1.12 添付資料一覧

目次

目次 2
第 3 部 3
第 4 部 3
第 5 部 25

第 3 部

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間及び試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2 データ又は報告書						
	原薬：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 製剤：エンレスト錠 50mg, 100 mg 及び 200 mg	ノバルティス	－	海外	社内報告書	評価

第 4 部

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	In vitro Potency and Protease Selectivity Profile of NVP-AHU377, NVP-LBQ657 and Valsartan	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	Effect of NVP-AHU377-AB-1 on neutral endopeptidase 24.11 activity in vitro	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-3	Effects of NVP-LBQ657 on neutral endopeptidase 24.11 and angiotensin-converting enzyme activities in vitro	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-4	In vitro potency of LBQ657 on human NEP enzyme activity in human CSF	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-5	Crystal structure of human NEP in complex with NVP-LBQ657-NX-1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-6	NVP-AHU377: In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-7	NVP-LBQ657: In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-8	Binding of the Angiotensin-II antagonist CGP 48 933 to the Angiotensin-II receptor of smooth-muscle cells from rat aorta and human uterus.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-9	In vitro pharmacology of the angiotensin II antagonist valsartan	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-10	INHIBITION OF ANGIOTENSIN-II-INDUCED VASOCONSTRICTION IN RABIT AORTIC RINGS AND PITHED RATS BY CGP 48 933	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-11	Characterization of CGP 49 309, the R-enantiomer of CGP 48933 (valsartan)	チバガイギー（現ノバルティス）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-12	INHIBITION OF ANGIOTENSIN-II-STIMULATED ALDOSTERONE RELEASE BY CGP 48 933 IN DISPERSED BOVINE ADRENAL GLOMERULOSA CELLS	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-13	Valsartan, a potent inhibitor of the prejunctional actions of angiotensin II	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-14	Effect of NVP-AHU377-AB on rat kidney neutral endopeptidase 24.11 activity ex vivo	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-15	[125I]AngiotensinII Binding Assay in Adrenal Grand, Aorta and Kidney Isolated from Spontaneously Hypertensive Rats Chronically Treated with a New AngiotensinII Receptor Antagonist, CGP 48933.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	国内	社内報告書	参考
4.2.1.1-16	Oral capsule dosing with LCZ696, a dual-acting ARB and NEP inhibitor pro-drug, potentiates circulating atrial natriuretic peptide in conscious rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-17	Dose-response for the effect of NVP-AHU377-AB on neutral endopeptidase 24.11 activity in vivo	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-18	PBI-12-110 four week study with LCZ696 in Dahl Salt Sensitive Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-19	Effect of NVP-AHU377-AB on atrial natriuretic peptideinduced diuresis and natriuresis in anesthetized rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-20	Evaluation of Cardiovascular and Renal Effects of CGP 48 933 (Antihypertensive Agent; Angiotensin II Antagonist)	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-21	Valsartan prevents end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats under one-year treatment.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	国内	社内報告書	参考
4.2.1.1-22	Influence of Chronic Valsartan Therapy Compared to Enalapril on the Myocardial Infarction of the Rat Model	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	国内	社内報告書	参考
4.2.1.1-23	STRUCTURAL AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF VALSARTAN AND BENAZEPRIL IN RATS WITH MYCARDIAL INFARCTION.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	参考
4.2.1.1-24	Antihypertensive effects of single oral capsule dosing with LCZ696 in telemetered double transgenic rats overexpressing the human renin and angiotensinogen genes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-25	Effect of NVP-AHU377-AB on mean arterial pressure in conscious DOCA-salt hypertensive rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-26	Antihypertensive Effect of CGP 48933 in Rat Hypertensive Models.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	国内	社内報告書	参考
4.2.1.1-27	Blood pressure effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 vs. the angiotensin receptor blocker valsartan in Dahl salt-sensitive hypertensive rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-28	Blood pressure effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 vs. the angiotensin receptor blocker valsartan in spontaneously hypertensive rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-29	Inhibition of plasma neprilysin enzymatic activities after intravenous and oral administration of AHU377 and LBQ657 in cynomolgus monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-30	Effect of acute treatment with the angiotensin-II antagonist CGP 48 933 on plasma renin, angiotensin, and aldosterone levels.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-31	Dynamics of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) after oral administrations of LCZ696, AHU377, Benazepril and Valsartan in 18 Beagle dogs	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-32	Effects of CGP 48933 on Hemodynamic and Hormonal Changes in Conscious Dogs with Rapid Ventricular Pacing-Induced Heart Failure	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	国内	社内報告書	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Assessment of the effect of NVP-LBQ657 on human aminopeptidase P enzyme activity in vitro	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-2	NVP-AHU377: In vitro effects against a selection of recombinant human protein kinases	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-3	NVP-LBQ657: In vitro effects against a selection of recombinant human protein kinases	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-4	CGP048933: In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-5	Interactions of CGP 48933 (Angiotensin II antagonist) with neurotransmitter receptors in vitro and on ca++ channels.	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-6	Evaluation of NVP-AHU377-AB (a neutral endopeptidase inhibitor), valsartan, and their physical combination in the bradykinin-induced rat paw edema model	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-7	Bradykinin-induced rat paw edema as a correlate of clinical angioedema	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2-8	Functional assessment of inhibition of bradykinin metabolism by drugs administered intraduodenally in anesthetized rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-9	Functional assessment of the effects of NVP-AHU377-AB and valsartan on bradykinin metabolism in anesthetized rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-10	Effects of prolonged administration of high doses of valsartan on blood pressure and plasma urea and creatinine in sodium-replete, normotensive marmosets	チバガイギー（現ノバルティス）	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	チバガイギー（現ノバルティス）	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects of LCZ696 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-2	Electrophysiological Safety Measurements of hERG Currents in Stably Transfected HEK293 Cells	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-3	Effect of LBQ657 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-4	A pharmacological assessment of the effect of LCZ696 on the cardiovascular system of the cynomolgus monkey using telemetry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-5	Telemetry study of cardiovascular effects in dogs after oral (gavage) administration	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-6	A pharmacological assessment of the effect of LCZ696 on the respiratory system of the albino rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-7	A pharmacological assessment of the oral (gavage) administration of AHU377 on the respiratory system of the male albino rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-8	LCZ696: A neuropharmacological profile (NPP) after oral (gavage) administration in male rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-9	A single oral gavage dose general and neurobehavioral activity study in male mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-2	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation report	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation Report Amendment No.01	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation Report Amendment No.02	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation Report Amendment No.03	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation Report Amendment No.04	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human plasma by LC-MS/MS (high range) Method Validation Report Amendment No.05	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-3	Transfer and validation of the method for quantitative determination of AHU377, LBQ657 and valsartan in human plasma and urine by LC-MS/MS Method description and validation	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	国内	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-4	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in monkey plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-5	Quantitative determination of AHU377/LBQ657/Valsartan in rat and mouse plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-6	Quantitative determination of AHU377/LBQ657/Valsartan in rabbit plasma by LC-MS/MS Method validation report	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-7	[14C]LCZ696 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-8	[14C]AHU377 Resynthesis and Analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-9	[14C]LBQ657 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-10	[M+4]AHU377 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-11	[M+4]LBQ657 Synthesis and Analysis	ノバルティス	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-12	[D9]VAL489 Synthesis and Release Analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-13	[D9]VAL489 Synthesis and release analysis	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-14	Quantitative determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-15	Quantitative determination of AHU377, Valsartan and LBQ657 in human urine by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-16	Quantitative determination of LBQ657 in human cerebrospinal fluid by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Absorption, metabolism, and excretion following an intravenous or oral dose of [14C]AHU377 in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-2	Absorption, metabolism, and excretion following an intravenous dose of [14C]LBQ657 and oral dose of [14C]AHU377 in the dog	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-3	Absorption, metabolism and excretion following an intravenous (10 mg/kg) dose of [14C]LBQ657 or oral (30mg/kg) dose of [14C]LCZ696 in the monkey	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-4	Absorption, metabolism and excretion following an intravenous dose of [14C]LBQ657 or oral dose of [14C]AHU377 in the mouse	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2-5	Relative bioavailability in the dog following a single oral administration of LCZ696 or valsartan/AHU377 combination	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	In vitro blood distribution and binding of 14C-labeled LBQ657 to plasma and/or serum proteins in the rat, dog, monkey and human	ノバルティス	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-2	In vitro blood distribution and plasma protein binding of [14C]AHU377 in the monkey and human	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-3	In vitro binding of 14C-labeled AHU377 and LBQ657 to individual human plasma proteins	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-4	Tissue distribution following an intravenous or oral dose of [14C]AHU377 in the rat	ノバルティス	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-5	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [14C]LCZ696 in the pregnant rat	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	In vitro metabolism of [14C]AHU377 in rat, dog and human liver slices	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-2	Metabolism of AHU377 and its active metabolite, LBQ657, in human liver microsomes and S9	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	Excretion in milk after a single oral dose of [14C]LCZ696 in the rat	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by NVP-AHU377 and its metabolite NVP-LBQ657	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-2	Evaluation of AHU377 as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-3	Evaluation of valsartan as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-4	In vitro permeability and transporter interaction assessment of AHU377 and LBQ657 across Caco-2 cell monolayers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-5	Assessment of AHU377 as an inhibitor of human breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-6	Assessment of LBQ657 (the active metabolite of AHU377) as an inhibitor and substrate of human organic anion transporters 1 (hOAT1) and 3 (hOAT3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-7	Assessment of VAL489 (an active component of LCZ696) as an inhibitor and substrate of human organic anion transporters 1 (hOAT1) and 3 (hOAT3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-8	Assessment of LBQ657 (active metabolite of AHU377) as a substrate of human organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-9	Assessment of LBQ657 (the active metabolite of AHU377) as an inhibitor of human organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-10	Assessment of AHU377 as an inhibitor of human organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-11	Assessment of AHU377 and its active metabolite, LBQ657, as inhibitors of organic cation transporters 1 and 2 (OCT1 & OCT2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-12	Assessment of VAL489 as inhibitor of organic cation transporters 1 and 2 (OCT1 & OCT2)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-13	Assessment of LBQ657 (active metabolite of AHU377) as an inhibitor of human P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-14	Assessment of AHU377 as an inhibitor of human organic anion transporters 1 and 3 (OAT1 & OAT3)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-15	Assessment of AHU377 as an inhibitor of the multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 and 2-K transporters	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-16	Assessment of LBQ657 as an inhibitor of the multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 and 2-K transporters	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.6-17	In vitro assessment of cytochrome P450 time-dependent inhibition by AHU377 and the metabolite, LBQ657, and reversible inhibition of CYP2B6	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	An acute oral toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1-2	An acute intraperitoneal toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1-3	An acute oral toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1-4	An acute intraperitoneal toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-2	13-week oral (gavage) range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-3	2-week oral (gavage) toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-4	Repeat 2-week oral (gavage) toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-5	13-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-6	A 26-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-7	1-week oral (gavage) toxicity study in monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-8	2-week oral (gavage) dose range-finding study in monkeys	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-9	13-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-10	A 39-Week Toxicity Study of LCZ696 Administered by Nasal Gavage to Cynomolgus Monkeys, with a 4-Week Recovery Period Final report amendment no. 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-11	Pilot dose range-finding 5-day toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-12	Dose range-finding 7-day oral (gavage) toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-13	An oral (gavage) rising dose/2-week dose range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-14	1-week oral (gavage) toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-15	2-week oral (gavage) toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-16	2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in rats (repeat)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-17	13-week oral (gavage) toxicity study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-18	4-week (interim necropsy) and 13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in rats with a 4-week recovery Final report amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-19	A 26-week oral (gavage) toxicity study with a 4-week recovery period in the rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-20	A 1-week oral (gavage) toxicity study in marmosets Final report amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-21	52-week oral (gavage) toxicity study in marmosets with a 4-week recovery period	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	Mutagenicity test using Salmonella typhimurium	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-2	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1-3	Mutagenicity test using Salmonella typhimurium Final report amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-4	Evaluation of the ability of AHU377 to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-5	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	Rat bone marrow micronucleus test after oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2-2	Oral bone marrow micronucleus test in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	1-week oral (gavage) comparative toxicokinetics study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.4.1-2	4-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.1-3	13-week oral (diet) range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.1-4	13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.4.1-5	104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.1-6	104-week oral (gavage) carcinogenicity study in the rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.4.3-1	In silico evaluation of genetic variation in the gene encoding Neprilysin and potential correlation to tumor progression	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.1-2	An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-2	An oral (gavage) embryo-fetal development dose range-finding study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-3	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.2-4	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-5	An oral embryo-fetal development dose range-finding study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-6	An oral embryo-fetal development dose range-finding follow-up study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-7	An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	An oral (gavage) pre and postnatal study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	An oral (gavage) range-finding toxicity study in the juvenile albino rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.4-2	AHU377: An oral (gavage) toxicity study in the juvenile rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.4-3	A 4-week oral (gavage) investigative bone study with AHU377 in juvenile rats with a 16-weeks recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.4-4	A 4-week oral (gavage) dose range-finding bone study with AHU377 in juvenile rabbits with a 7 week recovery period Final report amendment no. 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.4-5	A subacute oral (gavage) toxicity study in neonatal and juvenile albino rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	A 3-day (subcutaneous injection) tolerability study in male rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.6-2	A 2-week oral (gavage) and subcutaneous (injection) exploratory toxicity study in male rats	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.6-3	Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA TIER I)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6-4	Primary Skin Irritation/Corrosion Study In the Rabbit (4-hour semi-occlusive application)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.6-5	Acute Eye Irritation/Corrosion Study In The Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オランダ	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1-1	A 16-Day oral (gavage) investigational study of cerebrospinal fluid drug levels and amyloid beta in the female cynomolgus monkey	[redacted]	20[redacted]	カナダ	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-1-2	Determination of Amyloid Beta Clearance Following LCZ696 Administration in Female Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]	米国	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-2	Investigation of the effects of C-type natriuretic peptide and the neprilysin inhibitors AHU377 (prodrug) and LBQ657 (active drug) on mineralization in the UMR-106 rat osteosarcoma cell line	ノバルティス	20[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.3-3	A 13-week oral (gavage) investigative bone study in the 19-week old female Wister Hannover rat with an 8-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	13-week oral (gavage) investigative toxicity study in male mice (CD-1 Raleigh NC)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-2	13-week oral (gavage) investigative toxicity study in male mice (CD-1 mice Kingston NY)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-3	13-week oral (gavage) toxicity study in mice (B6C3F1)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3 参考文献	**（評価／参考の別：参考資料）**	
4.3-1	Bartels CF, Bukulmez H, Padayatti P, et al. (2004) Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. Am. J. Hum. Genet; 75:27-34.	海外
4.3-2	Becker M, Siems WE, Kluge R, et al. (2010) New function for an old enzyme: NEP deficient mice develop late onset obesity. PLoS One; 5(9):e12793.	海外
4.3-3	Birkenfield AL, Adams F, Schroeder C, et al. (2011) Metabolic action could confound advantageous effects of combined angiotensin II receptor and neprilysin inhibition. Hypertension; 57(2):e4-e5.	海外
4.3-4	Chang CQ, Yesupriya A, Rowell JL, et al. (2014) A systematic review of cancer GWAS and candidate gene meta-analyses reveals limited overlap but similar effect sizes. Eur J Hum Genet; 22(3):402-8.	海外
4.3-5	Chusho H, Tamura N, Ogawa Y et al (2001) Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. Proc Natl Acad Sci U S A; 98(7): 4016-21.	海外
4.3-6	Cole J, Ertoy D, Lin H, et al. (2000) Lack of angiotensin II-facilitated erythropoeisis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. J Clin Invest; 106(11):1391-8.	海外
4.3-7	Cook JJ, Wildsmith KR, Gilberto DB, et al. (2010) Acute γ-secretase inhibition of nonhuman primate CNS shifts amyloid precursor protein (APP) metabolism from amyloid-β production to alternative APP fragments without amyloid-β rebound. J Neurosci; 30(19):6743-50.	海外
4.3-8	Criscione L, de Gasparo M, Bühlmayer P, et al. (1993) Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT1-receptor subtype. Br J Pharmacol; 110(2):761-71.	海外
4.3-9	Darby M, Martin JN, LaMarca B (2013) A complicated role for the renin-angiotensin system during pregnancy: highlighting the importance of drug discovery. Expert Opin Drug Saf; 12(6):1-8.	海外
4.3-10	Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. (2004) Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. Lancet; 364(9441):1252-9.	海外
4.3-11	de Bold AJ (2011) Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. Can J Physiol Pharmacol; 89(8):527-31.	海外
4.3-12	Erin N, Turker S, Elpek O, et al. (2012) Differential changes in Substance P, VIP as well as neprilysin levels in patients with gastritis or ulcer. Peptides; 35(2):218-24.	海外
4.3-13	Freudenthaler SM, Schreeb K, Körner T, et al. (1999) Angiotensin II increases erythropoietin production in healthy human volunteers. Eur J Clin Invest; 29(10):816-23.	海外
4.3-14	Goodman O, Febbraio M, Simantov R, et al. (2006) Neprilysin inhibits angiogenesis via proteolysis of fibroblast growth factor-2. J Biol Chem; 281(44):33597-605.	海外
4.3-15	Karran E, Mercken M, De Strooper B (2011) The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. Nat Rev Drug Discov; 10(9):698-712.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-16	Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, et al. (2001) Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. Circulation; 103:148-54.	海外
4.3-17	Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, et al. (2011) Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. FEBS J; 278:1830-41.	海外
4.3-18	Ksander GM, Ghai RD, deJesus R, et al. (1995) Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors. J Med Chem; 38(10):1689-700.	海外
4.3-19	Kuhn M (2009) Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: lessons from genetic mouse models and implications for human diseases. Handb Exp Pharmacol; 191:47-69.	海外
4.3-20	Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. (2008) Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. Trends Endocrinol Metab; 19(4):130-7.	海外
4.3-21	Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. (2013) Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet; 45(12):1452-8.	海外
4.3-22	Langenickel TH and Dole WP (2012) Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discov Today Ther Strateg; 9(4):e131-9.	海外
4.3-23	Li W, Wu Y, Min F, et al. (2010) A nonhuman primate model of Alzheimer's disease generated by intracranial injection of amyloid-β42 and thiorphan. Metab Brain Dis; 25(3):277-84.	海外
4.3-24	Mangiofico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. (2013) Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J; 34:886-93.	海外
4.3-25	Marr RA and Spencer BJ (2010) Diabetes NEP-like endopeptidases and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res; 7(3):223-9.	海外
4.3-26	Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, et al. (1999) The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. Proc Natl Acad Sci U S A; 96(13):7403-8.	海外
4.3-27	Mehta PK and Griendling KK (2007) Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol; 292:C82-97.	海外
4.3-28	Moro ML, Giaccone G, Lombardi R et al (2012)] APP mutations in the Aβ coding regions are associated with abundant cerebral deposition of Aβ38. Acta Neuropathol; 124(6):809-21.	海外
4.3-29	Nakashima A, Kawashita H, Masuda N, et al. (2005) Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. Xenobiotica; 35(6):589-602.	海外
4.3-30	Ozasa A, Komatsu Y, Yasoda A et al. (2005) Complementary antagonistic actions between C-type natriuretic peptide and the MAPK pathway through FGFR-3 in ATCD5 cells. Bone; 36(6):1056-64.	海外
4.3-31	Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. (2002) Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). Circulation; 106(8):920-6.	海外
4.3-32	Patel JN, McLeod HL, Innocenti F (2013) Implications of genome-wide association studies in cancer therapeutics. Br J Clin Pharmacol; 76(3):370-80.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-33	Pejchalova K, Krejci P, Wilcox WR (2007) C-natriuretic peptide: An important regulator of cartilage. Mol Genet Metab; 92(3):210-5.	海外
4.3-34	Podlisny MB, Tolan DR, Selkoe DJ (1991) Homology of the amyloid beta protein precursor in monkey and human supports a primate model for beta amyloidosis in Alzheimer's disease. Am J Pathol; 138(6):1423-35.	海外
4.3-35	Porzionato A, Macchi V, Rucinski M, et al. (2010) Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Int Rev Cell Mol Biol; 280:1-39.	海外
4.3-36	Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. (2009) Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol; 191:341-66.	海外
4.3-37	Pu Q, Brassard P, Javeshghani DM, et al. (2008) Effects of combined AT1 receptor antagonist/NEP inhibitor on vascular remodeling and cardiac fibrosis in SHRSP. J Hypertens; 26(2):322-33.	海外
4.3-38	Saido T and Leissring MA (2012) Proteolytic degradation of amyloid β-protein. Cold Spring Harb Perspect Med; 2(6):a006379.	海外
4.3-39	Serreau R, Luton D, Macher MA, et al. (2004) Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. BJOG; 112(6):710-2.	海外
4.3-40	Stadler ZK, Thom P, Robson ME et al (2010) Genome-wide association studies of cancer. J Clin Oncol; 28(27):4255-67.	海外
4.3-41	Taavitsainen P, Kiukaamiemik K, Pelkonen O (2000) In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. Eur J Clin Pharmacol; 56(2): 135-40.	海外
4.3-42	von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. (2013) Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. Circ Heart Fail; 6(3):594-605.	海外
4.3-43	Waldmeier F, Flesch G, Muller P, et al. (1997) Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. Xenobiotica; 27 (1): 59-71.	海外
4.3-44	Weir MR and Dzau VJ (1999) The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. Am J Hypertens; 12:205S-13S.	海外
4.3-45	Wharton W, Stein JH, Korcarz C et al, (2012) The effects of ramapril in individuals at risk for Alzhimer's disease: Results of a pilot clinical trial. J Alzheimers Dis; 32(1):147-56.	海外
4.3-46	Woodruff-Pak DS (2008) Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. J Alzheimers Dis; 15(4):507-21.	海外
4.3-47	Yamashiro W, Maeda K, Hirouchi M, et al. (2006) Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. Drug Metab Dispos; 34(7):1247-54.	海外
4.3-48	Yoshida K, Kobayashi N, Ohno T, et al. (2007) Cardioprotective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist associated with bradykinin-endothelial nitric oxide synthase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. J Hypertens; 25:1633-42.	海外
4.3-49	Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, et al. (2019) Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts. Circ Heart Fail; 12(4).	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-50	Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. (2017) Cardioprotective effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) after experimental acute myocardial infarction. JACC Basic Transl Sci; 2(6):655-68.	海外
4.3-51	Kompa AR, Lu J, Weller TJ, et al. (2018) Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction. Int J Cardiol; 258:192-8.	海外
4.3-52	Maslov MY, Foianini S, Orlov MV, et al. (2018) A novel paradigm for sacubitril/valsartan: beta-endorphin elevation as a contributor to exercise tolerance improvement in rats with preexisting heart failure induced by pressure overload. J Card Fail; 24(11):773-82.	海外
4.3-53	Pfau D, Thorn SL, Zhang J, et al. (2019) Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure. Sci Rep; 9(1):5791.	海外
4.3-54	Suematsu Y, Miura S, Goto M, et al. (2016) LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. Eur J Heart Fail; 18(4):386-93.	海外
4.3-55	Torrado J, Cain C, Mauro AG, et al. (2018) Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits. J Am Coll Cardiol; 72(19):2342-56.	海外
4.3-56	Trivedi RK, Polhemus DJ, Li Z, et al. (2018) Combined angiotensin receptor-neprilysin inhibitors improve cardiac and vascular function via increased NO bioavailability in heart failure. J Am Heart Assoc; 7(5):1-14.	海外
4.3-57	von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. Circ Heart Fail; 8(1):71-8.	海外
4.3-58	Whyteside AR and Turner AJ (2008) Human neprilysin-2 (NEP2) and NEP display distinct subcellular localisations and substrate preferences. FEBS Lett; 582(16):2382-6.	海外

第 5 部

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	-	―	国内	社内報告書	評価
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	A randomized, open-label, three-period crossover study to determine the effect of food on the pharmacokinetics of a single 400 mg oral dose of LCZ696 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
	CSR - Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	―	海外	社内報告書	評価
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	An open-label, randomized, two-treatment, two period crossover, single-dose study to determine the relative bioavailability of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 compared to 320 mg Diovan® in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	―	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical Data Report - Annex	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	―	海外	社内報告書	参考
5.3.1.2-2	A randomized, open-label, single-dose, two-treatment, two-sequence, three-period, replicate, crossover study to determine the bioequivalence of 50 mg LCZ696 final market image (FMI) tablet and the 50 mg LCZ696 clinical service form (CSF) in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20■年●月●日	－	海外	社内報告書	参考
	Errata List	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2-3	A randomized, open-label, single-dose, crossover study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of the 200 mg LCZ696 mini-tablet compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet under fasted condition and also to evaluate the effect of food on the bioavailability of 200 mg LCZ696 mini-tablet	ノバルティス	20■年●月●日～ 20■年●月●日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20■年●月●日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.1.2-4	An open-label, randomized, two-treatment, two-period crossover, single-dose study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of LCZ696 analytes following oral administration of the 200 mg LCZ696 liquid formulation compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet	ノバルティス	20■年●月●日～ 20■年●月●日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20■年●月●日	－	海外	社内報告書	参考
	Errata List	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
	第 4 部に添付	－	－	－	－	－	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
	第 4 部に添付	－	－	－	－	－	－
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	第 4 部に添付	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.2.3	**他のヒト生体試料を用いた試験報告書**						
	第 4 部に添付	－	－	－	－	－	－
5.3.3	**臨床薬物動態（PK）試験報告書**						
5.3.3.1	**健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書**						
5.3.3.1-1	A single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, ascending single oral dose study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of LCZ696 in Japanese healthy male subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本，計 1 施設	国内	社内報告書	評価
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本，計 1 施設	国内	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report : Determination of AHU377, LBQ657 and valsartan in plasma and urine	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	国内	社内報告書	評価
	ANNEX	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	国内	社内報告書	評価
5.3.3.1-2	A randomized, double-blind, placebo controlled, time-lagged, two-period, parallel group, ascending single oral dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	ANNEX	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.1-3	An open-label, single dose study to invstigate the absorption, distribution, metabolism and eliminate of 200 mg [14C] LCZ696 and its metabolites in healthy male subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	An open label, two-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and digoxin in healthy adult subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377/Valsartan / LBQ657 in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	ANNEX	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.2	**患者における PK 及び初期忍容性試験報告書**						
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.3	**内因性要因を検討した PK 試験報告書**						
5.3.3.3-1	An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with mild and moderate renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function	ノバルティス	2009 年 2 月 12 日～2009 年 8 月 31 日	ドイツ，セルビア，ロシア，計 3 施設	海外	社内報告書	評価
	CSR Amendment 1	ノバルティス	2013 年 9 月 20 日	ドイツ，セルビア，ロシア，計 3 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377 / Valsartan / LBQ657 in human plasma and urine	ノバルティス	2010 年 12 月 7 日	－	海外	社内報告書	評価
	ANNEX	ノバルティス	2010 年 12 月 7 日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.3.3-2	An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with severe renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function	ノバルティス	2009 年 3 月 27 日～2009 年 9 月 15 日	ドイツ，セルビア，計 2 施設	海外	社内報告書	評価
	CSR Amendment 1	ノバルティス	2013 年 9 月 23 日	ドイツ，セルビア，計 2 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377 / Valsartan / LBQ657 in human plasma and urine	ノバルティス	2010 年 12 月 7 日	－	海外	社内報告書	評価
	ANNEX	ノバルティス	2010 年 12 月 7 日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.3.3-3	A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of LCZ696 in subjects with hepatic impairment compared to matched healthy subjects.	ノバルティス	2012 年 9 月 25 日～2013 年 1 月 12 日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	2013 年 4 月 16 日	－	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.3.3-4	An open-label, single dose study assessing the effect of age and gender on the pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4-1	An open-label, three-period, single-sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and metformin in healthy volunteers of Japanese descent	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 2 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan and Metformin in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.3.4-2	An open-label study to evaluate the single and multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and the drug-drug interaction potential between LCZ696 and atorvastatin in healthy Chinese subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan, Atorvastatin, O-hydroxyatorvastatin and P-hydroxyatorvastatin in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan, Atorvastatin, O-hydroxyatorvastatin and P-hydroxyatorvastatin in human plasma Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-3	An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and amlodipine in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of the concentrations of AHU377, LBQ657, Valsartan and Amlodipine in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.3.4-4	An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and hydrochlorothiazide in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan and Hydrochlorothiazide in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-5	An open label, two-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and digoxin in healthy adult subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ヨルダン，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ヨルダン，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of the concentrations of AHU377, LBQ657, valsartan and Digoxin in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	ANNEX	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-6	A single blind, randomized, two-period, two-treatment crossover study to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction between LCZ696 and warfarin in healthy adult subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ヨルダン，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ヨルダン，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of the AHU377, LBQ657, valsartan and (R- and S-) Warfarin human plasma concentrations by LC-MS/MS	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	ANNEX	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-7	An open-label, two-period, single-sequence study to evaluate the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-8	An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and carvedilol in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan, R(+)-Carvedilol and S(-)-Carvedilol in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-9	An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan, Sildenafil and N-Desmethyl Sildenafil in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-10	An open-label, three-period, single-sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and a monophasic combination oral contraceptive (COC) in healthy female subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657, Valsartan, Levonorgestrel (LVG) and Ethynyl Estradiol (EE) in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-11	An open label, five period, sequential design study in healthy subjects to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and simvastatin	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377,LBQ657, Valsartan, Simvastatin and Simvastatin acid in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.4-12	An open-label, two-period, single-sequence study to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug drug interaction between orally administered LCZ696 and furosemide in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma, and Furosemide in human plasma and human urine	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	Dose response analysis for two mechanistic biomarkers after multiple ascending doses of LCZ696	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
	Dose response analysis for two mechanistic biomarkers after multiple ascending doses of LCZ696 – Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
5.3.3.5-2	Analysis of pharmacokinetic trough levels from studies CLCZ696A1304 and CLCZ696A1306	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
5.3.3.5-3	Population Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Japanese Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (HFrEF)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.1-1	A randomized, partially blinded, placebo-controlled crossover study to assess the effects of single therapeutic and supratherapeutic doses of LCZ696 on baseline- and placebo-corrected QTc intervals in healthy male volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ドイツ，計 1 施設	海外	社内報告書	評価
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.4.1-2	A randomized, double-blind, placebo controlled, time-lagged, parallel group, interwoven single- and multiple-ascending dose study to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of ANP, cGMP and GLP-1 in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377 / Valsartan / LBQ657 in human plasma	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	ANNEX	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.4.1-3	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to explore the effect of LCZ696 on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Quantitative determination of amyloid beta 1-38 (Abeta1-38), amyloid beta 1-40 (Abeta1-40) and amyloid beta 1-42 (Abeta1-42) in human cerebrospinal fluid (CSF)	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Quantitative determination of amyloid beta 1-38 (Abeta1-38), amyloid beta 1-40 (Abeta1-40) and amyloid beta 1-42 (Abeta1-42) in human cerebrospinal fluid (CSF) Amendment no. 2	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical Data Report: Quantitative determination of amyloid beta 1-40 (Abeta1-40) in human EDTA plasma freshly supplemented with 0.2% (v/v) Tween20	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical Data Report: Quantitative determination of amyloid beta 1-40 (Abeta1-40) in human EDTA plasma freshly supplemented with 0.2% (v/v) Tween20 Amendment no. 1	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and valsartan in human plasma and LBQ657 in human cerebrospinal fluid	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
	Errata List	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2	**患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書**						
5.3.4.2-1	A randomized, double-blind, controlled, crossover study to evaluate the sodium excretion of LCZ696 in patients with stable heart failure, in patientswith hypertension, and in healthy volunteers	ノバルティス	2011 年 3 月 9 日～ 2012 年 8 月 10 日	ロシア，計 2 施設	海外	社内報告書	参考
	CSR Amendment 1	ノバルティス	2013 年 9 月 20 日	ロシア，計 2 施設	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	2013 年 5 月 16 日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.4.2-2	A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects	ノバルティス	2012 年 10 月 23 日～2013 年 7 月 29 日	ドイツ，オランダ，計 3 施設	海外	社内報告書	参考
	Gene expression profiling of subcutaneous adipose tissue biopsies	ノバルティス	2015 年 1 月 20 日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	2014 年 5 月 13 日	－	海外	社内報告書	参考
	Errata list	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2-3	A randomized, double-blind, crossover study to assess the effects of LCZ696 and valsartan in Asian patients with salt-sensitive hypertension	ノバルティス	2012 年 8 月 31 日～2013 年 10 月 7 日	台湾，計 1 施設	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma	ノバルティス	2014 年 5 月 13 日	－	海外	社内報告書	参考
	Errata List	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2-4	An open label, non-randomized study to explore safety/tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696 in patients with stable heart failure	ノバルティス	2009 年 5 月 4 日～2009 年 7 月 9 日	ロシア，計 2 施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696A2117	ノバルティス	2013 年 9 月 20 日	－	海外	社内報告書	参考
	Amendment 2 to CLCZ696A2117	ノバルティス	2014 年 11 月 20 日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination by immunoassays of aldosterone, cGMP, PRA, ARC and endothelin-1 in human plasma and determination by immunoassays of aldosterone and cGMP in human urine	ノバルティス	2010 年 6 月 30 日	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of the concentrations of AHU377, LBQ657 and Valsartan in human plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	2010 年 4 月 12 日	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	LCZ696B1301_A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction	ノバルティス	2015年6月15日（最初の被験者の登録日）～本報告時点で非盲検継続投与パートを継続中 主要パートのデータカットオフ日：2019年2月8日（最後の被験者の検査・観察終了時点）	日本，計53施設	国内	社内報告書	評価
	Amendment 1 to CLCZ696B1301	ノバルティス	2019年9月20日（Release date）	－	国内	社内報告書	評価
	LCZ696B1301_A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction, Interim clinical study report (4-month OLE)	ノバルティス	2015年6月15日（最初の被験者の登録日）～本報告時点で非盲検継続投与パートを継続中 非盲検継続投与パートのデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の非盲検継続投与期4ヵ月時の検査・観察終了時点）	日本，計53施設	国内	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1-2	LCZ696B2314_A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction	ノバルティス	2009年12月8日（最初の被験者の登録日）～2014年5月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日） 有効性による早期終了日：2014年3月31日	イギリス，米国，カナダ他，計47ヵ国，計984施設	海外	社内報告書	評価
	Addendum 1 to Clinical Study Report CLCZ696B2314	ノバルティス	2014年12月9日（Release date）	－	海外	社内報告書	評価
	Addendum 2 to Clinical Study Report CLCZ696B2314 (Summary of cognitive function assessments in the Czech Republic, missing protocol deviations and SAEs, and additions to Appendix 16.1.4)	ノバルティス	2015年6月16日（Release date）	－	海外	社内報告書	評価
	Addendum 3 to Clinical Study Report CLCZ696B2314 (Summary of missing clinical chemistry and hematology values and SAE)	ノバルティス	2016年5月24日（Release date）	－	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1-3	LCZ696B2228_A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens	ノバルティス	2013年11月15日（最初の被験者の登録日）～2014年8月5日（最後の被験者の検査・観察終了日）	ブルガリア，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，スロバキア共和国，スペイン，トルコ，イギリス，米国，計107施設	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1-4	LCZ696BUS01_A multicenter, randomized, double-blind, double dummy, parallel group, active-controlled 8-week study to evaluate the effect of sacubitril/valsartan (LCZ696) versus enalapril on changes in NT-proBNP and safety and tolerability of in-hospital initiation of LCZ696 compared to enalapril in HFrEF patients who have been stabilized following hospitalization for acute decompensated heart failure (ADHF)	ノバルティス	2016年4月28日（最初の被験者の登録日）～2018年7月24日（最後の被験者の検査・観察終了日）	米国，計133施設	海外	社内報告書	参考
5.3.5.1-5	LCZ696B2214_A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction	ノバルティス	2009年11月3日（最初の被験者の最初の来院日）～2011年12月22日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，ブラジル，カナダ，ドイツ連邦共和国，インド，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，シンガポール，スペイン，米国，ベネズエラ，計80施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696B2214 Clinical Study Report	ノバルティス	2013年7月25日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
	Amendment 2 to CLCZ696B2214 Clinical Study Report	ノバルティス	2014年11月7日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
	Errata list	－	－	－	－	－	－
5.3.5.1-6	LCZ696D2301_A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to valsartan, on morbidity and mortality in heart failure patients (NYHA Class II-IV) with preserved ejection fraction	ノバルティス	2014年7月18日（最初の被験者の登録日）～2019年6月7日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，米国，カナダ他，計43ヵ国，計755施設	国際共同	社内報告書	評価

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	LCZ696B2317_A multicenter study to evaluate safety and tolerability in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction from PARADIGM-HF receiving open label LCZ696	ノバルティス	2014年10月16日（最初の被験者の登録日）～2017年12月27日（最後の被験者の検査・観察終了日）	イギリス，米国，カナダ他，計41ヵ国，計417施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 01 to Clinical Study Report for CLCZ696B2317	ノバルティス	2019年10月2日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.2-2	LCZ696B2401_A multicenter, randomized, open label, parallel group study comparing pre-discharge and posT-discharge tReatment initiation with LCZ696 in heArt failure patieNtS with reduced ejectIon-fracTion hospItalized for an acute decOmpensation eveNt (ADHF) (the TRANSITION study)	ノバルティス	2016年2月12日（最初の被験者の登録日）～2018年6月20日（最後の被験者の検査・観察終了日）	スペイン，カナダ，アルゼンチン他，計19ヵ国，計156施設	海外	社内報告書	参考
	Errata list	－	－	－	－	－	－
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Summary report of bioavailability of valsartan between LCZ696 and valsartan formulations	ノバルティス	2013年11月12日	－	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-2	Pooled pharmacokinetic analysis for LCZ696 in healthy volunteers to support the Japan hypertension submission	ノバルティス	2013年11月11日	－	国内	社内報告書	評価
5.3.5.3-3	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-4	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-5	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire FDA Evidence Dossier	ノバルティス	2014年12月4日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-6	Development Safety Update Report DSUR-LCZ696-001 Issue 008: [redacted]	ノバルティス	Reporting Period: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.3-7	SCE Appendix 1 - Japan (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	参考
5.3.5.3-8	SCS Appendix 1 : Heart Failure - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	参考
5.3.5.3-9	SCS Appendix 2 : Hypertension - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	参考
5.3.5.3-10	Expert Statement:Pooled data of pharmacokinetic parameters of LCZ696 analytes derived from non-compartmental analysis (NCA)	ノバルティス	2014 年 12 月 2 日	－	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to Expert Statement: Pooled data of pharmacokinetic parameters of LCZ696 analytes derived from non-compartmental analysis (NCA)	ノバルティス	2015 年 6 月 30 日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-11	PARAGON Appendix : Heart Failure - Japan	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	LCZ696A2219_A multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension	ノバルティス	2010 年 8 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日）～2011 年 4 月 21 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，中国，台湾，韓国，タイ，計 34 施設	国際共同	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696A2219 Clinical Study Report	ノバルティス	2013 年 11 月 6 日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考
	Amendment 2 to CLCZ696A2219 Clinical Study Report	ノバルティス	2014 年 11 月 10 日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-2	LCZ696A2201_A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension	ノバルティス	2007年9月24日（最初の被験者の最初の来院日）～2008年7月7日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，カナダ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ連邦共和国，ハンガリー，イタリア，ラトビア共和国，リトアニア共和国，オランダ，ポーランド，ロシア，スロバキア共和国，スペイン，スウェーデン，台湾，米国，計180施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696A2201 Clinical Study Report	ノバルティス	2013年7月17日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of AHU377 / Valsartan / LBQ657 in human plasma	ノバルティス	2009年5月10日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
	Bioanalytical data report: Determination of ANP in human EDTA-aprotinin plasma	ノバルティス	2011年6月21日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4-3	LCZ696A2223_A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group study to evaluate the dose response of AHU377 in combination with valsartan 320 mg after 8 week treatment in patients with mild-to-moderate systolic hypertension	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，カナダ，ハンガリー，インド，韓国，ルーマニア，スロバキア共和国，スペイン，米国，計93施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696A2223 Clinical Study Report	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-4	LCZ696A1306_A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension	ノバルティス	2012年6月20日（最初の被験者の最初の来院日）～2013年4月24日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，計61施設	国内	社内報告書	参考
	Amendment 1 to LCZ696A1306 Clinical Study Report	ノバルティス	2014年11月4日（Release date）	－	国内	社内報告書	参考
5.3.5.4-5	LCZ696A2316_A 14 week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in elderly patients with essential hypertension	ノバルティス	2012年8月14日（最初の被験者の最初の来院日）～2013年7月4日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，香港，日本，韓国，台湾，フィリピン，タイ，計82施設	国際共同	社内報告書	参考
	Amendment 1 to LCZ696A2316 Clinical Study Report	ノバルティス	2013年10月21日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考
	Amendment 2 to LCZ696A2316 Clinical Study Report	ノバルティス	2014年10月30日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考
5.3.5.4-6	LCZ696A2319_A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, activecontrolled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of LCZ696 200 mg + amlodipine 5 mg in comparison with amlodipine 5 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to amlodipine 5 mg monotherapy treatment	ノバルティス	2012年8月27日（最初の被験者の最初の来院日）～2013年5月25日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，台湾，計29施設	国際共同	社内報告書	参考
	Amendment 1 to LCZ696A2319 Clinical Study Report	ノバルティス	2014年11月20日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考
	Note to file to LCZ696A2319	ノバルティス	2014年7月23日（Release date）	－	国際共同	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-7	LCZ696A2315_A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in patients with essential hypertension	ノバルティス	2013年4月16日（最初の被験者の登録日）～2014年8月13日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，台湾，韓国，フィリピン，タイ，香港，シンガポール，計54施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CLCZ696A2315 Clinical Study Report	ノバルティス	2015年4月8日（Release date）	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4-8	LCZ696A2318_A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, activecontrolled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 200 mg in comparison with olmesartan 20 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to olmesartan 20 mg treatment	ノバルティス	2013年9月9日（最初の被験者の登録日）～2014年8月14日（最後の被験者の検査・観察終了日） 開発計画に基づく早期中止日：2014年8月14日	アルゼンチン，グアテマラ，フィリピン，ロシア，スペイン，米国，計53施設	海外	社内報告書	参考
	Errata list	－	－	－	－	－	－
5.3.5.4-9	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, ascending single oral dose study of AHU377 to assess pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamics in mildly hypertensive subjects	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	ドイツ，2施設	海外	社内報告書	参考
	Amendment 1 to CVNP489A2102	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4-10	A randomized, double blind, placebo controlled, timelagged, parallel group, multiple ascending oral dose study to assess safety, tolerability, and mode of action of AHU377 administered alone and in combination with valsartan in healthy volunteers	ノバルティス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	ドイツ，1施設	海外	社内報告書	参考

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4-11	A multi-center, open label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction	ノバルティス	2012 年 5 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）～2013 年 3 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，計 13 施設	国内	社内報告書	参考
	Amendment 1 to LCZ696A1304 Clinical Study Report	ノバルティス	2014 年 11 月 20 日（Release date）	－	国内	社内報告書	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Period covered by this report: 01 Feb 2018 - 31 Jul 2018	ノバルティス	Period covered: 2018 年 2 月 1 日～ 2018 年 7 月 31 日	－	海外	社内報告書	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価
5.3.7-2	副作用一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献	**（評価／参考の別：参考資料）**	
5.4-1	Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol; 63(12):1123-33.	海外
5.4-2	Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. (2012) Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. Eur J Heart Fail; 14(3):302-11.	海外
5.4-3	Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. (2017) Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J; 38(15):1132-43.	海外
5.4-4	Cao Z, Burrell LM, Tikkanen I, et al. (2001) Vasopeptidase inhibition attenuates the progression of renal injury in subtotal nephrectomized rats. Kidney Int; 60(2):715-21.	海外
5.4-5	Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. (2018) Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol; 3(6):498-505.	海外
5.4-6	Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. (2013) The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. Eur Heart J; 34(36):2823-9.	海外
5.4-7	CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med; 316(23):1429-35.	海外
5.4-8	Damman K, Gori M, Claggett B, et al. (2018) Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail; 6(6):489-98.	海外
5.4-9	Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. (2016) Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. J Am Coll Cardiol; 68(3):241-8.	海外
5.4-10	Dewan P, Jhund PS, Shen L, et al. (2019) Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. Eur J Heart Fail; 21(5):577-87.	海外
5.4-11	Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. (2000) The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol; 35(3):681-9.	海外
5.4-12	Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. (2005) Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol; 96(6A):11G-7G.	海外
5.4-13	Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS (2002) The liver in heart failure. Clin Liver Dis; 6(4):947-67, viii-ix.	海外
5.4-14	Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. (2000) Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol; 35(5):1245-55.	海外
5.4-15	Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, et al. (2016) Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial. Eur Heart J; 37(41):3167-74.	海外
5.4-16	Lin RY and Shah SN (2008) Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol; 101(2):185-92.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-17	Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. (2017) Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail; 19(9):1095-104.	海外
5.4-18	Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. (2009) Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis; 53(6):982-92.	海外
5.4-19	McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J; 33(14):1787-847.	海外
5.4-20	Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J; 33(14):1750-7.	海外
5.4-21	Neuenschwander B, Capkun-Niggli G, Branson M, et al. (2010) Summarizing historical information on controls in clinical trials. Clin Trials; 7(1):5-18.	海外
5.4-22	Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. (2016a) Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. Circ Heart Fail; 9(9):e003212.	海外
5.4-23	Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. (2016b) Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation; 133(23):2254-62.	海外
5.4-24	Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. (2008) Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J; 72(3):489-91.	海外
5.4-25	O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. (2018) Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circ Heart Fail; 11(5):e004446.	海外
5.4-26	Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med; 355(3):251-9.	海外
5.4-27	Packer M (2001) Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. J Card Fail; 7(2):176-82.	海外
5.4-28	Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation; 131(1):54-61.	海外
5.4-29	Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. (2013) Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J; 34(19):1404-13.	海外
5.4-30	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail; 18(8):891-975.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-31	Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. (2011a) Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. Circ J; 75(4):823-33.	海外
5.4-32	Shiba N and Shimokawa H (2011b) Prospective care of heart failure in Japan: lessons from CHART studies. EPMA J; 2(4):425-38.	海外
5.4-33	Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. (2004) Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J; 68(5):427-34.	海外
5.4-34	Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, et al. (2015) Heart failure as a general pandemic in Asia. Eur J Heart Fail; 17(9):884-92.	海外
5.4-35	Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, et al. (2015) Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. J Am Coll Cardiol; 66(19):2059-71.	海外
5.4-36	SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med; 325(5):293-302.	海外
5.4-37	SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med; 327(10):685-91.	海外
5.4-38	Taal MW, Nenov VD, Wong W, et al. (2001) Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibition alone. J Am Soc Nephrol; 12(10):2051-9.	海外
5.4-39	Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. (2012) Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med; 172(20):1582-9.	海外
5.4-40	Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. (2009) Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J; 73(10):1893-900.	海外
5.4-41	Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. (2017) Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail; 19(10):1258-69.	海外
5.4-42	Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, et al. (2018) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Japanese Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Baseline Characteristics and Treatment of PARALLEL-HF Trial. Circ J; 82(10):2575-83.	海外
5.4-43	Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. (2006) Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Circ J; 70(12):1617-23.	海外
5.4-44	Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, et al. (2015) Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -- report from the CHART Studies. Circ J; 79(11):2396-407.	海外
5.4-45	van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. (2010) Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail; 16(1):84-90.	海外
5.4-46	Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. (2019) Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail; 21(3):337-41.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-47	Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. (2016) Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail; 18(10):1228-34.	海外
5.4-48	Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol; 62(16):e147-239.	海外
5.4-49	Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol; 70(6):776-803.	海外
5.4-50	Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. (2019) Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. J Am Coll Cardiol; 73(7):795-806.	海外
5.4-51	2009 年度合同研究班 (2010) 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）(internet) Available from: <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf> (Accessed 16 Jan 2018)	国内
5.4-52	厚生労働省 (2017) 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）: p. 16. (Internet) Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/11_h7.pdf> (Accessed 13 Jun 2019)	国内
5.4-53	合同研究班 (2018) 急性・慢性心不全治療ガイドライン（2017 年改訂版）(Internet) Available from: <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf> (Accessed 12 Jun 2019)	国内
5.4-54	新谷博一，安田寿一，河合忠一，他 (1988) うっ血性心不全に対する Enalapril Maleate (MK-421)の急性効果および慢性効果 Multiclinic Open Study の成績. 薬理と治療; 16(6):2515-45.	国内
5.4-55	新谷博一，安田寿一，河合忠一，他 (1989) 慢性心不全に対する Enalapril Maleate (MK-421)の長期投与試験成績. 薬理と治療; 17(12):5855-73.	国内
5.4-56	日本循環器学会 (2018) 循環器疾患診療実態調査報告書（2018 年度実施・公表）(Internet) Available from: <http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2017web.pdf> (Accessed 13 Jun 2019)	国内
5.4-57	Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. (2011) Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: A randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. Am Heart J; 162:966-72.	海外
5.4-58	Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. (2019) Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med; 381(17):1609-20.	海外