠損 ^j 、舌骨形態異常、頸椎体半椎体、頸椎体癒合・形態異常、骨化遅延の増加	母動物： (一般毒性)： 50 (発生)：200 胚・胎児：200	4.2.3.5.2-7
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (Wistar)	経口	母動物： 妊娠 7 日～分娩後 20 又は 22 日 (1 回/日)	0 ^a 、50、250、750	母動物：なし F1 出生児： 750：体重減少	母動物：750 F1 出生児 (発生)：250	4.2.3.5.3-1

a：0.5% HPC、b：50 mmol/L リン酸塩緩衝液

c：被験物質に対する嗜好性に起因する変化のため毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：250 mg/kg/日の所見は軽度な変化のため毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

e：75 及び 250 mg/kg/日の所見は低頻度のため毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

f：250 mg/kg/日の所見は妊娠子宮重量を除く純体重増加量に変化がみられないことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

g：15 mg/kg/日の所見は体重減少を伴わないことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

h：当該個体は切迫剖検された。

i：1 例のみであり、他に尾で関連する骨格異常所見が認められなかったことから投与との関連性は低いと申請者は判断した。

j：3 例であるが、ウサギで自然発生する変化との報告もある (Developmental and Reproductive Toxicology A Practical Approach. 2nd ed, CRC Press; 2006. p371-82) ことから、投与との関連性は低いと申請者は判断した。

5.2.6 局所刺激性試験

マウス及びウサギを用いた局所刺激性試験が実施され、サクビトリルの局所刺激性が示唆された (表 22)。

表 22 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節測定法	雌マウス (BALB/c)	両耳介背部に 0 ^a 、0.5、5 及び 50%溶液、陽性対照 (0.5% DNCB) を 1 日 1 回 3 日間塗布	刺激指数増加あり 軽度感作性物質と判断	4.2.3.6-3
皮膚一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	背部皮膚に 0.5 g を 4 時間にわたり半閉塞貼付	皮膚刺激性なし	4.2.3.6-4
眼一次刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	片眼下眼瞼内に約 30 mg を滴下	角膜、虹彩、結膜に刺激性変化 眼刺激物と判断	4.2.3.6-5

a : N,N-DMF

5.2.7 その他の試験

5.2.7.1 幼若動物試験

幼若ラット及びウサギを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 23)。

表 23 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	9 週、 出生後 7~70 日 (1 回/日) + 4~9 週休薬	0 ^a 、100、400、800	≥100 : 体重増加抑制 ^c 、リンの高値 ^d 、 胃の扁平上皮の粘膜過形成・空胞化 ^e 、 ≥400 : 骨幹・骨幹端の骨量の低値 800 : 腹部内臓硬化、流涎、BUN の高 値、大腿骨・脛骨骨長の低値 回復性 : あり (胃の扁平上皮の粘膜過 形成を除く)	100	4.2.3.5.4-2
幼若雌雄ウサギ (NZW)	経口	4 週、 出生後 28~56 日 (1 回/日) + 7 週休薬	0 ^b 、5、50、150	所見なし	150	4.2.3.5.4-4

a : 0.5% HPC、b : 50 mmol/L リン酸塩緩衝液

c : 体重減少を伴わなかったことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d : 軽度な変化であり関連する病理組織学的変化を伴わなかったことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

e : 軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.2.7.2 骨への影響に関する探索的試験

サクビトリルの骨への影響の発現機序を検討するための探索的試験として、幼若及び成熟ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 24)。

表 24 骨への影響に関する探索的試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	4週、 出生後 7 ～35日 (1回/日) + 16週休薬	0 ^a 、100、400、800	≥400: 体重減少、体重増加抑制、大腿骨骨長の低値 800: 腹囲膨満、腹部内臓硬化、脛骨骨長・腰椎長の低値、全身・腰椎・大腿骨・脛骨骨幹端の骨量の低値 回復性: あり	100	4.2.3.5.4-3
雌ラット (Wistar)	経口	13週 (1回/日) + 8週休薬	0 ^a 、100、400 陽性対照(メチルプレドニゾロン) 3	400: 腰椎・脛骨の骨量の低値 ^b 、オステオカルシンの減少傾向 ^b 回復性: あり	400	4.2.3.7.3-3

a: 0.5% HPC

b: 陽性対照と比較して軽微であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.3 バルサルタン

5.3.1 幼若動物試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 25)。

表 25 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	9週、 出生後 7～70日 (1回/日)	0 ^a 、1、20、150	死亡: 1 (雌雄計 1/104 例)、20 (雌雄計 4/104 例)、150 (雌雄計 8/104 例)、脱水、脾臓のリンパ萎縮・壊死、胸腺のリンパ壊死、尿細管腎症 ≥1: 体重減少、摂餌量の減少、流涎、BUN・クレアチニンの高値、尿比重・尿 pH の低値、腎臓の表面不整、腎盂の拡張・液体貯留、尿細管腎症、傍糸球体細胞の過形成・肥大、胃の非腺胃部の粘膜上皮空胞化 150: 前立腺重量の高値	<1	4.2.3.5.4-5

a: 0.5% CMC+0.5%ポリソルベート 80

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、以下の検討で注意喚起が必要と判断した所見を除き、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 腎臓への影響について

機構は、本薬のラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で認められた腎臓への影響の発現機序及び注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びサルで認められた腎臓の傍糸球体細胞の肥大及び過形成は、ヒトに臨床最大用量 (本薬 200 mg BID) を投与したときのサクビトリル、LBQ 又はバルサルタンの曝露量 (AUC_{0-12h} の 2 倍) と比較して、サクビトリルについて 0.2～3.1 倍、LBQ について 0.1～0.5 倍、バルサルタンについて 0.5～1.1 倍となる曝露量 (AUC_{0-24h}) で認められた。しかしながら、当該変化は

RAAS 抑制薬の投与時にみられる適応性変化として知られている (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition, Elsevier Science; 2007. p610-2)。また、サルで認められた尿細管の変化は、ヒトに臨床最大用量 (本薬 200 mg BID) を投与したときのサクビトリル、LBQ 又はバルサルタンの曝露量 (AUC_{0-12h} の 2 倍) と比較して、サクビトリルについて 80.5 倍、LBQ について 11.5 倍、バルサルタンについて 4.6 倍となる曝露量 (AUC_{0-24h}) で認められた。当該変化は血圧低下に伴う腎灌流低下及び腎虚血に起因した毒性変化と考えられ、バルサルタンのラット及びマーモセットを用いた反復投与毒性試験でも認められており、回復性が示されている (ディオバン錠の初回承認時資料)。

以上のように、傍系球体細胞の限局性肥大及び過形成並びに尿細管の変化はいずれもバルサルタンの AT₁ 受容体拮抗作用に関連したものであり、本薬の毒性試験成績から腎臓への影響に関連した新たな懸念は示されていないと考えることから、バルサルタンの添付文書における注意喚起と同様に、本薬の添付文書でも腎機能低下を引き起こす可能性がある旨注意喚起することで対応可能と考える。

機構は、以下のように考える。腎臓への影響の発現機序に関する申請者の説明は妥当である。毒性試験の成績からは本薬においても腎臓への影響についてバルサルタンと同程度の注意喚起を行うことが適切と判断するが、その妥当性については臨床試験成績も踏まえ、「7.R.7.3 腎機能障害について」の項で検討する。

5.R.2 骨への影響について

申請者は、本薬投与による骨への影響について、以下のように説明した。NEP の生体内基質である CNP は、NP 受容体 B を介して骨形成に関与することが知られており、CNP を過剰発現させたトランスジェニックマウス又は NP の消失に関与する NP 受容体 C 関連遺伝子のノックアウトマウスにおける骨の過成長、骨格異常又は骨代謝の亢進等が報告されている (Molecular Genetics and Metabolism 2007; 92: 210-5、Proc. Natl. Acad. Sci. 1999; 96: 7403-8)。したがって、サクビトリルの NEP 阻害作用により末梢の CNP 濃度が上昇し、軟骨成長が亢進する可能性がある。しかしながら、サクビトリルの幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、骨石灰化及び成長板への影響は認められず、むしろ骨長及び骨量の低値が認められた。当該所見は成長板閉鎖までに成長遅滞が補われている一過性的な変化であり、一般状態の悪化に起因する成長抑制が関連したものであると考える。当該試験以外の非臨床試験では骨への影響を示唆する所見は認められなかった。したがって、サクビトリルの NEP 又は NPR-C 経路の阻害に起因する軟骨成長の亢進のリスクはなく、骨への影響について注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を妥当と判断する。

5.R.3 胚・胎児致死性及び催奇形性について

申請者は、本薬及びサクビトリルの胚・胎児致死性及び催奇形性について、以下のように説明した。本薬の胚・胎児致死性所見として、本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で着床後死亡率の高値が、催奇形性所見として、本薬のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で水頭症が認められた。バルサルタンのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で側脳室拡張の増加が認められている (ディオバン錠の初回承認時資料) ことから、本薬のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた水頭症はバルサルタンに関連した変化である可能性がある。胚・胎児致死性及び催奇形性

に関する所見が認められた用量におけるサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒトに臨床最大用量 (本薬 200 mg BID) を投与した際の曝露量 (AUC_{0-12h} の 2 倍) と比較して、ラットでそれぞれ 0.08、0.06 及び 0.72 倍、ウサギでそれぞれ 0.05、0.03 及び 2.04 倍であった。

一方で、サクビトリルの胚・胎児致死性所見として、サクビトリルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で後期吸収胚数・着床後死亡率の高値及び胎児体重の低値が認められ、当該所見が認められた用量におけるサクビトリル及び LBQ の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒトに臨床最大用量 (本薬 200 mg BID) を投与した際の曝露量 (AUC_{0-12h} の 2 倍) と比較して、ウサギでそれぞれ 11.0 倍及び 5.7 倍であった。

バルサルタンの添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性が禁忌とされていることも踏まえると、本薬においても妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とした上で、本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で胚・胎児致死性及び催奇形性に関する所見が認められた旨を情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明は概ね妥当と考えるが、本薬で認められた胚・胎児致死性及び催奇形性に関する所見については、臨床用量投与時の曝露量比も含めて添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はサクビトリルバルサルタン換算量で記載する。

なお、バルサルタンの「6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」については、ディオバン錠の初回承認時に評価済みであり、本申請で新たに提示された試験のみ記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 26 のとおりであった。

表 26 主な臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験製剤 50 mg 錠	海外第Ⅲ相試験 (PARADIGM-HF 試験)
市販予定製剤 50 mg 錠	国内第Ⅲ相試験 (PARALLEL-HF 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (PARAGON-HF 試験)
臨床試験製剤 100 mg 錠 (割線なし)	海外第Ⅲ相試験 (PARADIGM-HF 試験)、国内第Ⅲ相試験 (PARALLEL-HF 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (PARAGON-HF 試験)
市販予定製剤 100 mg 錠 (割線あり)	—
市販予定製剤 200 mg 錠	海外第Ⅲ相試験 (PARADIGM-HF 試験)、国内第Ⅲ相試験 (PARALLEL-HF 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (PARAGON-HF 試験)
臨床試験製剤 400 mg 錠	B2107 試験 (食事の影響試験)

本邦での市販予定製剤 100 mg 錠と 200 mg 錠、及び市販予定製剤 200 mg 錠と臨床試験製剤 400 mg 錠は、含量違い BE ガイドラインに従い、臨床試験製剤 100 mg 錠と市販予定製剤 100 mg 錠は、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により BE が示されている。

サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 1、1~20 及び 1~10 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験 (B2107 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 20●●年●●月～●●月)

外国人健康成人男性 36 例を対象に、本薬 400 mg (400 mg 錠 1 錠) を空腹時、低脂肪食 (約 500～600 kcal) 後又は高脂肪食 (約 800～1000 kcal) 後に単回経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及びバルサルタンの PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：5～10 日間)。

空腹時投与に対する低脂肪食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビト ril で 0.52 [0.42, 0.64] 及び 0.84 [0.72, 0.95]、LBQ で 0.81 [0.70, 0.92] 及び 1.00 [0.97, 1.02]、バルサルタンで 0.61 [0.51, 0.71] 及び 0.66 [0.57, 0.75] であった。空腹時投与に対する高脂肪食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビト ril で 0.44 [0.35, 0.53] 及び 1.00 [0.86, 1.15]、LBQ で 0.72 [0.63, 0.82] 及び 1.04 [1.01, 1.06]、バルサルタンで 0.60 [0.51, 0.70] 及び 0.91 [0.79, 1.04] であった。

サクビト ril、LBQ 及びバルサルタンの t_{max} はいずれも空腹時投与と比較して低脂肪食後及び高脂肪食後投与で遅延した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-1～3)

ヒト血漿にサクビト ril (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は LBQ (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の ^{14}C -標識体を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 96.0%～97.4%及び 91.3%～99.1%であった。

ヒト血清にサクビト ril (0.02 又は 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の ^{14}C -標識体を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 96.8%及び 97.4%であった。

ヒト血清アルブミン (6, 60, 600 $\mu\text{mol}/\text{L}$) にサクビト ril (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は LBQ (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の ^{14}C -標識体を添加したとき、ヒト血清アルブミンの濃度依存的にタンパク結合率は増加し、ヒト血清アルブミン (600 $\mu\text{mol}/\text{L}$) でのタンパク結合率は、サクビト ril で 98.9%、LBQ で 98.8%であった。

$\alpha 1$ -酸性糖蛋白質 (5, 25, 125 $\mu\text{mol}/\text{L}$) にサクビト ril (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は LBQ (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の ^{14}C -標識体を添加したとき、タンパク結合率は、サクビト ril で 6.10%～13.3%、LBQ で 14.5%～55.1%であった。

ヒト血漿にサクビト ril (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は LBQ (0.02～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の ^{14}C -標識体を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.561～0.597 及び 0.42～0.62 であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1、2)

ヒトの肝スライスにサクビト ril の ^{14}C -標識体 5～20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、サクビト ril の代謝物として、主に LBQ が検出された。

ヒト肝ミクロソーム又は S9 にサクビト ril の ^{14}C -標識体 42 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、サクビト ril の代謝物として、主に LBQ が検出された。

ヒト肝ミクロソーム又は S9 に LBQ の ^{14}C -標識体 41 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、LBQ の代謝物は検出されなかった。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6-1, 4.2.2.6-17)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するサクビト ril 1~100 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2B6 は 0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。サクビト ril は、CYP2B6 (ブプロピオンの水酸化活性)、CYP2C8 (パクリタキセルの 6 α -水酸化活性) 及び CYP2C19 (メフェニトインの 4'-水酸化活性) に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 65、約 15 及び約 20 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する LBQ 1~100 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2B6 は 0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。LBQ は CYP2C9 (ジクロフェナクの 4'-水酸化活性) に対する阻害作用を示し、IC₅₀ は約 40 $\mu\text{mol/L}$ であった。

また、サクビト ril 及び LBQ はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-2, 3)

ヒト初代培養肝細胞にサクビト ril 10~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 48 時間インキュベートしたとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量への影響は認められず、CYP1A2 (フェナセチンの O-脱水酸化)、CYP2B6 (ブプロピオンの水酸化)、CYP2C9 (ジクロフェナクの 4'-水酸化活性) 及び CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-水酸化) 活性への影響は認められなかった。

ヒト初代培養肝細胞にバルサルタン 1~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 48 時間インキュベートしたとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量への影響は認められず、CYP1A2 (フェナセチンの O-脱水酸化)、CYP2B6 (ブプロピオンの水酸化)、CYP2C9 (ジクロフェナクの 4'-水酸化活性) 及び CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-水酸化) 活性への影響は認められなかった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.6-4~14)

Caco-2 細胞に、サクビト ril 又は LBQ の ¹⁴C-標識体を 5 又は 23 $\mu\text{mol/L}$ で添加したとき、サクビト ril 及び LBQ の排出比 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) はそれぞれ 2.1~2.4 及び 4.1~5.6 であった。また、PSC833 (P-gp 阻害剤) 存在下でのサクビト ril 及び LBQ の排出比はそれぞれ 0.39~0.46 及び 3.6~4.1 であり、PSC833 の添加によりサクビト ril の排出比の低下が認められた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に LBQ を 12~490 $\mu\text{mol/L}$ で添加したとき、LBQ の細胞内取込みはコントロール細胞のそれぞれ 2.26~3.37 倍及び 2.85~4.24 倍であった。また、リファンピシン (OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤) 存在下で、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に LBQ を 40 $\mu\text{mol/L}$ で添加したとき、LBQ の細胞内取込みはコントロール細胞のそれぞれ 1.78 倍及び 0.948 倍であり、リファンピシンにより LBQ の細胞内取込みが低下した。

OAT1 又は OAT3 を発現させた HEK 細胞に LBQ を 10.8 $\mu\text{mol/L}$ で添加したとき、LBQ の細胞内取込みはコントロール細胞のそれぞれ 2 倍及び 14.5 倍であった。

OAT1 又は OAT3 を発現させた HEK 細胞にバルサルタンを 10 $\mu\text{mol/L}$ で添加したとき、LBQ の細胞内取込みはコントロール細胞のそれぞれ 1.5 倍及び 3.2 倍であった。

P-gp を発現させた MDA435 T0.3 細胞、BCRP を発現させた T8 細胞、MRP2 を発現させた MDCKII 細胞、又は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 若しくは OAT3 を発現させ

た HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対するサクビトリルの阻害作用を検討した結果、サクビトリルは OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 1.9、3.8 及び 0.8 µmol/L であった。

P-gp 若しくは BCRP を発現させた膜ベシクル、OAT1 若しくは OAT3 を発現させた HEK 細胞、又は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて各トランスポーターの基質の輸送に対する LBQ の阻害作用を検討した結果、LBQ は OATP1B3 及び OAT3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 126 及び 15.2 µmol/L であった。

OCT1 若しくは OCT2 を発現させた HEK293 細胞、又は OAT1 若しくは OAT3 を発現させた HEK 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対するバルサルタンの阻害作用を検討した結果、バルサルタンは OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 14.8 及び 1.11 µmol/L であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人における単回投与試験 (A1101 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20●●年●●月～●●月)

日本人健康成人男性 40 例 (各用量 8 例) に、①本薬 20、80、400 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与したとき、②本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与後に、本薬 200 mg を食後に単回経口投与したとき (休薬期間: 7 日間以上) のサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 27 のとおりであった。また、各用量群における投与 96 時間後までのサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの尿中排泄率(サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンとしての投与量に対する割合)は、0.756%~1.478%、52.417%~57.468%、8.187%~16.435%であった。

表 27 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
サクビトリルの PK パラメータ					
20 (空腹)	8	157±52.0	0.5	0.850±0.104	218±67.6
80 (空腹)	8	1010±351	0.5	1.04±0.249	1020±178
200 (空腹)	8	2470±923	0.5	1.94±1.02	2580±325
200 (食後)	8	664±168	2	1.55±0.348	2060±354
400 (空腹)	8	3110±1350	0.75	2.04±0.841	4470±1120
600 (空腹)	8	4430±1060	1	3.39±1.83	7850±990
LBQ の PK パラメータ					
20 (空腹)	8	778±128	2	15.9±1.98	7440±1610
80 (空腹)	8	3660±515	2	14.2±2.73	32000±4500
200 (空腹)	8	8480±1540	2	13.4±0.975	71800±13100
200 (食後)	8	6180±781	4	12.2±0.713	66100±10600
400 (空腹)	8	16200±3160	3	12.1±0.608	138000±26800
600 (空腹)	8	25400±4090	2.5	12.1±0.991	228000±30800
バルサルタンの PK パラメータ					
20 (空腹)	8	525±187	1.25	11.0±4.65	3020±1140
80 (空腹)	8	2220±704	1.5	12.7±4.06	12000±3270
200 (空腹)	8	3980±1390	1.5	18.9±7.36	22200±6670
200 (食後)	8	1950±686	4	15.0±3.86	13300±4000
400 (空腹)	8	7400±1490	2	12.6±2.61	42900±11200
600 (空腹)	8	8050±2040	1.75	15.6±2.80	52300±18000

a: 中央値

6.2.2.2 外国人健康成人における単回投与（A2101 試験、CTD 5.3.3.1-2（参考資料）、実施期間 20●●年●●月～●●月）

外国人健康成人男性 25 例（各用量 8 例（20 mg 群は 9 例））に、本薬 5、20 又は 80 mg を空腹時に単回経口投与したときのサクビトシル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 28 のとおりであった。

表 28 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
サクビトシルの PK パラメータ					
5	8	44.0±12.3	0.8	0.9±0.2	62.9±21.5
20	9	215±73.7	0.5	0.8±0.0	191±62.3
80	8	803±281	0.8	1.1±0.3	904±149
LBQ の PK パラメータ					
5	8	165±26.5	3.0	16.1±1.2	2190±286
20	9	745±98.3	2.1	14.0±0.9	7820±912
80	8	3110±793	2.0	12.2±1.1	30100±9270
バルサルタンの PK パラメータ					
5	8	157±52	1.8	9.4±2.5	1010±298
20	9	477±113	1.3	15.2±4.7	3020±642
80	8	1840±563	1.8	14.3±4.5	10600±3410

6.2.2.3 外国人健康成人における反復投与（A2102 試験、CTD 5.3.4.1-2（参考資料）、実施期間 20●●年●●月～●●月）

外国人健康成人男性 32 例（各用量 8 例）に、本薬 200、600、900 又は 1200 mg を空腹時に単回経口投与したときのサクビトシル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
サクビトシルの PK パラメータ					
200	8	1660±822	0.5	1.1±0.2	1680±502
600	8	4210±1690	0.5	3.6±1.8	6110±1250
900	8	5500±1710	0.7	3.4±2.0	8850±2250
1200	8	4480±1870	1.0	2.9±1.2	10400±4390
LBQ の PK パラメータ					
200	8	7130±1410	2.1	11.1±1.8	70100±14300
600	8	18700±3780	2	9.9±2.4	182000±24300
900	8	23500±4800	2	10.7±1.3	256000±64100
1200	8	30100±5500	2	10.0±1.0	343000±75300
バルサルタンの PK パラメータ					
200	8	3310±598	2	11.7±6.9	18200±2660
600	8	7270±3000	2	16.6±11.3	45400±13500
900	8	8370±3190	2	14.9±5.9	59800±18500
1200	8	7450±2800	2	8.9±1.8	69200±33400

a：中央値

外国人健康成人男性 33 例（各用量 8 例（600 mg 反復投与のみ 9 例））に、本薬 50、200、600、又は 900 mg を 1 日 1 回で 14 日間反復経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 30 のとおりであった。

表 30 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時期 (日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
サクビト ril の PK パラメータ						
50	8	1	429±185	0.8	1.9±2.7	546±140
	8	14	508±179	0.5	0.9±0.2	527±104
200	8	1	1670±571	0.5	1.9±0.9	1980±637
	8	14	1974±678	0.5	1.7±0.9	2087±803
600	9	1	3900±1090	0.5	3.7±2.8	6640±1750
	8	14	4310±1690	0.5	2.2±0.6	6860±1850
900	8	1	5350±1780	0.5	2.6±1.2	8990±1950
	7	14	6520±2050	0.5	3.3±1.3	10000±2210
LBQ の PK パラメータ						
50	8	1	1610±364	2.0	8.4±1.8	14200±3390
	8	14	2090±448	2.0	14.7±2.9	18800±4870
200	8	1	7280±1240	2.0	7.2±0.7	60900±9490
	8	14	8530±1660	2.0	13.0±3.0	70400±12600
600	9	1	19900±2140	2.0	8.1±1.0	178000±20400
	8	14	23500±3180	2.1	12.9±3.8	215000±22600
900	8	1	31100±4250	2.0	7.5±1.1	263000±48200
	7	14	38300±9620	2.0	12.3±1.8	327000±71000
バルサルタンの PK パラメータ						
50	8	1	1210±600	2.0	4.9±0.9	6710±3520
	8	14	1230±325	2.0	15.2±9.4	6930±1940
200	8	1	3890±990	1.1	6.1±1.8	19300±6110
	8	14	3990±685	2.0	22.1±16.5	21100±4090
600	9	1	7300±2760	2.0	8.0±3.6	47700±21500
	8	14	8560±2650	2.1	22.6±21.8	58900±34200
900	8	1	8720±2530	2.0	6.8±2.5	45200±11100
	7	14	8960±3010	2.0	15.0±5.6	54900±16000

a: 中央値

6.2.2.4 マスバランス試験 (B2105 試験、CTD 5.3.3.1-3 (参考資料)、実施期間 20●●年●●月～●●月)

外国人健康成人男性 4 例に、本薬の ¹⁴C-標識体⁶⁾200 mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 60.7%及び 41.8%であった。尿中にはサクビト ril 及び LBQ がそれぞれ 0.82%～2.82%及び 44.0%～53.8%、糞中にはサクビト ril 及び LBQ がそれぞれ 0.31%～0.96%及び 31.6%～41.5%排泄された。サクビト ril の見かけの分布容積 (V_z/F) は 82.7±23.0 L、バルサルタンの V_z/F は 101±77.4 L であった。

⁶⁾ サクビト ril 部が標識されている

6.2.2.5 CSF 中のアミロイド β への影響 (A2126 試験、CTD 5.3.4.1-3 (参考資料)、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 1 月)

外国人健康成人 43 例に、本薬 400 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中及び CSF 中の PK パラメータは表 31 のとおりであった。また、CSF 中アミロイド β₁₋₄₀ 濃度の AUEC_{0-24h} のベースラインからの変化量に群間での違いは認められなかった。

表 31 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

	血漿中	CSF 中
サクビトリルの PK パラメータ		
C _{max,ss} (ng/mL)	1710±682	—
AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	3220±1530	—
LBQ の PK パラメータ		
C _{max,ss} (ng/mL)	14100±3600	19.2±11.3 ^a
AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	137000±39400	387±261 ^b
バルサルタンの PK パラメータ		
C _{max,ss} (ng/mL)	3910±2100	—
AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	21300±11200	—

19 例、a : 17 例、b : 16 例、— : 算出せず

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3 (参考資料))

国内第 I 相試験 (A1101 試験)、海外第 I 相試験 (A2102 試験、B2109 試験、B2203 試験、A2204 試験及び A2205 試験)、海外第 II 相試験 (A2117 試験)、国内第 III 相試験 (B1301 試験) 及び海外第 III 相試験 (B2314 試験) から得られたサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの血漿中濃度データ (それぞれ 670 例、6693 点) を用いて PPK 解析を実施した。

サクビトリル及びバルサルタンの PK は 1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、LBQ の PK はサクビトリルからの代謝生成を考慮した PMET (Parent-Metabolite) モデルで記述した。

LBQ 及びバルサルタンの PK に影響を及ぼす共変量候補として、年齢、性別 (男性、女性)、体重、BMI、人種 (アジア人、黒人、白人、アメリカ原住民、Pacific、その他)、民族 (ヒスパニック/ラテンアメリカ、日本、混血、その他、不明)、被験者背景 (健康被験者、患者)、NYHA 心機能分類 (正常、I、II、III、IV)、肝機能障害 (あり、なし)、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、腎機能障害 (なし、軽度、中等度、重度)、ESRD (あり、なし)、eGFR、CL_{cr} を選択した。なお、サクビトリルからの LBQ への代謝が速やかであることから、サクビトリルのモデルでは共変量を含めなかった。

共変量探索の結果、LBQ の最終モデルでは、全身クリアランスの共変量として年齢、eGFR、総ビリルビン、NYHA 心機能分類及び体重、中央コンパートメントの分布容積の共変量として体重を選択した。バルサルタンの最終モデルでは、全身クリアランスの共変量として年齢、eGFR、総ビリルビン及び NYHA 心機能分類及び体重、中央コンパートメントの分布容積の共変量として体重、吸収速度定数の共変量として年齢及び NYHA 心機能分類を選択した。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害被験者の PK (B2203 試験、CTD 5.3.3.3-3、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 1 月)

外国人の軽度肝機能障害被験者 (Child-Pugh スコア : 5～6) 及び中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh スコア : 7～9)、並びにそれぞれの被験者集団に患者背景 (性別、人種、年齢及び体重) をマッチングさせた肝機能の正常な被験者 (いずれも 8 例) に本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、正常肝機

能被験者に対する肝機能障害被験者のサクビトシル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比は、表 32 のとおりであった。

表 32 PK パラメータの幾何平均値の比

	C _{max}	AUC _{0-inf}
サクビトシル		
軽度肝機能障害被験者	1.57 [1.09, 2.28]	1.53 [1.13, 2.07]
中等度肝機能障害被験者	3.10 [2.33, 4.13]	3.44 [2.53, 4.69]
LBQ		
軽度肝機能障害被験者	1.03 [0.94, 1.14]	1.48 [1.16, 1.89]
中等度肝機能障害被験者	1.01 [0.84, 1.21]	1.90 [1.27, 2.85]
バルサルタン		
軽度肝機能障害被験者	0.96 [0.61, 1.50]	1.19 [0.80, 1.78]
中等度肝機能障害被験者	1.05 [0.65, 1.69]	2.09 [1.23, 3.54]

幾何平均値の比 [90%CI]

6.2.4.2 軽度及び中等度腎機能障害被験者の PK (A2204 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 2009 年 2 月～8 月)

外国人の軽度腎機能障害被験者 (CL_{cr} : 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下) 及び中等度腎機能障害被験者 (CL_{cr} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満)、並びにそれぞれの被験者集団に患者背景 (性別、年齢及び BMI) をマッチングさせた腎機能正常の被験者 (いずれも 8 例) に本薬 400 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、正常腎機能被験者に対する腎機能障害被験者のサクビトシル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比は、表 33 のとおりであった。

表 33 PK パラメータの幾何平均値の比

	1 日目		5 日目	
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max,ss}	AUC _{0-24h,ss}
サクビトシル				
軽度腎機能障害被験者	1.05 [0.79, 1.39]	1.02 [0.75, 1.39]	1.27 [0.88, 1.83]	1.05 [0.77, 1.43]
中等度腎機能障害被験者	0.92 [0.69, 1.21]	0.90 [0.66, 1.23]	1.10 [0.76, 1.60]	0.90 [0.66, 1.23]
LBQ				
軽度腎機能障害被験者	1.16 [0.99, 1.35]	1.54 [1.31, 1.82]	1.60 [1.33, 1.92]	2.10 [1.67, 2.65]
中等度腎機能障害被験者	1.13 [0.97, 1.32]	1.70 [1.44, 2.00]	1.54 [1.29, 1.85]	2.24 [1.78, 2.82]
バルサルタン				
軽度腎機能障害被験者	1.06 [0.73, 1.54]	1.30 [0.82, 2.05]	1.03 [0.68, 1.56]	1.37 [0.82, 2.30]
中等度腎機能障害被験者	0.72 [0.49, 1.04]	0.88 [0.55, 1.39]	1.01 [0.67, 1.54]	1.01 [0.61, 1.69]

幾何平均値の比 [90%CI]

6.2.4.3 重度腎機能障害被験者の PK (A2205 試験、CTD 5.3.3.3-2、実施期間 2009 年 3 月～9 月)

外国人の重度腎機能障害被験者 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満)、及びその被験者集団に患者背景 (性別、年齢及び BMI) をマッチングさせた腎機能正常の被験者 (いずれも 6 例) に本薬 400 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間経口投与したとき、正常腎機能被験者に対する腎機能障害被験者のサクビトシル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比は、表 34 のとおりであった。

表 34 PK パラメータの幾何平均値の比

	1 日目		5 日目	
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max,ss}	AUC _{0-24h,ss}
サクビトリル				
重度腎機能障害被験者	1.74 [1.11, 2.71]	1.30 [0.85, 2.00]	1.36 [0.65, 2.86]	1.14 [0.72, 1.79]
LBQ				
重度腎機能障害被験者	1.08 [0.90, 1.30]	1.70 [1.38, 2.10]	1.61 [1.28, 2.04]	2.70 [2.04, 3.57]
バルサルタン				
重度腎機能障害被験者	1.16 [0.90, 1.49]	1.36 [1.01, 1.84]	0.88 [0.46, 1.67]	1.27 [0.60, 2.68]

幾何平均値の比 [90%CI]

6.2.4.4 PK に対する年齢及び性別の影響 (B2109 試験、CTD 5.3.3.3-4、実施期間 2012 年 8 月～10 月)

外国人健康成人 36 例 (非高齢者 (30～46 歳) 18 例、高齢者 (67～79 歳) 18 例) に、本薬 400 mg を空腹時に単回経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータに対する年齢及び性別の影響は表 35 のとおりであった。

表 35 PK パラメータの幾何平均値の比

	C _{max}	AUC _{0-inf}
サクビトリル		
高齢者/非高齢者	—	—
男性/女性	—	—
LBQ		
高齢者/非高齢者	1.04 [0.92, 1.18]	1.42 [1.24, 1.61]
男性/女性	0.90 [0.80, 1.02]	0.99 [0.87, 1.13]
バルサルタン		
高齢者/非高齢者	1.24 [1.01, 1.51]	1.30 [1.08, 1.55]
男性/女性	0.99 [0.81, 1.22]	1.02 [0.85, 1.22]

幾何平均値の比 [90%CI]、高齢者 17 例、非高齢者 18 例、男性 19 例、女性 17 例、—：算出せず

6.2.5 薬物相互作用の検討

本申請において、以下に示す試験以外にも薬物動態学的薬物相互作用試験が実施されたが、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) 及びジゴキシンの併用により本薬 (サクビトリル、LBQ 及びバルサルタン) 及び併用薬の血漿中濃度への影響は認められなかった。

6.2.5.1 サクビトリルとバルサルタン (VNP489A2103 試験、CTD 5.3.5.4-10 (参考資料)、実施期間 2012 年 8 月～2012 年 10 月)

外国人健康成人 84 例 (各コホート 12 例) を対象に、①1～14 日目にサクビトリル 10、30、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、15～28 日目にサクビトリル 10、30、100 若しくは 200 mg + バルサルタン 320 mg、プラセボ + バルサルタン 320 mg、又はプラセボ + プラセボを 1 日 1 回反復経口投与 (コホート A、B、C、E)、②1～14 日目にバルサルタン 320 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、15～28 日目にバルサルタン 320 mg + サクビトリル 100 mg 又はバルサルタン 320 mg + プラセボを 1 日 1 回反復経口投与 (コホート D)、③1 日目にサクビトリル 400、600 mg 又はプラセボを単回経口投与し、7～19 日目にサクビトリル 400、600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、20～33 日

目にサクビトリル 400 若しくは 600 mg + パルサルタン 320 mg、プラセボ + パルサルタン 320 mg、又はプラセボ + プラセボを 1 日 1 回反復経口投与した（コホート F、G）。

サクビトリルの各用量（10、30、100、200、400 及び 600 mg）での単独投与時に対するパルサルタン併用時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、サクビトリルで 0.76~1.03 及び 0.88~1.20、LBQ で 0.93~1.14 及び 0.90~1.06 であり、パルサルタン単独投与時に対するサクビトリル 100 mg 併用時のパルサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、0.90 及び 0.92 であった。

6.2.5.2 メトホルミン（B2122 試験、CTD 5.3.3.4-1、実施期間 20()年()月~()月）

日本人健康成人 27 例を対象に、メトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回で 4 日間反復経口投与後に、本薬 400 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復経口投与し、本薬 400 mg とメトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回で 4 日間併用投与したとき（休薬期間：4~10 日間）、本薬単独投与時に対するメトホルミン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、LBQ で 1.08 [1.01, 1.15] 及び 1.09 [1.04, 1.13]、パルサルタンで 0.98 [0.80, 1.20] 及び 0.98 [0.82, 1.17] であり、メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.77 [0.70, 0.84] 及び 0.77 [0.71, 0.82] であった。

6.2.5.3 アムロジピン（A2119 試験、CTD 5.3.3.4-3（参考資料）、実施期間 20()年()月~()月）

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後に、アムロジピン 10 mg を 1 日 1 回で 10 日間反復経口投与し、本薬 400 mg とアムロジピン 10 mg を 1 日 1 回で 5 日間併用投与したとき（休薬期間：4~10 日間）、本薬単独投与時に対するアムロジピン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、LBQ で 0.97 [0.93, 1.02] 及び 1.00 [0.98, 1.02]、パルサルタンで 1.17 [1.02, 1.35] 及び 1.21 [1.07, 1.36] であり、アムロジピン単独投与時に対する本薬併用投与時のアムロジピンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.10 [1.06, 1.15] 及び 1.09 [1.06, 1.13] であった。

6.2.5.4 ヒドロクロロチアジド（A2120 試験、CTD 5.3.3.4-4（参考資料）、実施期間 20()年()月~()月）

外国人健康成人 28 例を対象に、ヒドロクロロチアジド 25 mg を 1 日 1 回で 4 日間反復経口投与後に、本薬 400 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復経口投与し、本薬 400 mg とヒドロクロロチアジド 25 mg を 1 日 1 回で 4 日間併用投与したとき（休薬期間：4~10 日間）、本薬単独投与時に対するヒドロクロロチアジド併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 1.05 [0.94, 1.17] 及び 1.07 [1.02, 1.11]、LBQ で 1.19 [1.10, 1.28] 及び 1.20 [1.17, 1.23]、パルサルタンで 1.16 [0.98, 1.37] 及び 1.14 [1.00, 1.29] であり、ヒドロクロロチアジド単独投与時に対する本薬併用投与時のヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.74 [0.70, 0.78] 及び 0.84 [0.82, 0.87] であった。

6.2.5.5 ワルファリン（B2112 試験、CTD 5.3.3.4-6（参考資料）、実施期間 20()年()月~()月）

外国人健康成人 26 例を対象に、1~10 日目に本薬 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回で反復経口投与し、5 日目朝にワルファリンを単回併用経口投与する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10~14 日間）。本薬単独投与時に対するワルファリン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値

の比 [90%CI] は、サクビトリルで 1.18 [0.94, 1.46] 及び 1.02 [0.95, 1.08]、LBQ で 1.07 [1.03, 1.11] 及び 1.07 [1.05, 1.09]、バルサルタンで 0.93 [0.82, 1.05] 及び 0.94 [0.83, 1.07] であり、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、*R*-ワルファリンで 0.96 [0.91, 1.03] 及び 0.99 [0.97, 1.01]、*S*-ワルファリンで 0.95 [0.88, 1.03] 及び 0.98 [0.95, 1.01] であった。

6.2.5.6 オメプラゾール (B2113 試験、CTD 5.3.3.4-7 (参考資料)、実施期間 20●●年●●月～●●月)

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 400 mg を単回経口投与後に、オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復経口投与し、最終投与時に本薬 400 mg と併用投与したとき (休薬期間: 4 日間)、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 0.93 [0.77, 1.13] 及び 0.92 [0.87, 0.97]、LBQ で 1.04 [0.98, 1.11] 及び 1.02 [0.99, 1.06]、バルサルタンで 0.87 [0.69, 1.09] 及び 0.90 [0.75, 1.08] であった。

6.2.5.7 アトルバスタチン (B2115 試験、CTD 5.3.3.4-2 (参考資料)、実施期間 20●●年●●月～●●月)

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 200 mg を 1 日 2 回で反復経口投与 (合計で本薬を 9 回投与) 後に 4~10 日間休薬し、アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回で 4 日間反復経口投与後に、本薬 200 mg を 1 日 2 回 (朝、夕) とアトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 (朝) で反復併用投与 (合計で本薬を 9 回、アトルバスタチンを 5 回投与) したとき、本薬単独投与時に対するアトルバスタチン併用投与時の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-12h, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、LBQ で 1.08 [1.01, 1.16] 及び 1.02 [0.99, 1.06]、バルサルタンで 0.91 [0.79, 1.04] 及び 0.81 [0.71, 0.92] であり、アトルバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24h, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、アトルバスタチンで 1.74 [1.49, 2.02] 及び 1.34 [1.23, 1.45]、*o*-ヒドロキシアトルバスタチンで 1.68 [1.49, 1.91] 及び 1.22 [1.12, 1.32]、*p*-ヒドロキシアトルバスタチンで 2.08 [1.75, 2.49] 及び 1.26 [1.15, 1.39] であった。

6.2.5.8 カルベジロール (B2125 試験、CTD 5.3.3.4-8 (参考資料)、実施期間 20●●年●●月～●●月)

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 400 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復経口投与後に、カルベジロール 12.5 mg を 1 日 1 回で 2 日間、カルベジロール 25 mg を 1 日 1 回で 4 日間反復経口投与し、本薬 400 mg とカルベジロール 25 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復併用投与したとき (休薬期間: 4~10 日間)、本薬単独投与時に対するカルベジロール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、LBQ で 0.97 [0.93, 1.02] 及び 1.04 [1.02, 1.06]、バルサルタンで 0.88 [0.78, 0.98] 及び 0.91 [0.82, 1.01] であり、カルベジロール単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、*R*-カルベジロールで 0.88 [0.81, 0.95] 及び 1.06 [1.02, 1.10]、*S*-カルベジロールで 0.94 [0.88, 1.01] 及び 1.10 [1.05, 1.14] であった。

6.2.5.9 シルденаフィル (B2225 試験、CTD 5.3.3.4-9 (参考資料)、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月)

外国人の軽症又は中等症の高血圧患者 28 例を対象に、シルденаフィル 50 mg を単回経口投与後に、本薬 400 mg を 1 日 1 回で 6 日間反復経口投与し、最終投与時にシルденаフィル 50 mg と併用投与したとき (休薬期間: 1 日間)、本薬単独投与時に対するシルденаフィル併用投与時の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24h, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、LBQ で 0.94 [0.88, 0.99] 及び 1.02 [1.01, 1.04]、バルサルタンで 0.61

[0.53, 0.71] 及び 0.71 [0.62, 0.80] であり、シルденаフィル単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、シルденаフィルで 1.02 [0.87, 1.19] 及び 1.06 [0.95, 1.18]、*N*-デスマチルシルденаフィルで 0.86 [0.76, 0.97] 及び 0.94 [0.87, 1.01] であった。

6.2.5.10 フロセミド (B2116 試験、CTD 5.3.3.4-12 (参考資料)、実施期間 20()年()月～()月)

外国人健康成人 28 例を対象に、フロセミド 40 mg を単回経口投与後に、本薬 200 mg を 1 日 2 回で 6 日間反復経口投与し、最終投与時にフロセミド 40 mg と併用投与したとき (休薬期間: 1 日間)、本薬単独投与時に対するフロセミド併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビト ril で 1.04 [0.91, 1.19] 及び 1.01 [0.96, 1.07]、LBQ で 1.08 [1.03, 1.12] 及び 1.08 [1.07, 1.10]、バルサルタンで 1.16 [1.02, 1.32] 及び 1.16 [1.02, 1.31] であり、フロセミド単独投与時に対する本薬併用投与時のフロセミドの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.50 [0.45, 0.56] 及び 0.69 [0.65, 0.74] であった。

6.2.5.11 シンバスタチン (B2132 試験、CTD 5.3.3.4-11 (参考資料)、実施期間 20()年()月～()月)

外国人健康成人 26 例を対象に、1～2 日目にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与、3～13 日目に本薬 200 mg を 1 日 2 回で反復経口投与し、①8 日目 (朝) の本薬投与 2 時間後にシンバスタチン 40 mg 単回投与、②10 日目 (朝) の本薬投与 1 時間後にシンバスタチン 40 mg 単回投与、③12 日目 (朝) にシンバスタチン 40 mg を本薬と単回併用投与したとき、本薬単独投与時に対するシンバスタチン併用投与時 (①) の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビト ril で 1.07 [0.86, 1.32] 及び 1.09 [0.97, 1.23]、LBQ で 0.97 [0.92, 1.01] 及び 1.01 [0.99, 1.03]、バルサルタンで 0.89 [0.75, 1.05] 及び 0.98 [0.86, 1.11] であり、シンバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のシンバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、①で 0.67 [0.57, 0.79] 及び 0.87 [0.78, 0.97]、②で 0.84 [0.71, 0.99] 及び 0.96 [0.86, 1.07]、③で 0.93 [0.79, 1.10] 及び 1.07 [0.96, 1.20] であった。

6.2.6 QT 評価試験 (B2123 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 20()年()月～20()年()月)

外国人健康成人 84 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 400 mg、本薬 1200 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間)。

本薬 400 mg 及び 1200 mg を単回経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは、表 36 のとおりであった。

表 36 本薬を単回経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定対象	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
400	サクビト ril	82	3210 ± 1690	0.517	4400 ± 1780 ^b
	LBQ	82	13700 ± 2490	2.07	138000 ± 24300 ^b
	バルサルタン	82	4690 ± 2210	2.07	32000 ± 15200 ^c
1200	サクビト ril	82	7780 ± 3830	1.05	13200 ± 4640
	LBQ	82	40700 ± 6990	3.05	411000 ± 73800
	バルサルタン	82	9360 ± 3790	2.07	69300 ± 26400 ^d

a: 中央値、b: 79 例、c: 80 例、d: 81 例

QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最小二乗平均の両側 90%CI の上限は、本薬 400 及び 1200 mg 投与後で最大 3.93 及び 4.48 ms であった。なお、モキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の下限はいずれの評価時点においても 0 ms を上回った。

以上より、本薬を臨床用量で投与したときに本薬は QT 間隔に対して臨床上有意な影響を及ぼさないことが示された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬投与時のサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの PK の国内外差について以下のように説明した。日本人健康成人 (A1101 試験) 及び外国人健康成人 (A2101 試験、A2102 試験及び A2103 試験) に本薬を単回経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 37 のとおりであり、いずれの PK パラメータでも日本人と外国人で明らかな違いは認められなかった。本薬 20~600 mg の用量範囲で、サクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は用量ともに増加した。

表 37 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量	日本人			外国人		
	例数	C_{\max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	例数	C_{\max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)
サクビトリルの PK パラメータ						
20 mg	8	157±52.0	218±67.6	9	215±74.0	191±62.0
80 mg	8	1010±351	1020±178	8	803±281	904±149
200 mg	8	2470±923	2580±325	8	1660±822	1690±502
400 mg	8	3110±1350	4470±1120	53	3230±1550	4380±1160
600 mg	8	4430±1060	7850±990	8	4210±1690	6120±1260
LBQ の PK パラメータ						
20 mg	8	778±128	7440±1610	9	745±98	7820±912
80 mg	8	3660±515	32000±4500	8	3110±793	30100±9270
200 mg	8	8480±1540	71800±13100	8	7130±1410	70600±14600
400 mg	8	16200±3160	138000±26800	53	12800±2430	141000±26500
600 mg	8	25400±4080	228000±30800	8	18700±3780	183000±24300
バルサルタンの PK パラメータ						
20 mg	8	525±187	3020±1140	9	477±113	3020±642
80 mg	8	2220±704	12000±3270	8	1840±563	10600±3400
200 mg	8	3980±1390	22200±6670	8	3310±598	18400±2490
400 mg	8	7400±1490	42900±11200	53	5140±2040	33700±13400
600 mg	8	8050±2040	52300±18000	8	7270±3000	47300±12300

また、健康成人を対象とした B2122 試験、A2119 試験、A2120 試験及び B2125 試験において、本薬 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータは表 38 のとおりであり、大きな国内外差は認められなかった。

表 38 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

	例数	LBQ		バルサルタン	
		$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
日本人	26	16500±3080	148000±27900	5580±2090	32200±11500
白人	14	17300±270	169000±30000	5580±2710	36400±16700
ヒスパニック	68	19400±4180	168000±44800	5840±2700	34200±15200
その他	1	20000	188000	5030	26700

なお、PARALLEL-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験の血漿中濃度データ、並びに PPK モデル（「6.2.3.1 PPK 解析」の項参照）を用いて推定された本薬 200 mg BID で反復投与したときの日本人 HFrEF 患者及び外国人 HFrEF 患者におけるサクビトリル、LBQ 及びバルサルタンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$ は表 39 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は日本人で高い傾向が認められたが、血漿中濃度推移の 90%CI は概ね重なっていた。

表 39 本薬を反復投与したときの PK パラメータ

測定物質	日本人 HFrEF 患者 (112 例)		外国人 HFrEF 患者 (311 例)	
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·h/mL)
サクビトリル	2358±1082	4863±4118	1675±673	3705±2517
LBQ	13932±4552	150070±51895	12206±4715	132134±54078
バルサルタン	4588±1748	41969±18362	3449±1737	33256±20082

以上の結果より、健康成人及び HFrEF 患者のいずれの集団においても、本薬の PK に大きな国内外差はないと考える。

機構は、提出された試験成績等からは、本薬の PK に大きな国内外差は示されていないと判断する。

6.R.2 食事の影響について

申請者は、本剤の用法に食事のタイミングに関する規定を設けなかったことの妥当性について以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした食事の影響試験において、市販予定製剤との BE が確認されている本薬 400 mg 錠を空腹時又は食後に単回投与したとき、LBQ の AUC_{0-inf} に大きな違いは認められなかったものの、空腹時投与と比較して食後投与で LBQ の C_{max} 並びにバルサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は減少し、LBQ 及びバルサルタンの t_{max} は延長する傾向が認められた（「6.1.1 食事の影響試験」の項参照）。また、日本人健康成人を対象とした食事の影響試験においても、市販予定製剤との BE が確認されている 50 mg 錠を用いて本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回投与したとき、LBQ 及びバルサルタンの PK パラメータに対する食事の影響について同様の傾向が認められた（「6.2.2.1 日本人健康成人における単回投与試験」の項参照）。

食事による LBQ の C_{max} の減少については、被験者間のばらつきの大きさ（変動係数：25%）を考慮すると、臨床上問題となる変動ではないと考えた。また、本薬投与時のバルサルタンの PK に対する食事の影響の程度は、既承認のバルサルタン製剤と同程度であったこと（「ディオバン錠」添付文書）、及び既承認のバルサルタン製剤の用法・用量において食事のタイミングに関する規定が設定されていないことを踏まえると、本薬の食事の影響試験で認められたバルサルタンの PK に対する食事の影響の程度も臨床上問題とならないと判断した。

以上の状況から、国内外の第Ⅲ相試験は本薬の用法に食事のタイミングに関する規定を設けずに実施し、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の申請用法に食事のタイミングに関する規定を設ける必要はないと判断した。

機構は、食事の影響試験において LBQ の C_{max} 、並びにバルサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} に対して食事による影響が認められたが、申請者の説明を踏まえると、本剤の用法について、国内外の第Ⅲ相試験での規定と同じく、食事のタイミングに関する規定を設ける必要はないと判断する。

6.R.3 肝機能障害患者への本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討した海外第Ⅱ相試験（B2203 試験）において、軽度肝機能障害被験者のサクビトリアル、LBQ 及びバルサルタンの曝露量の増加の程度を踏まえると、臨床的に問題となる増加ではないことから、軽度肝機能障害患者への投与に関する注意喚起は不要と判断した。中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して、サクビトリアルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 3.10 倍及び 3.44 倍、LBQ の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.01 倍及び 1.90 倍、バルサルタンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.05 倍及び 2.09 倍となることが示された。また、B2203 試験における有害事象の発現割合は、正常肝機能被験者で 0%（0/16 例）、軽度肝機能障害被験者で 0%（0/8 例）、中等度肝機能障害被験者で 25.0%（2/8 例）であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。以上より、中等度肝機能障害を有する患者では肝機能が正常な患者と比較して本薬の血漿中濃度が増加することから、本薬の開始用量を 50 mg BID に減量し、患者の状態を観察しながら慎重に増量する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者について、PARADIGM-HF 試験の軽度及び中等度の肝機能障害患者における有害事象の発現状況を比較した結果、軽度の肝機能障害患者と比較して、中等度の肝機能障害患者で全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったものの、中断又は用量調節を要した有害事象の発現割合は同程度であり、低血圧に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は低かったこと等から、本薬の安全性プロファイルに肝機能障害の重症度に応じた臨床的に意味のある違いは認められていないと考え、禁忌に設定する必要はないと判断した。一方で、重度肝機能障害を有する患者に本薬を投与した経験はないこと、及び中等度肝機能障害患者よりも本薬の血漿中濃度が増加する可能性があることから、投与を避けることが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。軽度肝機能障害については、サクビトリアル、LBQ 及びバルサルタンの曝露量の増加の程度及び国内外の第Ⅲ相試験において投与経験が集積されていることを踏まえると、本薬の減量等を考慮する必要はないと考えられることから、軽度肝機能障害患者に対する注意喚起は行わないことは妥当と判断する。

中等度肝機能障害患者については、LBQ 及びバルサルタンの曝露量の観点からは、本薬の減量等を考慮する必要がある増加が示されている。しかしながら、機構が本薬の開始用法・用量を患者の背景によらず 50 mg BID とすべきと判断していることに加え（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）、以下の点も踏まえると、患者の状態を注意深く観察しながら、より慎重に増量の可否を判断する旨注意喚起した上で、開始用法・用量及び最大用法・用量は肝機能正常患者と同様とすることが適切と判断する。

- 外国人健康成人において、本薬 900 mg 1 日 1 回投与までの忍容性が確認されており、中等度肝機能障害患者に 200 mg BID を投与したときの曝露量は忍容性が確認された曝露量の範囲内に入ると推測できること

- 50 mg BID よりも低用量で開始した場合の有効性及び安全性が検討されておらず、中等度の肝機能障害患者に対して推奨される開始用法・用量の設定が困難であること

重度肝機能障害患者については、①本薬を投与したときの LBQ 及びバルサルタンの曝露量の増加の程度が不明であり、いずれも胆汁排泄が重要な消失経路であることから中等度肝機能障害患者よりも曝露量が増加する可能性があること、②重度肝機能障害患者に本薬を投与した経験がなく、加えて重度肝機能障害患者は全身状態が極めて悪く、腹水等への対応としてカリウム保持性利尿薬等が投与されている可能性があり、高カリウム血症や血圧低下のリスクのある本薬を投与したときに深刻な影響を及ぼす可能性があること、並びに③50 mg BID よりも低用量での有効性及び安全性が検討されておらず、重度肝機能障害患者に対して推奨される開始用法・用量の設定が困難であることから、本薬の投与は推奨できない。したがって、重度肝機能障害患者への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と判断する。肝機能障害患者に対する本薬の注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討した海外第 I 相試験（A2204 試験及び A2205 試験）において、腎機能が正常な被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者の腎機能の程度別の C_{max} 及び AUC は下記のとおりであった（「6.2.4.2 軽度及び中等度腎機能障害被験者の PK」及び「6.2.4.3 重度腎機能障害被験者の PK」の項参照）。

- 軽度 (CL_{cr} (mL/min) 50 以上 80 未満) : サクビトリルの C_{max} 及び AUC が 1.05~1.27 倍及び 1.02~1.05 倍、LBQ の C_{max} 及び AUC が 1.16~1.60 倍及び 1.54~2.10 倍、バルサルタンの C_{max} 及び AUC が 1.03~1.06 倍及び 1.30~1.37 倍
- 中等度 (CL_{cr} (mL/min) 30 以上 50 未満) : サクビトリルの C_{max} 及び AUC が 0.92~1.10 倍及び 0.90 倍、LBQ の C_{max} 及び AUC が 1.13~1.54 倍及び 1.70~2.24 倍、バルサルタンの C_{max} 及び AUC が 0.72~1.01 倍及び 0.88~1.01 倍
- 重度 (CL_{cr} (mL/min) 30 未満) : サクビトリルの C_{max} 及び AUC が 1.36~1.74 倍及び 1.14~1.30 倍、LBQ の C_{max} 及び AUC が 1.08~1.61 倍及び 1.70~2.70 倍、バルサルタンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 0.88~1.16 倍及び 1.27~1.36 倍

PARADIGM-HF 試験では $eGFR$ (mL/min/1.73 m^2) 60 以上 90 未満の腎機能障害患者 2204 例、30 以上 60 未満の腎機能障害患者 1446 例、PARALLEL-HF 試験では $eGFR$ (mL/min/1.73 m^2) 60 未満の患者 66 例に本薬が投与され、良好な忍容性が確認されている。RAAS を抑制する薬剤は腎機能障害を悪化させる可能性があり、部分集団解析の結果ではベースライン時の $eGFR$ が低い患者では、腎機能障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、臨床試験において認められた腎機能障害に関連する有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。以上より、軽度又は中等度腎機能障害患者への本薬の投与について添付文書での注意喚起は不要と判断した。一方、重度の腎機能障害患者 ($eGFR$ (mL/min/1.73 m^2) 30 未満) における本薬の使用経験は限られており、中等度の腎機能障害患者よりも LBQ の曝露量が増加することを踏まえ、添付文書において本薬の開始用量を 50 mg BID に減量し、患者の状態を観察しながら慎重に増量する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。軽度～重度の腎機能障害患者については、腎機能が正常な患者と比較して、LBQのAUCが増加することが示されていることから、LBQの曝露量の観点からは、腎機能障害患者への投与に際しては本薬の減量等を考慮する必要があると考えるが、機構が本薬の開始用法・用量を患者の背景によらず50mg BIDとすべきと判断していること（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）も踏まえ、当該患者における用法・用量を含めた注意喚起の妥当性は、PARADIGM-HF試験及びPARALLEL-HF試験における腎機能障害の程度別での有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.7.6 腎機能障害患者における投与について」の項で引き続き検討する。

6.R.5 市販予定製剤間のBEについて

申請者は、市販予定製剤の50、100及び200mg錠の間のBEについて、以下のように説明した。100mg錠と200mg錠との間の処方変更水準は、含量違いBEガイドラインに基づくと「**●**水準」であり、当該ガイドラインに従った溶出試験によりBEが示されている。一方で、50mg錠と100mg錠との間の処方変更水準は、含量違いBEガイドラインに基づくと「**●**水準」であり、当該ガイドラインでは、ヒトでの検討が必要とされているため、現在ヒトBE試験を実施中である。

機構は、以下のように考える。機構は本薬の開始用法・用量は50mg BIDとすることが妥当と判断していることから（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）、本薬の投与開始時に用いられる製剤（市販予定製剤50mg錠）を、100及び200mg錠と同時期に医療現場に提供する必要がある。基本的に、複数規格の製剤があり、医療現場において各含量の製剤間での互換使用が想定される場合には、当該製剤間は生物学的に同等であることが適切である。一方で、本薬は既に海外で承認されており、海外のガイドライン（ESCガイドライン2016及びACC/AHA/HFSAによる心不全管理に関するガイドライン）ではHFrEF患者に対する標準治療として位置付けられていることを踏まえると、ヒトBE試験の結果が確認されていないことのみを理由に、本邦において、予後が良好とはいえない慢性心不全患者への提供時期を遅らせることは適切とはいえない。したがって、少なくとも実施中のヒトBE試験の結果が確認されるまでの間は、各含量の製剤間で互換使用を行わない旨を注意喚起する等の互換使用を制限する対策を適切に実施することを前提として、50、100及び200mg錠を市販予定製剤とすることが妥当と判断する。なお、今後得られる市販予定製剤50mg錠と100mg錠とのヒトBE試験の結果を踏まえ、当該注意喚起の内容については改めて検討する必要がある。

6.R.6 本邦で既承認のバルサルタン製剤と本薬とのバルサルタンの曝露量の関係について

申請者は、本薬と既承認のバルサルタン製剤のバルサルタンの曝露量の関係について、以下のように説明した。本薬200mg又はバルサルタン製剤80mgを単回投与したときのバルサルタンのPKパラメータは表40のとおりであり、この結果から、本薬投与時のバルサルタンの曝露量と既承認のバルサルタン製剤投与時のバルサルタンの曝露量の比は、各製剤に含有されるバルサルタン量の比とほぼ同様と考えられる。本薬に含有されるバルサルタン量については、添付文書にサクビトリアル及びバルサルタンの成分量を記載することで情報提供する予定である。

表 40 本薬又はバルサルタン製剤投与時のバルサルタンの PK パラメータ

	バルサルタン量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本薬 200 mg	103 mg	8	3980±1390	22200±6670
バルサルタン製剤 80 mg	80 mg	30	2780±1070	19600±8180
本薬/バルサルタン製剤	1.29		1.43	1.13

機構は、以下のように考える。本薬と本邦で承認されているバルサルタン製剤では効能・効果は異なるものの、本薬を処方する診療科とバルサルタン製剤を処方する診療科は重複すると考えられ、本薬の投与に際して本薬の各製剤に含まれるバルサルタンの用量と曝露量が、本邦で既承認のバルサルタン製剤の投与時とどのような関係にあるのかを予め把握しておくことは、本薬のRAAS抑制作用に起因するリスクを適切に管理する上で有用と考える。以上より、本薬に含まれるバルサルタンの用量と曝露量、及び本邦で既承認のバルサルタン製剤の用量及び曝露量の情報を、臨床現場に適切に情報提供する必要があると判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 41 に示す 5 試験の成績が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。なお、国際共同第Ⅲ相試験（D2301 試験）の成績は本承認申請後に追加提出された。

表 41 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	A1101	I	健康成人男性	50	本薬 20、80、200、400 若しくは 600 mg 又はプラセボを単回経口投与	安全性 PK
	海外	B2228	II	HFrEF 患者	540	本薬 50 mg BID で 5 日間経口投与後に、 ①本薬 50 mg BID で 2 週間、100 mg BID で 3 週間、200 mg BID で 6 週間経口投与、又は②本薬 100 mg BID で 2 週間、200 mg BID で 9 週間経口投与	安全性
	国内	B1301 (PARALLEL-HF)	III	HFrEF 患者	236	本薬 50 mg BID で 2 週間経口投与後に、 ①本薬 100 mg BID で 4 週間、本薬 200 mg BID で経口投与、又は②エナラプリル 5 mg BID で 4 週間、エナラプリル 10 mg BID で経口投与	有効性 安全性
	海外	B2314 (PARADIGM-HF)	III	HFrEF 患者	10521	エナラプリル 10 mg BID で 2 週間経口投与し、本薬 100 mg BID で 1～2 週間、200 mg BID で 2～4 週間経口投与後に、 ①本薬 200 mg BID 又は②エナラプリル 10 mg BID で経口投与	有効性 安全性
	国際共同	D2301 (PARAGON-HF)	III	HFpEF 患者	5747	バルサルタン 80 mg BID で 1～2 週間経口投与し、本薬 100 mg BID で 2～4 週間経口投与後に、 ①本薬 200 mg BID 又は②バルサルタン 160 mg BID で経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (A1101 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20●●年●●月～●●月)

本薬単回投与時の安全性及び PK を検討する目的で、健康成人男性を対象に本薬 20、80、200、400 又は 600 mg を空腹時又は食後 (200 mg 投与時のみ) に単回経口投与する無作為化二重盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数 : 50 例)。

被験者は用量毎に、10 例 (本薬群 8 例、プラセボ群 2 例) が割り付けられ、治験薬が投与された 50 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、プラセボ、本薬 20、80、200 (空腹時)、200 (食後)、400 及び 600 mg 投与時 (以下同順) でそれぞれ 2/10、2/8、2/8、2/8、3/8、5/8 及び 2/8 例に認められ、このうち、プラセボ投与時の ALT 増加 1 例、20 mg 投与時の好酸球数増加 1 例、80 mg 投与時の体位性めまい 1 例、200 mg (空腹時) 投与時の体位性めまい及び起立性低血圧各 1 例、200 mg (食後) 投与時の体位性めまい 1 例、400 mg 投与時の ALT 増加 2 例、体位性めまい・失神、頭痛、起立性低血圧各 1 例、600 mg 投与時のリンパ球数減少・好中球数増加・潜血陽性・白血球数増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (B2228 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2013 年 11 月～2014 年 8 月)

心不全の標準治療を受けている HF_rEF 患者に対する本薬の安全性を検討する目的で、非盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期 (無作為化並行群間比較) からなる臨床試験が海外 107 施設で実施された (目標症例数 : 480 例)。

主な選択基準は、NYHA 心機能分類 II～IV 度、LVEF が 35% 以下の 18 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、ACE 阻害薬又は ARB が①登録前の 4 週間に投与されていない患者、②登録前の 2 週間に一定の用量で投与されている外来患者、又は③登録時に投与されていない、若しくは忍容可能な用量で投与されている入院患者のいずれかに該当し、加えて、β 遮断薬 (禁忌又は忍容性が不良な場合を除く) が投与され、MRA を含む他の慢性心不全に対する治療の実施が検討された患者とされた。

主な除外基準は、症候性低血圧を有する、又は登録時の収縮期血圧が 100 mmHg 未満若しくは 180 mmHg 超の患者、登録時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、登録時の血清カリウム値が 5.2 mmol/L 超の患者とされた。なお、二重盲検治療期移行時の無作為化は登録時の RAAS 阻害薬の用量レベル (低用量層⁷⁾、高用量層⁸⁾) で層別した上で実施された。

非盲検実薬投与観察期における用法・用量は、本薬 50 mg BID で 5 日間投与することとされた。二重盲検治療期における用法・用量は、①6 週間漸増群で、第 1～2 週に本薬 50 mg BID、第 3～5 週に本薬 100 mg BID、第 6～11 週に本薬 200 mg BID、②3 週間漸増群で、第 1～2 週に本薬 100 mg BID、第 3～11 週に本薬 200 mg BID で投与することとされた。各来院で増量や投与継続を判断する際は、表 42 の基準を満たすこととされた。

⁷⁾ バルサルタン 160 mg/日以下、エナラプリル 10 mg/日以下、又はそれらに相当する用量の ARB 若しくは ACE 阻害薬を投与されている者、並びに登録前の 4 週間に ARB 又は ACE 阻害薬を投与されていない者と定義された。

⁸⁾ バルサルタン 160 mg/日超、エナラプリル 10 mg/日超、又はそれらに相当する用量の ARB 若しくは ACE 阻害薬を投与されている者と定義された。

表 42 安全性モニタリング基準

項目	増量・継続の基準
血清カリウム値	5.4 mmol/L 以下
腎機能	<ul style="list-style-type: none"> ・ eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上 ・ 登録時の eGFR からの低下率が 35%以下
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
有害事象	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象が認められていないこと

本薬に対する忍容性に問題がある場合は、「疾患修飾作用を持たない併用薬」⁹⁾を減量又は中止することとされ、併用する「疾患修飾薬」¹⁰⁾が有害事象の原因と考えられた場合は、当該疾患修飾薬を減量することとされた。上記の対応でも状態が改善されず、本薬の減量又は中断が必要となった場合は、非盲検下での本薬投与に切り替えられた。

登録時に ACE 阻害薬が投与されている場合は、これらの薬剤を中止することとされ、非盲検実薬投与観察期の本薬投与開始までに 36 時間の休薬期間が設けられた。また、非盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期において、ACE 阻害薬及び ARB の併用が禁止された。

非盲検実薬投与観察期に組み入れられた 540 例のうち、非盲検実薬投与観察期中止した 40 例を除く 498 例が無作為化され、そのうち二重盲検期に本薬が投与されなかった 1 例を除く 497 例（6 週間漸増群 251 例、3 週間漸増群 246 例）が安全性解析対象集団とされた。非盲検実薬投与観察期における中止例 40 例の中止理由の内訳は、有害事象 30 例、プロトコル逸脱 5 例、治験担当医師の判断 3 例、同意撤回及び管理上の問題各 1 例であった。二重盲検治療期における中止例は 69 例であり、中止理由の内訳は、有害事象 31 例（6 週間漸増群 13 例、3 週間漸増群 18 例、以下同順）、プロトコル逸脱 17 例（7 例、10 例）、同意撤回 7 例（4 例、3 例）、管理上の問題 5 例（1 例、4 例）、治験担当医師の判断 5 例（3 例、2 例）、死亡 3 例（1 例、2 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例）であった。

副次評価項目とされた増量成功率¹¹⁾は、6 週間漸増群で 84.3%（199/236 例）、3 週間漸増群で 77.8%（179/230 例）であった。

主要評価項目は安全性とされ、二重盲検治療期の有害事象の発現割合は 6 週間漸増群で 42.2%（106/251 例）、3 週間漸増群で 51.6%（127/246 例）であり、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象は表 43 のとおりであった。

⁹⁾ 硝酸薬、カルシウム拮抗薬、 α 遮断薬、利尿薬等とされた。

¹⁰⁾ β 遮断薬、MRA 等とされた。

¹¹⁾ 本薬投与開始から本薬 200 mg BID 投与への 12 週間にわたる増量及び用量維持を、本薬の減量又は中断することなく完了した被験者の割合。

表 43 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	6週間漸増群 (251例)	3週間漸増群 (246例)
低血圧	8.4 (21)	9.8 (24)
高カリウム血症	4.4 (11)	6.5 (16)
浮動性めまい	2.4 (6)	3.7 (9)
腎機能障害	1.6 (4)	4.1 (10)
心不全	1.2 (3)	3.7 (9)
腎不全	3.2 (8)	0.8 (2)
回転性めまい	1.2 (3)	2.8 (7)
鼻咽頭炎	1.2 (3)	2.4 (6)
咳嗽	2.4 (6)	0.8 (2)
低カリウム血症	0.8 (2)	2.4 (6)
背部痛	0.8 (2)	2.0 (5)
糸球体濾過率減少	2.0 (5)	0.8 (2)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、6週間漸増群で0.4%（1/251例）、3週間漸増群で0.8%（2/246例）に認められ、このうち、6週間漸増群の1例（うっ血性心不全）は本薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）は、6週間漸増群で5.6%（14/251例）、3週間漸増群で8.5%（21/246例）に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は心不全（6週間漸増群0.8%、3週間漸増群1.2%、以下同順）、急性心筋梗塞（0.4%、0.8%）、心房細動（0.4%、0.8%）、心原性ショック（0%、1.2%）、心室性頻脈（0.4%、0.8%）、急性腎不全（0%、0.8%）であった。重篤な有害事象のうち、6週間漸増群の低血圧及び失神各1例、3週間漸増群の急性腎不全2例、心原性ショック及び慢性腎不全各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6週間漸増群で5.6%（14/251例）、3週間漸増群で8.1%（20/246例）に認められ、いずれかの群で1%以上に認められた事象は低血圧（1.2%、2.0%）、高カリウム血症（0.4%、1.2%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、6週間漸増群の低血圧3例、高カリウム血症、腎不全、上腹部痛、血管浮腫、そう痒症及び紅斑各1例、3週間漸増群の低血圧5例、高カリウム血症3例、急性腎不全2例、腎不全、慢性腎不全、腎機能障害、失神、咳嗽、下痢、紅斑、心原性ショック及び頭痛各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

非盲検実薬投与観察期に本薬が投与された538例における非盲検実薬投与観察期での有害事象の発現割合は、12.3%（66/538例）であり、1%以上に発現した有害事象は低血圧（1.7%）、高カリウム血症（1.5%）、浮動性めまい（1.1%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）は1.3%（7/538例）に認められ、2例以上に認められた事象は低血圧（0.4%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は5.6%（30/538例）に認められ、2例以上に認められた事象は低血圧（1.5%）、高カリウム血症（1.5%）、血中カリウム増加（0.9%）、腎機能障害（0.4%）であった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（B2314 試験（PARADIGM-HF 試験）、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2009 年 12 月～2014 年 5 月）

心不全の標準治療を受けている HFrEF 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期（無作為化並行群間比較）からなる臨床試験が海外 984 施設で実施された（目標症例数：7980 例、試験計画段階における二重盲検治療期における主要評価項目（心血管系死又は心不全による入院（初回））の必要イベント数は 2410 件）。本試験では早期中止の判断に係る中間解析が 3 回計画され、第 3 回目の中間解析（2014 年 3 月 28 日実施）において、DMC が主要評価項目 1744 件及び心血管系死 1027 件の結果を基に解析した結果、主要評価項目及び心血管系死いずれについても本薬群ではエナラプリル群と比較して有意にイベントの発現が少なく、有効性の早期中止基準¹²⁾に合致したことから、DMC より本試験の早期中止が勧告された。その結果、本試験の二重盲検期を早期中止することが決定され、2014 年 3 月 31 日を有効性のデータカットオフ日とし、全ての被験者は 2014 年 5 月 〇日までに最終来院を終えた。以下、二重盲検期の有効性については 2014 年 3 月 31 日カットオフのデータを示し、二重盲検期の安全性については各被験者の最終来院までに得られたデータを示す。

主な選択基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF が 35%以下¹³⁾、NT-proBNP が 600 pg/mL 以上又は BNP が 150 pg/mL 以上（12 カ月以内に心不全による入院歴がある場合は NT-proBNP が 400 pg/mL 以上又は BNP が 100 pg/mL 以上）の 18 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、ACE 阻害薬又は ARB（エナラプリル 10 mg/日相当又はそれ以上の用量¹⁴⁾）、及びβ遮断薬（禁忌又は忍容性が不良な場合を除く）が登録前 4 週間以上一定の用量で投与されており、MRA を含む他の慢性心不全に対する治療の実施が検討された患者とされた。

主な除外基準は、①症候性低血圧を有する、又は登録時の収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者、②登録時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、③登録時の血清カリウム値が 5.2 mmol/L を超える患者とされた。

各期における治験薬の用法・用量は、図 1 のとおりとされた。単盲検実薬投与観察期のエナラプリルから本薬への切替え、及び単盲検実薬投与観察期から二重盲検治療期への移行は、表 44 の基準を満たす被験者が可能とされた。

¹²⁾ Cox 比例ハザードモデルに基づく片側検定の結果はいずれも $p < 0.001$ （Haybittle-Peto 法に従い設定された第 3 回目の中間解析における有意水準はそれぞれ片側 0.001）

¹³⁾ 試験開始時の 40%以下から変更された。

¹⁴⁾ ACE 阻害薬：アラセプリル 75 mg/日以上、エナラプリル 10 mg/日以上、イミダプリル 10 mg/日以上、リシノプリル 10 mg/日以上、ペリンドプリル 4 mg/日以上、テモカプリル 2 mg/日以上、トランドラプリル 2 mg/日以上、ARB：アジルサルタン 20 mg/日以上、カンデサルタン 16 mg/日以上、イルベサルタン 150 mg/日以上、ロサルタン 50 mg/日以上、オルメサルタン 10 mg/日以上、テルミサルタン 40 mg/日以上、バルサルタン 160 mg/日以上。なお、各 ACE 阻害薬及び ARB のエナラプリル 10 mg/日相当量は、欧州の医学専門家の助言を踏まえて決定された。

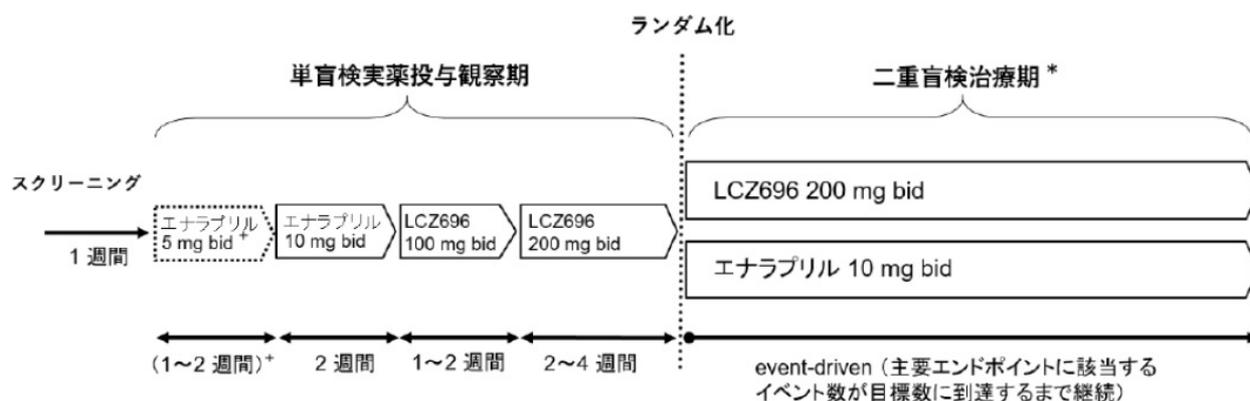


図1 各期における治験薬の用法・用量

LCZ696：本薬

*：忍容性に応じて治験薬の用量調節が可能とされた

+：ARBで治療中の被験者、ACE阻害薬の1日用量が規定¹⁴⁾未満の被験者、及びエナラプリル10 mg BID投与へ直接切り替えることに忍容性の問題があると治験担当医師が判断した被験者は、エナラプリル5 mg BIDから開始された

表44 安全性モニタリング基準

項目	切替え・移行基準
血清カリウム値	5.4 mmol/L 以下
腎機能	・ eGFR 30 mL/min/1.73m ² 以上 ・ 登録時の eGFR からの低下率が 35%以下 ¹⁵⁾
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
有害事象	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象が認められていないこと

治験薬の目標用量（本薬 200 mg BID 又はエナラプリル 10 mg BID）に対する忍容性に問題がある場合は、併用薬⁹⁾を減量又は中止することとされ、当該対応でも状態が改善しない場合は、治験薬を段階的に減量又は中断することとされた。その後、状態が改善された後は治験薬を再増量又は再投与することとされた。

登録時に ACE 阻害薬又は ARB の投与を中止することとされ、単盲検実薬投与観察期のエナラプリルから本薬への切替え時に本薬投与開始まで、及び単盲検実薬投与観察期の本薬投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までにそれぞれ 36 時間の休薬期間が設けられた。単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期において、ACE 阻害薬及び ARB の併用が禁止された。

二重盲検治療期における最終投与量は、本薬群で 50 mg BID が 83 例、100 mg BID が 282 例、200 mg BID が 2910 例、エナラプリル群で 2.5 mg BID が 71 例、5 mg BID が 251 例、10 mg BID が 2838 例であった。

単盲検実薬投与観察期に組み入れられた 10521 例のうち、単盲検実薬投与観察期中止した 2084 例（エナラプリル投与期 1102 例、本薬投与期 982 例）及び無作為化されなかった 1 例を除き、単盲検実薬投与観察期末完了にもかかわらず誤って無作為化された 6 例を加えた 8442 例が無作為化された。そのうち治験薬が投与されなかった 10 例を除く 8432 例（本薬群 4203 例、エナラプリル群 4229 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 8442 例のうち、単盲検実薬投与観察期末完了にもかか

¹⁵⁾ 試験開始時の 25%以下から変更された。

ならず誤って無作為化された 6 例、GCP 違反の 37 例を除いた 8399 例（本薬群 4187 例、エナラプリル群 4212 例）が FAS とされ、FAS が主要な有効性の解析対象集団とされた。単盲検実薬投与観察期における中止例 2084 例の主な中止理由の内訳は、有害事象 1142 例（エナラプリル投与期 591 例、本薬投与期 551 例、以下同順）、同意撤回 271 例（171 例、100 例）、プロトコル逸脱 171 例（79 例、92 例）、臨床検査値異常 105 例（55 例、50 例）、死亡 96 例（49 例、47 例）等であった。二重盲検治療期における中止例は 2535 例であり、主な中止理由の内訳は、有害事象 947 例（本薬群 437 例、エナラプリル群 510 例、以下同順）、死亡 942 例（430 例、512 例）、被験者の希望 427 例（208 例、219 例）、その他 153 例（72 例、81 例）等であった。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、本薬群で 24.4（0.03～50.96）カ月、エナラプリル群で 23.5（0.03～51.02）カ月であった。

二重盲検治療期における有効性について、主要評価項目は心血管系死又は心不全による入院¹⁶⁾とされた。有効性の各評価項目の結果は表 45 のとおりであり、本薬群でエナラプリル群と比較して有意に主要評価項目のイベント発現が少なかった（Cox 比例ハザードモデルに基づく片側検定結果は $p=0.00000021$ 、第 3 回目の中間解析における有意水準は片側 0.001）。心血管系死又は心不全による入院までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 2 のとおりであった。

表 45 有効性の各評価項目の発現状況（二重盲検治療期、FAS）

	本薬群 (4187 例)	エナラプリル群 (4212 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
心血管系死又は心不全による入院（初回）	21.83 (914)	26.52 (1117)	0.80 [0.73, 0.87]
心血管系死	13.33 (558)	16.45 (693)	0.80 [0.71, 0.89]
心不全による入院（初回）	12.83 (537)	15.62 (658)	0.79 [0.71, 0.89]
全死亡	16.98 (711)	19.82 (835)	0.84 [0.76, 0.93]

発現割合%（発現例数）

a：投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定

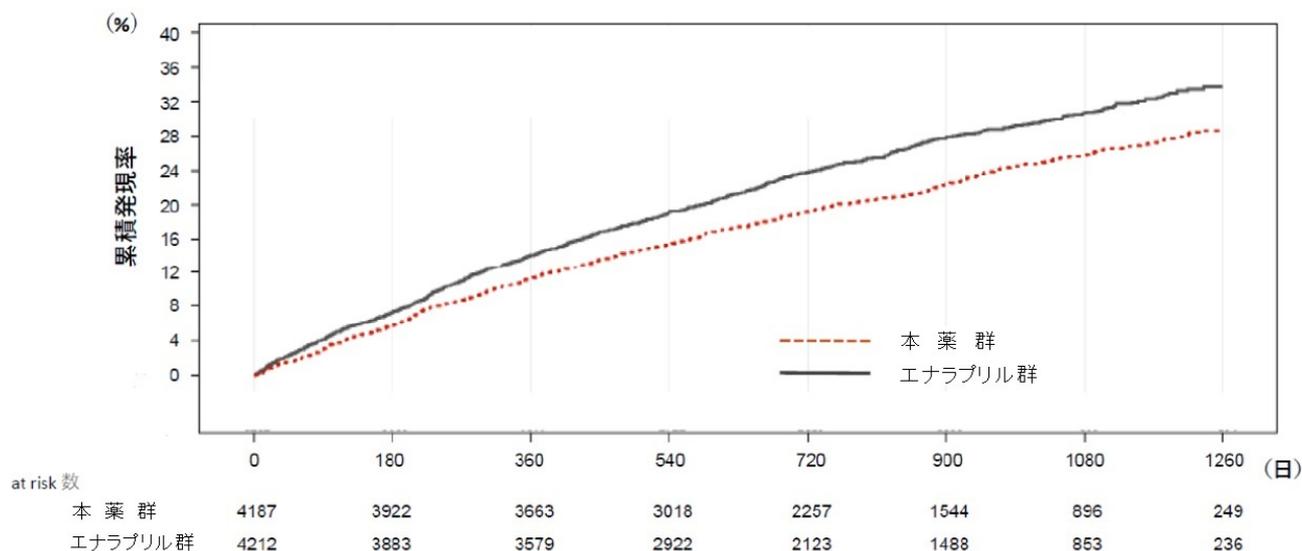


図 2 心血管系死又は心不全による入院までの期間
(Kaplan-Meier 曲線：二重盲検治療期、FAS)

¹⁶⁾ 二重盲検治療期に発現した全死亡、心不全による入院等について、独立した CEC により盲検下で分類・評価され、事前に規定したエンドポイントへの該当性が判定された。

二重盲検治療期における安全性について、有害事象の発現割合は本薬群で 81.3% (3419/4203 例)、エナラプリル群で 82.8% (3503/4229 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象 (二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

MedDRA PT	本薬群 (4203 例)	エナラプリル群 (4229 例)
低血圧	17.6 (740)	12.0 (506)
心不全	17.3 (726)	19.5 (825)
高カリウム血症	11.6 (488)	14.0 (592)
腎機能障害	10.1 (426)	11.5 (487)
咳嗽	8.8 (369)	12.6 (533)
浮動性めまい	6.3 (266)	4.9 (206)
肺炎	6.2 (262)	6.2 (263)
心房細動	6.0 (251)	5.6 (236)
末梢性浮腫	5.1 (215)	5.0 (213)
呼吸困難	5.1 (213)	7.2 (306)
気管支炎	4.4 (183)	5.3 (224)

発現割合% (発現例数)

死亡は、本薬群で 17.3% (729/4203 例)、エナラプリル群で 20.1% (848/4229 例) に認められた。

重篤な有害事象は、本薬群で 46.1% (1937/4203 例)、エナラプリル群で 50.7% (2142/4229 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、心不全 (本薬群 14.0%、エナラプリル群 15.4%、以下同順)、肺炎 (3.7%、4.3%)、慢性心不全 (2.7%、3.2%)、うっ血性心不全 (2.7%、3.3%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬群の 2.6% (111/4203 例)、エナラプリル群の 4.1% (174/4229 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に発現した事象は、心不全 (本薬群 0.5%、エナラプリル群 0.6%、以下同順)、低血圧 (0.5%、0.7%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 10.7% (450/4203 例)、エナラプリル群で 12.2% (516/4229 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、心不全 (本薬群 1.5%、エナラプリル群 1.5%) であった。

単盲検実薬投与観察期における有害事象の発現割合は、エナラプリル投与期で 22.5% (2363/10513 例)、本薬投与期で 28.7% (2699/9419 例) であり、いずれかの投与期で 2%以上に発現した有害事象は表 47 のとおりであった。死亡は、エナラプリル投与期で 0.5% (55/10513 例)、本薬投与期で 0.7% (63/9419 例) に認められた。重篤な有害事象は、エナラプリル投与期で 2.6% (274/10513 例)、本薬投与期で 3.5% (325/9419 例) に認められ、いずれかの投与期で 0.5%以上に発現した事象は、心不全 (エナラプリル投与期 0.5%、本薬投与期 0.6%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、エナラプリル投与期で 0.2% (25/10513 例)、本薬投与期で 0.4% (35/9419 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、エナラプリル投与期で 6.0% (636/10513 例)、本薬投与期で 5.5% (519/9419 例) に認められ、いずれかの投与期で 1%以上に発現した事象は、高カリウム血症 (エナラプリル投与期 1.7%、本薬投与期 1.2%、以下同順)、腎機能障害 (1.6%、1.2%)、低血圧 (1.4%、1.7%) であった。

表 47 いずれかの投与期で 2%以上に発現した有害事象（単盲検実薬投与観察期^{a)}）

MedDRA PT	エナラプリル投与期 ^{b)} (10513 例)	本薬投与期 ^{c)} (9419 例)
咳嗽	2.8 (291)	1.8 (170)
高カリウム血症	2.7 (279)	2.7 (259)
腎機能障害	2.2 (229)	2.3 (212)
低血圧	2.0 (214)	3.1 (291)

発現割合%（発現例数）

a：エナラプリル投与期では、単盲検実薬投与観察期に組み入れられた全例が対象とされ、本薬投与期では、エナラプリル投与期に試験を中止した症例を除く全例が対象とされた。

b：エナラプリル 10 mg BID で 2 週間投与された。投与期間の中央値（四分位範囲）は、15（14～21）日であった。

c：本薬 100 mg BID で 1～2 週間投与後、本薬 200 mg BID で 2～4 週間投与された。投与期間の中央値（四分位範囲）は、29（26～35）日であった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験（B1301 試験（PARALLEL-HF 試験）、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2015 年 6 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 2 月））

心不全の標準治療を受けている HFrEF 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検実薬投与観察期、二重盲検治療期（無作為化並行群間比較）及び非盲検継続期からなる臨床試験が国内 53 施設で実施された（目標症例数：220 例、二重盲検治療期における主要評価項目（心血管系死又は心不全による入院（初回））の必要イベント数は約 57 件）。本項では本承認申請時に提出された二重盲検治療期終了時までの成績を記載する。

主な選択基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF が 35%以下、NT-proBNP が 600 pg/mL 以上（12 カ月以内に心不全による入院歴がある場合は 400 pg/mL 以上）の 20 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、ACE 阻害薬又は ARB、及び β 遮断薬（禁忌又は忍容性が不良な場合を除く）が登録前 4 週間以上一定の用量で投与されており、MRA を含む他の慢性心不全に対する治療の実施が検討された患者とされた。

主な除外基準は、①症候性低血圧を有する、又は登録時の収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者、②登録時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、③登録時の血清カリウム値が 5.2 mmol/L を超える患者とされた。なお、二重盲検治療期移行時の無作為化は登録時の NT-pro BNP（1600 pg/mL 未満、又は 1600 pg/mL 以上）で層別した上で実施された。

各期における治験薬の用法・用量は、図 3 のとおりとされた。単盲検実薬投与観察期から二重盲検治療期への移行は、表 48 の基準を満たす被験者が可能とされた。非盲検継続投与期においては、二重盲検治療期に本薬 200 mg BID 又はエナラプリル 10 mg BID の投与を受けていた被験者では本薬 100 mg BID で 2～4 週間、二重盲検治療期に本薬 100 mg BID 又はエナラプリル 5 mg BID の投与を受けていた被験者では本薬 50 mg BID 又は 100 mg BID で 2～4 週間、本薬 50 mg BID 又はエナラプリル 2.5 mg BID の投与を受けていた被験者では本薬 50 mg BID で 2～4 週間投与後、可能な限り本薬を目標用量（本薬 200 mg BID）投与することとされ、忍容性に応じて 50 mg、100 mg 又は 200 mg BID の範囲で用量調節が可能とされた。

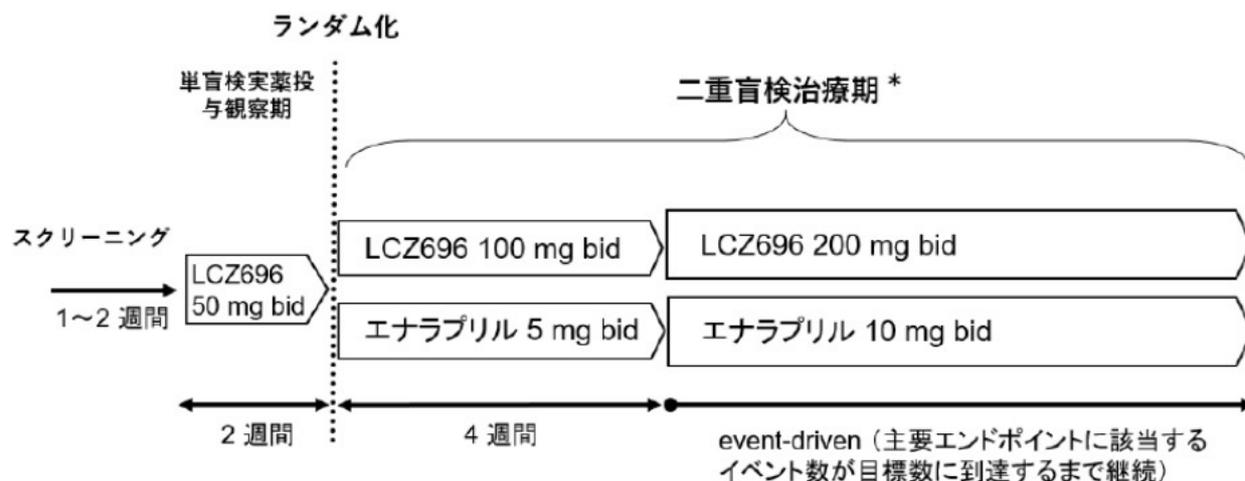


図3 各期における治験薬の用法・用量

LCZ696：本薬

*：忍容性に応じて治験薬の用量調節が可能とされた

表48 安全性モニタリング基準

項目	移行基準
血清カリウム値	5.4 mmol/L 以下
腎機能	・ eGFR 30 mL/min/1.73m ² 以上 ・ 登録時の eGFR からの低下率が 35%以下
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
有害事象	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象が認められていないこと

二重盲検治療期において治験薬の目標用量（本薬 200 mg BID 又はエナラプリル 10 mg BID）に対する忍容性に問題がある場合は、「疾患修飾作用を持たない併用薬」⁹⁾を減量又は中止することとされ、併用する「疾患修飾薬」¹⁰⁾が有害事象の原因と考えられた場合は、当該疾患修飾薬を減量又は中止することとされた。当該対応でも状態が改善しない場合は、治験薬を段階的に減量又は中断することとされた。その後、状態が改善された後は治験薬を再増量又は再投与することとされた。

登録時に ACE 阻害薬又は ARB の投与は中止することとされ、単盲検実薬投与観察期の本薬投与開始までに 36 時間の休薬期間が設けられた。また、単盲検実薬投与観察期の本薬投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までに 48 時間、二重盲検治療期の治験薬投与終了後から非盲検継続投与期の本薬投与開始までに 36 時間の休薬期間が設けられた。単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期において、ACE 阻害薬及び ARB の併用が禁止された。

二重盲検治療期における最終投与量は、本薬群で 50 mg BID が 11 例、100 mg BID が 8 例、200 mg BID が 69 例、エナラプリル群で 2.5 mg BID が 2 例、5 mg BID が 8 例、10 mg BID が 72 例であった。

単盲検実薬投与観察期に組み入れられた 236 例のうち、単盲検実薬投与観察期中止した 11 例を除く 225 例が無作為化された。そのうち、治験薬が投与された 223 例（本薬群 111 例、エナラプリル群 112 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主要な有効性の解析対象集団とされた。単盲検実薬投与観察期における中止例 11 例の中止理由の内訳は、治験担当医師の判断 5 例、有害事象 3 例、プロトコル逸脱 2 例、被験者/保護者の判断 1 例であった。二重盲検治療期における中止例は 63 例であり、中止理由の内訳は、有害事象 28 例（本薬群 15 例、エナラプリル群 13 例、以下同順）、死亡 25 例（13 例、

12例)、被験者/保護者の判断6例(0例、6例)、技術上の問題2例(1例、1例)、治験担当医師の判断2例(1例、1例)であった。二重盲検治療期における治験薬の投与期間(中央値(範囲))は、本薬群で32.0(0.59~41.59)カ月、エナラプリル群で31.2(0.30~41.92)カ月であった。

二重盲検治療期における有効性について、主要評価項目は心血管系死又は心不全による入院¹⁶⁾とされた。有効性の各評価項目の結果は表49のとおりであり、主要評価項目のエナラプリル群に対する本薬群のハザード比の点推定値は事前に規定された有効性評価の目安である1未満を満たさなかった。心血管系死又は心不全による入院までの期間に関するKaplan-Meier曲線は、図4のとおりであった。

表49 有効性の各評価項目の発現状況(二重盲検治療期、FAS)

	本薬群 (111例)	エナラプリル群 (112例)	ハザード比 [95%CI] ^a
心血管系死又は心不全による入院(初回)	27.03(30)	25.00(28)	1.09[0.65, 1.82]
心血管系死	11.71(13)	9.82(11)	1.17[0.52, 2.61]
心不全による入院(初回)	22.52(25)	17.86(20)	1.27[0.70, 2.28]
全死亡	17.12(19)	14.29(16)	1.19[0.61, 2.31]

発現割合%(発現例数)

a: 投与群と層別割付因子(登録時のNT-proBNP)を固定効果とするCox比例ハザードモデルにより推定

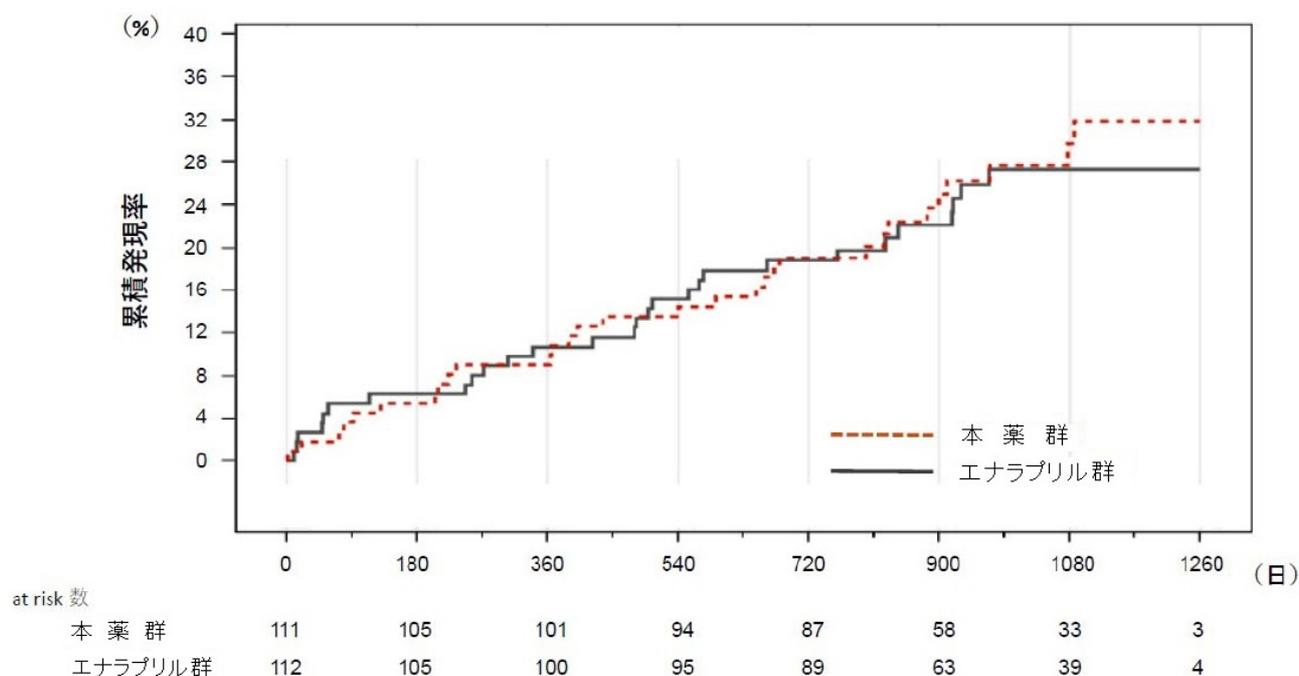


図4 心血管系死又は心不全による入院までの期間
(Kaplan-Meier 曲線: 二重盲検治療期、FAS)

二重盲検治療期における安全性について、有害事象の発現割合は本薬群で98.2%(109/111例)、エナラプリル群で96.4%(108/112例)であり、いずれかの群で10%以上に発現した有害事象は表50のとおりであった。

表 50 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（二重盲検治療期、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本薬群 (111 例)	エナラプリル群 (112 例)
上咽頭炎	47.7 (53)	47.3 (53)
心不全	31.5 (35)	32.1 (36)
低血圧	24.3 (27)	8.9 (10)
下痢	17.1 (19)	15.2 (17)
腎機能障害	17.1 (19)	20.5 (23)
脱水	15.3 (17)	7.1 (8)
便秘	12.6 (14)	16.1 (18)
高カリウム血症	11.7 (13)	15.2 (17)
貧血	9.9 (11)	10.7 (12)
背部痛	9.9 (11)	16.1 (18)
糖尿病	7.2 (8)	11.6 (13)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、本薬群で 18.0% (20/111 例)、エナラプリル群で 15.2% (17/112 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、死亡（本薬群 1.8%、エナラプリル群 0.9%、以下同順）、多臓器機能不全症候群（1.8%、0%）、心不全（0.9%、2.7%）、慢性心不全（0.9%、1.8%）、心室細動（0.9%、1.8%）、敗血症（0.9%、1.8%）、誤嚥性肺炎（1.8%、0.9%）であった。本薬群の死亡 2 例、不整脈、心不全、心室細動各 1 例、エナラプリル群の急性心不全、死亡各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本薬群で 57.7% (64/111 例)、エナラプリル群で 54.5% (61/112 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に発現した事象は、心不全（本薬群 16.2%、エナラプリル群 19.6%、以下同順）、急性心不全（5.4%、1.8%）、肺炎（5.4%、1.8%）であった。このうち本薬群の 9.0% (10/111 例：慢性心不全、心室細動、死亡各 2 例、心室性頻脈、心室性頻脈・不整脈、心不全、高カリウム血症各 1 例)、エナラプリル群の 9.8% (11/112 例：慢性心不全、脳梗塞各 2 例、心室細動、心不全、心房細動、急性心不全、死亡、肺扁平上皮癌、陰嚢浮腫各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 9.9% (11/111 例)、エナラプリル群の 11.6% (13/112 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、咳嗽（本薬群 0.9%、エナラプリル群 1.8%）であった。このうち本薬群の 5.4% (6/111 例：低血圧、心室細動、咳嗽・腎不全、心室性頻脈、眼瞼浮腫及び収縮期血圧低下各 1 例)、エナラプリル群の 3.6% (4/112 例：咳嗽 2 例、慢性心不全及び低血圧各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

単盲検実薬投与観察期（投与期間の中央値（範囲）は、13（1～17）日）における有害事象の発現割合は 22.5% (53/236 例) であり、1%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（5.1%）及び心不全（1.3%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2.5% (6/236 例) に認められ、心原性ショック 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 1.3% (3/236 例) に認められ、このうち心原性ショック及び血圧低下各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（D2301 試験（PARAGON-HF 試験）、CTD 5.3.5.1-6、実施期間 2014 年 7 月～2019 年 6 月）

HFpEF 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期（無作為化並行群間比較）からなる臨床試験が国内外 755 施設で実施された（目標症例数：4600 例¹⁷⁾、二重盲検治療期における主要評価項目（心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院））の必要イベント数は 1847 件）。

主な選択基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF が 45%以上、NT-proBNP が 300 pg/mL 超（①登録前の 9 カ月以内に心不全による入院歴がある場合は 200 pg/mL 超¹⁸⁾、②登録時の心電図で心房細動又は心房粗動が認められる場合は 900 pg/mL 超、③①かつ②の場合は 600 pg/mL 超¹⁸⁾）、心エコーにより（1）左房拡大（左房径 3.8 cm 以上、左房長 5.0 cm 以上、左房面積 20 cm²以上、左房容積 55 mL 以上又は左房容積係数 29 mL/m²以上）又は（2）左室肥大（中隔壁厚又は後壁厚が 1.1 cm 以上）のいずれかに該当する構造的な疾患のある 50 歳以上¹⁹⁾の患者とされた。また、登録前の 30 日間以上にわたり利尿薬による治療を要する患者とされた。

主な除外基準は、①登録時の収縮期血圧が 110 mmHg 未満又は 180 mmHg 以上（3 種類以上の降圧薬を使用していない場合は 150 mmHg 超）の患者、②登録時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者、③登録時の血清カリウム値が 5.2 mmol/L を超える患者とされた。

各期における治験薬の用法・用量は、図 5 のとおりとされた。単盲検実薬投与観察期のバルサルタン²⁰⁾から本薬への切替え、及び単盲検実薬投与観察期から二重盲検治療期への移行は、表 51 の基準を満たす被験者が可能とされた。

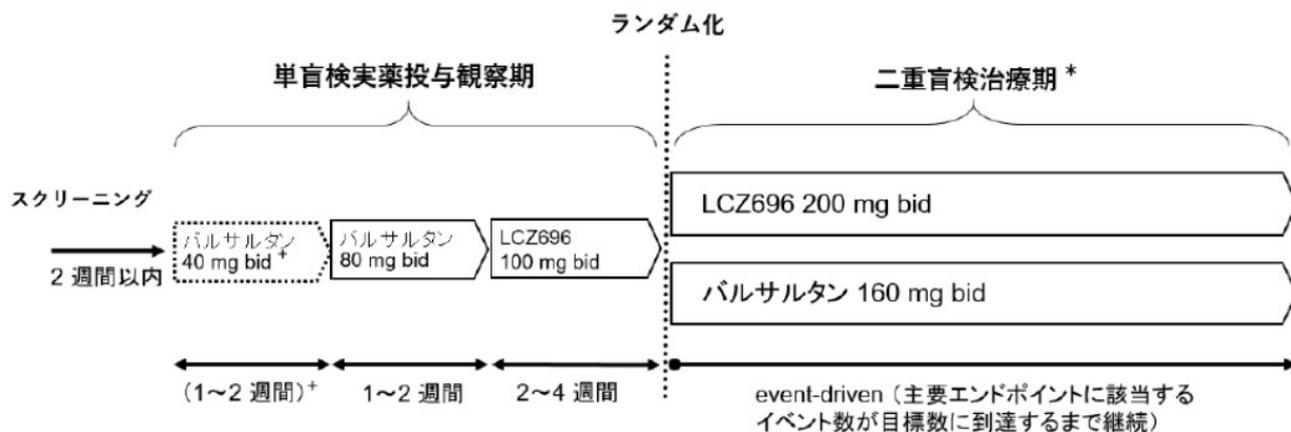


図 5 各期における治験薬の用法・用量

LCZ696：本薬

*：忍容性に応じて治験薬の用量調節が可能とされた

+：登録時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定¹⁴⁾未満の被験者、日本人被験者及び治験担当医師が必要と判断した被験者は、バルサルタン 40 mg BID から開始された

17) 試験開始時は 4300 例であったが、PARADIGM-HF 試験の結果に基づき、変更された。

18) 試験開始時は、登録前の 9 カ月以内に心不全による入院歴がある場合の NT-proBNP に関する規定は設けられていなかったが、追加された。

19) 試験開始時の 55 歳以上から変更された。

20) 海外のバルサルタン 40 mg、80 mg 及び 160 mg 錠が用いられた。

表 51 安全性モニタリング基準

項目	切替え・移行基準
血清カリウム値	5.4 mmol/L 以下
腎機能	<ul style="list-style-type: none"> ・ eGFR 25 mL/min/1.73m² 以上²¹⁾ ・ 登録時の eGFR からの低下率が 35%未満
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 100 mmHg ²²⁾ 以上
有害事象	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象が認められていないこと

二重盲検治療期において治験薬の目標用量（本薬 200 mg BID 又はバルサルタン 160 mg BID）に対する忍容性に問題がある場合は、併用薬を減量又は中止することとされた。低血圧又は浮動性めまいが認められた場合は、降圧薬及び血圧低下作用を有する薬剤の減量若しくは中止、又は利尿薬の減量が検討された。当該対応でも状態が改善しない場合は、治験薬を段階的に減量又は中断することとされた。その後、状態が改善された後は治験薬を再増量又は再投与することとされた。

登録時に ACE 阻害薬又は ARB が投与されている場合は、これらの薬剤を中止することとされ、単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期において、ACE 阻害薬及び ARB の併用が禁止された。

二重盲検治療期における最終投与量は、本薬群で 50 mg BID が 103 例（うち日本人 3 例）、100 mg BID が 215 例（うち日本人 5 例）、200 mg BID が 1461 例（うち日本人 19 例）、バルサルタン群で 40 mg BID が 77 例（うち日本人 1 例）、80 mg BID が 184 例（うち日本人 4 例）、160 mg BID が 1457 例（うち日本人 26 例）であった。

単盲検実薬投与観察期に組み入れられた 5747 例（うち日本人 89 例）のうち、単盲検実薬投与観察期中に中止した 925 例（バルサルタン投与期 541 例（うち日本人 7 例）、本薬投与期 384 例（うち日本人 3 例））を除く 4822 例（うち日本人 79 例）が無作為化され、治験薬が投与された 4821 例（本薬群 2419 例（うち日本人 38 例）、バルサルタン群 2402 例（うち日本人 41 例））が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 4822 例のうち、GCP 違反の 26 例を除いた 4796 例（本薬群 2407 例（うち日本人 38 例）、バルサルタン群 2389 例（うち日本人 41 例））が FAS とされ、FAS が主要な有効性の解析対象集団とされた。単盲検実薬投与観察期における中止例 925 例（うち日本人 10 例）の主な中止理由の内訳は、有害事象 602 例（バルサルタン投与期 340 例（うち日本人 5 例）、本薬投与期 262 例（うち日本人 3 例）、以下同順）、プロトコル逸脱 111 例（62 例（0 例）、49 例（0 例））、被験者/保護者の判断 135 例（98 例（1 例）、37 例（0 例））等であった。二重盲検治療期における中止例は 1615 例（うち日本人 22 例）であり、主な中止理由の内訳は、有害事象 760 例（本薬群 371 例（うち日本人 8 例）、バルサルタン群 389 例（うち日本人 5 例）、以下同順）、被験者/保護者の判断 414 例（208 例（3 例）、206 例（4 例））、死亡 341 例（164 例（1 例）、177 例（1 例））等であった。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、本薬群で 32.8（0.07～56.41）カ月、バルサルタン群で 32.7（0.10～56.02）カ月であった。

二重盲検治療期における有効性について、主要評価項目は心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）¹⁶⁾とされた。有効性の各評価項目の結果は表 52 のとおりであり、本薬群とバルサルタン群で主要評価項目のイベント発現に有意差は認められなかった（Cox 比例ハザードモデルに基づく片側検定

21) 試験開始時は 30 mL/min/1.73m² 以上であったが、変更された。

22) 試験開始時は 105 mmHg であったが、変更された。

結果は $p=0.0294$ 、中間解析の実施を考慮して設定された最終解析における有意水準は片側 0.024 。心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）までの期間に関する平均累積関数は、図 6（全体集団）及び図 7（日本人集団）のとおりであった。

表 52 有効性の各評価項目の発現状況（二重盲検治療期、FAS）

全体集団の結果	本薬群 (2407 例)	バルサルタン群 (2389 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）	12.84 (894)	14.63 (1009)	0.87 [0.75, 1.01]
心血管系死	2.93 (204)	3.07 (212)	0.95 [0.79, 1.16]
心不全による入院（初回及び再入院）	9.91 (690)	11.56 (797)	0.85 [0.72, 1.00]
全死亡	4.91 (342)	5.06 (349)	0.97 [0.84, 1.13]
日本人集団の結果	本薬群 (38 例)	バルサルタン群 (41 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）	25.51 (24)	8.79 (9)	2.89 [0.97, 8.62]
心血管系死	4.25 (4)	1.95 (2)	2.17 [0.40, 11.87]
心不全による入院（初回及び再入院）	21.26 (20)	6.84 (7)	2.59 [0.78, 8.57]
全死亡	5.32 (5)	1.95 (2)	2.72 [0.53, 14.00]

EAIR（イベント件数）

EAIR：（解析に含まれる全イベント数）/（各被験者のイベント発現又は打ち切りまでの期間の合計（100 人年））

a：主要複合エンドポイント（心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院））については、投与群を固定効果とし、地域で層別化し、robust (sandwich) variance estimate を用いた LWYY モデルにより解析した。なお、心不全による入院（初回及び再入院）については、投与群と地域を固定効果とする joint frailty モデルにより推定し、心血管系死、全死亡については投与群を固定効果とし、地域で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

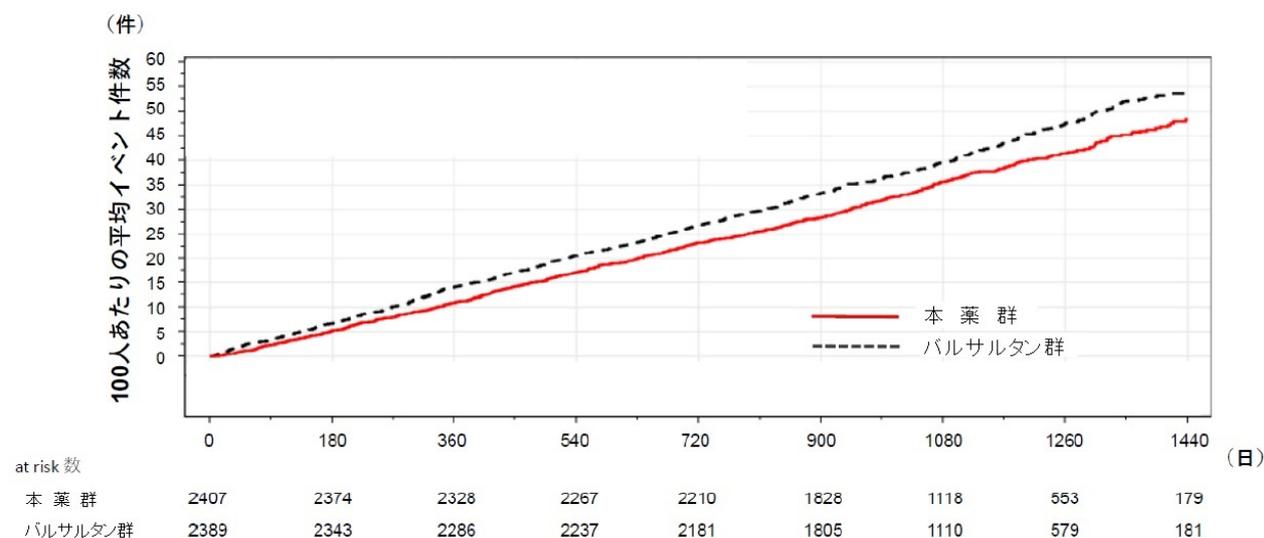


図 6 心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）までの期間
（平均累積関数：二重盲検治療期、FAS（全体集団））

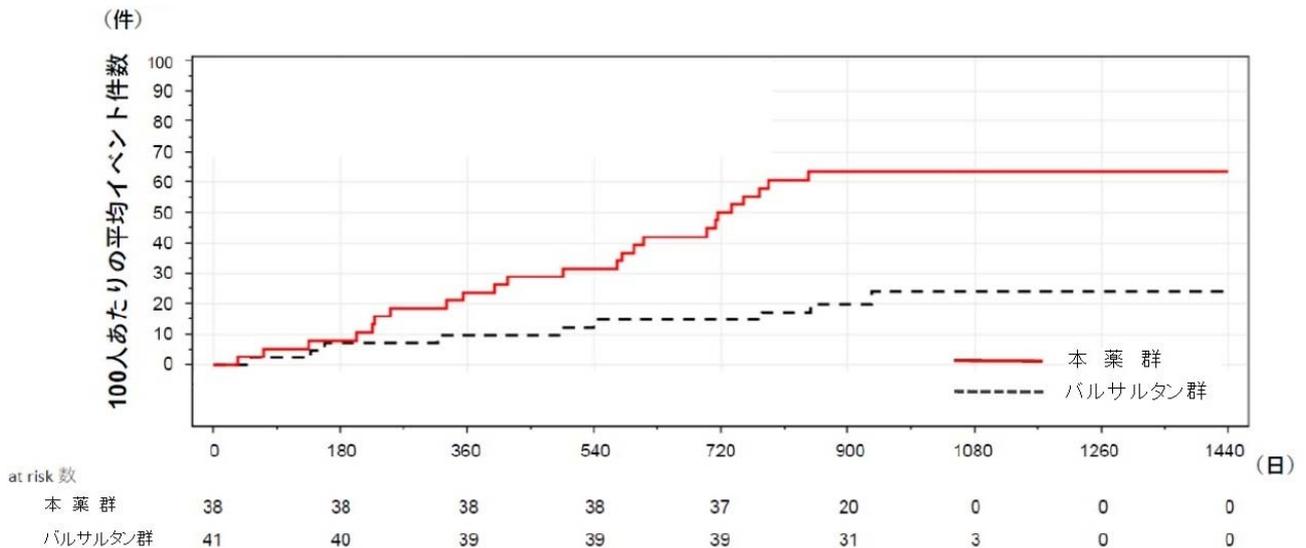


図7 心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院）までの期間
（平均累積関数：二重盲検治療期、FAS（日本人集団））

二重盲検治療期における安全性について、全体集団における有害事象の発現割合は本薬群で 95.1%（2301/2419 例）、バルサルタン群で 95.5%（2294/2402 例）であり、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は表 53 のとおりであった。また、日本人集団における有害事象の発現割合は、本薬群で 100.0%（38/38 例）、バルサルタン群で 100.0%（41/41 例）であり、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は表 54 のとおりであった。

表 53 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象
（二重盲検治療期、安全性解析対象集団（全体集団））

MedDRA PT	本薬群 (2419 例)	バルサルタン群 (2402 例)
低血圧	23.2 (562)	17.0 (408)
心不全	20.4 (494)	23.3 (560)
心房細動	15.0 (364)	14.2 (342)
腎機能障害	12.4 (301)	14.8 (356)
尿路感染	11.3 (274)	12.9 (309)
肺炎	10.2 (246)	10.5 (253)
高カリウム血症	10.4 (252)	13.7 (328)
呼吸困難	10.1 (244)	11.3 (272)
高血圧	9.8 (237)	13.7 (328)
貧血	8.9 (216)	10.9 (261)

発現割合%（発現例数）

表 54 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象
(二重盲検治療期、安全性解析対象集団 (日本人集団))

MedDRA PT	本薬群 (38 例)	バルサルタン群 (41 例)
上咽頭炎	60.5 (23)	63.4 (26)
心不全	28.9 (11)	17.1 (7)
慢性心不全	23.7 (9)	7.3 (3)
低カリウム血症	21.1 (8)	9.8 (4)
不眠症	21.1 (8)	12.2 (5)
心房細動	10.5 (4)	9.8 (4)
白内障	13.2 (5)	12.2 (5)
便秘	15.8 (6)	26.8 (11)
下痢	5.3 (2)	14.6 (6)
発熱	13.2 (5)	7.3 (3)
処置による疼痛	10.5 (4)	0.0 (0)
血圧低下	15.8 (6)	2.4 (1)
高カリウム血症	10.5 (4)	14.6 (6)
骨粗鬆症	5.3 (2)	12.2 (5)
腎機能障害	13.2 (5)	22.0 (9)
咳嗽	15.8 (6)	2.4 (1)
誤嚥性肺炎	10.5 (4)	4.9 (2)
湿疹	15.8 (6)	7.3 (3)
低血圧	15.8 (6)	12.2 (5)
高血圧	7.9 (3)	14.6 (6)
挫傷	5.3 (2)	12.2 (5)
脱水	13.2 (5)	12.2 (5)
貧血	13.2 (5)	9.8 (4)
歯周炎	15.8 (6)	4.9 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、本薬群で 14.3% (346/2419 例)、バルサルタン群で 14.9% (357/2402 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、心不全 (本薬群 1.7%、バルサルタン群 2.0%、以下同順)、死亡 (1.4%、1.0%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は、本薬群の 0.2% (5/2419 例: 急性腎障害・慢性心不全、激越・不安・錯乱状態・失見当識・脳血管発作・一過性脳虚血発作、急性腎障害、心停止及び低血圧各 1 例)、バルサルタン群の 0.2% (5/2402 例: 心突然死、突然死、心臓死・急性膵炎、急性腎障害・心不全、心筋梗塞・急性腎障害・糖尿病性代謝代償不全各 1 例) に認められた。日本人集団では、死亡に至った有害事象は、本薬群で 15.8% (6/38 例: 敗血症性ショック、マラスムス、大動脈瘤破裂、急性心不全、慢性心不全・肝機能異常・徐脈性不整脈、心不全・慢性閉塞性肺疾患、各 1 例)、バルサルタン群で 4.9% (2/41 例: 慢性心不全・大動脈弁閉鎖不全症、塞栓性脳卒中各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群で 58.9% (1424/2419 例)、バルサルタン群で 59.0% (1416/2402 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、心不全 (本薬群 14.1%、バルサルタン群 15.8%、以下同順)、肺炎 (6.7%、7.4%)、心房細動 (6.7%、6.0%)、急性腎障害 (3.7%、4.6%)、うっ血性心不全 (3.6%、3.5%)、急性心不全 (3.5%、3.2%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬群の 5.0% (121/2419 例)、バルサルタン群の 5.7% (136/2402 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた有害事象は、心不全 (本薬群 0.2%、バルサルタン群 0.5%、以下同順)、高カリウム血症 (0.2%、1.0%)、失神 (0.5%、0.3%)、急性腎障害 (1.2%、1.7%)、腎機能障害 (0.4%、0.7%)、低血圧 (1.0%、0.8%) であった。日本人集団では、重篤な有害事象は、本薬群で 71.1% (27/38

例)、バルサルタン群で 56.1% (23/41 例) に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、心不全 (18.4%、7.3%)、慢性心不全 (15.8%、4.9%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬群の 1/38 例 (慢性心不全)、バルサルタン投与群の 4/41 例 (結腸癌、高カリウム血症・慢性腎臓病、腎機能障害、低血圧各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 20.4% (493/2419 例)、バルサルタン群で 21.6% (520/2402 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、低血圧 (2.1%、2.0%)、腎機能障害 (1.7%、2.2%)、心不全 (1.4%、1.8%)、高カリウム血症 (1.1%、1.5%) であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 21.1% (8/38 例)、バルサルタン群で 12.2% (5/41 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた事象は、慢性心不全 (5.3%、0%)、塞栓性脳卒中 (0%、4.9%)、低血圧 (0%、4.9%) であった。

単盲検実薬投与観察期における有害事象の発現割合はバルサルタン投与期で 23.5% (1352/5746 例)、本薬投与期で 18.9% (986/5205 例) であり、いずれかの投与期で 1%以上に発現した有害事象は表 55 のとおりであった。死亡に至った有害事象は、バルサルタン投与期で 0.2% (12/5746 例)、本薬投与期で 0.2% (12/5205 例) に認められ、いずれかの投与期で 0.05%以上に発現した事象は、心筋梗塞 (バルサルタン投与期 0.02%、本薬投与期 0.06%) であった。重篤な有害事象は、バルサルタン投与期で 2.6% (151/5746 例)、本薬投与期で 2.0% (103/5205 例) に認められ、いずれかの投与期で 0.3%以上に発現した事象は、心不全 (バルサルタン投与期 0.4%、本薬投与期 0.1%) であった。投与中止に至った有害事象は、バルサルタン投与期で 6.6% (379/5746 例)、本薬投与期で 4.6% (242/5205 例) に認められた。日本人集団では、有害事象の発現割合はバルサルタン投与期で 36.0% (32/89 例)、本薬投与期で 18.3% (15/82 例) であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、バルサルタン投与期で 5/89 例 (高カリウム血症 2 例、腎機能障害、貧血、低血圧各 1 例)、本薬投与期で 3/82 例 (腎機能障害、糸球体濾過率減少、低血圧各 1 例) に認められた。

表 55 いずれかの投与期で 1%以上に発現した有害事象 (単盲検実薬投与観察期^a)

MedDRA PT	バルサルタン投与期 ^b (5746 例)	本薬投与期 ^c (5205 例)
浮動性めまい	1.31 (75)	0.83 (43)
腎機能障害	1.20 (69)	0.52 (27)
高カリウム血症	1.64 (94)	1.08 (56)
低血圧	2.75 (158)	2.17 (113)

発現割合% (発現例数)

a: バルサルタン投与期は、単盲検実薬投与観察期に組み入れられた 5747 例のうち、バルサルタン投与期を介さずに本薬投与期が開始された 1 例を除く全例が対象とされ、本薬投与期は、バルサルタン投与期に試験を中止した症例及び本薬投与期を介さず無作為化された症例を除く全例が対象とされた。

b: バルサルタン 80 mg BID が 1~2 週間投与された。投与期間の中央値 (四分位範囲) は、14 (12~21) 日であった。

c: 本薬 100 mg BID が 2~4 週間投与された。投与期間の中央値 (四分位範囲) は、19 (14~23) 日であった。

7.R 機構における審査の概略

本申請の評価資料として、慢性心不全のうち HFrEF 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験) に加え、HFpEF 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (PARAGON-HF 試験) が本承認申請後に追加提出された。HFpEF 患者を対象とした第Ⅲ相試験は、7.R.5 項に記載するとおり、日本

人 HFpEF 患者に対する有効性を評価する上で適切な試験デザインとは言い難いこと等から、本審査では、本剤の有効性については、HFrEF 患者を対象とした試験の成績に基づき評価し、安全性については、HFrEF 患者を対象とした試験及び HFpEF 患者を対象とした試験の成績から評価した。

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本邦の慢性心不全の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。国内の心不全診療ガイドラインにおいて、症候性心不全に位置付けられるステージ C (心不全ステージ) 及び D (治療抵抗性心不全ステージ) での主な治療目標は、生命予後の改善、心不全入院の抑制及び QOL の改善である。症候性心不全患者のうち、HFrEF 患者では、ACE 阻害薬 (忍容性のない場合には ARB) 及び β 遮断薬が推奨され、ループ利尿薬、ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類 II 度以上の患者に対しては、MRA の使用が推奨されている (推奨クラス I²³⁾)。

本薬の有効性及び安全性は、最適な既存治療下で症状が安定しており、ACE 阻害薬に忍容性がある NYHA 心機能分類 II ~ IV 度、LVEF 35% 以下の HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験において示された。海外では、PARADIGM-HF 試験の結果を踏まえ、ESC ガイドライン 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200) において、最適な既存治療下にある症候性の HFrEF 患者に対して、心不全入院と死亡リスクを更に低下させるために ACE 阻害薬 (忍容性がない場合は ARB) から本薬への切替えが推奨されている (推奨クラス I²³⁾/エビデンスレベル B²⁴⁾)。ACC/AHA/HFSA による心不全管理に関するガイドライン (2017 年) (Circulation 2017; 136: e137-61) でも、ACE 阻害薬又は ARB に忍容性があり最適な既存治療下にある症候性 (NYHA 心機能分類 II ~ III 度) の HFrEF 患者に対して、疾病・死亡リスクを更に低下させるために ACE 阻害薬又は ARB から本薬への切替えが推奨されている (推奨クラス I²³⁾/エビデンスレベル B-R²⁵⁾)。PARADIGM-HF 試験で示された結果が日本人慢性心不全患者においても同様の傾向であることを示す目的で計画された PARALLEL-HF 試験においては、本薬群とエナラプリル群で主要複合エンドポイントに差は認められなかったものの、副次評価項目である複合エンドポイント (CEC 判定に基づく心血管系死、心不全による入院及び心不全の悪化に対する治療の強化)、KCCQ に基づく QOL 評価、NYHA 心機能分類及び NT-proBNP についてはエナラプリル群と比較して本薬群で好ましい結果が得られた (「7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について」の項参照)。これらを総合的に考慮した結果、PARALLEL-HF 試験において PARADIGM-HF 試験と同様の有効性が示されており、本薬は日本人 HFrEF 患者に対しても、欧米のガイドラインと同様の臨床的位置付けの薬剤になり得ると考える。

また、2019 年に発出された ESC Heart Failure Association の consensus paper (Eur J Heart Fail 2019; 21: 1169-86) 及び ACC の Expert Consensus Decision Pathway Article (J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1966-2011) では、PIONEER-HF 試験及び TRANSITION 試験の結果 (「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照) に基づき、新規発症及び非代償性慢性心不全による入院患者に対する初期治療は、本薬での開始も考慮され得る旨提言されており、一定の条件下では ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない患者に対する初期療法まで治療対象が拡大してきている。

なお、症候性の HFpEF 患者では、国内外のガイドラインにおいて生命予後改善の観点から推奨されている薬物治療はない。HFpEF 患者を対象とした PARAGON-HF 試験では主要複合エンドポイントについ

23) 治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

24) 単一の無作為介入臨床試験、または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの

25) 1 つもしくは複数の無作為臨床試験からの中等度のレベルをもつエビデンス

てバルサルタンに対する本薬の優越性は示せなかったものの、バルサルタン群に対する本薬群のハザード比は1を下回っていた。また、日本人集団ではバルサルタン群に対する本薬群のハザード比は1を超えたものの、この結果は組入れ症例数の少なさに起因すると考えたこと等から、日本人 HFpEF 患者に対しても本薬の投与は推奨可能と考える。

以上より、本薬は、慢性心不全患者に対して ACE 阻害薬若しくは ARB からの切替え、又はこれらの前治療のない患者に対する初期療法として使用されることが想定される薬剤であるとする。

機構は、以下のように考える。慢性心不全の病態進行を抑制する目的において RAAS 抑制は重要であり、ACE 阻害薬（忍容性がない場合には ARB）を用いることの有効性は確立している（国内心不全診療ガイドライン）。本薬は、バルサルタンによる RAAS 抑制作用に加え、サクビトリルによる NEP 阻害作用を有する新規の薬剤である。ACE 阻害薬に忍容性があり NYHA 心機能分類 II～IV 度、LVEF 35% 以下の外国人 HFpEF 患者を対象として実施された PARADIGM-HF 試験では、有効性の主要評価項目（心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイント）について本薬群のエナラプリル群に対する優越性が示され、また、臨床的に許容可能な安全性が示された（「7.R.2.2 PARADIGM-HF 試験における本薬の有効性について」及び「7.R.7 安全性について」の項参照）。

PARADIGM-HF 試験と類似した選択基準を用いた日本人 HFpEF 患者対象の PARALLEL-HF 試験では、主要評価項目（心血管死又は心不全による入院の複合エンドポイント）の群間比較の結果、本薬群のエナラプリル群に対するハザード比 [95%CI] は 1.09 [0.65, 1.82] であり、ハザード比の点推定値が1を上回ったこと、安全性に関して、本薬群でエナラプリル群と比較して低血圧に関連する有害事象が多かったことを十分考慮して PARADIGM-HF 試験の結果が日本人にも当てはまるのか検討する必要がある。以上を踏まえた「7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について」、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」及び「7.R.7 安全性について」に示す検討の結果、日本人 HFpEF 患者でも本薬により既承認のエナラプリルに劣らない有効性が得られることが期待でき、適切な投与対象の選択と注意喚起を行った上であれば安全性は許容可能と判断する。

以上より、本薬は、LVEF が低下した慢性心不全（HFpEF）で、RAAS 抑制を目的として ACE 阻害薬（忍容性がない場合には ARB）で適切に治療されている患者において、ACE 阻害薬又は ARB から切替える治療薬の選択肢の一つとして、臨床現場に提供することが妥当と判断する。なお、ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者及び LVEF が保たれた慢性心不全（HFpEF）に対する本薬の位置付けについては、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 海外臨床試験の利用可能性について

HFpEF 患者を対象とした本薬の開発は海外で先行しており、日本人 HFpEF 患者を対象とした PARALLEL-HF 試験は海外の PARADIGM-HF 試験の結果が得られた後に計画された。本邦での臨床試験の実施可能性を勘案し、PARALLEL-HF 試験では主要評価項目について群間で有意差検定を実施する計画ではなく、各評価項目の成績を総合的に評価した上で PARADIGM-HF 試験の成績と同様の傾向が認められるかを確認することとされた。両試験の成績が同様の傾向であることを示すことにより、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の成績を日本人 HFpEF 患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価における主要な根拠として利用することの妥当性を説明する開発戦略がとられた。

申請者は、上記の開発戦略をとるにあたり、日本人 HFrEF 患者における本薬の有効性の説明に、PARADIGM-HF 試験の成績を利用可能と考えた根拠について、以下のように説明した。外因性民族的要因について、国内外のガイドラインを踏まえると、慢性心不全の診断及び治療目標に国内外差はない。慢性心不全の治療に関しても一部の薬剤の承認状況及び用法・用量は国内外で異なるが、患者の状態に応じて推奨される代表的な薬剤に大きな違いはなく、基本的な治療戦略に国内外差はないと考える。また、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における、慢性心不全に対する基礎治療薬及びデバイスの使用割合は表 56 のとおりであり、両試験間で大きな違いはなかった。

表 56 慢性心不全の基礎治療薬及びデバイスの使用割合（無作為化集団）

	PARADIGM-HF 試験 (8442 例)	PARALLEL-HF 試験 (225 例)
ACE 阻害薬	77.7 (6560)	62.7 (141)
ARB	22.6 (1907)	37.3 (84)
β 遮断薬	94.3 (7959)	95.1 (214)
利尿薬	82.6 (6971)	84.4 (190)
MRA	58.4 (4931)	60.0 (135)
ICD	7.9 (669)	6.7 (15)
CRT-P	1.8 (150)	1.8 (4)
CRT-D	5.0 (425)	10.7 (24)

割合% (例数)

内因性民族的要因について、本薬投与時の PK には、健康成人及び慢性心不全患者のいずれにおいても、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。心不全の病態に国内外差はなく、主な原因疾患について、本邦では従来虚血性心疾患の割合が欧米に比べて低いとされてきたが、近年では増加していることが報告されている（Circ J 2011; 75: 823-33、EPMA J 2011; 2: 425-38）。PARADIGM-HF 試験と PARALLEL-HF 試験の患者背景を比較した結果、表 57 に示す患者背景について試験間で差が認められた。なお、LVEF は両試験間で同程度であった（PARADIGM-HF 試験：29.48%、PARALLEL-HF 試験：28.11%）。

表 57 PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の患者背景の違い（無作為化集団）

	PARADIGM-HF 試験 (8442 例)	PARALLEL-HF 試験 (225 例)
年齢 (歳) ^a	63.80	67.88
BMI (kg/m ²) ^a	28.17	24.52
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{a,c}	67.66	58.44
収縮期血圧 (mmHg) ^a	121.38	118.08
NT-proBNP (pg/mL) ^b	1609.77	834.00
NYHA 心機能分類Ⅱ度の患者の割合 (%)	70.33	91.11
糖尿病合併の患者の割合 (%)	34.67	46.67
心不全による入院歴のある患者の割合 (%)	62.77	72.89
基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合 (%)	59.91	47.56

a : 平均値、b : 中央値、c : PARADIGM-HF 試験では MDRD による簡易式 (J Am Soc Nephrol 2000; 11: 155A)、PARALLEL-HF 試験では日本人用の推算式 (Am J Kidney Dis 2009; 53:982-92) を用いて算出された。

これらの試験間で認められた患者背景の違いには、心不全患者での死亡予測因子である項目（年齢、NYHA 心機能分類、クレアチニン値 (eGFR)、糖尿病、収縮期血圧、BMI 値) が含まれていたため、こ

これらの項目を含む 13 の予測因子からなる心不全の 3 年間の死亡率を予測する指標とされている MAGGIC リスクスコア²⁶⁾を用いて、両試験の患者集団の特性を比較した。MAGGIC リスクスコアの中央値（第一四分位～第三四分位）は、PARALLEL-HF 試験で 23（19～26）、PARADIGM-HF 試験で 20（16～24）であり、PARALLEL-HF 試験に組み入れられた無作為化集団の特性は、PARADIGM-HF 試験と同様に死亡リスクの高い心不全症例と考えられた。また、両試験の各患者背景別の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも主要複合エンドポイントの発現状況の群間差に明らかな違いはみられなかったことも踏まえると、試験間でみられた患者背景の違いは治験薬の有効性の評価に影響を与えるほどの差ではないと考えた。以上より、日本人慢性心不全患者に対する本薬の有効性の検討に PARADIGM-HF 試験の成績を用いることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、本邦と欧米の心不全ガイドラインにおける心不全の定義及び診断に大きな違いはなく、慢性心不全の基礎治療薬（ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬等）に関しても、承認されている品目や一部の薬剤の承認用法・用量の違いはあるものの、種類と推奨度に違いはない。内因性民族的要因について、心不全の病態や本薬の PK に大きな国内外差は認められていない。PARADIGM-HF 試験と PARALLEL-HF 試験との間で差異が認められた患者背景（年齢、NYHA 心機能分類、クレアチニン値、糖尿病、収縮期血圧、BMI 値）を考慮した MAGGIC リスクスコアを利用した申請者の説明については、当該リスクスコアが非日本人慢性心不全患者のデータに基づき作成されており、日本人慢性心不全患者にも適用できるか不明であることから、妥当とは判断できない。しかしながら、両試験の部分集団解析の結果から、試験間で認められた患者背景の違いが本薬の有効性の評価に明らかな影響を及ぼす可能性は低いと考えられ（NYHA 心機能分類に基づく重症度、慢性心不全の基礎疾患及び LVEF については、「7.R.2.4 本薬の有効性等に対する患者背景の影響について」の項参照）、国内外の内因性・外因性民族的要因の比較結果からは、PARADIGM-HF 試験成績を日本人慢性心不全患者に対する本薬の有効性の検討に利用できる可能性はあると判断する。PARADIGM-HF 試験と PARALLEL-HF 試験の結果も踏まえた有効性評価の詳細は、「7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について」の項で引き続き検討する。

7.R.2.2 PARADIGM-HF 試験における本薬の有効性について

申請者は、PARADIGM-HF 試験で示された本薬の有効性について、以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験では、LVEF の低下した（試験途中で選択基準が 40%以下から 35%以下に変更された）外国人慢性心不全患者を対象に、エナラプリル及び本薬の目標用量に対する忍容性を確認した後に、被験者をエナラプリル群（10 mg BID）又は本薬群（200 mg BID）に無作為割付けし、エナラプリルを対照として本薬の有効性評価を行った。その結果、「心血管系死及び心不全による入院」からなる主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.80 [0.73, 0.87] であり、エナラプリル群に対する本薬群の優越性が検証された。また、副次評価項目である全死亡の発現についてもエナラプリル群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.84 [0.76, 0.93] 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ける本薬の有効性は示されていると考える。

²⁶⁾ 年齢、左室駆出率、NYHA クラス、血清クレアチニン値、糖尿病、β 遮断薬使用有無、収縮期血圧、BMI、診断からの時間、喫煙、慢性閉塞性肺疾患、性別、ACE 阻害薬又は ARB 使用有無の 13 項目の変数に基づき、心不全患者における 3 年死亡率を予測する指標（Eur Heart J 2013; 34: 1404-13）。値が大きいほど死亡率が高い。

機構は、PARADIGM-HF 試験の開始後に、LVEF に関する選択基準が 40%以下から 35%以下に変更されたことが試験結果に影響を及ぼした可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PARADIGM-HF 試験の実施中に、EMPHASIS-HF 試験において、MRA であるエプレレノンの HFrEF に対する有用性が示されたことから (N Engl J Med 2011; 364: 11-21)、PARADIGM-HF 試験での MRA 使用割合が増加し、主要複合エンドポイントのイベント発現率が低下することが予測されたため、試験開始 1 年後に LVEF に関する選択基準を 40%以下から 35%以下に変更した。最終的に無作為化された 8442 例のうち、登録時の LVEF が 35%超 40%以下であった患者は 961 例 (11.4%) であった。LVEF 別での部分集団解析の結果、主要複合エンドポイントにおけるエナラプリル群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、35%以下で 0.79 [0.72, 0.86]、35%超 40%以下で 0.89 [0.68, 1.16] であり、登録時の LVEF によらずハザード比の点推定値は 1 を下回ったことから、LVEF に関する選択基準の変更は試験成績に大きな影響を及ぼさなかったと考える。

機構は、以下のように考える。PARADIGM-HF 試験では、主要評価項目について既存治療であるエナラプリル群に対する本薬群の優越性が示された。主要評価項目の構成要素である、心血管系死、心不全による入院のいずれについても、本薬群でエナラプリル群に比べて発現リスクが低い結果であった (表 45 参照)。また、副次評価項目である全死亡の発現リスクについても、本薬群ではエナラプリル群と比較して低い結果であった (表 45 参照)。以上に加えて、申請者の説明を踏まえると、LVEF に関する選択基準が変更前に含まれていた LVEF 35%超 40%以下の集団においても本薬の有効性は示唆されており、当該変更が試験結果に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断できることから、PARADIGM-HF 試験で対象とされた外国人 HFrEF 患者においては、エナラプリルと比較して優れた本薬の有効性が示されたものと判断する。

7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について

申請者は、日本人における本薬の有効性について以下のように説明した。日本人 HFrEF 患者を対象とした PARALLEL-HF 試験は、比較可能性の観点から PARADIGM-HF 試験と類似した試験デザインで実施した。なお、本邦における ACE 阻害薬又は ARB の承認用量が海外と比較して低い傾向があることを踏まえ、PARALLEL-HF 試験では前治療薬である ACE 阻害薬又は ARB の用量に関する規定を設けず (ACE 阻害薬又は ARB の用量による有効性及び安全性への影響については、「7.R.4 前治療薬の ACE 阻害薬又は ARB の用量が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項参照)、また、日本人慢性心不全患者での本薬の投与経験がなかったことから、本薬の開始用量を PARADIGM-HF 試験における開始用量 (100 mg BID) より低用量の 50 mg BID とした。対象集団について、PARADIGM-HF 試験では無作為化前の治験薬投与によりエナラプリル 10 mg BID 及び本薬 200 mg BID に忍容性がある集団を二重盲検治療期の対象として選択した一方で、PARALLEL-HF 試験では、無作為化前の治験薬投与により本薬 50 mg BID に忍容性がある集団を二重盲検治療期の対象として選択した。

PARALLEL-HF 試験の被験者数については、日本単独での症例集積に関する実施可能性に鑑み、PARADIGM-HF 試験で示された有効性と同等の成績が日本人 HFrEF 患者においても期待できると仮定した場合、PARALLEL-HF 試験の主要評価項目においてエナラプリル群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 80%以上の確率で 1 未満となる規模の日本人被験者数 (各群 110 例) を設定した。その結果、PARALLEL-HF 試験では「心血管系死及び心不全による入院」からなる主要複合エンドポイントのエナ

ラプリル群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 1.09 [0.65, 1.82] であり、事前に有効性評価の目安として規定した「ハザード比 1 未満」を満たさなかった。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験での主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡の結果は表 58 のとおりであった。

表 58 主要評価項目及びその内訳並びに全死亡の結果
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、FAS)

	PARADIGM-HF 試験			PARALLEL-HF 試験		
	本薬群 (4187 例)	エナラ プリル群 (4212 例)	ハザード比 [95%CI]	本薬群 (111 例)	エナラ プリル群 (112 例)	ハザード比 [95%CI]
心血管系死又は心不全による入院	21.8 (914)	26.5 (1117)	0.80 [0.73, 0.87]	27.0 (30)	25.0 (28)	1.09 [0.65, 1.82]
心血管系死	13.3 (558)	16.5 (693)	0.80 [0.71, 0.89]	11.7 (13)	9.8 (11)	1.17 [0.52, 2.61]
心不全による入院	12.8 (537)	15.6 (658)	0.79 [0.71, 0.89]	22.5 (25)	17.9 (20)	1.27 [0.70, 2.28]
全死亡	17.0 (711)	19.8 (835)	0.84 [0.76, 0.93]	17.1 (19)	14.3 (16)	1.19 [0.61, 2.31]

発現割合% (発現例数)

機構は、PARALLEL-HF 試験の主要評価項目の複合エンドポイント、並びに副次評価項目である心血管系死、心不全による入院及び全死亡の発現割合が、PARADIGM-HF 試験と異なり本薬群でエナラプリル群より高かった (表 58 参照) 理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第一に、PARALLEL-HF試験で心血管系死又は心不全による入院の複合イベントが58件と少なく、全体の結果に対する1件のイベント発現の影響が大きいことが結果に影響を及ぼした可能性が唆された。第二に、PARADIGM-HF試験では、患者背景に群間で不均衡は認められなかったが、PARALLEL-HF試験では、年齢 (平均値) (本薬群69.1歳、エナラプリル群で66.7歳、以下同順)、BMI (平均値) (23.9 kg/m²、25.2 kg/m²)、心不全の診断からの期間 (中央値) (2001日、1366日)、基礎疾患が虚血性心疾患であった被験者の割合 (50.9%、44.3%)、高血圧を合併していた被験者の割合 (64.3%、73.5%)、CRT又はICD埋込みありの被験者の割合 (15.2%、23.0%) に群間で違いが認められた。これらの群間の患者背景の差異が試験結果に及ぼした影響を検討するために、事後解析として、MAGGICリスクスコア²⁶⁾を主要解析のモデルの共変量に加えて解析したところ、本薬群のエナラプリル群に対する主要評価項目のハザード比 [95%CI] は、0.98 [0.58, 1.65] となり、MAGGICリスクスコアを考慮しない主要解析のハザード比より低値となった。このことから、MAGGICリスクスコアに含まれる予後予測因子の群間差が結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。第三に、PARALLEL-HF試験では、PARADIGM-HF試験と同一のCECによるイベント判定が行われたが、PARALLEL-HF試験ではCEC判定と治験担当医師による判定に相違があるイベントが散見された。CECの構成委員に日本人は含まれていなかったことから、PARALLEL-HF試験のイベント判定では、国内外の医療環境の違いから生じる何らかの要因が結果に影響した可能性が考えられた。そこで、CECと同一の評価基準を用いて、PARALLEL-HF試験に関与していない日本人心不全専門医による事後判定を各被験者の割付内容及びCEC判定結果の非開示下で実施したところ、主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は0.97 [0.58, 1.61] であり、治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントのハザード比 [95%CI] (0.98 [0.60, 1.60]) と類似した結果となった。当該判定結果の内訳からは、特に死亡イベントにおける死因の判定 (心血管系死、非心血管系死又は不明) が国内外で異なることが結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。以上の3点が国内外の試験成績の差に影響を及ぼしたものと考える。さらに、PARALLEL-HF試験では、被験者数やイベント発現数が限られていたため、心不全の予

後予測因子のバイオマーカーの一つと考えられているNT-proBNPの変化について、PARADIGM-HF試験とPARALLEL-HF試験での結果を比較した。PARADIGM-HF試験及びPARALLEL-HF試験において副次評価項目とされたNT-proBNPの単盲検実薬投与観察期開始時に対する変化比の推移は表59に示したとおりであり、測定時点に違いはあるものの、いずれの試験においてもNT-proBNPの単盲検実薬投与期開始時に対する変化比の幾何平均値は本薬群でエナラプリル群と比較して低値で推移した。以上の検討結果を踏まえると、PARALLEL-HF試験の結果はPARADIGM-HF試験の結果と類似しており、PARADIGM-HF試験で示された本薬の有効性は日本人HFrEF患者においても同様に期待できると考えた。

表 59 NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化比
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、FAS)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
BL の値 (pg/mL)	1380.5 [1310.6, 1454.2] (1051例)	1329.8 [1266.0, 1396.8] (1029例)	1168.7 [1037.8, 1316.1] (111例)	1200.7 [1042.9, 1382.4] (112例)
二重盲検治療期開始時 (0 週時) /BL ^a	—	—	0.79 [0.73, 0.85] (111 例)	0.77 [0.71, 0.83] (112例)
2 週後/BL ^a	—	—	0.73 [0.67, 0.79] (111例)	0.98 [0.90, 1.07] (108例)
4 週後/BL ^a	0.68 [0.66, 0.71] (971例)	0.93 [0.89, 0.96] (971例)	0.77 [0.70, 0.84] (111例)	0.89 [0.81, 0.97] (110例)
8 週後/BL ^a	—	—	0.78 [0.71, 0.85] (111例)	0.91 [0.83, 1.00] (108例)
6 カ月後/BL ^a	—	—	0.69 [0.62, 0.78] (110例)	0.86 [0.76, 0.96] (106例)
8 カ月後/BL ^a	0.65 [0.62, 0.69] (885例)	0.87 [0.82, 0.91] (874例)	—	—

幾何平均値 [95%CI] (各測定時点の例数)、BL: 単盲検実薬投与観察期開始時、—: 算出せず

a: 各測定時点の NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時に対する比の幾何平均値 [95%CI] (反復測定共分散分析モデルを利用して算出)

機構は、PARALLEL-HF 試験で対照薬として用いられたエナラプリルの用法・用量を本邦の慢性心不全に対する承認用法・用量 (1 日 1 回 10 mg) を上回る 10 mg BID と設定したことの妥当性及び試験結果の解釈に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験では、海外における慢性心不全に対するエナラプリルの承認用法・用量である 10 mg BID の用法・用量が設定された。試験間の比較可能性を考慮し、PARALLEL-HF 試験においても PARADIGM-HF 試験と同様のエナラプリルの用法・用量を設定することが適当と考えた。有効性の観点では、日本人慢性心不全患者でのエナラプリルの生命予後改善効果は検討されていないものの、海外においては、ACE 阻害薬の高用量投与は低用量投与に比べて死亡又は入院の抑制効果がより高いとする報告があり (Circulation 1999; 100: 2312-8)、国内心不全診療ガイドラインにおいて、ACE 阻害薬は忍容性がある限り増量を試みるとされていることから、承認用法・用量と比較して有効性が劣る用法・用量であったとは考えていない。安全性の観点では、国内承認用法・用量投与時と 10 mg BID 投与時でのエナラプリルの安全性の異同に関する情報はないが、HFrEF 患者を対象にしたアリスキレンフマル酸塩の ATMOSPHERE 試験 (N Engl J Med 2016; 374: 1521-32) において組み入れられた日本人部分集団 210 例のうち 77%がエナラプリル 10 mg BID に忍容であったことから、PARALLEL-HF 試験の対象患者においても忍容可能と考えた。以上より、PARALLEL-HF 試験で用いる

エナラプリルの用法・用量として 10 mg BID は妥当であったと考えるが、国内承認用量より高用量のエナラプリルを用いたことによりエナラプリルの有効性が増し、PARALLEL-HF 試験においては本薬群とエナラプリル群との有効性の差を検出しにくかった可能性がある。

機構は、PARADIGM-HF 試験と PARALLEL-HF 試験との間で単盲検実薬投与観察期の内容（エナラプリル投与の有無、本薬の投与量）を変えた理由とその違いが両試験の有効性の結果に及ぼした影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。両試験ともに長期のアウトカム試験であり、無作為化後の長期にわたる追跡期間での脱落を可能な限り減らし、また早期の段階で治験薬に対する忍容性を確認する目的から単盲検実薬投与観察期を設定した。PARADIGM-HF 試験では、生命予後改善効果が示された投与量のエナラプリル（1 日平均投与量 16.6 mg）（N Eng J Med 1991; 325: 293-302）に対する優越性を検証することが目的であったことから、エナラプリル及び本薬の目標用量に対する忍容性が確認された被験者が無作為化の対象となるように、選択基準で前治療としての ACE 阻害薬及び ARB の用量をエナラプリル 10 mg/日相当量以上が投与されている患者に限定した上で、単盲検実薬投与観察期にエナラプリル投与期及び本薬投与期を設けて段階的に治験薬の忍容性を確認した。一方、PARALLEL-HF 試験では、二重盲検治療期における最低用量である本薬 50 mg BID に対する忍容性を確認し、本薬の継続投与が可能な被験者を無作為化の対象とすることとした。一般的に本邦で使用されている ACE 阻害薬や ARB の用量は海外に比べて低用量であることから、選択基準で前治療として ACE 阻害薬又は ARB の投与量は規定せず、単盲検実薬投与観察期に低用量のエナラプリルに対する忍容性の確認も不要と判断した。そのため、両試験の単盲検実薬投与観察期のデザインは、無作為化前に治験薬の目標用量に対する忍容性が確認されたか否かが異なる。この違いが有効性の結果に及ぼす影響について、両試験間の患者背景を比較した結果、試験対象集団間の予後リスクに大きな差異はなく、また、治験薬の二重盲検治療期の本薬群及びエナラプリル群の 1 日平均投与量²⁷⁾は、PARALLEL-HF 試験では 328.4 及び 17.2 mg と、PARADIGM-HF 試験（374.9 mg 及び 18.9 mg）よりも若干低かったものの、両試験で類似しており、両試験の有効性の結果に影響を及ぼすものではないと考えた。

機構は、以下のように考える。PARALLEL-HF 試験では、PARADIGM-HF 試験の成績との類似性を確認する上で一定の評価が可能となるような症例数が設定されていたにも関わらず、事前に規定された有効性評価の目安である「主要評価項目のエナラプリル群に対する本薬群のハザード比 1 未満」を満たさなかった。また、PARALLEL-HF 試験では主要評価項目の各構成要素や副次評価項目の全死亡についても一貫してエナラプリル群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回っており（表 49）、これらの結果からは PARADIGM-HF 試験で示された有効性の結果と同じ傾向が示されたとはいえない。一方、PARALLEL-HF 試験は心血管系死等のイベントの発現リスクの群間差を十分に検出できるような規模の試験ではなかったことから、有効性の各評価項目の発現状況に関する群間比較には限界がある。申請者は、PARALLEL-HF 試験の成績について、MAGGIC リスクスコアを考慮した解析の結果及び日本人心不全専門医によるイベントの事後判定の結果から、PARADIGM-HF 試験の結果と同様な傾向が認められたと主張しているが、これらの検討はいずれも事後的に実施されたものであり、その事後解析によって新たに提示された結果をみても、日本において海外と同様に本薬の有効性がエナラプリルの有効性を上回ることが示されているとまでは判断できない。さらに NT-proBNP に着目した申請者の説明もなされた

27) 「1 日投与量」×「該当する 1 日投与量の投与日数」の合計を総治療期間（日数）で除して算出された。

が、「7.R.6.1 本薬の目標用量について」にも示しているとおおり、バイオマーカーを用いて心血管アウトカムを予測することには限界があるため、NT-proBNP の群間比較を考慮しても、日本人慢性心不全患者においても PARADIGM-HF 試験で示されたエナラプリルを上回る本薬の生命予後の改善が期待できるとまでは判断できない。

しかしながら、以下に挙げた点を考慮すると、日本人においても本薬により慢性心不全に対する一定の有効性が期待できるものと判断する。

- ・ 対照薬であるエナラプリルの用量が本邦の承認用量を上回る用量とされたため、PARALLEL-HF 試験の成績に基づき、日本人慢性心不全患者における本薬と既存治療薬の相対的な位置関係を考察することには限界があるものの、対照薬の有効性については承認用法・用量と比較して劣る可能性は低いとの申請者の説明に一定の妥当性はあると考えられること。
- ・ PARALLEL-HF 試験の規模は有効性の検証には十分ではなかったものの、当該試験における主要評価項目、臨床的に重要な心血管系死及び全死亡のいずれについても、本薬群のエナラプリル群に対するハザード比は1付近であり、少なくとも有効性について慢性心不全に対する標準治療と比較して有効性が明らかに劣る結果ではないこと。

海外で実施された大規模イベント試験である PARADIGM-HF 試験において、本薬はエナラプリルを上回る有効性が検証されており、海外のガイドラインでは本薬が ACE 阻害薬又は ARB に忍容性があり最適な既存治療下にある症候性の HFrEF 患者に対して ACE 阻害薬又は ARB からの切替えが推奨されていること、承認用法・用量は異なるものの対照薬のエナラプリルは本邦でも慢性心不全の効能・効果で承認されていることも踏まえると、ACE 阻害薬又は ARB に対して忍容性が確認された HFrEF 患者において、低血圧等の副作用に対する対策を十分に講じた状況下であれば、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える（安全性については、「7.R.7 安全性について」の項参照）。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 本薬の有効性等に対する患者背景の影響について

7.R.2.4.1 心不全の重症度が本薬の有効性等に及ぼす影響について

申請者は、心不全の重症度（NYHA 心機能分類）が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のよう
に説明した。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における主要評価項目及びその内訳、並びに
全死亡の NYHA 心機能分類別の成績は、表 60 のとおりであった。

表 60 NYHA 心機能分類別の主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、FAS)

NYHA 心機能分類	エンドポイント	本薬群	エナラプリル群	ハザード比 [95%CI]
PARADIGM-HF 試験				
II	主要複合エンドポイント	17.7 (486/2741)	23.1 (622/2692)	0.75 [0.66,0.84]
	心血管系死	10.8 (296/2741)	14.1 (379/2692)	0.77 [0.66, 0.89]
	心不全による入院	9.9 (272/2741)	13.7 (370/2692)	0.70 [0.60, 0.82]
	全死亡	14.3 (393/2741)	17.2 (463/2692)	0.83 [0.73, 0.95]
III	主要複合エンドポイント	29.4 (401/1362)	32.7 (472/1445)	0.87 [0.76, 0.99]
	心血管系死	17.9 (244/1362)	20.7 (299/1445)	0.84 [0.71, 0.99]
	心不全による入院	18.0 (245/1362)	18.9 (273/1445)	0.92 [0.78, 1.09]
	全死亡	22.0 (299/1362)	24.7 (357/1445)	0.86 [0.74, 1.00]
IV	主要複合エンドポイント	36.5 (23/63)	37.3 (22/59)	1.03 [0.57, 1.84]
	心血管系死	25.4 (16/63)	25.4 (15/59)	1.04 [0.52, 2.12]
	心不全による入院	27.0 (17/63)	23.7 (14/59)	1.18 [0.58, 2.40]
	全死亡	27.0 (17/63)	25.4 (15/59)	1.11 [0.55, 2.23]
PARALLEL-HF 試験				
II	主要複合エンドポイント	27.2 (28/103)	25.2 (27/107)	1.06 [0.62, 1.79]
	心血管系死	12.6 (13/103)	9.3 (10/107)	1.30 [0.57, 2.96]
	心不全による入院	22.3 (23/103)	17.8 (19/107)	1.23 [0.67, 2.25]
	全死亡	17.5 (18/103)	13.1 (14/107)	1.30 [0.65, 2.62]
III	主要複合エンドポイント	25.0 (2/8)	20.0 (1/5)	4.67 [0.18, 119.00]
	心血管系死	0.0 (0/8)	20.0 (1/5)	0.00 [0.00, NA]
	心不全による入院	25.0 (2/8)	20.0 (1/5)	4.67 [0.18, 119.00]
	全死亡	12.5 (1/8)	40.0 (2/5)	0.33 [0.02, 5.53]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

PARADIGM-HF 試験の NYHA 心機能分類 II 及び III 度においては、主要複合エンドポイントとその内訳である心血管系死又は心不全による入院及び全死亡の発現割合はエナラプリル群と比較して本薬群で低かった。NYHA 心機能分類 IV 度の部分集団においては、本薬群のエナラプリル群に対するハザード比の点推定値が 1 を上回っていたが、被験者数が少なく解釈に限界がある。また、ベースラインの LVEF が低値の部分集団や心不全の重症度の指標の一つである NT-proBNP が高値の部分集団において、エナラプリル群に対する本薬群のハザード比は 1 を下回っていたことを踏まえると、本薬の治療効果に心不全の重症度による違いはないと考える。

なお、安全性について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における本薬群での有害事象の発現状況は、NYHA 心機能分類別の部分集団間で大きな違いはなく、また国内外で異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。PARADIGM-HF 試験でのベースライン時の NYHA 心機能分類別の部分集団解析では、NYHA 心機能分類 II 及び III 度の集団において本薬の有効性が大きく異なる傾向は認められていない。NYHA 心機能分類 IV 度の集団では、本薬群のエナラプリル群に対するハザード比は 1 を上回っていたものの、被験者数が少なく解釈には限界があり、少なくともエナラプリルに対して明らかに劣る結果ではない。PARALLEL-HF 試験においては、NYHA 心機能分類 IV 度の患者は組み入れられず、III 度の患者が少数であったことから NYHA 心機能分類毎の評価は十分にできないものの、確認できる範囲では PARADIGM-HF 試験の部分集団解析結果と明らかに異なる傾向は示唆されていない。以上より、日本人慢性心不全患者においても、心不全の重症度にかかわらず、7.R.2.3 項で結論付けた本薬の有効性

が期待できることから、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者を本薬の投与対象から除くことは妥当ではないと判断する。ただし、NYHA 心機能分類Ⅲ度の日本人患者への本薬の投与経験は限られていること、NYHA 心機能分類Ⅳ度の日本人患者に本薬を投与した臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後に NYHA 心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者における本薬の情報を収集する必要がある。

7.R.2.4.2 慢性心不全の基礎疾患が本薬の有効性等に及ぼす影響について

申請者は、慢性心不全の基礎疾患が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡の慢性心不全の基礎疾患別の成績は、表 61 のとおりであった。

表 61 慢性心不全の基礎疾患別の主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、FAS)

基礎疾患	エンドポイント	本薬群	エナラプリル群	ハザード比 [95%CI]
PARADIGM-HF 試験				
虚血性	主要複合エンドポイント	22.9 (575/2506)	27.5 (697/2530)	0.81 [0.73, 0.91]
	心血管死	14.3 (359/2506)	17.0 (430/2530)	0.84 [0.73, 0.96]
	心不全による入院	12.8 (321/2506)	16.0 (404/2530)	0.78 [0.67, 0.90]
	全死亡	18.5 (464/2506)	20.5 (518/2530)	0.90 [0.79, 1.02]
非虚血性	主要複合エンドポイント	20.2 (339/1681)	25.0 (420/1682)	0.77 [0.67, 0.89]
	心血管死	11.8 (199/1681)	15.6 (263/1682)	0.74 [0.61, 0.89]
	心不全による入院	12.8 (216/1681)	15.1 (254/1682)	0.82 [0.68, 0.98]
	全死亡	14.7 (247/1681)	18.8 (317/1682)	0.76 [0.64, 0.90]
PARALLEL-HF 試験				
虚血性	主要複合エンドポイント	31.6 (18/57)	30.6 (15/49)	0.98 [0.49, 1.95]
	心血管死	10.5 (6/57)	14.3 (7/49)	0.72 [0.24, 2.15]
	心不全による入院	28.1 (16/57)	20.4 (10/49)	1.29 [0.58, 2.84]
	全死亡	21.1 (12/57)	18.4 (9/49)	1.10 [0.46, 2.61]
非虚血性	主要複合エンドポイント	22.2 (12/54)	20.6 (13/63)	1.12 [0.51, 2.45]
	心血管死	13.0 (7/54)	6.3 (4/63)	2.05 [0.60, 7.00]
	心不全による入院	16.7 (9/54)	15.9 (10/63)	1.09 [0.44, 2.68]
	全死亡	13.0 (7/54)	11.1 (7/63)	1.21 [0.42, 3.45]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

PARADIGM-HF 試験においては、心不全の基礎疾患別のいずれの部分集団でも、主要複合エンドポイントとその内訳である心血管系死又は心不全による入院及び全死亡の発現割合はエナラプリル群と比較して本薬群で低く、心不全の基礎疾患による違いはみられなかった。PARALLEL-HF 試験においても、PARADIGM-HF 試験と同様に、本薬の治療効果に心不全の基礎疾患による違いはみられなかった。

なお、安全性について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における本薬群での有害事象の発現状況は、心不全の基礎疾患の部分集団間で大きな違いはなく、また国内外で異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。PARADIGM-HF 試験においては、心不全の基礎疾患別の部分集団解析で、本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。PARALLEL-HF 試験においては、心不全の基礎疾患別では被験者数が少なく結果の解釈には限界があるものの部分集団間で本薬の有効性に大きな違いはなかった。以上より、日本人慢性心不全患者においても、心不全の基礎疾患によらず、7.R.2.3 項で結論付けた本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.2.4.3 HFrEF 患者における LVEF が本薬の有効性等に及ぼす影響について

申請者は、LVEF が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡の LVEF 別での成績は、表 62 のとおりであった。

表 62 LVEF 別の主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、FAS)

LVEF	エンドポイント	本薬群	エナラプリル群	ハザード比 [95%CI]
PARADIGM-HF 試験				
30%以下	主要複合エンドポイント	23.4 (524/2239)	29.0 (660/2275)	0.79 [0.70, 0.89]
	心血管死	14.3 (321/2239)	18.1 (412/2275)	0.79 [0.69, 0.92]
	心不全による入院	14.2 (317/2239)	17.1 (388/2275)	0.81 [0.70, 0.94]
	全死亡	18.0 (404/2239)	21.0 (478/2275)	0.86 [0.75, 0.98]
30%超 35%以下	主要複合エンドポイント	19.4 (287/1476)	23.4 (339/1447)	0.79 [0.67, 0.92]
	心血管死	11.3 (167/1476)	14.0 (203/1447)	0.78 [0.63, 0.95]
	心不全による入院	11.6 (171/1476)	14.3 (207/1447)	0.77 [0.63, 0.94]
	全死亡	14.7 (217/1476)	17.2 (249/1447)	0.82 [0.68, 0.98]
35%超 40%以下	主要複合エンドポイント	21.9 (103/471)	24.2 (118/488)	0.89 [0.68, 1.16]
	心血管死	14.9 (70/471)	16.0 (78/488)	0.92 [0.67, 1.27]
	心不全による入院	10.4 (49/471)	12.9 (63/488)	0.80 [0.55, 1.16]
	全死亡	19.1 (90/471)	22.1 (108/488)	0.86 [0.65, 1.13]
PARALLEL-HF 試験				
30%以下	主要複合エンドポイント	36.4 (20/55)	33.8 (23/68)	1.08 [0.59, 1.96]
	心血管死	12.7 (7/55)	13.2 (9/68)	0.93 [0.35, 2.51]
	心不全による入院	34.5 (19/55)	25.0 (17/68)	1.38 [0.72, 2.66]
	全死亡	20.0 (11/55)	17.6 (12/68)	1.10 [0.49, 2.50]
30%超 35%以下	主要複合エンドポイント	17.9 (10/56)	11.4 (5/44)	1.61 [0.55, 4.72]
	心血管死	10.7 (6/56)	4.5 (2/44)	2.34 [0.47, 11.63]
	心不全による入院	10.7 (6/56)	6.8 (3/44)	1.60 [0.40, 6.40]
	全死亡	14.3 (8/56)	9.1 (4/44)	1.64 [0.49, 5.44]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

PARADIGM-HF 試験においては、いずれの LVEF 別の部分集団でも主要複合エンドポイントとその内訳である心血管系死又は心不全による入院及び全死亡の発現割合はエナラプリル群と比較して本薬群で低かった。PARALLEL-HF 試験においても、PARADIGM-HF 試験と同様に、本薬の有効性に LVEF による明らかな違いはみられなかった。

なお、安全性について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における本薬群での有害事象の発現状況は、LVEF の部分集団間で大きな違いはなく、また国内外で異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験においては、LVEF が 35%超 40%以下の部分集団でその他の部分集団よりも主要複合エンドポイントのハザード比が大きい傾向が認められたが、当該部分集団においてもハザード比が 1 を下回っていたことから、いずれの LVEF 別の部分集団解析でも本薬の有効性が期待できる。PARALLEL-HF 試験における LVEF 別の部分集団解析は被験者数が少なく結果の解釈に限界があるものの、部分集団間で本薬の有効性に大きな違いは認められなかった。以上より、日本人 HFrEF 患者においては、LVEF の程度にかかわらず、7.R.2.3 項で結論

付けた本薬の有効性が期待できると判断する（LVEF が保たれた患者（HFpEF 患者）への投与については、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照）。

7.R.3 本薬投与時における NT-proBNP と BNP の変動について

機構は、サクビトリルの活性代謝物である LBQ の NEP 阻害作用により、NEP の基質である BNP が増加する可能性があることから、本薬投与後の心不全の状態を把握するための適切な指標について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。BNP 及び NT-proBNP は、国内外のガイドラインにおいて心不全の診断、重症度、予後評価を目的とした使用が推奨されており（クラス I）、一般的に、心不全の経過において BNP 及び NT-proBNP は同様の推移を示すと考えられる。しかしながら、NEP の基質である BNP は、LBQ の NEP 阻害作用により分解が抑制された結果増加する一方で、NEP の基質ではない NT-proBNP は、心臓に対する本薬の作用により低下するため、本薬投与後の BNP と NT-proBNP は異なる推移を示す（Circulation 2015; 131: 54-61）。PARADIGM-HF 試験における BNP 及び NT-proBNP の経時推移はそれぞれ図 8 及び図 9 のとおりであった。単盲検実薬投与観察期の本薬投与後に BNP は上昇し、本薬群では、無作為割付け 4 週間後でも高値を維持した後、8 カ月後まで徐々に低下する傾向が認められた。一方で、NT-proBNP は単盲検実薬投与観察期の本薬投与後に低下し、本薬群では無作為割付け 8 カ月後まで低値を維持していた。

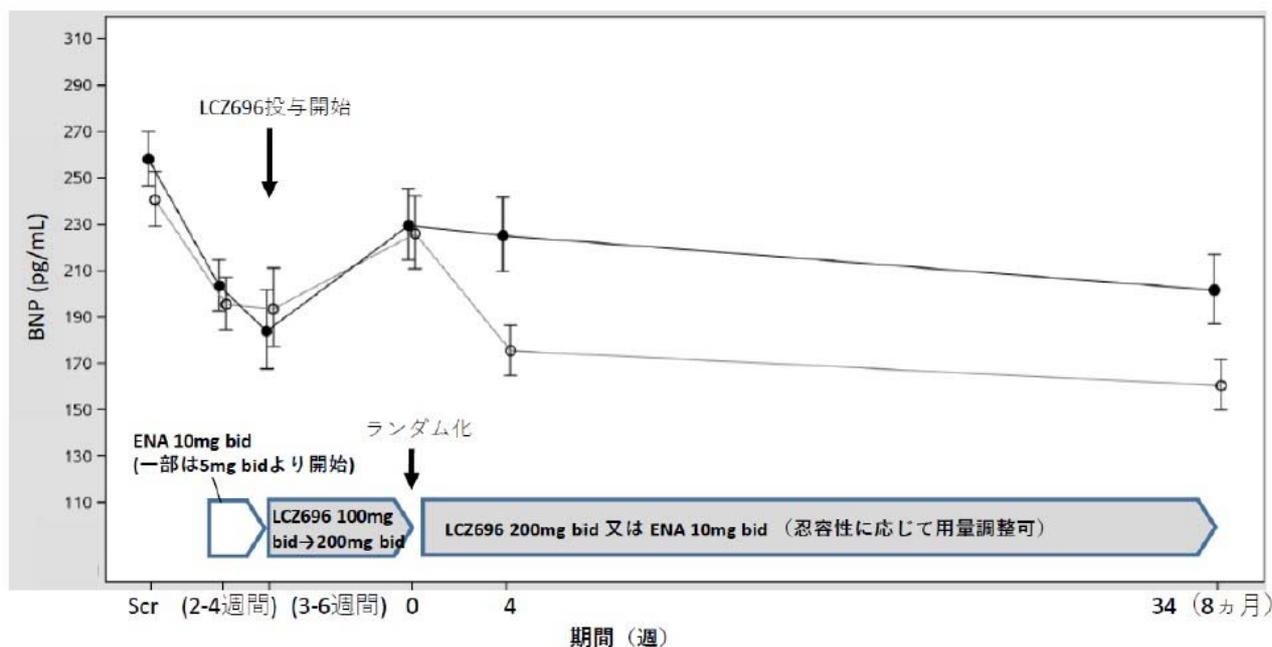


図 8 BNP の推移 (PARADIGM-HF 試験、FAS)

幾何平均値±95%CI、●：本薬（1150 例）、○：エナラプリル（1146 例）、LCZ696：本薬、ENA：エナラプリル

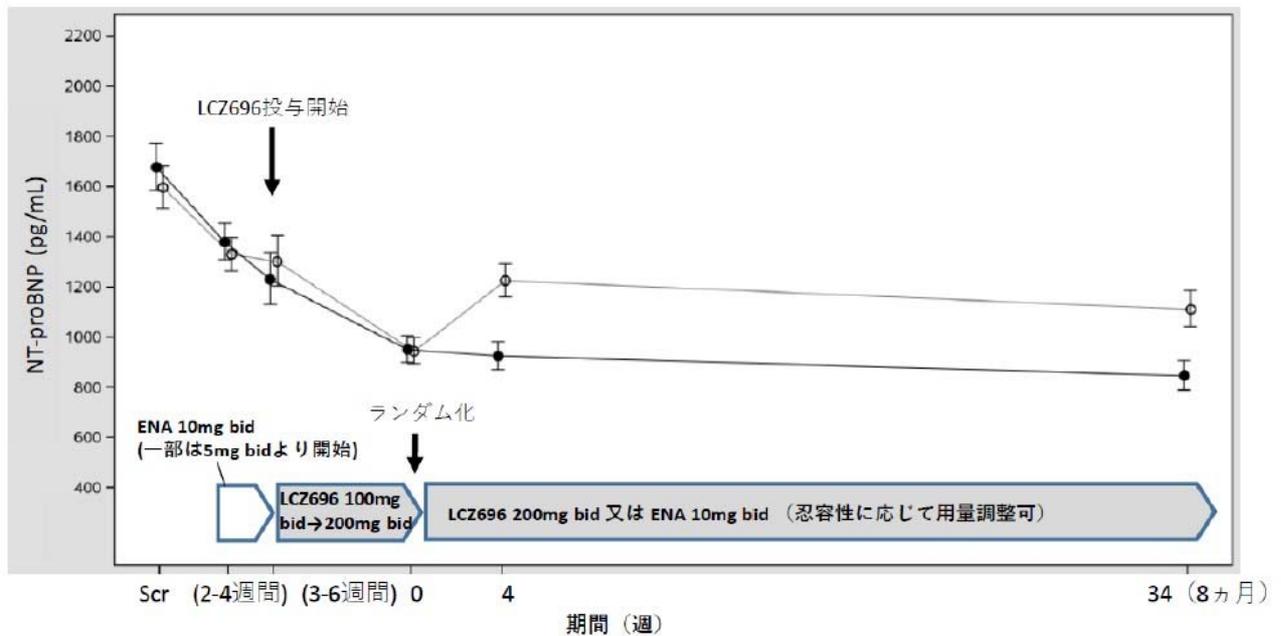


図9 NT-proBNPの推移 (PARADIGM-HF試験、FAS)

幾何平均値±95%CI、●：本薬（1150例）、○：エナラプリル（1146例）、LCZ696：本薬、ENA：エナラプリル

本薬の薬理作用及び上記データを踏まえると、本薬投与後にBNPが定常状態に到達するまでは、臨床的な解釈の混乱を避けるためNT-proBNPを測定することが望ましいと考える。一方で、本薬投与後にBNPが定常状態に到達する時期は、疾患進行、他の心不全治療、合併症（肺疾患、腎疾患等）等の患者の状態により異なるため、本薬投与開始からどの程度の期間が経過すれば、BNPが心不全の状態の観察に使用可能となるかを提示することは困難である。なお、米国心臓病学会のExpert Consensus Decision Pathway Articleにおいても、本薬の治療を受けている患者ではNT-proBNPを確認する方がより堅実であろうと記載されている（J Am Coll Cardiol 2018; 71: 201-30）。しかしながら、本邦において、NT-proBNPを測定する環境が整っておらず、BNPを測定せざるを得ない医療機関も想定されることから、心不全の状態の観察を目的としてBNPを用いる場合には、本薬投与後にBNPが上昇する可能性があることを踏まえた上で、その他の所見等を考慮した総合的な評価を行うことが推奨される。以上を踏まえ、本薬投与によりBNPが増加する可能性がある旨を添付文書等を用いて情報提供する。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用により投与開始初期にBNPが増加すること、当該増加が定常状態に到達する具体的な時期が提示されていないことから、本薬投与開始後の心不全の状態の観察に際しては基本的にBNPよりもNT-proBNPを用いることが望ましい。一方で、医療機関によってはNT-proBNPの測定が困難となる状況も想定されること、本薬の臨床試験の結果は、長期的な心不全の状態観察におけるBNPの利用可能性を損なうものではないことから、本薬投与により一時的にBNPが増加することを理解した上で当該バイオマーカーを利用できるよう、本薬の薬理作用によりBNPが増加すること及びその経時推移について適切に情報提供する必要がある。

7.R.4 前治療薬のACE阻害薬又はARBの用量が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について

申請者は、前治療のACE阻害薬又はARBの用量が有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

前治療薬である ACE 阻害薬又は ARB の用量が規定されていなかった海外第 II 相試験 (B2228 試験) において、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別 (高用量 (エナラプリル 10 mg/日、バルサルタン 160 mg/日、又はこれらに相当する ACE 阻害薬又は ARB の用量を超える場合) 又は低用量 (無治療を含む)) に注目すべき有害事象の発現割合を検討した (表 63)。その結果、低血圧、高カリウム血症及び腎機能障害の発現割合は、ACE 阻害薬又は ARB が低用量の集団で高用量の集団よりも高かった。また、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別 (高用量又は低用量 (無治療を含む)) の増量成功率¹¹⁾は高用量の集団の 3 週間漸増群 (無作為化後、本薬 100 mg BID を投与) で 82.6% (90/109 例)、6 週間漸増群 (無作為化後、本薬 50 mg BID を投与) で 83.8% (98/117 例)、低用量の集団の 3 週間漸増群で 73.6% (89/121 例)、6 週間漸増群で 84.9% (101/119 例) であり、低用量の集団では 3 週間漸増群と比較して 6 週間漸増群で増量成功率が高かった。当該試験成績等を踏まえ、欧米の添付文書では ACE 阻害薬又は ARB の低用量で治療中の患者では 50 mg BID で投与開始することとされている。なお、PARADIGM-HF 試験では前治療として ACE 阻害薬又は ARB が一定以上の用量 (エナラプリル 10 mg/日相当以上) で使用されている患者のみが対象とされたため、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の部分集団解析を行わなかった。

表 63 前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の注目すべき有害事象の発現状況 (海外第 II 相試験 (B2228 試験)、FAS)

	高用量		低用量	
	3 週間漸増群 ^a (120 例)	6 週間漸増群 ^a (127 例)	3 週間漸増群 ^a (127 例)	6 週間漸増群 ^a (124 例)
低血圧 ^b	4.2 (5)	5.5 (7)	15.0 (19)	11.3 (14)
高カリウム血症 ^c	6.7 (8)	3.9 (5)	8.7 (11)	4.8 (6)
腎機能障害 ^d	4.2 (5)	7.1 (9)	10.2 (13)	8.1 (10)
血管浮腫 ^e	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)

発現割合% (発現例数)

a: 3 週間漸増群は二重盲検治療期を本薬 100 mg BID で投与開始、6 週間漸増群は二重盲検治療期を本薬 50 mg BID で投与開始

b: MedDRA PT: 低血圧、起立性低血圧、血圧低下

c: MedDRA PT: 高カリウム血症、血中カリウム増加

d: MedDRA PT: 血中クレアチニン増加、糸球体濾過率低下、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、腎機能障害

e: 血管浮腫判定委員会により「血管浮腫」と判定された事象

日本人 HFrEF 患者における本薬の有効性及び安全性への影響を検討するため、前治療薬である ACE 阻害薬又は ARB の用量が規定されていなかった PARALLEL-HF 試験の前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別 (高用量 (エナラプリル 10 mg/日相当以上¹⁴⁾ 又は低用量) の部分集団解析を実施した。有効性について、主要評価項目及びその内訳、並びに全死亡の成績は表 64 のとおりであり、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量区分の違いによる特定の傾向は認められなかった。

表 64 前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の有効性の結果 (PARALLEL-HF 試験、FAS)

ACE 阻害薬 又は ARB	エンドポイント	本薬群	エナラプリル群	ハザード比 [95%CI]
高用量	主要複合エンドポイント	19.0 (8/42)	20.9 (9/43)	1.04 [0.40, 2.75]
	心血管系死	7.1 (3/42)	7.0 (3/43)	1.16 [0.23, 5.84]
	心不全による入院	16.7 (7/42)	16.3 (7/43)	1.22 [0.42, 3.52]
	全死亡	14.3 (6/42)	16.3 (7/43)	0.88 [0.29, 2.63]
低用量	主要複合エンドポイント	31.9 (22/69)	27.5 (19/69)	1.11 [0.60, 2.05]
	心血管系死	14.5 (10/69)	11.6 (8/69)	1.21 [0.48, 3.07]
	心不全による入院	26.1 (18/69)	18.8 (13/69)	1.32 [0.64, 2.70]
	全死亡	18.8 (13/69)	13.0 (9/69)	1.37 [0.59, 3.22]

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

安全性について、PARALLEL-HF 試験における前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の有害事象等の発現状況は表 65 のとおりであり、低用量の集団では本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高かったが、主に肺炎（高用量の集団における本薬群で 0%、エナラプリル群で 0%、低用量の集団における本薬群で 8.7%、エナラプリル群で 2.9%、以下同順）及び慢性心不全（0%、0%、7.3%、5.8%）が本薬群で多く認められたためと考えられた。また、本薬群では低用量の集団で高用量の集団と比較して低血圧に関連する有害事象の発現割合が高く、この傾向はエナラプリル群では認められなかった。本薬群で発現した収縮期血圧が 90 mmHg 未満となった初発事象の多くが無作為化後 3 カ月以内の漸増期に発現していた。高カリウム血症及び腎機能障害に関連する有害事象の発現割合に部分集団及び群間で大きな違いは認められなかった。

表 65 前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の有害事象の発現状況 (PARALLEL-HF 試験、安全性解析対象集団)

	高用量		低用量	
	本薬群 (42 例)	エナラプリル群 (43 例)	本薬群 (69 例)	エナラプリル群 (69 例)
有害事象	97.6 (41)	97.7 (42)	98.6 (68)	95.7 (66)
重篤な有害事象	45.2 (19)	67.4 (29)	65.2 (45)	46.4 (32)
投与中止に至った有害事象	7.1 (3)	14.0 (6)	11.6 (8)	10.1 (7)
中断又は用量調節を要した有害事象	31.0 (13)	25.6 (11)	42.0 (29)	31.9 (22)
低血圧に関連する有害事象	28.6 (12)	16.3 (7)	43.5 (30)	20.3 (14)
高カリウム血症に関連する有害事象	11.9 (5)	14.0 (6)	13.0 (9)	15.9 (11)
腎機能障害に関連する有害事象	21.4 (9)	34.9 (15)	27.5 (19)	21.7 (15)
血管浮腫に関連する有害事象	4.8 (2)	4.7 (2)	0 (0)	1.4 (1)

発現割合% (発現例数)

PARAGON-HF 試験において同様の検討を行った結果、本薬群の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況は、ACE 阻害薬又は ARB の用量別の部分集団間で大きな違いはなかった。中断又は用量調節を要した有害事象の発現割合は、本薬群の高用量の集団で 22.1% (33/149 例)、低用量の集団で 36.3% (823/2270 例)、バルサルタン群の高用量の集団で 24.5% (36/147 例)、低用量の集団で 35.9% (810/2255 例) であり、いずれの群でも低用量の集団で高かった。低血圧に関連する有害事象の発現割合は、本薬群の高用量の集団で 24.8% (37/149 例)、低用量の集団で 33.8% (767/2270 例)、バルサルタン群の高用量の集団で 19.7% (29/147 例)、低用量の集団で 27.3% (616/2255 例) であり、い

ずれの群でも低用量の集団で高かった。高カリウム血症に関連する有害事象、腎機能障害に関連する有害事象の発現状況は、本薬群の部分集団間で大きな違いはなかった。

以上より、PARADIGM-HF 試験の設定に基づき、本薬の開始用法・用量は通常 100 mg BID が適切と考えるが（「7.R.6.2 本薬の開始用量について」の項参照）、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量が低用量の患者では、安全に本薬に切り替えて投与するために、50 mg BID から投与を開始して忍容性を確認しながら目標用量の 200 mg BID まで増量することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。PARALLEL-HF 試験において、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与量の違いが本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は示されていない。安全性については、海外第Ⅱ相試験及び PARALLEL-HF 試験の結果、並びに本薬投与時のバルサルタンの曝露量が、本邦の高血圧症におけるバルサルタンの承認用量投与時の曝露量を上回ると推定されること（「6.R.6 本邦で既承認のバルサルタン製剤と本薬とのバルサルタンの曝露量の関係について」の項参照）を踏まえると、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量が低用量の場合、本薬への切替えにあたって低血圧を含む本薬投与による有害事象の発現リスクが増加する可能性がある。しかしながら、慢性心不全に対する ACE 阻害薬及び ARB の承認用法・用量等が国内外で異なる状況で、申請者が提示した前治療の ACE 阻害薬及び ARB の「高用量」又は「低用量」の定義が本邦での各薬剤の承認用法・用量を踏まえた妥当な設定とはいえず、本薬の開始用量は前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量によらず 50 mg BID とした上で（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）、低血圧等の発現に注意し、血圧等の患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えるため、添付文書において前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量が低用量の患者に着目した注意喚起は不要と判断する。ACE 阻害薬又は ARB の前投与のない患者に対する本薬投与の可否等については、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、本薬の有効性の主たる根拠となる臨床試験は PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験であると考え、これらの試験での対象患者は ACE 阻害薬又は ARB 等が一定期間安定して投与されている LVEF の低下した慢性心不全（HFrEF）患者であったことから、本薬の投与対象に①ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない患者を含めること、及び②LVEF が保たれている慢性心不全（HFpEF）患者を含めることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、①及び②について以下のように説明した。

① ACE阻害薬又はARBの前治療の有無について

ACE阻害薬又はARBの前治療のない日本人慢性心不全患者に対する本薬の投与経験はない。

急性非代償性心不全で入院し、症状が安定した外国人HFrEF患者に対して、本薬又はエナラプリルを投与したときのNT-proBNPに及ぼす影響を検討したPIONEER-HF試験²⁸⁾において、ACE阻害薬又はARBの前治療なしの集団は、本薬群で52.7% (232/440例)、エナラプリル群で51.5% (227/441例)を占めた。PIONEER-HF試験におけるACE阻害薬又はARBの前治療の有無別の注目すべき有害事象の発現状況は表66のとおりであり、注目すべき有害事象の発現割合は、ACE阻害薬又はARBの前治療の有無によらず本薬群とエナラプリル群の群間で大きな違いはなかった。

²⁸⁾ 用法・用量は、収縮期血圧に応じて、本薬群では 50 又は 100 mg BID、エナラプリル群では 2.5 又は 5 mg BID で開始し、段階的に増量（本薬 200 mg BID、エナラプリル 10 mg BID まで）して 8 週間投与することとされた。

表 66 ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無別の注目すべき有害事象
(PIONEER-HF 試験、FAS)

有害事象	ACE 阻害薬又は ARB の前治療なし		ACE 阻害薬又は ARB の前治療あり	
	本薬群 (232 例)	エナラプリル群 (227 例)	本薬群 (208 例)	エナラプリル群 (214 例)
症候性低血圧 ^a	16.4 (38)	12.8 (29)	13.5 (28)	12.6 (27)
高カリウム血症 ^b	12.5 (29)	9.7 (22)	10.6 (22)	8.9 (19)
腎機能障害 ^c	15.1 (35)	14.1 (32)	19.2 (40)	20.1 (43)
血管浮腫 ^d	0.4 (1)	0.9 (2)	0 (0)	1.9 (4)

発現割合% (発現例数)

a: 試験担当医師により「症候性低血圧」に該当する事象として報告された事象

b: 血清カリウム値が 5.5 mEq/L 超に該当する事象として収集された事象

c: 血清クレアチニン値がベースライン時より 0.5 mg/dL 以上の増加に該当する事象として収集された事象

d: 血管浮腫判定委員会により「血管浮腫」と判定された事象

急性非代償性心不全で入院し、症状が安定した外国人HFrEF患者に対して、心不全入院の退院前又は退院後に本薬投与を行う群に割り付け、10週までに目標用量である本薬200 mg BIDに到達した割合を検討するTRANSITION試験²⁹⁾において、ACE阻害薬又はARBの前治療なしの集団は、退院前投与開始群で24.6% (122/495例)、退院後投与開始群で24.0% (119/496例)を占めた。TRANSITION試験におけるACE阻害薬又はARBの前治療の有無別の集団のいずれかで5%以上に発現した有害事象の発現状況は表67のとおりであり、ACE阻害薬又はARBの前治療なしの集団におけるこれらの有害事象の発現割合は、前治療ありの集団と比較して同等又は低かった。

表 67 ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無別の主な有害事象 (TRANSITION 試験、FAS)

MedDRA PT	ACE 阻害薬又は ARB の前治療なし (326 例)	ACE 阻害薬又は ARB の前治療あり (665 例)
高カリウム血症	7.4 (24)	13.2 (88)
低血圧	8.9 (29)	12.2 (81)
心不全	5.5 (18)	8.9 (59)
浮動性めまい	5.5 (18)	4.7 (31)
腎機能障害	2.5 (8)	5.0 (33)

発現割合% (発現例数)

これらの海外臨床試験において有効性及び忍容性が良好であったことから、2019年に発出された欧州心臓病学会のconsensus paper (Eur J Heart Fail 2019; 21: 1169-86)において、「新規発症及び非代償性慢性心不全による入院患者の初期治療は、ACE阻害薬又はARBでなく本薬の開始が考慮されるかもしれない」と提言されている。PARALLEL-HF試験において日本人HFrEF患者での本薬の安全性が確認され、低血圧に関連する有害事象の発現状況を除きPARADIGM-HF試験と安全性プロファイルが類似しており、低血圧に関連する有害事象についても、治験薬又は併用薬の調節等によりほとんどが管理可能であったことから(「7.R.7.1 低血圧について」の項参照)、ACE阻害薬又はARBの前治療のない患者における安全性も、上記の海外臨床試験(PIONEER-HF試験及びTRANSITION試験)と同様であることが期待できる。また、本薬の投与対象をACE阻害薬又はARBが投与されている慢性心不全患者に限定することは治療の選択肢を狭め不利益となるおそれがあることも考慮すると、ACE阻害薬又はARBの前治療のない患者も

²⁹⁾ 用法・用量は、退院前投与開始群及び退院後投与開始群ともに、本薬 50 又は 100 mg BID で開始し、忍容性に応じて2~4 週間毎に段階的に増量(本薬 200 mg BID まで)して10 週間投与することとされた。

本薬の治療対象に含めることが適切である。ただし、ACE阻害薬又はARBの前治療のない日本人慢性心不全患者において本薬の安全性等が確認された臨床試験成績は得られていないことから、当該患者では通常の半量である50 mg BIDから投与を開始し、増量時に患者の状態を十分に観察するよう注意喚起することが必要と考える。

② HFpEF患者への投与について

LVEFが45%以上のHFpEF患者を対象としたPARAGON-HF試験の全体集団では、主要複合エンドポイントについてバルサルタン群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] が0.87 [0.75, 1.01] であり、バルサルタンに対する本薬の優越性を示すことはできなかったものの、点推定値は1を下回っていた。加えて、「心不全によるすべての入院（初回及び再入院）」及び「心血管系死、心不全によるすべての入院（初回及び再入院）及び心不全悪化による緊急来院」についても、同様の傾向が示された。日本人集団では、主要複合エンドポイントのハザード比 [95%CI] は、2.89 [0.97, 8.62] と点推定値は1を上回ったものの、日本人集団のみで本薬の有効性を結論付けることが可能な患者数は確保されておらず、この結果は症例数の少なさに起因するものと考えた。安全性についても、大きな問題は認められなかった。以上より、本薬は日本人HFpEF患者においても有用であり、本薬の投与対象に含めることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

①について、上述のとおり、本申請で本薬の有効性及び安全性の主たる根拠とされた PARADIGM-HF 試験と PARALLEL-HF 試験の対象は、ACE 阻害薬又は ARB、 β 遮断薬等を含む標準的治療がなされ、状態の安定した、LVEF の低下した慢性心不全患者であったことから、基本的には、本薬の投与が推奨される対象は、ACE 阻害薬又は ARB、 β 遮断薬等を含む標準的治療がなされ、状態の安定した、LVEF の低下した慢性心不全患者である。

PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験では、ACE 阻害薬又は ARB が少なくとも 4 週間以上一定の用量で投与されている患者、すなわち安全性の観点から、ACE 阻害薬や ARB への忍容性が既に確認されている患者が対象とされたため、本薬を ACE 阻害薬や ARB の前治療のない日本人患者に投与した場合には、有害事象（低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、血管浮腫等）の発現リスクが PARALLEL-HF 試験での結果よりも高くなる可能性がある。ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない日本人慢性心不全患者を治療対象に含めることが可能であるとする申請者の説明については、以下の問題があることから、本薬の投与は、原則として既に ACE 阻害薬又は ARB の投与がなされ、血圧が良好に維持されていることを含め ACE 阻害薬又は ARB に対する忍容性が確認された慢性心不全患者において考慮されるべきと判断する。さらに、PARALLEL-HF 試験では、症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が登録時に 100 mmHg 未満の患者は除外されていたこと等を含め、本薬の有効性及び安全性が確認された試験における本薬投与前の血圧の状況について、添付文書において適切な情報提供を行う必要がある。

- ・ 下記の点を踏まえると、本薬投与時の低血圧等の発現リスクは、既承認薬であるエナラプリルより高く、また ACE 阻害薬又は ARB の前治療のある患者よりも前治療のない患者で高くなる可能性があること
 - i) PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験は、予め ACE 阻害薬又は ARB に対する一定の忍容性が確認された被験者が対象とされたにもかかわらず、特に PARALLEL-HF 試験において、

本薬群でエナラプリル群と比較して低血圧の発現割合が高かった（「7.R.7.1 低血圧について」の項参照）

- ii) 低血圧に関連する有害事象の発現割合は、ACE 阻害薬又は ARB 低用量の部分集団で高用量の部分集団と比較して高い傾向がみられた
- 本薬の低用量である 50 mg BID であっても、バルサルタンの曝露量（AUC_{0-24h}）は高血圧症の効能・効果で既承認のバルサルタン錠 40 mg/日投与時を上回ると想定され（「6.R.6 本邦で既承認のバルサルタン製剤と本薬とのバルサルタンの曝露量の関係について」の項参照）、さらにサクビトリルの利尿作用等が加わることにより、低血圧等の発現リスクの増大が否定できないこと
- 上記 2 点の懸念があるにもかかわらず、ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない日本人慢性心不全患者における本薬の安全性を確認した臨床試験成績が得られていないこと
- PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の有害事象発現状況の比較から、低血圧の発現リスクについては国内外差が示唆されていることから、申請者が提示した海外臨床試験（PIONEER-HF 試験や TRANSITION 試験）の成績に基づき ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない外国人患者と同様の安全性が日本人患者でも期待されるとは判断できないこと
- PARALLEL-HF 試験の結果からは、日本人 HF_rEF 患者においては、本薬の有効性がエナラプリルに比べて明らかに優れているとは判断できず、本薬を目標用量まで安全に増量して有効性を得るために必要と考えられる ACE 阻害薬又は ARB の前投与を省略して本薬を投与することの意義は明確とは言い難いこと

②について、HF_pEF 患者を対象とした PARAGON-HF 試験に関する以下の点を踏まえると、現時点で日本人 HF_pEF 患者に対する本薬の有効性が示されたとは判断できない。

- 検証仮説とされた主要評価項目（心血管系死又は心不全による入院（初回及び再入院））における本薬群のバルサルタン群に対する優越性は検証されていないこと
- 上記に加え、下記の点から PARAGON-HF 試験に基づき日本人 HF_pEF 患者に対する有効性を解釈することは極めて困難であること
 - i) 対照薬とされたバルサルタンは本邦において慢性心不全に対する効能・効果を有していないこと
 - ii) PARAGON-HF 試験に参加した日本人部分集団における主要評価項目、その構成要素及び全死亡に関する本薬群の対照群に対するハザード比の点推定値は全体集団の点推定値を大きく上回る結果であったこと

以上より、本薬は、慢性心不全の標準治療がなされ、ACE 阻害薬又は ARB の前治療により忍容性が確認された HF_rEF 患者で、ACE 阻害薬又は ARB から切替えて用いることが適切であり、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが適切と判断する。本薬の適切な投与対象、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

[効能・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。

[効能・効果に関連する注意]

- ・ アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性及び安全性は確認されておらず、本剤は、原則としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。
- ・ 「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（前治療薬、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。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 本薬の目標用量について

申請者は、海外での本薬の用法・用量設定根拠について、以下のように説明した。本薬の慢性心不全の適応を目指した開発において、バイオマーカーを用いて心血管アウトカムを予測することは困難と考えたことから用量設定試験は実施しなかった。目標用法・用量である本薬 200 mg BID は主に、①ESC ガイドライン 2016 及び ACC/AHA/HFSA による心不全管理に関するガイドライン（2017 年）での慢性心不全に対するバルサルタンの推奨用量（160 mg BID）と同程度のバルサルタンの曝露量が得られること（A2103 試験）、②本薬投与による血漿中 cGMP の増加作用（A2117 試験）は少なくとも 200 mg BID 投与時まで用量増加に伴い増大する傾向が示されたこと、③1 日 2 回に分割投与することで 1 日 1 回投与の場合に比べ低血圧に関連する有害事象の発現リスクが軽減できることが期待されることを考慮して設定した。これらの設定で実施された PARADIGM-HF 試験の二重盲検治療期における本薬の 1 日平均投与量²⁷⁾は 374.86 mg、最終来院時に目標用量を投与された被験者割合は 69.6%であった。単盲検実薬投与観察期において目標用量に対する忍容性が確認された被験者のみが無作為化される試験デザインであったことから、二重盲検期に移行した全例が治療期間を通して目標用量に到達し、本薬の有効性及び安全性が確認された。なお、単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与期に 10.5%（1102/10513 例）、本薬投与期 10.4%（982/9419 例）が試験を中止した。これらの結果に基づき、欧米では目標用量は 200 mg BID として承認された。

PARALLEL-HF 試験では、本薬の PK に国内外差は認められず（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）、PARADIGM-HF 試験との比較可能性の観点から、同様の目標用量（200 mg BID）を設定した。その結果、PARALLEL-HF 試験における本薬の 1 日平均投与量²⁷⁾は 328.42 mg と PARADIGM-HF 試験と比較してやや低かったが、最終来院時に目標用量を投与された被験者割合は 62.2%と同程度であった。また、目標用量の投与が可能³⁰⁾であった被験者割合は 79.3%であり、これらの被験者における 1 日平均投与量²⁷⁾は 367.74 mg と PARADIGM-HF 試験と同程度であった。なお、単盲検実薬投与観察期に本薬 50 mg BID が投与された被験者において、4.7%（11/236 例）が試験を中止した。当該試験において本薬の有効性や安全性が確認されたことから、PARALLEL-HF 試験における目標用量の設定が支持された。

機構は、以下のように考える。慢性心不全を効能・効果とする RAAS 阻害薬の承認用法・用量が国内外で異なる状況において、日本人慢性心不全患者を対象とした本薬の用量探索試験は実施されていない。しかしながら、慢性心不全の予後改善効果を指標とした用量設定試験を行うことは現実的でないこと、

³⁰⁾ 本薬 200 mg BID 又はエナラプリル 10 mg BID を 8 週間以上継続できた被験者

本薬と同様に RAAS の抑制作用を有する ACE 阻害薬は、国内外において忍容性のある限り高用量の投与が望ましいとされていること、本薬の PK に国内外差は認められないこと（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、PARALLEL-HF 試験の目標用量を、PARADIGM-HF 試験で有効性が確認された用量である 200 mg BID としたことには一定の妥当性がある。PARALLEL-HF 試験で認められた有効性及び安全性を踏まえると（「7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について」及び「7.R.7 安全性について」の項参照）、結果的には、日本人 HF_{rEF} 患者に対しても本薬の目標用量を 200 mg BID とすることは適切と判断する。なお、本薬の開始用量及び漸増方法については、次項以降で引き続き検討する。

7.R.6.2 本薬の開始用量について

申請者は、本薬の開始用量について以下のように説明した。PARADIGM-HF試験においては、開始用量は100 mg BIDとした。ただし、海外第Ⅱ相試験（B2228試験）において、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害の発現割合が、前治療のACE阻害薬又はARBの用量が低用量の集団で高用量の集団と比較して高かったことから（表63参照）、海外における承認用法・用量において、ACE阻害薬又はARBの前治療のない患者又は低用量のACE阻害薬又はARBで治療中の患者では開始用量を50 mg BIDとすることとされた。PARALLEL-HF試験では、試験計画時に日本人心不全患者を対象とした本薬の投与経験はなく、本邦では慢性心不全治療に使われるACE阻害薬及びARBの用量が外国と比べて低いことから、PARALLEL-HF試験における開始用量は50 mg BIDとした。しかしながら、本薬のPKに国内外差は認められず（「6.R.1 PKの国内外差について」の項参照）、PARALLEL-HF試験においてPARADIGM-HF試験と類似した結果が示されていることに加え、以下の点も踏まえると、日本人慢性心不全患者においてもPARADIGM-HF試験と同様の開始用量（100 mg BID）を適用することが適切と考える。

- ・ 本薬100 mg BID投与時のバルサルタンの曝露量は、既承認のバルサルタン錠の50 mg BID投与時の曝露量と同程度と推定されるため、本邦におけるバルサルタンの高血圧症に対する承認用量（通常用量40～80 mg/日、160 mg/日まで増量可能）を踏まえても忍容性が期待できること
- ・ 下記の点から、患者によっては本薬50 mg BIDで投与開始した場合、慢性心不全に対する治療効果が不十分な期間が生じ、患者に不利益となると考えること
 - i) 本薬50 mg BID投与時のバルサルタンの曝露量は、既承認のバルサルタン錠の25 mg BID投与時の曝露量と同程度と推定されるため、既に高用量のRAAS阻害薬で治療されている患者に対して本薬50 mg BIDで投与開始することはRAAS抑制を減弱させること
 - ii) PARADIGM-HF試験において、心不全による入院（初回）の発現は本薬200 mg BID投与開始30日後の時点でエナラプリル群に対して約40%の抑制が認められ、早期から有効性が期待できることから、可能な限り本薬の投与開始から200 mg BIDに到達するまでの期間を短くすべきであること

ただし、本薬の安全性及びPKの特性を踏まえ、ACE阻害薬又はARBの前治療のない又は低用量のACE阻害薬又はARBで治療中の患者、重度の腎機能障害患者、中等度及び重度の肝機能障害患者では50 mg BIDで投与を開始し、血圧が低い患者においては、50 mg BIDでの投与開始を検討するのが望ましいと考える（「7.R.4 前治療薬のACE阻害薬又はARBの用量が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」、「7.R.7.6 腎機能障害患者における投与について」、

「7.R.7.1 低血圧について」、「6.R.3 肝機能障害患者への本薬の投与について」、「6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与について」の項参照）。

機構は、以下の点等を考慮すると、本邦における本薬の開始用量は、日本人慢性心不全患者で安全性が確認されている開始用法・用量である 50 mg BID を選択すべきと考える。

- ・ 本薬と類似の作用機序を有する RAAS 阻害薬を含め、既存の慢性心不全治療薬は海外よりも国内の開始用量等が低い薬剤も多いこと
- ・ 本薬 100 mg BID 投与時のバルサルタンの曝露量（AUC_{0-24h}）は既承認のバルサルタン錠 100 mg/日投与時と同程度と推定され（「6.R.6 本邦で既承認のバルサルタン製剤と本薬とのバルサルタンの曝露量の関係について」の項参照）、バルサルタンの高血圧症に対する本邦の通常用量である 40～80 mg/日投与時を上回ると考えられること
- ・ 本薬投与後の低血圧の発現状況に国内外で違いが認められており（「7.R.7.1 低血圧について」の項参照）、また、PARALLEL-HF 試験では症候性低血圧を有する又は収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者は除外されていたにもかかわらず、本薬 50 mg BID が投与された単盲検実薬投与観察期であっても 11 例（4.66%）が中止（うち有害事象による中止は 3 例）されており、このうち本薬との因果関係が否定できない低血圧に関連する有害事象により 1 例が中止に至っている等、試験成績からも慎重な増量の必要性が示されていること
- ・ 上記の懸念があるにもかかわらず、日本人慢性心不全患者において本薬 100 mg BID から投与開始したときの安全性等が臨床試験で検討されていないこと
- ・ 高用量の RAAS 阻害薬が既に投与されている患者等、本薬 100 mg BID で投与開始が可能な患者が存在する可能性は否定されないものの、現時点においては、100 mg BID からの投与開始が望ましい患者の明確な選定基準を設けることは困難であること

また、腎機能障害患者、中等度肝機能障害患者及び血圧が低い患者については、本薬投与によるリスクが高まる可能性があることから、50 mg BID から投与開始した上で、低血圧等の発現に注意し、血圧等の患者の状態を観察しながらより慎重に増量の可否を検討することが適切と判断する（「7.R.4 前治療薬の ACE 阻害薬又は ARB の用量が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」、「7.R.7.1 低血圧について」、「7.R.7.6 腎機能障害患者への投与」、「6.R.3 肝機能障害患者への本薬の投与について」、「6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与について」の項参照）。

7.R.6.3 本薬の漸増方法について

申請者は、本薬の漸増方法について以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験の単盲検実薬投与観察期では、エナラプリル 10 mg BID への忍容性が確認された患者に本薬 100 mg BID を 1～2 週間投与し、その後本薬 200 mg BID に増量することとした。PARALLEL-HF 試験では、2 種類の漸増方法を検討した海外第 II 相試験（B2228 試験）の結果を参考に忍容性の基準を満たした場合に 6 週間（本薬 50 mg BID で 2 週間、100 mg BID で 4 週間）かけて目標用量である 200 mg BID まで漸増することとした。PARALLEL-HF 試験で示された本薬の有効性及び安全性は PARADIGM-HF 試験と同様の傾向であったことから、日本人慢性心不全患者における本薬の漸増方法も海外と同様に設定可能と考え、50 mg から 100 mg への増

量及び 100 mg から 200 mg への増量のいずれの場合も 2～4 週間で漸増して、忍容性が認められる場合は目標用量である 200 mg BID まで増量することが適切と考える。なお、急性非代償性心不全により入院し、症状が安定した外国人 HFrEF 患者を対象とし、本薬とエナラプリルの NT-proBNP の変化を比較する目的で行われた PIONEER-HF 試験においては、無作為化後、本薬 50 mg BID 又は 100 mg BID で開始し、最低 1 週間で本薬 200 mg BID まで増量したが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合はエナラプリル群と同程度であった。また、PARALLEL-HF 試験の非盲検継続投与期において、エナラプリル群から移行し、本薬の初回投与量が 100 mg BID であり、かつ 200 mg BID に増量した 54 例のうち、本薬投与開始から 2 週間以内に 200 mg BID に増量した患者は 10 例であり、2 週間以内に増量した患者（10 例）と 2 週間超で増量した患者（44 例）での増量後の有害事象（全有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、中断又は用量調節を要した有害事象、低血圧に関連する有害事象、高カリウム血症に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象）の発現状況に大きな違いは認められなかった。

機構は、PARALLEL-HF 試験における本薬 50 mg BID から 100 mg BID への増量時に、症候性低血圧がみられていないこと及び収縮期血圧や血清カリウム値、腎機能に関する規定（表 48）が設定されていたことを踏まえ、本薬の増量を考慮する際にこれらの臨床試験と同様の規定を設定する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PARALLEL-HF 試験においては単盲検実薬投与観察期から二重盲検治療期への移行時の本薬 50 mg BID から 100 mg BID への増量時に忍容性の基準を設けたが、二重盲検治療期では、具体的な基準は設けず安全性及び忍容性を治験担当医師が評価し、治験薬の増量可否の判断を行っていた。添付文書（案）において、本薬投与時に注意すべき副作用（低血圧、高カリウム血症及び腎機能障害）を具体的に列挙した上で、本薬に対する忍容性がない場合は、併用薬又は本薬の一時減量等を考慮する旨、投与開始時及び増量時は症候性低血圧に注意する旨を既に記載しており、本薬の忍容性がない場合に対する対応の注意喚起は行われている。心不全診療では、心不全の状態を担当医師が総合的に判断して、治療薬の追加、用量調節が柔軟に行われていることから、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験で用いた画一的・具体的な値（血圧値、血清カリウム値、腎機能等）に従い、本薬の増量又は減量を個々の患者に一律に適用することは適切ではなく、個々の患者の状態に応じて医師の判断に基づき本薬を増減することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。漸増方法については、日本人慢性心不全患者を対象した PARALLEL-HF 試験で設定された漸増方法によって安全に目標用量への増量が可能であったことから、基本的には PARALLEL-HF 試験の設定に基づき 50 mg BID 及び 100 mg BID でそれぞれ 2～4 週間かけて漸増することが適切である。一方で、増量基準については、個々の患者の状態を踏まえて忍容性を確認しながら増量可否を判断すべきとの申請者の主張は妥当であり、本薬投与時に注意すべき副作用（低血圧、高カリウム血症及び腎機能障害等）に注意しながら本薬の増量可否や減量の判断をする旨注意喚起することを前提とすれば、血圧、血清カリウム値及び腎機能について一律の基準を設ける必要まではないと判断する。

「7.R.6.1 本薬の目標用量について」～「7.R.6.3 本薬の漸増方法について」の項における検討、及び「6.R.3 肝機能障害患者への本薬の投与について」、「6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与につい

て」、「7.R.7.1 低血圧について」、「7.R.7.6 腎機能障害患者における投与について」の項における議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のようにすることが適切と考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・用量〕

通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に依りて適宜減量する。

〔用法・用量に関連する注意〕

- ・ 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること
 - ・ 腎機能障害のある患者
 - ・ 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者
 - ・ 血圧が低い患者

7.R.7 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報において、本薬の臨床使用における有用性を損なう程の問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、慢性心不全患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.7.1 低血圧について

申請者は、本薬による低血圧リスクについて以下のように説明した。本薬は NEP 阻害作用及び AT₁ 受容体拮抗作用を合わせ持ち、Ang II の作用減弱及び NP 作用亢進による降圧作用を有する。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における低血圧に関連する有害事象³¹⁾の発現状況は、表 68 のとおりであった。

³¹⁾ MedDRA PT：意識変容状態、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、CT 低血圧コンプレックス、意識変動、意識レベルの低下、拡張期低血圧、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、低血圧、不安定血圧、意識消失、平均動脈圧低下、新生児低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態、処置による低血圧、シェロング試験、失神、傾斜試験陽性

表 68 国内外第Ⅲ相試験における低血圧に関連する有害事象の発現状況
(二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群 (4203 例)	エナラプリル群 (4229 例)	本薬群 (111 例)	エナラプリル群 (112 例)
低血圧に関連する有害事象	24.43 (1027)	18.59 (786)	37.84 (42)	18.75 (21)
低血圧	17.61 (740)	11.97 (506)	24.32 (27)	8.93 (10)
血圧低下	0.02 (1)	0.07 (3)	9.01 (10)	2.68 (3)
浮動性めまい	6.33 (266)	4.87 (206)	8.11 (9)	6.25 (7)
起立性低血圧	1.52 (64)	0.80 (34)	1.80 (2)	1.79 (2)
収縮期血圧低下	0.02 (1)	0.05 (2)	0.90 (1)	0 (0)
失神寸前の状態	0.36 (15)	0.50 (21)	0.90 (1)	0 (0)
体位性めまい	0.57 (24)	0.28 (12)	0 (0)	0.89 (1)
失神	2.24 (94)	2.70 (114)	0 (0)	1.79 (2)
意識変容状態	0 (0)	0 (0)	0.90 (1)	0 (0)
意識消失	0.12 (5)	0.24 (10)	0 (0)	0 (0)
処置による低血圧	0.07 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血圧変動	0.02 (1)	0.02 (1)	0 (0)	0 (0)
コントロール不良の血圧	0.02 (1)	0.12 (5)	0 (0)	0 (0)
起立血圧異常	0.02 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
意識レベルの低下	0 (0)	0.07 (3)	0 (0)	0 (0)
労作性めまい	0 (0)	0.02 (1)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	2.78 (117)	3.48 (147)	1.80 (2)	0.89 (1)
投与中止に至った有害事象	0.86 (36)	0.69 (29)	1.80 (2)	1.79 (2)
中断又は用量調節を要した有害事象 ^a	9.8 (412)	7.0 (297)	16.2 (18)	5.4 (6)

発現割合% (発現例数)

a : 中断又は用量調節を要した有害事象については、その理由を「低血圧」、「高カリウム血症」、「腎機能不全」、「血管浮腫・血管浮腫様事象」、「咳嗽」又は「その他」から選択することとされ、理由として「低血圧」が選択された事象。

PARADIGM-HF 試験の二重盲検治療期において、低血圧に関連する有害事象の発現割合は本薬群でエナラプリル群と比較して高かったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に本薬群とエナラプリル群の群間で大きな違いは認められなかった。PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期において、低血圧に有害関連する事象の発現割合は本薬群でエナラプリル群と比較して高く、重篤な有害事象は本薬群の 2 例 (低血圧、失神寸前の状態各 1 例)、エナラプリル群の 1 例 (失神) に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群の 2 例 (収縮期血圧低下、低血圧各 1 例)、エナラプリル群の 2 例 (血圧低下、低血圧各 1 例) に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。PARALLEL-HF 試験の単盲検実薬投与観察期において、低血圧に関連する有害事象は 2.97% (7/236 例) に認められ、2 例以上に発現したのは低血圧及び浮動性めまい各 2 例であった。重篤な有害事象は 1 例 (意識消失) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験薬に対する処置・加療をせずに回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (血圧低下) に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、単盲検実薬投与観察期の最終観察時に未回復であった。低血圧を理由に治験薬の中断又は用量調節を要した有害事象の発現割合は、本薬群でエナラプリル群より多く認められたが、その多くは投与再開又は減量により二重盲検期の最終観察時まで治験薬の投与継続が可能であり、管理可能であった。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験で認められた事象はほとんどが軽度又は中等度であり、失神や意識消失等の臨床的に問題となる事象の発現割合に本薬群とエナラプリル群の群間で違いは認められなかった。

PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において、低血圧に関連する有害事象の発現割合は、全体集団で本薬群 33.2% (804/2419 例)、バルサルタン群 26.9% (645/2402 例)、日本人集団で本薬群 39.5% (15/38 例)、バルサルタン群 26.8% (11/41 例) であり、本薬群でバルサルタン群よりも高かった。単盲検実薬投与観察期において、低血圧に関連する有害事象の発現割合は、全体集団でバルサルタン投与期 4.5% (258/5746 例)、本薬投与期 3.3% (171/5205 例)、日本人集団でバルサルタン投与期 2.2% (2/89 例)、本薬投与期 3.7% (3/82 例) であった。

低血圧に関連する有害事象の発現割合は、エナラプリル群では PARALLEL-HF 試験と PARADIGM-HF 試験で同程度であった一方、本薬群では PARALLEL-HF 試験で高かった。この違いは、本薬群における投与期間が PARALLEL-HF 試験 (中央値 32.0 カ月) で PARADIGM-HF 試験 (中央値 24.4 カ月) よりも長かったことが影響していると考えられる (100 人年あたりの発現例数は PARADIGM-HF 試験の本薬群で 13.16、エナラプリル群で 9.50、PARALLEL-HF 試験の本薬群で 18.88、エナラプリル群で 8.24)。また、単盲検実薬投与観察期の規定の違いから、PARADIGM-HF 試験の方がより本薬 200 mg BID に対する忍容性の高い被験者が安全性解析対象集団となった可能性がある等、試験デザインの違いが影響した可能性がある。

次に、本薬による低血圧の発現に影響を及ぼしうる要因を検討する目的で、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験での患者背景及び併用薬有無別に、低血圧に関連する有害事象の発現状況を確認した (表 69)。

表 69 患者背景・併用薬有無別の低血圧に関連する有害事象の発現状況
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
年齢 (歳)				
65 未満	21.4 (453/2120)	16.1 (350/2174)	41.4 (12/29)	15.6 (5/32)
65 以上	27.6 (574/2083)	21.2 (436/2055)	36.6 (30/82)	20.0 (16/80)
75 未満	23.2 (794/3417)	17.2 (594/3446)	27.8 (22/79)	16.7 (14/84)
75 以上	29.6 (233/786)	24.5 (192/783)	62.5 (20/32)	25.0 (7/28)
性別				
男性	24.7 (819/3316)	18.9 (619/3270)	37.5 (36/96)	19.8 (19/96)
女性	23.4 (208/887)	17.4 (167/959)	40.0 (6/15)	12.5 (2/16)
登録時の eGFR (mL/min/1.73m ²)				
30 以上 60 未満	27.4 (395/1444)	22.2 (339/1527)	36.4 (24/66)	16.7 (12/72)
60 以上 90 未満	23.7 (523/2204)	17.6 (377/2146)	42.5 (17/40)	21.6 (8/37)
90 以上	19.8 (108/545)	12.5 (69/553)	20.0 (1/5)	33.3 (1/3)
二重盲検治療期のベースライン収縮期血圧 (mmHg)				
第 1 三分位 ^a 以下	33.5 (464/1384)	24.8 (371/1496)	52.8 (19/36)	20.9 (9/43)
第 1 三分位 ^a 超第 2 三分位 ^b 以下	22.8 (332/1453)	17.5 (237/1355)	40.5 (15/37)	14.7 (5/34)
第 2 三分位 ^b 超	16.9 (231/1366)	12.9 (178/1378)	23.7 (9/38)	20.0 (7/35)
NYHA 心機能分類				
I/II	24.7 (681/2759)	19.8 (539/2716)	37.9 (39/103)	18.7 (20/107)
III/IV	23.7 (341/1437)	16.2 (245/1511)	37.5 (3/8)	20.0 (1/5)
MRA 併用				
あり	25.3 (675/2665)	19.6 (559/2846)	40.8 (29/71)	18.2 (14/77)
なし	22.9 (352/1538)	16.4 (227/1383)	32.5 (13/40)	20.0 (7/35)
利尿薬併用				
あり	24.7 (901/3644)	19.2 (714/3713)	39.0 (39/100)	20.4 (20/98)
なし	22.5 (126/559)	14.0 (72/516)	27.3 (3/11)	7.1 (1/14)
β 遮断薬併用				
あり	24.3 (953/3914)	18.5 (725/3929)	39.0 (41/105)	17.8 (19/107)
なし	25.6 (74/289)	20.3 (61/300)	16.7 (1/6)	40.0 (2/5)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a : PARADIGM-HF 試験では 112 mmHg、PARALLEL-HF 試験では 108 mmHg

b : PARADIGM-HF 試験では 128 mmHg、PARALLEL-HF 試験では 124 mmHg

PARADIGM-HF 試験の本薬群では、高齢者 (65 歳以上、75 歳以上)、腎機能低下、MRA 併用ありで低血圧に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、これらの傾向はエナラプリル群でも同様に認められた。PARALLEL-HF 試験では、本薬群において高齢者 (75 歳以上)、eGFR (mL/min/1.73 m²) 60 以上 90 未満及び MRA 併用ありで低血圧に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。また、女性及び利尿薬の併用ありで発現割合が高い傾向が認められたが、当該部分集団の被験者数が少なく厳密な比較は困難であった。また、いずれの臨床試験においてもベースラインの収縮期血圧が低いほど低血圧に関連する有害事象の発現割合は高い傾向が認められた。

発現時期について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験のいずれにおいても二重盲検治療期開始 1 カ月以内の発現が最も多く、PARALLEL-HF 試験では 100 mg BID への増量時期及び 200 mg BID への増量後早期である二重盲検治療期開始 2 カ月以内での発現も多かった。PARALLEL-HF 試験の本薬群では起立性低血圧、意識消失及び失神の発現は 3 例 (起立性低血圧 2 例、失神寸前の状態 1 例) に認められ、このうち 2 例が本薬 100 mg BID への増量後 1 カ月以内に発現していた。PARADIGM-HF 試験

の本薬群では起立性低血圧、意識消失、失神は3.9% (166/4203例) に認められ、患者背景や発現時期に特定の傾向はなかった。

以上の検討結果及びバルサルタン製剤の添付文書における注意喚起の内容を踏まえ、添付文書(案)においては、①75歳以上の患者では低血圧の発現が増加する旨を記載した上で、高齢者に対して特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与すること、②臨床試験において症候性低血圧の症例が報告されているので、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察すること、③低血圧が発現した場合は、併用薬の用量調節又は本薬の一時減量等適切な処置を行うこと、④利尿薬との併用時には急激な血圧低下に注意することを記載しており、これらの注意喚起は適切と考える。また、本薬投与前の血圧が低い患者では、50 mg BID で慎重に投与を開始し、忍容性を確認しながら増量することが適切と考える。

機構は、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験において、治験薬の目標用量に対して忍容性がない場合、本薬の継続投与を可能とするために併用されている慢性心不全治療薬を減量又は中止することが可能な試験計画になっていたことから、当該併用薬の減量又は中止の状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験において「疾患修飾作用を持たない併用薬」⁹⁾又は「疾患修飾薬」¹⁰⁾を減量又は中止した患者の割合を表70に示す。なお、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験では、これらの併用薬を減量又は中止した理由は収集していない。

表70 「疾患修飾作用を持たない併用薬」又は「疾患修飾薬」を減量又は中止した患者の割合 (PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群 (4203例)	エナラプリル群 (4229例)	本薬群 (111例)	エナラプリル群 (112例)
疾患修飾作用を持たない併用薬				
全体	32.8 (1379)	34.0 (1439)	61.3 (68)	56.3 (63)
硝酸薬	5.9 (247)	5.7 (240)	1.8 (2)	2.7 (3)
カルシウム拮抗薬	5.8 (245)	5.8 (246)	13.5 (15)	8.0 (9)
α遮断薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
利尿薬	28.9 (1213)	29.8 (1260)	56.8 (63)	55.4 (62)
疾患修飾薬				
全体	33.4 (1405)	34.7 (1467)	35.1 (39)	30.4 (34)
β遮断薬	25.1 (1053)	25.0 (1056)	21.6 (24)	20.5 (23)
MRA	17.4 (732)	19.7 (835)	22.5 (25)	23.2 (26)

割合% (減量又は中止した例数)

疾患修飾作用を持たない併用薬について、減量又は中止した患者の割合が最も高かった併用薬は、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験のいずれも利尿薬であったが、その割合は本薬群とエナラプリル群の群間で同程度であった。疾患修飾作用を持たない併用薬を減量又は中止したときの治験薬の投与量は、PARADIGM-HF 試験では、本薬 200 mg BID が 26.9% (1131/4203例)、エナラプリル 10 mg BID が 28.1% (1189/4229例) で最も多く、PARALLEL-HF 試験では、本薬 200 mg BID が 35.1% (39/111例)、エナラプリル 10 mg BID が 33.9% (38/112例) で最も多かった。疾患修飾作用を持つ併用薬を減量又は中止した患者の割合について、PARADIGM-HF 試験では、β遮断薬が MRA より高く、PARALLEL-HF 試験では、β遮断薬と MRA で差はなかったが、いずれの試験でも本薬群とエナラプリル群の群間で

は同程度であった。また、両試験において、本薬の投与期間の延長に伴い、併用薬を減量又は中止した患者が多くなる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序、本薬投与時のバルサルタンの曝露量及び国内外の臨床試験成績を踏まえると、本薬投与中は、低血圧に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。PARALLEL-HF 試験の本薬群において PARADIGM-HF 試験の本薬群と比較して低血圧に関連する有害事象の発現割合が高かったことについて、申請者は投与期間や試験デザイン（単盲検実薬投与観察期の規定）の違いによる影響である旨を説明しているが、曝露期間で補正した場合でも、試験間でエナラプリル群では違いがない一方で本薬群で差が認められることから、本薬による低血圧の発現リスクに国内外差がないとはいえない。PARALLEL-HF 試験は限られた症例数での検討ではあるものの、単盲検実薬投与観察期において、本薬 50 mg BID に対する忍容性が確認された被験者においてさえ本邦における承認用量よりも高用量を用いたエナラプリル群（通常用量投与時よりも血圧低下リスクが高かったと推測される）と比較して本薬群で低血圧に関連する有害事象の発現割合が高かったことは重要であり、本薬の投与開始前に、血圧が十分に維持されている状態であることを確認するとともに、本薬の投与中には血圧を定期的に観察し、投与開始時及び増量時は特に低血圧の発現に注意する必要がある旨、添付文書で注意喚起する必要がある。なお、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験では治験薬に忍容性がない場合に併用されている慢性心不全治療薬が減量又は中止される規定であり、減量又は中止の理由は不明であるが、それら試験の結果から、併用薬又は本薬を減量又は中止することにより低血圧リスクはある程度管理可能と考える。

特に注意を要する患者背景として、高齢者及び本薬と利尿薬の併用例では、低血圧に関連する有害事象の発現割合が高い可能性が示されていることから、これらの患者に対して添付文書で注意喚起すると申請者の対応は概ね妥当と考える。腎機能障害患者については、「7.R.7.6 腎機能障害患者への投与について」の項で引き続き検討する。本薬投与前の血圧が低い患者については、50 mg BID から投与開始した上で、低血圧等の発現に注意し、血圧等の患者の状態を観察しながらより慎重に増量の可否を検討することが適切と判断する。添付文書での注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。また、低血圧に関連する有害事象の発現状況及び患者背景等については、製造販売後に引き続き検討する必要がある。

7.R.7.2 高カリウム血症について

申請者は、本薬による高カリウム血症のリスクについて以下のように説明した。本薬の RAAS 抑制作用により、アルドステロンの分泌が抑制され、血清カリウム値が上昇する可能性がある。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における高カリウム血症に関連する有害事象³²⁾及び血清カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）の発現状況は、表 71 のとおりであった。

³²⁾ MedDRA PT：血中カリウム異常、血中カリウム増加、高カリウム血症

表 71 国内外第Ⅲ相試験における高カリウム血症に関連する有害事象及び血清カリウム高値の発現状況（二重盲検治療期、安全性解析対象集団）

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群 (4203 例)	エナラプリル群 (4229 例)	本薬群 (111 例)	エナラプリル群 (112 例)
高カリウム血症に関連する有害事象	11.9 (500)	14.3 (605)	13.5 (15)	15.2 (17)
重篤な有害事象	0.4 (17)	1.0 (42)	0.9 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.3 (11)	0.4 (15)	0 (0)	0 (0)
中断又は用量調節を要した有害事象 ^a	3.3 (139)	3.7 (156)	4.5 (5)	3.6 (4)
血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上)	20.8 (874)	22.3 (943)	12.6 (14)	9.8 (11)

発現割合% (発現例数)

a: 中断又は用量調節を要した有害事象については、その理由を「低血圧」、「高カリウム血症」、「腎機能不全」、「血管浮腫・血管浮腫様事象」、「咳嗽」又は「その他」から選択することとされ、理由として「高カリウム血症」が選択された事象。

いずれの試験の二重盲検治療期においても高カリウム血症に関連する有害事象及び血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現割合に本薬群とエナラプリル群の群間で大きな違いは認められなかった。PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における高カリウム血症に関連する重篤な有害事象は本薬群の 1 例 (高カリウム血症) に発現し、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の中断及び加療により二重盲検治療期の最終観察時点で回復中であった。高カリウム血症を理由に治験薬の中断又は用量調節を要した有害事象が認められた本薬群の 5 例は上記の重篤な高カリウム血症と重複する 1 例を除き、加療又は無処置により回復し、5 例いずれも治験薬の再開又は減量後の増量が可能であった。PARALLEL-HF 試験の単盲検実薬投与観察期において、高カリウム血症に関連する有害事象は 0.8% (2/236 例) に認められ、いずれも重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 1 例 (血中カリウム増加) に認められた。

PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において、高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合は、全体集団で本薬群 11.2% (272/2419 例)、バルサルタン群 15.1% (363/2402 例)、日本人集団で本薬群 10.5% (4/38 例)、バルサルタン群 19.5% (8/41 例) であり、本薬群でバルサルタン群より高い傾向は認められなかった。単盲検実薬投与観察期において、高カリウム血症に関連する事象の発現割合は、全体集団でバルサルタン投与期 2.0% (116/5746 例)、本薬投与期 1.4% (75/5205 例)、日本人集団でバルサルタン投与期 6.7% (6/89 例) であり、本薬投与期では認められなかった。

本薬による高カリウム血症の発現に影響を及ぼしうる要因を検討する目的で、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験でベースラインの eGFR 別及び各利尿薬の併用の有無別の部分集団解析を行った結果、PARADIGM-HF 試験の本薬群での血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現割合は、登録時の eGFR (mL/min/1.73m²) が 90 以上で 15.8% (86/545 例)、60 以上 90 未満で 19.2% (423/2204 例)、30 以上 60 未満で 24.9% (360/1444 例) と eGFR が低下するほど高かった。また、カリウム保持性利尿薬 (MRA を含む) の併用については、併用ありで 22.3% (596/2675 例)、併用なしで 18.2% (278/1528 例) と併用ありで発現割合が高かった。これらの傾向は、エナラプリル群でも同様であった。PARALLEL-HF 試験の本薬群での血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現割合はカリウム保持性利尿薬 (MRA を含む) の併用ありで 15.5% (11/71 例)、併用なしで 7.5% (3/40 例) と併用ありで高く、PARADIGM-HF 試験と同様の傾向であったが、eGFR による影響は認められなかった。この傾向はエナラプリル群でも同様であった。

発現時期について、PARADIGM-HF 試験では二重盲検治療期開始 1 カ月以内、PARALLEL-HF 試験では二重盲検治療期開始 3 カ月以内に血清カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）の発現が多かったものの、3 カ月以降も認められ、特定の傾向は認められなかった。

以上より、添付文書（案）においては、①重度の腎機能障害等の高カリウム血症のリスク因子を有する患者において血清カリウム値をモニタリングすることが望ましいこと、②MRA を含むカリウム保持性利尿薬との併用時には血清カリウム値が上昇するおそれがあること、③高カリウム血症が発現した場合は、併用薬の用量調節又は本薬の一時減量等適切な処置を行うことを記載しており、これらの注意喚起は適切と考える。

機構は、以下のように考える。高カリウム血症の発現は本薬の作用機序から想定され、臨床的に重篤な転帰に直結する可能性のある重大なリスクであり、国内外の第Ⅲ相試験においてエナラプリル群と同程度の高カリウム血症に関連する有害事象が認められていること、既承認のエナラプリルにおいても高カリウム血症の注意喚起がなされていることを踏まえると、本薬投与中は高カリウム血症に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。特に注意を要する患者背景として、腎機能低下例及び MRA を含むカリウム保持性利尿薬との併用例では高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合が高い可能性が示唆された。したがって、添付文書において本薬投与時の高カリウム血症のリスク、さらに腎機能低下例及び MRA を含むカリウム保持性利尿薬との併用ではよりリスクの高まる傾向があることについて十分な注意喚起が必要と考える（腎機能低下例については、「7.R.7.6 腎機能障害患者への投与について」の項参照）。添付文書（案）の高カリウム血症に関する注意喚起は概ね妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7.3 腎機能障害について

申請者は、本薬による腎機能障害リスクについて以下のように説明した。本薬の RAAS 抑制作用により、輸出細動脈拡張等に基づく糸球体濾過圧の低下に伴い腎機能が悪化する可能性がある。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における腎機能障害に関連する有害事象³³⁾の発現状況は、表 72 のとおりであった。

表 72 国内外第Ⅲ相試験における腎機能障害に関連する有害事象の発現状況
(二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群 (4203 例)	エナラプリル群 (4229 例)	本薬群 (111 例)	エナラプリル群 (112 例)
腎機能障害に関連する有害事象	16.2 (682)	17.6 (746)	25.2 (28)	26.8 (30)
重篤な有害事象	3.9 (162)	4.4 (188)	2.7 (3)	1.8 (2)
投与中止に至った有害事象	0.7 (29)	1.3 (56)	0.9 (1)	0 (0)
中断又は用量調節を要した有害事象 ^a	4.3 (179)	5.2 (219)	7.2 (8)	5.4 (6)

発現割合% (発現例数)

a: 中断又は用量調節を要した有害事象については、その理由を「低血圧」、「高カリウム血症」、「腎機能不全」、「血管浮腫・血管浮腫様事象」、「咳嗽」又は「その他」から選択することとされ、理由として「腎機能不全」が選択された事象。

³³⁾ MedDRA SMQ (広義) : 急性腎不全

いずれの試験の二重盲検治療期においても腎機能障害に関連する有害事象の発現割合に本薬群とエナラプリル群の群間で大きな違いは認められなかった。PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期において腎機能障害に関連する重篤な有害事象は本薬群の3例（腎機能障害2例、急性腎障害1例）、エナラプリル群の2例（急性腎障害、腎不全各1例）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った腎機能障害に関連する有害事象は本薬群の1例（腎不全）に発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。腎機能障害を理由に治験薬の中断又は用量調節を要した有害事象が認められた本薬群の8例中6例が治験薬の中断・減量により回復したが、残り2例は二重盲検治療期の最終観察時点で未回復であった。PARALLEL-HF 試験の単盲検実薬投与観察期において、腎機能障害に関連する有害事象は1.3%（3/236例）に認められ、いずれも重症度は軽度で腎機能障害の2例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は1例（糸球体濾過率減少）に認められ、治験薬との因果関係は否定され、無処置で消失した。

また、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における、二重盲検治療期開始時（ベースライン）から eGFR が低下した被験者割合は表 73 のとおりであった。

表 73 二重盲検治療期開始時（ベースライン）から eGFR が低下した被験者割合
（PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験）

ベースラインからの eGFR の変化率	PARADIGM-HF 試験 ^a		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
25%以上 ^b の低下	11.0 (464/4203)	12.8 (542/4229)	39.6 (44/111)	36.6 (41/112)
40%以上 ^b の低下	5.7 (240/4203)	7.5 (317/4229)	11.7 (13/111)	18.8 (21/112)
50%以上 ^b の低下	3.3 (140/4203)	4.2 (179/4229)	3.6 (4/111)	8.9 (10/112)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：腎機能障害に関連する有害事象を発現し、かつ eGFR が低下した被験者割合

b：PARADIGM-HF 試験では 25%超、40%超、50%超

PARADIGM-HF 試験については、eGFR が低下した被験者割合は低下の程度によらず一貫してエナラプリル群に比べ本薬群で低かった。PARALLEL-HF 試験については、eGFR が低下した被験者割合は低下の程度によらず両群間で同程度又はエナラプリル群に比べ本薬群で低かった。

PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において、腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は、全体集団で本薬群 25.3%（612/2419 例）、バルサルタン群 28.5%（684/2402 例）、日本人集団で本薬群 23.7%（9/38 例）、バルサルタン群 26.8%（11/41 例）であり、本薬群でバルサルタン群より高い傾向は認められなかった。単盲検実薬投与観察期において、腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は、全体集団でバルサルタン投与期 2.7%（157/5746 例）、本薬投与期 1.7%（91/5205 例）、日本人集団でバルサルタン投与期 1.1%（1/89 例）、本薬投与期 2.4%（2/82 例）であった。

次に、本薬による腎機能障害の発現に影響を及ぼしうる要因を検討する目的で、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の患者背景及び併用薬有無別に、腎機能障害に関連する有害事象の発現状況を確認した（表 74）。

表 74 患者背景・併用薬有無別の腎機能障害に関連する有害事象の発現状況
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

	PARADIGM-HF 試験		PARALLEL-HF 試験	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
年齢 (歳)				
65 未満	12.8 (272/2120)	13.8 (301/2174)	24.1 (7/29)	25.0 (8/32)
65 以上	19.7 (410/2083)	21.7 (445/2055)	25.6 (21/82)	27.5 (22/80)
75 未満	14.8 (507/3417)	16.6 (571/3446)	21.5 (17/79)	23.8 (20/84)
75 以上	22.3 (175/786)	22.3 (175/783)	34.4 (11/32)	35.7 (10/28)
性別				
男性	16.6 (551/3316)	18.5 (605/3270)	26.0 (25/96)	28.1 (27/96)
女性	14.8 (131/887)	14.7 (141/959)	20.0 (3/15)	18.8 (3/16)
登録時のeGFR (mL/min/1.73m ²)				
30 以上 60 未満	24.8 (358/1444)	29.0 (443/1527)	25.8 (17/66)	33.3 (24/72)
60 以上 90 未満	13.1 (288/2204)	12.2 (262/2146)	27.5 (11/40)	16.2 (6/37)
90 以上	6.4 (35/545)	7.4 (41/553)	0 (0/5)	0 (0/3)
NYHA心機能分類				
I / II	15.2 (418/2759)	17.2 (466/2716)	26.2 (27/103)	28.0 (30/107)
III/IV	18.2 (261/1437)	18.5 (279/1511)	12.5 (1/8)	0 (0/5)
糖尿病合併				
あり	20.2 (293/1453)	21.9 (319/1457)	28.8 (15/52)	30.8 (16/52)
なし	14.1 (389/2750)	15.4 (427/2772)	22.0 (13/59)	23.3 (14/60)
MRA併用				
あり	17.8 (474/2665)	19.3 (548/2846)	29.6 (21/71)	33.8 (26/77)
なし	13.5 (208/1538)	14.3 (198/1383)	17.5 (7/40)	11.4 (4/35)
利尿薬併用				
あり	18.0 (655/3644)	19.3 (717/3713)	27.0 (27/100)	29.6 (29/98)
なし	4.8 (27/559)	5.6 (29/516)	9.1 (1/11)	7.1 (1/14)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

PARADIGM-HF 試験の本薬群では、高齢者 (65 歳以上)、腎機能低下、糖尿病合併あり、利尿薬併用あり、MRA 併用ありで腎機能障害に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、これらの傾向はエナラプリル群でも同様に認められた。PARALLEL-HF 試験では、本薬群の高齢者 (65 歳以上)、糖尿病合併あり、MRA 併用ありで発現割合が高かった。また、男性、NYHA 心機能分類 I / II 度、利尿薬併用ありで、発現割合が高い傾向が認められたが、当該部分集団の被験者数が少なく厳密な比較は困難であった。

発現時期について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験のいずれにおいても二重盲検治療期開始 1 カ月以内の発現が多かった。

以上より、本薬による腎機能障害リスクは既承認の RAAS 阻害薬と同様であると考え、添付文書 (案) においては、①腎機能障害が発現した場合には、併用薬の用量調節又は本薬の一時減量等適切な処置を行うこと、②高齢者に対して特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与すること、③MRA を含むカリウム保持性利尿薬との併用時には血清クレアチニン値が上昇するおそれがあることを記載しており、当該注意喚起は適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序、及び国内外の第 III 相試験においてエナラプリル群と同程度の腎機能障害に関連する有害事象が認められており、エナラプリルの添付文書において腎機能障害に関する注意喚起が行われていることを踏まえると、本薬投与中は、腎機能障害に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。特に、国内外の臨床試験において、高齢者、腎機能低下例、MRA 又は利

尿薬併用例では腎機能障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向がみられることから、添付文書においては本薬投与時の腎機能障害のリスク、高齢者、腎機能低下例又は利尿薬との併用ではより当該リスクが高まる傾向があることについて十分な注意喚起が必要と考える（腎機能低下例については、「7.R.7.6 腎機能障害患者への投与について」、高齢者については、「7.R.7.7 高齢者への投与について」の項参照）。現時点では、添付文書（案）の腎機能障害に関する注意喚起は概ね妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7.4 血管浮腫について

申請者は、本薬による血管浮腫発現のリスクについて以下のように説明した。血管透過性の亢進により血管浮腫を引き起こすブラジキニン³⁴⁾は、主に ACE 及び APP により分解されるため、ACE 阻害薬により血管浮腫が発現する可能性がある。また、ブラジキニンは、NEP によっても分解されるため、本薬の NEP 阻害作用によりブラジキニンが蓄積する可能性があり、ACE 阻害薬と本薬の併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させるおそれがある。一方で、ARB はブラジキニンの分解抑制に関与せず、非臨床試験では、サクビトリアル単独とサクビトリアル及びバルサルタン併用のブラジキニンによる足浮腫に対する増強の有無を検討したが、サクビトリアルはバルサルタンの存在下でブラジキニンの作用を増強しないことが示されている（「3.2.2.1 ブラジキニン誘発足浮腫に対する影響」の項参照）。なお、ARB による血管浮腫の発現も報告されているが（Arch Intern Med 2012; 172: 1582-9）、その発現機序は明らかではない。

PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験においては、本薬と ACE 阻害薬の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するために、ACE 阻害薬及び LBQ の消失半減期の約 3 倍を目安として、単盲検実薬投与観察期における本薬投与開始前及び二重盲検治療期開始前に、それぞれ約 36 時間又は 36～48 時間のウォッシュアウト期間が設定され、試験期間中は ACE 阻害薬又は ARB との併用は禁止された。また、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験において、血管浮腫又は血管浮腫様の有害事象が血管浮腫判定委員会に報告され、血管浮腫への該当性が盲検下で判定された。PARADIGM-HF 試験の二重盲検治療期では、血管浮腫判定委員会に提出された血管浮腫に関連する有害事象³⁴⁾の発現割合は、本薬群 1.12% (47/4203 例)、エナラプリル群 1.02% (43/4229 例)、血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定された事象の発現割合は、本薬群 0.45% (19/4203 例)、エナラプリル群 0.24% (10/4229 例) であり、群間で大きな違いはなかった。血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定された事象の多くは重症度が Grade I (無治療又は抗ヒスタミン薬治療のみ) 又は Grade II (カテコールアミン又はステロイド治療) であり、Grade IIIa (入院：気道障害を有さない) に該当した被験者は本薬群 3 例、エナラプリル群 1 例のみであり、本薬群の 3 例 (血管浮腫 2 例、アナフィラキシーショック 1 例) はいずれも本薬との因果関係が否定されている。Grade IIIb (入院：気道障害を有する) 及び Grade IV (気道確保を要する又は気道障害のため死亡) に該当する被験者はいなかった。単盲検実薬投与観察期においては、血管浮腫判定委員会に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現割合は、エナラプリル投与期 0.24% (25/10513

³⁴⁾ MedDRA PT：アレルギー性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、耳介腫脹、気管支浮腫、口周囲浮腫、気管内挿管、喉頭蓋浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、歯肉浮腫、歯肉腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、性器腫脹、遺伝性血管浮腫、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、眼充血、性器浮腫、グライヒ症候群、喉頭閉塞、口腔浮腫、末梢性浮腫、眼窩浮腫、口腔咽頭腫脹、陰茎浮腫、陰茎腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、可逆性気道閉塞、強膜浮腫、陰囊浮腫、陰囊腫脹、皮膚浮腫、口腔咽頭痙攣、口蓋浮腫、上気道性喘鳴、顔面腫脹、舌腫脹、咽喉絞扼感、舌浮腫、気管閉塞、気管浮腫、膈浮腫、内臓浮腫、外陰浮腫、外陰腫脹、消化管浮腫、上気道閉塞、MedDRA LLT：小腸血管浮腫、及び治験担当医師が血管浮腫が疑われると判断した事象

例)、本薬投与期 0.31% (29/9419 例)、血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定された事象の発現割合は、エナラプリル投与期 0.14% (15/10513 例)、本薬投与期 0.11% (10/9419 例) であった。エナラプリル投与期の 1 例 (Grade IIIa) を除き、重症度は Grade I 又は II であった。

PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期では、血管浮腫に関連する有害事象の発現割合は、本薬群 1.8% (2/111 例)、エナラプリル群 2.7% (3/112 例) であり、群間で大きな違いはなかった。重篤な有害事象はエナラプリル群の陰嚢浮腫 1 例、投与中止に至った有害事象は本薬群の眼瞼浮腫 1 例に認められた。単盲検実薬投与観察期においては血管浮腫に関連する有害事象は認められなかった。なお、PARALLEL-HF 試験で血管浮腫判定委員会により血管浮腫と判定された事象はなかった。

PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において、血管浮腫判定委員会に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現割合は、全体集団で本薬群 1.4% (33/2419 例)、バルサルタン群 0.8% (20/2402 例)、日本人集団で本薬群 0% (0/38 例)、バルサルタン群 2.4% (1/41 例) であった。血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定された事象の発現割合は、全体集団で本薬群 0.6% (14/2419 例)、バルサルタン群 0.2% (4/2402 例)、重症度はいずれも grade I ~ IIIa であり、日本人集団では認められなかった。実薬投与観察期において、全体集団で血管浮腫判定委員会に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現割合は、バルサルタン投与期 0.2% (11/5746 例)、本薬投与期 0.2% (9/5205 例)、血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定された事象の発現割合は、バルサルタン投与期 0.1% (3/5746 例)、本薬投与期 0.1% (3/5205 例) であり、重症度はいずれも grade I 又は II で、本薬投与期には認められなかった。日本人集団で血管浮腫に関連する有害事象の発現割合は、バルサルタン投与期 1.1% (1/89 例) であり、本薬投与期では認められなかった。

国内外の第 III 相試験で報告された血管浮腫に関連する有害事象の重症度はほとんど軽度又は中等度で非重篤であったことから、ACE 阻害薬から本薬に切り替える場合及び本薬から ACE 阻害薬に切り替える場合のウォッシュアウト期間を臨床試験で設定したとおり 36 時間とすることが妥当と考える。一方で、ARB については作用機序及び非臨床試験の成績等も踏まえ、本薬と切り替える際のウォッシュアウト期間の設定は不要と判断した。以上より、ACE 阻害薬を投与中の患者又は投与中止から 36 時間以内の患者、並びに ACE 阻害薬若しくは ARB に関係する血管浮腫の既往歴のある患者又は遺伝性血管性浮腫のある患者を禁忌とした上で、ACE 阻害薬から本薬への切替え、本薬から ACE 阻害薬への切替え時には、36 時間の休薬期間を設ける旨を注意喚起することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬群の血管浮腫の発現割合は、国内外の第 III 相試験においてエナラプリル群と同程度であり、血管浮腫自体が呼吸困難等を引き起こし生命にかかわる重篤な状態を呈する場合もあることを踏まえると、血管浮腫の発現について注意喚起するとともに発症リスクを最小限におさえる必要がある。作用機序に基づくと、本薬投与時に血管浮腫を生じる原因として本薬の活性代謝物である LBQ と ACE 阻害薬の併用による影響が想定されるが、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験において、本薬投与前に ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた場合はこれらの薬剤をウォッシュアウトすることにより本薬と ACE 阻害薬の併用によるリスクを避ける方策が採られ、血管浮腫が本薬群でエナラプリル群より多く発現する傾向は示されていない。以上より、臨床試験の規定を参考とした添付文書 (案) における ACE 阻害薬と本薬投与の切替えに際してのウォッシュアウトについての注意喚起、及び血管浮腫に関連する禁忌の規定は妥当と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.7.5 脱水について

機構は、PARALLEL-HF 試験においてエナラプリル群と比較して本薬群で脱水の発現割合が高い傾向が認められたことから、その理由及び注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。脱水に関連する有害事象³⁵⁾の発現割合は、PARADIGM-HF 試験の二重盲検治療期では本薬群 1.83% (77/4203 例)、エナラプリル群 1.89% (80/4229 例) と群間で大きな違いはなかった一方で、PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期では、本薬群 16.22% (18/111 例)、エナラプリル群 7.14% (8/112 例) と本薬群で高かった。この原因を検討するため、PARALLEL-HF 試験での患者背景及び併用薬有無別の脱水に関連する有害事象の発現割合を検討した結果、被験者数が少ないために部分集団別の結果の解釈には限界があるものの、年齢、性別、腎機能、NYHA 心機能分類、MRA の併用の有無別の部分集団間で大きな違いはなかった。また、本薬群及びエナラプリル群ともに脱水に関連する有害事象を発現した被験者全例が利尿薬を併用していた。

PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期において本薬群で認められた脱水に関連する有害事象 18 例 27 件については、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。転帰について、22/27 件で本薬の減量及び加療 (1 件)、加療 (14 件) 又は無処置 (7 件) にて回復していた。重篤な有害事象は 2 例 3 件 (いずれも脱水) 認められたが、いずれも本薬を中止、減量又は中断することなく 6~16 日で消失した。本薬投与中に脱水に関連する有害事象が発現した 20 件のうち、本薬の中止、減量又は中断を要した事象は 1 例 1 件 (脱水) のみであり、本事象は 200 mg BID から 100 mg BID への減量後に消失した。発現時期について、最も早く発現した事象で二重盲検治療期開始 116 日後であり、200 mg BID 又は 100 mg BID 投与時に発現した 19 件はいずれも発現時の用量への増量から 3 カ月後以降に認められた。なお、低血圧に関連する有害事象と同時期に発現したのは 2 例のみであった。また、25/27 件は MRA 又は利尿薬投与時に発現しており、いずれの併用薬の添付文書においても副作用として脱水が注意喚起されている。

PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において、脱水に関連する有害事象の発現割合は、全体集団で本薬群 3.1% (75/2419 例)、バルサルタン群 2.9% (70/2402 例) と同程度であったが、日本人集団では本薬群 18.4% (7/38 例)、バルサルタン群 12.2% (5/41 例) と本薬群で高かった。単盲検実薬投与観察期において、脱水に関連する有害事象の発現割合は、全体集団でバルサルタン投与期 0.2% (14/5746 例)、本薬投与期 0.1% (7/5205 例)、日本人集団でバルサルタン投与期 3.4% (3/89 例)、本薬投与期 0% (0/82 例) であった。なお、PARAGON-HF 試験の二重盲検治療期において本薬群の日本人集団で認められた脱水に関連する有害事象については、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、PARALLEL-HF 試験の本薬群で認められた脱水に関連する有害事象の発現状況に注意を要する傾向はみられず、すべての事象が本薬との因果関係を否定されていること等から、現時点で添付文書において脱水に関する注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。PARALLEL-HF 試験における脱水に関連する有害事象の発現割合が、本薬群でエナラプリル群より高かった理由は不明であるが、本薬の作用機序を踏まえると、慢性心不全患者への投与に関連して、脱水に関連する有害事象が発現する可能性は否定できない。しかしながら、PARALLEL-HF 試験の本薬群で認められた脱水に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、併用薬又は本薬の中止、減量又は中断並びに加療により大部分の患者が回復していたこと等か

³⁵⁾ MedDRA SMQ (狭義) : 脱水及び MedDRA PT : 口内乾燥、口渇

ら、現時点で注意喚起は不要との申請者の判断は妥当と判断する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7.6 腎機能障害患者における投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について以下のように説明した。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外された。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における、有効性の主要評価項目に関する腎機能別の部分集団解析の結果は表 75 のとおりであった。PARADIGM-HF 試験では、腎機能によらず一貫して本薬の有効性が認められた。PARALLEL-HF 試験では、いずれの部分集団においてもイベントの発現リスクに群間で明らかな違いはみられなかった。

表 75 腎機能別の主要評価項目の結果（PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、FAS）

ベースライン eGFR (mL/min/1.73m ²)	本薬群	エナラプリル群	ハザード比 ^a [95%CI]
PARADIGM-HF 試験			
60 未満	25.8 (397/1541)	31.5 (479/1520)	0.79 [0.69, 0.90]
60 以上 90 未満	20.1 (427/2121)	24.3 (522/2151)	0.81 [0.71, 0.92]
90 以上	17.1 (90/525)	21.4 (116/541)	0.75 [0.57, 0.99]
PARALLEL-HF 試験			
60 未満	26.5 (18/68)	26.1 (18/69)	1.03 [0.53, 1.97]
60 以上 90 未満	29.7 (11/37)	24.4 (10/41)	1.23 [0.52, 2.90]
90 以上	16.7 (1/6)	0 (0/2)	—

発現割合%（イベント発現例数/例数）、—：算出していない。

a：PARADIGM-HF 試験では、投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルに基づき、PARALLEL-HF 試験では、投与群と層別割付因子（登録時の NT-proBNP）を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルに基づく。

PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における主な有害事象に関する腎機能別の部分集団解析の結果は、表 76 のとおりであった。

表 76 腎機能別の主な有害事象の発現状況
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

PARADIGM-HF 試験						
ベースライン eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 未満		60 以上 90 未満		90 以上	
	本薬群 (1446 例)	エナラプリル群 (1527 例)	本薬群 (2204 例)	エナラプリル群 (2146 例)	本薬群 (545 例)	エナラプリル群 (553 例)
有害事象	86.0 (1244)	86.8 (1325)	79.9 (1762)	81.0 (1738)	74.7 (407)	79.2 (438)
重篤な有害事象	53.6 (775)	58.1 (887)	43.6 (962)	47.5 (1019)	36.1 (197)	42.3 (234)
投与中止に至った有害事象	12.8 (185)	15.4 (235)	9.8 (217)	10.5 (225)	8.4 (46)	9.9 (55)
中断又は用量調節を要した有害事象	34.0 (491)	34.5 (527)	25.5 (562)	22.8 (489)	19.8 (108)	21.5 (119)
低血圧に関連する有害事象	27.3 (395)	22.2 (339)	23.7 (523)	17.6 (377)	19.8 (108)	12.5 (69)
高カリウム血症に関連する有害事象	15.4 (222)	19.8 (302)	10.8 (238)	12.2 (261)	7.0 (38)	7.6 (42)
腎機能障害に関連する有害事象	24.8 (358)	29.0 (443)	13.1 (288)	12.2 (262)	6.4 (35)	7.4 (41)
脱水に関連する有害事象	2.8 (40)	3.0 (46)	1.6 (35)	1.4 (29)	0.4 (2)	0.9 (5)
PARALLEL-HF 試験						
ベースライン eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 未満		60 以上 90 未満		90 以上	
	本薬群 (66 例)	エナラプリル群 (72 例)	本薬群 (40 例)	エナラプリル群 (37 例)	本薬群 (5 例)	エナラプリル群 (3 例)
有害事象	97.0 (64)	95.8 (69)	100.0 (40)	97.3 (36)	100.0 (5)	100.0 (3)
重篤な有害事象	62.1 (41)	56.9 (41)	50.0 (20)	48.6 (18)	60.0 (3)	66.7 (2)
投与中止に至った有害事象	12.1 (8)	16.7 (12)	7.5 (3)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
中断又は用量調節を要した有害事象	36.4 (24)	30.6 (22)	42.5 (17)	24.3 (9)	20.0 (1)	66.7 (2)
低血圧に関連する有害事象	36.4 (24)	16.7 (12)	42.5 (17)	21.6 (8)	20.0 (1)	33.3 (1)
高カリウム血症に関連する有害事象	13.6 (9)	18.1 (13)	12.5 (5)	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害に関連する有害事象	25.8 (17)	33.3 (24)	27.5 (11)	16.2 (6)	0 (0)	0 (0)
脱水に関連する有害事象	16.7 (11)	9.7 (7)	17.5 (7)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

PARADIGM-HF 試験においては、本薬群でのいずれの有害事象も腎機能が悪化するに従い、発現割合が高くなる傾向がみられた。この傾向は、エナラプリル群でも同様に認められ、本薬群に特有の傾向ではなかった。PARALLEL-HF 試験においては、投与中止に至った有害事象の発現割合は、eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満の部分集団で高い傾向がみられたが、この傾向はエナラプリル群でも同様であった。他の有害事象の発現割合については、本薬群で腎機能の程度別で大きな違いはなかった。

腎機能障害被験者に本薬 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (A2204 試験及び A2205 試験) における有害事象の発現状況を確認した。A2204 試験における有害事象の発現割合は、腎機能正常の被験者で 25.0% (4/16 例)、軽度腎機能障害被験者で 87.5% (7/8 例)、中等度腎機能障害被験者で 100.0% (8/8 例)、A2205 試験における有害事象の発現割合は、腎機能正常の被験者で 83.3% (5/6

例)、重度腎機能障害被験者で 100.0% (6/6 例) であった。いずれにおいても重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、報告された事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。腎機能障害に関連する有害事象は、A2204 試験の中等度腎機能被験者の 1 例 (腎機能障害) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上の検討及び腎機能障害患者での本薬の PK (「6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与について」の項参照) を踏まえ、重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73m² 未満) のある患者では、添付文書 (案) において、LBQ の曝露量が上昇するおそれがあるため、低用量 (50 mg BID) から慎重に投与を開始する旨、高カリウム血症のリスクがあるため、血清カリウム値をモニタリングする旨を注意喚起することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者における本薬の有効性について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験において腎機能障害の程度による部分集団間で大きく異なる傾向は認められていない。安全性については、腎機能障害患者では LBQ の曝露量が増加することが示されており (「6.R.4 腎機能障害患者への本薬の投与について」の項参照)、PARADIGM-HF 試験では腎機能障害の悪化に従い有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたこと、既承認のエナラプリルにおいても腎機能障害患者では程度によらず血圧低下に関する注意喚起がなされていることから、腎機能障害患者に本薬を投与する場合は、血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を注意深く観察しながら、より慎重に投与する必要があると考える。特に、重度腎機能障害患者では、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験における本薬の投与経験は限られていることから、投与の可否を慎重に判断し、投与が必要な場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の観察を十分に行う必要がある。添付文書 (案) の注意喚起については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7.7 高齢者への投与について

申請者は、高齢者への本薬の投与について以下のように説明した。

本薬の年齢別の安全性について、PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験の二重盲検治療期における主な有害事象に関する年齢別の部分集団解析の結果は、表 77 のとおりであった。

表 77 年齢別の主な有害事象の発現状況
(PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、安全性解析対象集団)

PARADIGM-HF 試験				
年齢	65 歳未満		65 歳以上	
	本薬群 (2120 例)	エナラプリル群 (2174 例)	本薬群 (2083 例)	エナラプリル群 (2055 例)
有害事象	78.3 (1659)	81.0 (1760)	84.5 (1760)	84.8 (1743)
重篤な有害事象	40.8 (864)	47.7 (1036)	51.5 (1073)	53.8 (1106)
投与中止に至った有害事象	9.7 (206)	11.0 (239)	11.7 (244)	13.5 (277)
低血圧に関連する有害事象	21.4 (453)	16.1 (350)	27.6 (574)	21.2 (436)
高カリウム血症に関連する有害事象	10.2 (216)	12.1 (262)	13.6 (284)	16.7 (343)
腎機能障害に関連する有害事象	12.8 (272)	13.8 (301)	19.7 (410)	21.7 (445)
脱水に関連する有害事象	1.3 (28)	1.4 (30)	2.4 (49)	2.4 (50)
年齢	75 歳未満		75 歳以上	
	本薬群 (3417 例)	エナラプリル群 (3446 例)	本薬群 (786 例)	エナラプリル群 (783 例)
有害事象	80.2 (2740)	81.9 (2823)	86.4 (679)	86.8 (680)
重篤な有害事象	43.7 (1493)	48.9 (1685)	56.5 (444)	58.4 (457)
投与中止に至った有害事象	9.80 (335)	11.4 (394)	14.6 (115)	15.6 (122)
低血圧に関連する有害事象	23.2 (794)	17.2 (594)	29.6 (233)	24.5 (192)
高カリウム血症に関連する有害事象	11.4 (391)	13.4 (461)	13.9 (109)	18.4 (144)
腎機能障害に関連する有害事象	14.8 (507)	16.6 (571)	22.3 (175)	22.3 (175)
脱水に関連する有害事象	1.5 (52)	1.7 (57)	3.2 (25)	2.9 (23)
PARALLEL-HF 試験				
年齢	65 歳未満		65 歳以上	
	本薬群 (29 例)	エナラプリル群 (32 例)	本薬群 (82 例)	エナラプリル群 (80 例)
有害事象	100.0 (29)	93.8 (30)	97.6 (80)	97.5 (78)
重篤な有害事象	44.8 (13)	40.6 (13)	62.2 (51)	60.0 (48)
投与中止に至った有害事象	3.4 (1)	3.1 (1)	12.2 (10)	15.0 (12)
低血圧に関連する有害事象	41.4 (12)	15.6 (5)	36.6 (30)	20.0 (16)
高カリウム血症に関連する有害事象	6.9 (2)	9.4 (3)	14.6 (12)	17.5 (14)
腎機能障害に関連する有害事象	24.1 (7)	25.0 (8)	25.6 (21)	27.5 (22)
脱水に関連する有害事象	17.2 (5)	9.4 (3)	15.9 (13)	6.3 (5)
年齢	75 歳未満		75 歳以上	
	本薬群 (79 例)	エナラプリル群 (84 例)	本薬群 (32 例)	エナラプリル群 (28 例)
有害事象	97.5 (77)	96.4 (81)	100 (32)	96.4 (27)
重篤な有害事象	49.4 (39)	51.2 (43)	78.1 (25)	64.3 (18)
投与中止に至った有害事象	6.33 (5)	10.7 (9)	18.8 (6)	14.3 (4)
低血圧に関連する有害事象	27.8 (22)	16.7 (14)	62.5 (20)	25.0 (7)
高カリウム血症に関連する有害事象	10.1 (8)	16.7 (14)	18.8 (6)	10.7 (3)
腎機能障害に関連する有害事象	21.5 (17)	23.8 (20)	34.4 (11)	35.7 (10)
脱水に関連する有害事象	16.5 (13)	8.3 (7)	15.6 (5)	3.6 (1)

発現割合% (発現例数)

いずれの試験においても非高齢者と比較して高齢者で本薬群の有害事象の発現割合が高い事象がみられ、低血圧に関連する有害事象でその傾向が顕著であったものの、エナラプリル群でも同様の傾向が認められた。また、PARALLEL-HF 試験においては、本薬群では 75 歳以上の部分集団で低血圧に関連する有害事象の発現割合が 75 歳未満の部分集団と比較して特に高かった。以上の結果を踏まえ、添付文書(案)において、高齢者では特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起し、75 歳以上の患者における低血圧の発現状況を情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。PARADIGM-HF 試験及び PARALLEL-HF 試験のいずれにおいても非高齢者と比較して高齢者で本薬群での主な有害事象(表 77)の発現割合が高かったことを踏まえると、添

付文書においては 75 歳以上の高齢者における低血圧の発現状況のみに着目した情報提供を行うのではなく、高齢者全般に関する注意喚起として、血圧、血清カリウム値及び腎機能等の観察を十分に慎重に行い慎重に投与する旨注意喚起することが適切と判断する。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の作用機序及び国内外の臨床試験成績を踏まえ、本薬の使用実態下における「低血圧」の副作用発現状況（血圧値の変動、関連症状、転帰、処置状況等）を把握し、本薬の低血圧に対する忍容性等について検討することを目的とした使用成績調査（中央登録方式、観察期間：6 カ月、調査症例数：350 例）を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。低血圧以外にも、高カリウム血症、腎機能障害の発現状況に関する情報等を収集することが必要と判断する。また、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の心不全患者、中等度肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者に関する情報は限られていること等から、製造販売後に本邦の使用実態下でこれらの患者集団における安全性等に関する情報も収集する必要がある。以上も踏まえて、本調査の目的、調査症例数及び観察期間について再検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、アンジオテンシン受容体とネプリライシンの阻害薬であり、慢性心不全に対する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考えられる。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年4月14日

申請品目

- [販 売 名] ①エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
②エンレスト錠 50 mg
- [一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①令和元年7月29日
②令和2年1月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

日本人 HFrEF 患者における本薬の有効性に関連して、専門委員より、PARALLEL-HF 試験では、主要評価項目の構成要素である「心不全による入院」の発現割合が PARADIGM-HF 試験と比較して高く、また本薬群でエナラプリル群と比較して高かったことから(審査報告(1) 7.R.2.3 項参照)、日本人 HFrEF 患者で高頻度に認められた本薬による血圧低下が、低心拍出症候群に関連する入院を増加させた可能性が指摘された。これについて、申請者は当該試験で「心不全による入院」が低心拍出症候群に起因するか否かの情報は収集していなかったが、PARALLEL-HF 試験の本薬群において低血圧に関連する有害事象の発現例で「心不全による入院」の発現が多くなる傾向は認められないことを確認した(表 78)。

表 78 低血圧に関連する有害事象の発現の有無別の「心不全による入院」の発現割合 (PARALLEL-HF 試験、二重盲検治療期、FAS)

		本薬群	エナラプリル群
低血圧に関連する有害事象	あり	21.4 (9/42)	33.3 (7/21)
	なし	23.2 (16/69)	14.3 (13/91)

発現割合% (発現例数)

また、専門委員より、PARALLEL-HF 試験の対照群について、本来であれば慢性心不全に対する本邦での承認用法・用量(1回10mgを1日1回)でのエナラプリルでの治療群とすべきであったとの意見、海外での承認用法・用量(1回10mgを1日2回)でのエナラプリルとの比較に基づく日本人での本剤の有効性の推論には限界があるとの意見が出された。

専門協議では、以上の点も踏まえた議論がなされ、日本人慢性心不全患者における有効性について、専門委員の意見は最終的に以下のような結論で一致した。

- PARALLEL-HF 試験では PARADIGM-HF 試験と類似した有効性が認められておらず、提出された臨床試験成績から、日本人 HFrEF 患者においても PARADIGM-HF 試験で示されたエナラプリルを上回る本薬の生命予後の改善が期待できるとまでは判断できない。
- その一方で、PARALLEL-HF 試験の結果に基づき、日本人 HFrEF 患者において少なくとも本薬の有効性はエナラプリルより明らかに劣るものではなく、一定の有効性は期待できるとの解釈は可能である。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果について

本薬は、慢性心不全の標準治療がなされ、ACE 阻害薬又は ARB の前治療により血圧が良好に維持され、かつ忍容性が確認された HFrEF 患者で、ACE 阻害薬又は ARB から切り替えて用いる治療選択肢の一つとして臨床現場に提供することが適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、NEP 阻害により基質である Ang II が上昇することで RAAS を活性化することが、ナトリウム利尿ペプチドによる作用減弱をもたらす可能性があることから、サクビトリルとバルサルタンに解離して作用を発現する成分として開発したことは合理的と考えられるとの意見、及び慢性心不全の治療において既承認薬とは異なる作用機序を有する薬剤による治療選択肢が増えることは有益であるとの意見が出された。

ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない患者については、PARALLEL-HF 試験における前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の部分集団解析の結果から、低血圧に関連する有害事象の発現リスクがより高い集団と考えられること、慢性心不全の治療に用いられる ACE 阻害薬又は ARB は比較的低用量で使用されている本邦の医療実態がある中で、本薬の開始用量である 50 mg BID であっても、本薬投与時のバルサルタンの曝露量が既承認のバルサルタン製剤の高血圧症に対する通常最小用量(40 mg を 1 日 1 回)投与時の曝露量を上回る上に、降圧作用が増強すると考えられるネプリライシン阻害作用が加わること等を踏まえると、安全性の観点から、PARALLEL-HF 試験と同様に本薬を投与する前に ACE 阻害薬又は ARB を投与し、忍容性を確認することを必須とすべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりとした上で、添付文書の臨床成績の項で国内外の臨床試験における対象患者の前治療及び血圧等について具体的に情報提供することが妥当と判断した。また、PARALLEL-HF 試験における前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量分布及び投与期間、前治療の用量別の安全性の成績等については、医療従事者向け資料により情報提供することが妥当と判断した。

〔効能・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。

〔効能・効果に関連する注意〕

- 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。

- ・ 「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。

1.3 用法・用量について

本薬の目標用量について、専門委員より、本邦において ACE 阻害薬及び ARB は慢性心不全に対して海外の承認用量と比較して低用量で投与されている実態がある中で、本薬 200 mg BID 投与時のバルサルタン曝露量は、本邦で既承認のバルサルタン製剤の高血圧症に対する通常用量（40～80 mg を 1 日 1 回）投与時のバルサルタン曝露量を大きく上回ることや、PARALLEL-HF 試験における低血圧に関連する有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬 200 mg BID は日本人患者では過量である懸念がある。さらに、日本人慢性心不全患者を対象とした用量設定試験は実施されていないことから、日本人 HFrEF 患者における目標用量を 200 mg BID することが妥当か疑問であるとの意見が出された。専門協議では、これらの意見も踏まえた議論がなされ、200 mg BID よりも低用量を目標用量とした場合の本薬投与時の有効性は検討されていないこと、PARALLEL-HF 試験において、PARADIGM-HF 試験と比較して本薬の平均投与量が著しく低い又は試験期間中の治験中止率が著しく高い等の結果は示されておらず、日本人 HFrEF 患者において本薬 200 mg BID に対する忍容性に問題がある状況ではないことから、目標用量は 200 mg BID とすることが妥当であるとの結論に至った。以上を踏まえて、本薬投与開始後は低血圧を含む副作用の発現に留意し、忍容性を十分確認した上で慎重に増量すること、忍容性が認められない場合には本薬の減量又は投与中止を考慮することを適切に注意喚起することを前提として、目標用量を 200 mg BID とすることが妥当であるとの機構の判断は専門委員に支持された。

漸増方法については、50 mg BID から開始して 2～4 週間かけて忍容性が認められる場合に段階的に漸増することが適切との機構の判断は専門委員に支持され、増量時の基準について、PARALLEL-HF 試験の 50 mg BID から 100 mg BID への増量時に用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する基準を添付文書において情報提供することは有用であるとの意見が出された。

開始用量について、専門委員より、本邦では ACE 阻害薬及び ARB は慢性心不全に対して比較的用量で投与されている実態がある中で、本薬 50 mg BID であっても前治療の ACE 阻害薬又は ARB と比較して RAAS 抑制作用が増強される可能性があること、国内外の臨床試験において本薬投与開始後早期に低血圧に関連する有害事象が発現する傾向が認められていること等から、50 mg BID よりも低用量（25 mg BID、50 mg 1 日 1 回等）から開始する必要があるかとの意見が出された。専門協議では、これらの意見も踏まえた議論がなされた。その結果、50 mg BID よりも低用量で投与開始した場合の安全性は検討されていないこと、PARALLEL-HF 試験において本薬 50 mg BID から投与開始した場合の忍容性が確認されていることから、本薬投与時と既承認のバルサルタン製剤投与時のバルサルタンの曝露量の関係を医療従事者に十分に情報提供する方策を講じた上で、本薬の投与対象を明確にし（1.2 項参照）、本薬投与中に確認すべき項目について適切に注意喚起すること（1.4 項参照）を前提とすれば、開始用量を 50 mg BID とすることは妥当であるとの機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとした上で、添付文書において本薬投与時及びバルサルタン製剤の高血圧症に対する用法・用量投与時のバルサルタンの薬物動態パラメータの値について情報提供することが妥当と判断した。

〔用法・用量〕

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

〔用法・用量に関連する注意〕

- ・ 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
 - ・ 腎機能障害（eGFR 90 mL/min/1.73m² 未満）のある患者
 - ・ 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者
 - ・ 血圧が低い患者
- ・ 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。

表 臨床試験で用いられた増量時^{*}の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
血清カリウム値	5.4 mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上かつ eGFR の低下率が 35% 以下

^{*} 1 回 50 mg から 1 回 100 mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

1.4 安全性について

以下の検討に加え、高カリウム血症、腎機能障害及び血管浮腫、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における本薬投与時の安全性並びに注意喚起の妥当性について、機構の判断は専門委員に支持された。

① 低血圧について

本剤投与中は低血圧があらわれるおそれがあることから血圧を注意深く観察する必要があり、本薬の投与開始前に、血圧が十分に維持されている状態であることを確認するとともに、本薬の投与中には血圧を定期的に観察し、投与開始時及び増量時は特に低血圧の発現に注意する必要がある旨、高齢者、利尿薬との併用患者、腎機能障害患者及び本薬投与前の血圧が低い患者等では低血圧リスクが高い旨を添付文書で注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

② 脱水について

専門委員より、PARALLEL-HF 試験において本薬群でエナラプリル群より脱水に関連する有害事象の発現が多かったこと、本薬のネプリライシン阻害作用によるナトリウム利尿ペプチドの増加に関連して想定されるリスクであること、慢性心不全患者では高齢者での投与が想定され、また他の利尿作用を有する薬剤との併用が想定されることから、添付文書において注意喚起を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえて、それぞれに関連する注意喚起等を添付文書に記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 79 に示す安全性検討事項を設定すること、表 80 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 81 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 79 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 ・腎機能障害、腎不全 ・高カリウム血症 ・血管浮腫 ・ショック、失神、意識消失 ・無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 ・間質性肺炎 ・低血糖 ・横紋筋融解症 ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 ・天疱瘡、類天疱瘡 ・肝炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱水 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 80 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（エンレストを適正に使用いただくために）の作成・配布 ・患者向け資材（エンレストを服用される患者さん・ご家族の皆様へ）の作成・配布

表 81 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された慢性心不全患者
観察期間	52 週間
予定症例数	安全性解析対象として 600 例
主な調査項目	低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、脱水の発現状況、患者背景（年齢、NYHA 心機能分類、腎機能、肝機能、血圧等）、慢性心不全に対する薬剤の使用状況、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与量、心不全イベント（心血管死、心不全による入院等）等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	31-32	原薬の製造方法の重要工程として、 XXXXXXXXXX の合成工程及び XXXXXXXXXX が設定されている。	原薬の製造方法の重要工程として、 XXXXXXXXXX の合成工程、 XXXXXXXXXX の合成工程及び XXXXXXXXXX が設定されている。
48	表 40	19600±8180	19800±8240

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る中止基準の不遵守、層別因子の誤登録、併用薬の使用に係る規定の不遵守、重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、併用禁止薬に係る規定の不遵守）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年間、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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。

[用法・用量]

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

CL _{cr}	Creatinine clearance (Cockcroft-Gault equation)	Cockcroft-Gault の式により算出したクレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CMC	Carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CNP	C-type natriuretic peptide	C型ナトリウム利尿ペプチド
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker	ペーシング機能のみの両心室ペースメーカー
CSF	Cerebral spinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
DMF	Dimethylformamide	ジメチルホルムアミド
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNCB	Dinitrobenzene	ジニトロクロロベンゼン
ECE	Endothelin converting enzyme	エンドセリン変換酵素
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC ガイドライン 2016	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200)	—
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCTZ	Hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HFSA	Heart failure society of america	米国心不全学会
HPC	Hydroxypropyl cellulose	ヒドロキシプロピルセルロース
HPMC	Hydroxypropylmethyl cellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	—
LBQ	Sacubitrilat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOS	Losartan	ロサルタン
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MAP4K4	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 4

MBR	Master batch record	マスターバッチレコード
MedDRA LLT	MedDRA Lowest Level Term	ICH 国際医薬用語集 下層語
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA Preferred Term standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NEP	Nepriylsin; Neutral endopeptidase	ネプリライシン
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NP	Natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
NPR	Natriuretic peptide receptor	ナトリウム利尿ペプチド受容体
NT-proANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide	N末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N末端プロ脳性 (B型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
エナラプリル	—	エナラプリルマレイン酸塩
含量違い BE ガイドライン	—	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて (平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内心不全診療ガイドライン	—	急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会/日本心不全学会）
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日付け 医薬審第67号、平成24年2月29日付け 薬食審査発0229第10号により一部改正）
本剤	—	エンレスト錠
本薬	—	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物