## 2.2 緒言

# 1 緒言

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696）は，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される世界で初めての薬剤であり，ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11；NEP）とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を同時に阻害する。LCZ696 は投与後速やかに溶解し，バルサルタン及びプロドラッグであるサクビトリルに解離する。バルサルタンはアンジオテンシン II タイプ 1（$AT_1$）受容体拮抗作用を有し，RAAS を抑制する。プロドラッグであるサクビトリルはエステラーゼにより加水分解され，NEP を強力かつ特異的に阻害する sacubitrilat に速やかに変換される。LCZ696 は，心不全の病態を悪化させる神経体液性因子の一つである RAAS を抑制すると同時に，生体内で RAAS と代償的に作用するナトリウム利尿ペプチド（NP）の NEP による分解を阻害することで内因性の NP を上昇させて心保護的な作用を増強する，新しいアプローチの心不全治療薬として期待される。

心不全はすべての心疾患の終末的な病態で，慢性・進行性に経過して死に至る，難治性・致死性の疾患である。心不全患者は心不全による入院を頻回に繰り返す特徴を有し，その生命予後は極めて悪い。心不全により入院した患者を対象とした国内の登録研究では，心不全増悪による再入院率は 1 年後で 23.7%～25.7%，1 年死亡率（全死亡）は 7.3%と報告されている。

心不全の病態形成には交感神経系や RAAS 等の神経体液性因子の活性化が重要な役割を果たしていることが判明したことから，現在の治療の中心はこれらを抑制する薬剤，すなわちβ遮断薬や RAAS 阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬；ACE 阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬；ARB，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬；MRA）となっている。エビデンスに基づくこれらの薬剤治療の進歩により心不全患者の生命予後は徐々に改善してきているが，死亡率，入院率は依然として高い。また，心不全は生命予後が不良であるだけでなく，労作時呼吸困難，息切れ等の症状の出現により日常生活が著しく障害され，生活の質（QOL）の低下を来す疾患でもある。さらに，近年，心不全患者数は世界的に増加しており，急激な高齢化の進む日本では今後さらに患者数が増加して 2030 年には 130 万人に達すると危惧されている。疾患の重篤性や今後の患者数の増加を考慮すると，心不全患者における死亡の回避や入院の予防，及び症状の軽減や QOL の改善が可能で，忍容性に優れる治療法が強く望まれている。

これらを背景にノバルティス社では LCZ696 の心不全患者を対象とした臨床開発に着手し，2009 年より左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした外国第 III 相検証試験（B2314 試験，PARADIGM-HF）を開始した。その結果，標準治療薬であるエナラプリルを上回る生命予後の改善，及び症状の軽減や QOL の改善が示されたことから，20[redacted]年に外国にて承認申請を行った。PARADIGM-HF 試験で示された LCZ696 の臨床上のベネフィットは高く評価され，米国及び EU をはじめ[redacted]。2015 年に米国で承認されて以降，LCZ696 は HFrEF 患者の治療薬として既に海外 100 ヵ国以上で承認さ

れ，推定 100 万人以上の患者に投与されている。また，欧米のガイドラインでは，標準治療でなお症状を有する HFrEF 患者において ACE 阻害薬（忍容性のない場合は ARB）から LCZ696 への変更が推奨されている（推奨クラス I，エビデンスレベル B）。

一方，日本では[redacted]PARADIGM-HF を含む心不全の開発プログラムには参加しなかった。しかしながら PARADIGM-HF の結果を受け，疾患の重篤性やアンメットニーズを勘案し，日本においても心不全に対する開発を[redacted]することに開発戦略を変更した。2015 年より，日本人 HFrEF 患者を対象とした国内第 III 相試験（B1301 試験，PARALLEL-HF）を開始した。その結果，PARALLEL-HF においても PARADIGM-HF と一貫した有効性が示され，LCZ696 の忍容性は良好であったことから，日本人心不全患者に対する LCZ696 投与のベネフィットはリスクを上回ると考え，「慢性心不全」の効能・効果で承認申請を行うこととした。