2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 10
臨床試験一覧表 11
1 製品開発の根拠 32
1.1 目標適応症及び開発の根拠 32
1.1.1 心不全の定義及び臨床的特性，診断，分類 32
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 33
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 36
1.2 臨床開発計画 37
1.2.1 臨床開発計画の概略 37
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 42
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 42
2 生物薬剤学に関する概括評価 43
2.1 製剤開発経緯 43
2.2 バイオアベイラビリティ 43
2.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 43
2.2.2 相対的バイオアベイラビリティ 43
2.3 生物学的同等性 44
2.4 食事の影響 44
3 臨床薬理に関する概括評価 46
3.1 薬物動態 46
3.1.1 薬物動態試験の概略 46
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 46
3.1.3 薬物間相互作用 48
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態 50
3.2 薬力学 52
3.2.1 NEP 阻害 52
3.2.2 AT_1 受容体拮抗作用 52
3.2.3 心保護作用に関連するバイオマーカー 52
3.2.4 ナトリウム排泄に関連するバイオマーカー 52
3.3 特別な試験 53
4 有効性の概括評価 54

4.1 有効性評価の計画 54
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 54
4.1.2 有効性の評価方法 62
4.2 目標適応症に対する有効性 67
4.2.1 被験者の内訳，並びに人口統計学的特性及びその他の特性 68
4.2.2 対象集団の特性 71
4.2.3 有効性の結果 73
4.2.4 有効性と用法・用量の関係 92
4.3 有効性に関するその他の情報 92
4.3.1 その他の臨床試験 92
4.3.2 公表文献 95
4.4 特別な患者集団での有効性 98
4.4.1 部分集団での検討 98
4.4.2 特別な患者集団での検討 98
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 101
4.5.1 効果の持続 101
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 101
4.6 有効性の結論 101
5 安全性の概括評価 103
5.1 安全性評価の計画 103
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 103
5.1.2 安全性の評価方法 104
5.1.3 安全性解析での集団及びグループ分け 105
5.1.4 安全性の解析方法 106
5.2 曝露状況 107
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 108
5.4 有害事象 109
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 109
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 112
5.4.3 単盲検実薬投与観察期の安全性 115
5.4.4 PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートの安全性 117
5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 119
5.6 臨床検査及びその他の検査 133
5.6.1 臨床検査 133
5.7 バイタルサイン，心電図 134
5.7.1 バイタルサイン 134
5.7.2 心電図 134

5.8 特別な患者集団での安全性 134
5.8.1 部分集団での検討 134
5.8.2 特別な患者集団での検討 136
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 148
5.10 安全性の結論 149
6 ベネフィットとリスクに関する結論 152
6.1 治療の背景 152
6.1.1 疾患又は症状 152
6.1.2 現行の治療 152
6.2 ベネフィット 153
6.3 リスク 160
6.4 ベネフィット・リスク評価 163
6.5 補遺 165
7 参考文献 166

表一覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 40
Table 4-1 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 76
Table 4-2 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 78
Table 4-3 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS） 89
Table 5-1 重要なリスク 105
Table 5-2 安全性データを併合した試験及び試験の種類 106
Table 5-3 重要なリスクの要約（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 119
Table 5-4 低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 120
Table 5-5 腎機能障害に関連する有害事象の発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 125
Table 5-6 高カリウム血症に関連する有害事象の発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 128
Table 6-1 LCZ696 の重要なベネフィットの要約（PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 154

図一覧

Figure 1-1 心不全とそのリスクの進展ステージ（診療ガイドライン） 34
Figure 1-2 LCZ696 の薬理作用 37
Figure 4-1 試験デザイン（PARALLEL-HF，主要パート） 57
Figure 4-2 試験デザイン（PARADIGM-HF） 58
Figure 4-3 試験デザイン（PARAGON-HF） 61
Figure 4-4 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 76
Figure 4-5 CEC 判定に基づく主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全によるすべての入院）の平均累積関数（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS） 89
Figure 6-1 PARADIGM-HF における単盲検実薬投与観察期開始時からランダム化後 1 ヵ月時の NT-proBNP 低下量と複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）の相関 165

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AAC	Angioedema Adjudication Committee	血管浮腫判定委員会
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
AE	adverse event	有害事象
AER	annualized event rate	-
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
APP	aminopeptidase P	アミノペプチダーゼ P
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT_1	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
AUC	area under the drug plasma (CSF) concentration-time curve	血漿（CSF）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma (CSF) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿（CSF）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUC0-36h	area under the drug plasma (CSF) concentration-time curve (time 0 to 36h)	血漿（CSF）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～36 時間）
AUCinf	area under the drug plasma (serum / blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum / blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma (CSF) concentration-time curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血漿（CSF）中薬物濃度曲線下面積
AUEC	area under the effect-curve	効果-曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CASP	central aortic systolic blood pressure	中心大動脈収縮期血圧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
C_{Cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CEC	Clinical Endpoint Adjudication Committee	エンドポイント判定委員会
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum / blood) (CSF) concentration	最高血漿（血清／血液）（CSF）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (CSF) concentration	定常状態における最高血漿（CSF）中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
Cmin, ss	steady state minimum drug plasma concentration	定常状態における最低血漿中薬物濃度
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
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
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSF	clinical service form	開発初期の臨床試験製剤
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
Ctrough	trough drug plasma (CSF) concentration	トラフ時の血漿（CSF）中薬物濃度
CV	cardiovascular	心血管
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DSUR	development safety update report	治験安全性最新報告
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	-
EES	extension efficacy set	継続投与期間解析対象集団
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENR	enrolled population	登録された対象集団
EOS	end of study	-
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©	-
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-Ext	full analysis set for open label extension	非盲検継続投与期の最大の解析対象集団
FMI	final market image	市販予定製剤
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEGC	hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp	高インスリン正常血糖クランプ

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
HF	heart failure	心不全
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
HFSA	Heart Failure Society of America	米国心不全学会
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsTnT	high sensitivity troponin T	高感度トロポニン T
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
IR	incidence rate	-
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
ITT	intention-to-treat	-
IVRS	interactive voice response system	双方向電話自動応答システム
IWRS	interactive web response system	双方向ウェブ自動応答システム
JROAD	The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases	循環器疾患診療実態調査
K	potassium	カリウム
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	-
LOCF	last observation carried forward	-
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
M	glucose infusion rate	ブドウ糖注入率
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure	-
maDBP	mean ambulatory diastolic blood pressure	自由行動下平均拡張期血圧
MAP	mean arterial pressure	平均動脈圧
MAR	missing at random	ランダムに欠落する／ランダムに欠測する
maSBP	mean ambulatory systolic blood pressure	自由行動下平均収縮期血圧
Mbw	glucose infusion rate by body weight	体重補正後のブドウ糖注入率
MCR	metabolic clearance rate	代謝クリアランス速度
MDRD	modification of diet in renal disease	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
M/I	glucose infusion rate/plasma insulin	グルコース／インスリン比
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
msDBP	mean sitting diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
msSBP	mean sitting systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
MUGA	multiple gated acquisition scan	マルチゲートスキャン
Na	sodium	ナトリウム

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
NEP	neprilysin	ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11）
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal-pro brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性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
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OTC	over-the-counter	一般用医薬品
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGt	pharmacogenetics	薬理遺伝学
PINP	amino-terminal propeptide of type I procollagen	I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド
PIIINP	amino-terminal propeptide of type III procollagen	III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PPS	per protocol set	Per-protocol 集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	quality of life	生活の質
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized population	ランダム化集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RSAF	run-in safety analysis population	非盲検実薬投与観察期安全性解析対象集団
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SCR	screened set	スクリーニング集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SI	insulin sensitivity index	インスリン感受性指数
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction	関連を否定できないかつ予測できない重篤な副作用
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
Tmax,ss	steady state time to reach the maximum drug plasma (CSF) concentration following drug administration	定常状態における最高血漿（CSF）中薬物濃度到達時間
UACR	urinary albumin creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	LCZ696 の慢性心不全に対する臨床開発プログラムで実施した試験については，図表中で以下の表記を用いた。 LCZ696 の高血圧に対する臨床開発プログラムで実施した試験については，文章及び図表中で以下の表記を用いた。

一般名	本書での表記
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	LCZ696/LCZ
サクビトリル	AHU377/AHU
バルサルタン	VAL
エナラプリル	ENA
アムロジピンベシル酸塩	AML
オルメサルタンメドキソミル	OLM
ヒドロクロロチアジド	HCTZ

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験											
バイオアベイラビリティ（BA）試験	B2107	外国	食事の影響 高脂肪食/低脂肪食	単施設, ランダム化, 非盲検, 3 期クロスオーバー, 単回投与	LCZ696 400 mg/単回/経口 （空腹時，低脂肪食後，高脂肪食後）	36/36/33 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.1.1-1
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験	A2103	外国	VAL との相対的 BA	単施設, ランダム化, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与	LCZ696 400 mg，VAL 320 mg/単回/経口	56/56/51 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-1
	B2114	外国	生物学的同等性	単施設, ランダム化, 非盲検, 3 期クロスオーバー, 単回投与	LCZ696 50 mg（FMI, CSF）/単回/経口	84/85/81 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-2
	B2126	外国	ミニタブレットとの相対的 BA, 食事の影響	単施設, ランダム化, 4 期クロスオーバー, 単回投与	LCZ696 200 mg，ミニタブレット（LCZ696 3.125 mg）/単回/経口 （空腹時，食後，高脂肪食後）	40//40/39 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2130	外国	液剤との相対的 BA	単施設, ランダム化, 非盲検, 2 群, 2 期クロスオーバー, 単回投与	LCZ696 200 mg, ミニタブレット（LCZ696 3.125 mg）/単回/経口	28/28/28 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.1.2-4
臨床薬物動態（PK）試験											
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A1101	国内	第 I 相試験 PK/安全性 日本食との食事の影響	単施設, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量漸増, 単回投与	LCZ696 20 mg，80 mg，200 mg（空腹時，食後），400 mg，600 mg，プラセボ/単回/経口	50/50/50 名	日本人健康男性被験者	単回投与 ただし，LCZ696 200 mg は 7 日間以上の間隔をあけて 2 回	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.1-1
	A2101	外国	第 I 相試験 PK/安全性	単施設, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 2 期並行群間, 用量漸増, 単回投与	第 1 期: LCZ696 5 mg，20 mg，80 mg，プラセボ/単回/経口 第 2 期: VAL 40 mg，プラセボ/単回/経口	30/31/30 名	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-2
	B2105	外国	[^{14}C]-標識体を用いたマスバランスの検討	単施設, 非盲検, 単回投与	LCZ696 200 mg/単回/経口	4/4/4 名	健康男性被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
内因性要因を検討した PK 試験	A2204	外国	健康被験者と腎機能障害患者（軽度及び中等度）の比較	多施設共同, 非盲検, 並行群間	LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口	32/32/32 名 軽度腎機能障害患者:8/8/8 中等度腎機能障害患者:8/8/8 健康被験者:16/16/16	軽度又は中等度の腎機能障害患者及び健康被験者	投与期: 5 日間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-1
	A2205	外国	健康被験者と腎機能障害患者（高度）の比較	多施設共同, 非盲検, 並行群間	LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口	12/12/12 名 高度腎機能障害患者:6/6/6 健康被験者:6/6/6	高度腎機能障害患者及び健康被験者	投与期: 5 日間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-2
	B2203	外国	健康被験者と肝機能障害患者の比較	単施設, 非盲検, 並行群間, 単回投与	LCZ696 200 mg/単回/経口	32/32/32 名 軽度肝機能障害患者:8/8/8 中等度肝機能障害患者:8/8/8 健康被験者:16/16/16	軽度又は中等度の肝機能障害患者及び健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-3
	B2109	外国	高齢者と非高齢者の比較及び性差	単施設, 非盲検, 並行群間, 単回投与	LCZ696 400 mg/単回/経口	36/36/36 名 非高齢者:18/18/18 高齢者:18/18/18	健康被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.3-4

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
外因性要因を検討した PK 試験	B2122	外国	メトホルミンとの薬物間相互作用 日本人の反復投与	多施設共同, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: メトホルミン 1000 mg/1 日 1 回/経口 試験期 2: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg + メトホルミン 1000 mg/1 日 1 回/経口	28/27/26 名	日本人健康被験者	試験期 1: 4 日間 試験期 2: 5 日間 試験期 3: 4 日間	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.3.4-1
	B2115	アジア	アトルバスタチンとの薬物間相互作用 中国人の第 I 相試験	単施設, 非盲検, ランダム化, 単回及び反復投与	Part I: LCZ696 50 mg，100 mg，200 mg，400 mg/単回/経口 Part II: 試験期 1: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 試験期 2: アトルバスタチン 80 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 200 mg/1 日 2 回 + アトルバスタチン 80 mg/1 日 1 回/経口	40/40/40 名 28/28/27 名	中国人健康被験者	Part I: 単回投与 Part II: 試験期 1: 5 日間 試験期 2: 4 日間 試験期 3: 5 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	A2119	外国	アムロジピンとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 2: AML 10 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg + AML 10 mg/1 日 1 回/経口	28/28/27 名	健康被験者	試験期 1: 5 日間 試験期 2: 10 日間 試験期 3: 5 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-3
	A2120	外国	ヒドロクロロチアジドとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: HCTZ 25 mg/1 日 1 回/経口 試験期 2: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg + HCTZ 25 mg/1 日 1 回/経口	28/28/27 名	健康被験者	試験期 1: 4 日間 試験期 2: 5 日間 試験期 3: 4 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-4
	B2111	外国	ジゴキシンとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 2 期, 反復投与	第 1 期: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 第 2 期: ジゴキシン 0.25 mg/1 日 1 回/経口（Day 11 ～14 は LCZ696 200 mg/1 日 2 回 + ジゴキシン 0.25 mg/1 日 1 回/経口）	24/24/23 名	健康被験者	第 1 期: 4 日間 第 2 期: 14 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-5

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2112	外国	ワルファリンとの薬物間相互作用	単施設, ランダム化, 単盲検, 2 期クロスオーバー, 反復投与	LCZ696 200 mg 又はプラセボ/1 日 2 回/経口 + ワルファリン 25 mg/単回（5 日目）/経口	26/26/24 名	健康被験者	第 1 期: 10 日間 第 2 期: 10 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-6
	B2113	外国	オメプラゾールとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 2 期, 反復投与	試験期 1: LCZ696 400 mg/単回/経口 試験期 2: オメプラゾール 40 mg（5 日目は LCZ696 400 mg + オメプラゾール 40 mg）/1 日 1 回/経口	28/28/27 名	健康被験者	試験期 1: 単回投与 試験期 2: 5 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-7
	B2125	外国	カルベジロールとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 2: カルベジロール 12.5 mg →25 mg/1 日 2 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg/1 日 1 回 + カルベジロール 25 mg/1 日 2 回	28/28/28 名	健康被験者	試験期 1: 5 日間 試験期 2: 6 日間 試験期 3: 5 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-8

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2225	外国	シルデナフィルとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: シルデナフィル 50 mg/単回/経口 試験期 2: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg/単回	28/28/27 名	軽症又は中等症の男性高血圧患者	試験期 1: 単回投与 試験期 2: 5 日間 試験期 3: 単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-9
	A2124	外国	経口避妊薬との薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 3 期, 反復投与	試験期 1: COC/単回/経口 試験期 2: LCZ696 400 mg/1 日 1 回/経口 試験期 3: LCZ696 400 mg + COC/単回/経口	24/24/23 名	健康女性被験者	試験期 1: 単回投与 試験期 2: 7 日間 試験期 3: 単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-10

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2132	外国	シンバスタチンとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 5 期, 反復投与	試験期 1: シンバスタチン 40 mg/単回/経口 試験期 2: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 試験期 3: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 + シンバスタチン 1h, 40 mg /単回/経口 試験期 4: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 + シンバスタチン 2h, 40 mg /単回/経口 試験期 5: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 + シンバスタチン 40 mg /単回/経口	26/26/25 名	健康被験者	試験期 1: 単回投与 試験期 2: 5 日間 試験期 3: LCZ696 2 日間, シンバスタチン単回投与（LCZ696 朝投与後 1 時間） 試験期 4: LCZ696 2 日間, シンバスタチン単回投与（LCZ696 朝投与後 2 時間） 試験期 5: LCZ696 2 日間, シンバスタチン単回投与（LCZ696 朝投与時併用）	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-11
	B2116	外国	フロセミドとの薬物間相互作用	単施設, 非盲検, 2 期, 反復投与	試験期 1: フロセミド 40 mg 単回/経口 試験期 2: LCZ696 200 mg/1 日 2 回/経口 フロセミド 40 mg/単回	28/28/28 名	健康被験者	試験期 1: 単回投与 試験期 2: 5 日間 (day 3 ～7) 単回投与 (day 8)	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.3.4-12

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
臨床薬力学（PD）試験											
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2123	外国	心臓への影響（QT 間隔）	単施設， ランダム化， 陽性対照薬及びプラセボ対照， 部分盲検， 4 期クロスオーバー， 単回投与	LCZ696 400 mg，1200 mg，モキシフロキサシン，プラセボ/単回/経口	84/84/81 名	健康男性被験者	単回投与	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.4.1-1
	A2102	外国	単回，反復投与，用量比例性	単施設， ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照， 並行群間， 用量漸増， 単回及び反復投与	単回投与期: LCZ696 200 mg，600 mg，900 mg，1200 mg，プラセボ/単回/経口 反復投与期: LCZ696 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，プラセボ/1 日 1 回/経口	80/83/78 名	健康被験者	単回投与期: 単回投与 反復投与期: 14 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.1-2
	A2126	外国	脳脊髄液中のアミロイドβへの影響	単施設， ランダム化， 二重盲検， プラセボ対照， 並行群間， 反復投与	LCZ696 400 mg，プラセボ/1 日 1 回/経口	40/43/39 名	健康被験者	反復投与: 14 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	B2223	外国	患者における利尿及び尿中ナトリウム量の検討	単施設, ランダム化, 二重盲検, VAL 対照, 2 期クロスオーバー, 反復投与	LCZ696 200 mg，VAL 160 mg/1 日 2 回/経口 LCZ696 400 mg，VAL 320 mg/1 日 1 回/経口	32/32/30 名 心不全患者 16/16/15 高血圧患者 16/16/15	心不全患者及び高血圧患者	各試験期: 7 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-1
	B2207	外国	インスリン感受性及び脂質代謝への影響	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, ダブルダミー, 並行群間比較	LCZ696 400 mg，Aml 10 mg/1 日 1 回/経口	100/98/92 名	肥満を伴う高血圧患者	8 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-2
	A2222	外国	食塩感受性患者における検討	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 2 期クロスオーバー	LCZ696 400 mg，VAL 320 mg/1 日 1 回/経口	70/72/65 名	アジア人の食塩感受性高血圧患者	第 1 期: 4 週間 第 2 期: 4 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-3
	A2117	外国	安全性, 薬物動態	多施設共同, 非盲検, 非対照	1 日 2 回，朝・夜 (食後)，経口 漸増期： LCZ696 50→100 mg BID，100 mg BID 維持期： LCZ696 200 mg BID	計 30/30/27 名 漸増期: 30/30/30 維持期: 30/30/27	症状の安定した心不全患者	観察期: 1 日間 漸増期: 7 日間 維持期: 14 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.4.2-4

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験											
申請する適応症に関する比較対照試験	B1301: PARALLEL-HF	国内	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	1日2回，経口 **主要パート** 単盲検実薬投与観察期： LCZ696 50 mg 二重盲検治療期： LCZ696 [a)] 目標用量 200 mg（100→200 mg） エナラプリル [a)] 目標用量 10 mg（5→10 mg）	**主要パート** 単盲検実薬投与観察期： LCZ696 投与 -/236/225 名 二重盲検治療期： 計 220/225/162 名 [b)] LCZ696 群 -/112/82 名 [b)] エナラプリル群 -/113/80 名 [b)] （完了は主要パートを完了した被験者数）	HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）	**主要パート** スクリーニング期：1～2 週間 単盲検実薬投与観察期：2 週間 二重盲検治療期：event-driven **非盲検継続投与パート** 非盲検継続投与期：市販製剤が国内で利用可能になるまで，又は最初の被験者が登録された日から 2 年のいずれか早い方	進行中/ 主要パートの完全な報告書 非盲検継続投与パートの投与 4 ヵ月時の中間集計報告書	評価	5.3.5.1-1
	B2314: PARADIGM-HF	外国	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	1日2回，経口 単盲検実薬投与観察期： エナラプリル 10 mg→LCZ696 100→200 mg 二重盲検治療期： LCZ696 [a)] 目標用量 200 mg エナラプリル [a)] 目標用量 10 mg	単盲検実薬投与観察期： LCZ696 投与 -/9419/8437 名 二重盲検治療期： 計 7980/8442/5899 名 [b)] LCZ696 群 3990/4209/3022 名 [b)] エナラプリル群 3990/4233/2877 名 [b)]	HFrEF 患者（試験開始時：LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1：LVEF ≤ 35%）	スクリーニング期：1 週間 単盲検実薬投与観察期：5～10 週間 二重盲検治療期：event-driven	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-2

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2228: TITRATION	外国	安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間	1 日 2 回，経口 非盲検実薬投与観察期： LCZ696 50 mg ランダム化治療期： LCZ696 目標用量 200 mg （3 週間漸増群：100→200 mg， 6 週間漸増群：50→100→200 mg）* *減量又は中断が必要となった場合は増量失敗とみなし，非盲検下での投与に切り替えた。	非盲検実薬投与観察期： LCZ696 投与 -/540/498 名 ランダム化治療期： 計 480/498/429 名 3 週間漸増群 240/247/208 名 6 週間漸増群 240/251/221 名	HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）	スクリーニング期：1 週間 非盲検実薬投与観察期：5 日間 ランダム化治療期：11 週間（5 週目までは二重盲検，それ以降は単盲検）	完了/ 完全な報告書	評価	5.3.5.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	BUS01: PIONEER-HF	外国	有効性 安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	1 日 2 回，経口 二重盲検治療期： LCZ696 [a)] 目標用量 200 mg（100→200 mg 又は 50→100→200 mg） エナラプリル [a)] 目標用量 10 mg（5→10 mg 又は 2.5→5→10 mg） 非盲検継続投与期： LCZ696 [a)] 目標用量 200 mg* *開始用量は二重盲検治療期の最終投与時用量としたが，治験担当医師の判断により 50，100，200 mg のいずれかへの一段階の増減を可とした。	二重盲検治療期： 計 882/881/762 名 LCZ696 群 -/440/382 名 エナラプリル群 -/441/380 名 （登録は full analysis set の対象となった被験者数。完了はそのうち二重盲検治療期を完了した被験者数）	急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF ≤ 40%）	スクリーニング期：1～10 日間 二重盲検治療期：8 週間 非盲検継続投与期：4 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.1-4

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2214: PARAMOUNT	外国	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	1 日 2 回，経口 二重盲検治療期： LCZ696 目標用量 200 mg（50→100→200 mg）* バルサルタン 目標用量 160 mg（40→80→160 mg）* *いずれも強制増量。目標用量で忍容でなかった場合は，LCZ696 は 100 mg bid，バルサルタンは 80 mg bid への減量を可とし，被験者の状態が改善された場合は目標用量に再増量した。LCZ696 100 mg bid，バルサルタン 80 mg bid で忍容でなかった場合は治験薬の投与を中止した。	計 290/301/241 名 LCZ696 群 145/149/121 名 バルサルタン群 145/152/120 名 （完了は二重盲検治療期の継続投与期間を完了した被験者数）	HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）	単盲検プラセボ投与観察期：1～2 週間 二重盲検治療期：36 週間（コア期間：12 週間，継続投与期間：24 週間）	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.1-5

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	D2301: PARAGON-HF	国際共同	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照	1 日 2 回，経口 単盲検実薬投与観察期： バルサルタン 40*→80 mg → LCZ696 100 mg *日本人被験者，組入れ時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定未満であった被験者，及び治験担当医師が本投与を判断した被験者のみ 二重盲検治療期： LCZ696 目標用量 200 mg** バルサルタン 目標用量 160 mg** **目標用量で忍容でない場合は減量又は中断を可とした。	単盲検実薬投与観察期： バルサルタン投与 -/5746/5205 名 LCZ696 投与 -/5205/4821 名 二重盲検治療期： 計 4600/4822/4085 名 [b)] LCZ696 群 2300/2419/2055 名 [b)] バルサルタン群 2300/2403/2030 名 [b)]	HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）	スクリーニング期：2 週間 単盲検実薬投与観察期：3～8 週間 二重盲検治療期：event-driven	完了/完全な報告書	評価	5.3.5.1-6
非対照試験	B2317: PARADIGM-OLE	外国	安全性	多施設共同，非盲検，非対照	1 日 2 回，経口 LCZ696 [a)] 目標用量 200 mg （100→200 mg 又は 50→100→200 mg）	計 5000/2060/1660 名	B2314 試験でランダム化され，かつ二重盲検下で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者	市販製剤が各国内で利用可能になるまで	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.2-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	B2401: TRANSITION	外国	安全性	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間	1 日 2 回，経口 LCZ696[a)] 目標用量 200 mg（100→200 mg 又は 50→100→200 mg）	計 1000/998/915 名 入院中投与開始群 -/497/460 名 退院後投与開始群 -/501/455 名 （登録は治療期に移行した被験者数）	急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF ≤ 40%）	スクリーニング期：3 日間 治療期：10 週間 継続投与期：16 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.2-2
その他の試験	A2219	国際共同	有効性，安全性，用量設定	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	1 日 1 回，経口 治療期： LCZ696 100 mg，200 mg，200→400 mg（強制増量） プラセボ 退薬期： プラセボ（単盲検）	計 392/389/362 名	軽症又は中等症の本態性高血圧患者	観察期：4 週間 治療期：8 週間 退薬期：1 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-1

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	A2201	外国	有効性，安全性，用量設定	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ，バルサルタン及び AHU 対照，並行群間	1 日 1 回，朝，経口 治療期： LCZ696 100 mg，200 mg，200→400 mg（強制増量） バルサルタン 80 mg，160 mg，160→320 mg（強制増量） AHU 200 mg プラセボ 退薬期： LCZ696 100 mg，200 mg，400 mg バルサルタン 80 mg，160 mg，320 mg AHU 200 mg プラセボ	計 1320/1328/1215 名	軽症又は中等症の本態性高血圧患者	観察期：4 週間 治療期：8 週間 ランダム化退薬期：1 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-2
	A2223	外国	有効性，安全性，用量設定	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ，バルサルタン及び AHU 対照，並行群間	1 日 1 回，経口 治療期： LCZ696 200→400 mg（強制増量） バルサルタン/AHU 160/100→320/200→320/400 mg 160/100→320/200 mg 160/50→320/100 mg 160/50→320/50 mg（強制増量） バルサルタン 160→320 mg（強制増量） プラセボ	計 910/907/853 名	軽症又は中等症の本態性高血圧患者	観察期：3～4 週間 治療期：8 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	A1306	国内	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，オルメサルタン対照，並行群間	1 日 1 回，経口 治療期： LCZ696 200 mg，200→400 mg（強制増量） オルメサルタン 20 mg	計 1140/1161/1105 名	軽症又は中等症の本態性高血圧患者	観察期：2～4 週間 治療期：8 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-4
	A2316	国際共同	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，オルメサルタン対照，並行群間	1 日 1 回，経口 治療期： LCZ696 100→200（強制増量）→400 mg* オルメサルタン 10→20（強制増量）→40 mg* *血圧コントロールに基づく	計 576/588/545 名	高齢者の本態性高血圧患者	観察期：2～4 週間 治療期：14 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-5
	A2319	国際共同	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，アムロジピン併用対照，並行群間	1 日 1 回，経口 単盲検実薬観察期： アムロジピン 5 mg 二重盲検治療期： LCZ696 200 mg＋アムロジピン 5 mg アムロジピン 5 mg	計 236/266/255 名	アムロジピンで効果不十分な軽症又は中等症の本態性高血圧患者	単盲検実薬観察期：4 週間 二重盲検治療期：8 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-6
	A2315	外国	有効性，安全性，PK	多施設共同，ランダム化，二重盲検，オルメサルタン対照，並行群間	1 日 1 回，経口 単盲検プラセボ投与観察期： プラセボ 二重盲検治療期： LCZ696 200 mg LCZ696 200→400 mg（強制増量） オルメサルタン 20 mg	計 1425/1438/1373 名	軽症又は中等症の本態性高血圧患者	単盲検プラセボ投与観察期：2～4 週間 二重盲検治療期：8 週間	完了/完全な報告書	参考	5.3.5.4-7

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	A2318	外国	有効性，安全性	多施設共同，ランダム化，二重盲検，オルメサルタン対照，並行群間	1 日 1 回，経口 単盲検実薬投与観察期： オルメサルタン 20 mg 二重盲検治療期： LCZ696 200 mg オルメサルタン 20 mg	計 526/376/354 名	オルメサルタン 20 mg で効果不十分な本態性高血圧患者	単盲検実薬投与観察期：4 週間 二重盲検治療期：8 週間	終了[c]/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-8
	VNP489A2102	外国	安全性，薬物動態，食事への影響	多施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間 Part 1：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量漸増 Part 2：ランダム化，二重盲検，2 × 2 のクロスオーバー法	単回， Part 1: 経口， Part 2: 静脈 (ネシリチド)，経口 Part 1: AHU 10 mg AHU 30 mg AHU 100 mg AHU 200 mg プラセボ Part 2: ネシリチド静脈 AHU 200 mg AHU 30 mg プラセボ	計 68/68/68 名 Part 1: AHU 10 mg: 12/12 (10/2)/12 (10/2) AHU 30 mg: 12/12 (10/2)/12 (10/2) AHU 100 mg*: 12/12 (10/2)/12 (10/2) AHU 200 mg: 12/12 (10/2)/12 (10/2) Part 2: AHU 200 mg: 10/10/10 AHU 30 mg: 10/10/10 ( ): (AHU/プラセボ) * 空腹時と食後の計 2 回投与（食事への影響）	軽症の高血圧患者	Part 1: 単回投与 Part 2: 単回投与	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-9

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	VNP489A2103	外国	安全性，薬物動態，バイオマーカー	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	1 日 1 回，朝 (食前)，経口 コホート A：AHU 10 mg/AHU 10 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート B：AHU 30 mg/AHU 30 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート C：AHU 100 mg/AHU 100 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート D：VAL 320 mg/VAL 320 mg + AHU 100 mg/プラセボ コホート E：AHU 200 mg/AHU 200 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート F：AHU 400 mg/AHU 400 mg/ AHU 400 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート G：AHU 600 mg/AHU 600 mg/ AHU 600 mg + VAL 320 mg/プラセボ コホート F，G の試験期 0：単回投与	132/84/83 名 コホート A：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** コホート B：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** コホート C：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** コホート D：12/12 (8/4)*/11 (8/3)** コホート E：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** コホート F：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** コホート G：12/12 (8/4)*/12 (8/2/2)** * 試験期 1；AHU (8 名), プラセボ (4 名)，コホート D のみ VAL (8 名), プラセボ (4 名) **試験期 2；VAL + AHU (8 名)，VAL + プラセボ (2 名) 又はプラセボ + プラセボ (2 名)，コホート D のみ VAL + AHU (8 名), プラセボ（4 名）	18～50 歳の健康被験者	単回投与 期間 0: F, G: 1 日 反復投与 試験期 1: A～E: 14 日間 F, G: 13 日間 反復投与 試験期 2: A～G: 14 日間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-10

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（目標/登録/完了）	対象	投与期間	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分	添付資料番号
	A1304	国内	安全性，有効性，PK	多施設共同，非盲検，非対照	1 日 1 回，朝，経口 治療期： LCZ 100→200*→400 mg* *血圧コントロールと安全性に基づく	計 28*/32/31 名 *目標治療期登録被験者数	腎機能障害を伴う高血圧患者	観察期: 1～5 週間 治療期: 8 週間	完了/ 完全な報告書	参考	5.3.5.4-11

国際共同：日本を含む国際共同試験

VAL：バルサルタン，AHU：AHU377，OLM：オルメサルタン，AML：アムロジピン，HCTZ：ヒドロクロロチアジド

a) 目標用量に対して忍容でない場合は，治験実施計画書の用量調節基準に従って減量（LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 又は 5 mg bid），さらに投与中断を可とした。治験担当医師の判断で医学的に可能な限り早期に再増量又は再投与し，可能な限り長期にわたって目標用量での投与を維持した。

b) 完了は，治験薬投与を完了した被験者数。

c) 目標被験者数に達する前に治験依頼者による試験終了が決定された（開発方針の変更のため）。

1 製品開発の根拠

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。NEP を阻害することにより，生理活性を有するナトリウム利尿ペプチド（NP）の循環血中濃度が上昇し，ナトリウム排泄作用，利尿作用，抗肥大作用，抗線維化作用，及び血管拡張作用等の多面的な作用を示す。LCZ696 は NEP と RAAS の同時阻害を 1 剤で可能とした薬剤であり，降圧効果に加え上述の多面的な効果が期待されることから，「慢性心不全」[redacted]を目標適応症として臨床開発に着手した。

本文書では「慢性心不全」の適応症に対する臨床開発データを中心に概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 心不全の定義及び臨床的特性，診断，分類

2018 年 3 月に，日本循環器学会，日本心不全学会をはじめとする複数学会の合同研究班により改訂された急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版，以下診療ガイドライン，合同研究班 2018）が公表された。本ガイドラインにおいて，心不全は「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。なお，国民の心不全の理解を進めるために作成された一般向けの定義では「心不全とは，心臓が悪いために，息切れやむくみが起こり，だんだん悪くなり，生命を縮める病気です」とされ，本疾患の臨床的な特性が的確に表現されている。

日本の診療ガイドラインは，米国心臓病学会（ACC）・米国心臓協会（AHA）・米国心不全学会（HFSA）合同ガイドライン（以下 ACC/AHA/HFSA ガイドライン，Yancy et al. 2013，Yancy et al. 2017）及び欧州心臓病学会（ESC）ガイドライン（以下 ESC ガイドライン，Ponikowski et al. 2016）と類似した内容となっており，心不全の診断，分類，重症度（進展ステージ），治療目標等について，日本と欧米で特記すべき重大な差異はない。以下に診療ガイドラインにおける心不全の診断，分類，重症度（進展ステージ）について述べる。

心不全の診断ではまず自覚症状，既往・患者背景，身体所見，心電図，胸部 X 線を検討し，慢性心不全が疑われる場合は血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）あるいは N 末端プロ BNP（NT-proBNP）値を測定する。これらを総合的に勘案した上で必要に応じて心エコー図検査等を実施し，確定診断する。

心不全は前述のとおり臨床症候群であることから，その目的によってさまざまな分類基準が存在する。心不全の病態には左室機能障害が関与していることが多く，臨床的にも左室機能によって治療や評価方法が変わってくるため，診療ガイドラインでも左室収縮能による分類が多用され

ている。左室収縮能による分類では左室駆出率（LVEF）により 4 つに分類されており，そのうち中心的なものは LVEF の低下した心不全（HFrEF，LVEF 40%未満と定義），及び LVEF の保たれた心不全（HFpEF，LVEF 50%以上と定義）である。なお，従来は急性心不全と慢性心不全は区別して定義されていたが，急性心不全の多くが慢性心不全の急性増悪であり，急性期から慢性期までのシームレスな治療継続が必要であること，早期治療介入の有用性が確認されていること等から急性・慢性の分類の重要性は低下しており，現在では診療ガイドラインも一本化されている。

心不全の病期については，ACC/AHA/HFSA ガイドラインのステージ分類を参考に，心不全症状発現前の心不全リスクの段階をステージ A，B，症候性心不全の段階をステージ C，D と分類している。

その他，身体活動による自覚症状の程度により心疾患の重症度を I～IV 度に分類したニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が，運動耐容能を示す指標として頻用される。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

1.1.2.1 心不全の疫学

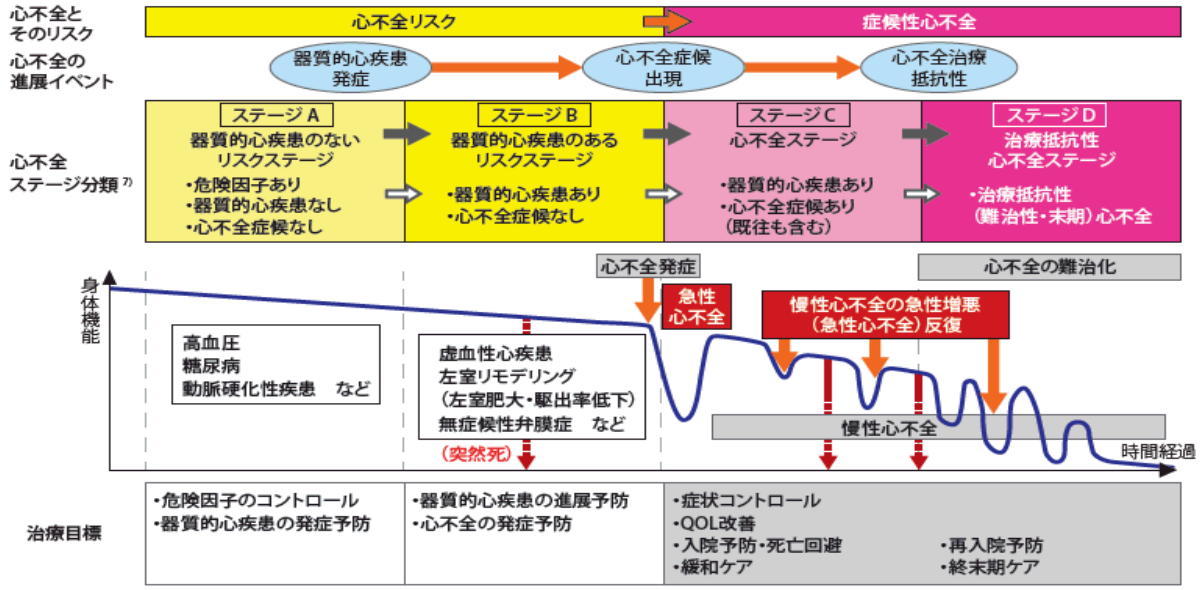
心不全は，虚血性心疾患の増加とその急性期治療成績の向上，及び高齢化を主な理由として近年世界的に急速にその患者数が増加し，世界中で 2600 万人程度が心不全に罹患していると推計されている（Ambrosy et al. 2014）。国内でも心不全新規発症患者数の増加が報告されており，心不全は高齢者に多くみられる疾患であることからも，急激な高齢化の進む日本では今後も患者数が増加することが懸念されている。2020 年には 120 万人を超えさらに 2030 年には 130 万人までに増加する（Okura et al. 2008），いわゆる「心不全パンデミック」の状況に陥ると危惧されている（Shimokawa et al. 2015）。このような状況を踏まえ，日本循環器学会では 2016 年より心不全を「重要 3 疾病」の一つと位置づけ，関連学会とともにその対策及び予防，疾患啓発等に注力している。なお，LVEF による分類別の患者数は明らかではないが，全心不全患者のうち HFpEF 患者の占める割合は，欧米での観察研究では半数近くにのぼること，日本の観察研究では 2005 年以前の登録研究での 50.6%から 2006～2010 年の登録研究で 68.7%に上昇していることが報告されており（Owan et al. 2006，Shiba et al. 2011a），国内外ともに高い割合で HFpEF 患者が存在することが想定される。

心不全の原因疾患は多岐にわたるが，欧米では虚血性心疾患の占める割合が最も高い。日本では入院した心不全患者の原因疾患として多いものは順に，虚血性心疾患，高血圧，弁膜症であった（Shiba et al. 2011a）が，虚血性心疾患の割合は欧米に比べて低いとされてきた。しかしながら登録研究の結果から，近年，虚血性心疾患の割合が増加していることが報告されている（Shiba et al. 2011b）。また，HFpEF 患者では原因疾患として高血圧が多いと考えられ，その割合が HFrEF より高いことが示されている（Tsuji et al. 2017）。

1.1.2.2 心不全の病態及び予後

心不全はすべての心疾患の終末的な病態で，多くの場合，慢性・進行性に経過し，急性増悪を反復することにより徐々に重症化する（Figure 1-1）。

Figure 1-1 心不全とそのリスクの進展ステージ（診療ガイドライン）



心不全患者の生命予後は極めて悪く（Ponikowski et al. 2016），頻回に入退院を繰り返して死に至るとともに，致死的不整脈，突然死の頻度も高い。欧米では，心不全の診断から 5 年以内の死亡率は約 50%と報告されており（Yancy et al. 2013），これは直腸癌，膀胱癌患者の 5 年死亡率と同程度である（Mamas et al. 2017）。

日本における死因別死亡総数の順位では，心疾患による死亡は悪性新生物（腫瘍）に次いで 2 番目に多く，心不全による死亡は心疾患の内訳の中で最も死亡数が多い（厚生労働省 2017）。日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査（JROAD）での心不全患者の院内死亡率は約 7.9%と報告されている（日本循環器学会 2018）。また，日本で実施された登録観察研究である JCARE-CARD（登録期間：2004 年～2005 年，Tsutsui et al. 2006）及び CHART（登録期間：CHART-1 2000 年～2005 年，CHART-2 2006 年～2010 年，Shiba et al. 2004，Ushigome et al. 2015）での心不全患者の 1 年死亡率（全死亡）は，ともに 7.3%と報告されている。なお，LVEF の分類別の予後に関し，近年のメタ解析（MAGGIC 2012）及び CHART-2（Tsuji et al. 2017）で HFpEF の予後が HFrEF に比してやや良好であることが報告されているが，LVEF による分類にかかわらず，HFrEF，HFpEF いずれも予後は不良である。

心不全患者では生命予後が不良であるのみならず，労作時呼吸困難，息切れ，尿量減少，四肢の浮腫，肝腫大等の症状の出現により，生活の質（QOL）の低下が生じ，日常生活が著しく障害

される。また，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，それ自体が QOL の低下を引き起こすとともに，疾患が不可逆的に進行する。入院加療により心機能は一時的に改善するものの入院前の状態までには回復せず，心機能が進行的に低下することでその後の急性増悪リスクが増加し，結果的に更に入院を繰り返すとともに死亡のリスクが上昇していくと考えられている（Gheorghiade et al. 2005，Figure 1-1）。実際に，JCARE-CARD における心不全増悪による再入院率は 1 年後では 23.7%～25.7%であり（Tsuchihashi-Makaya et al. 2009），心不全は再入院率が高いことが報告されている。JROAD の報告（日本循環器学会 2018）によると，心不全入院患者数は直近 5 年間連続して増加し続けており，2018 年度は前年度より約 20,000 人増加して約 280,000 人となった。これは同報告における急性心筋梗塞患者数（約 75,000）の 4 倍程度である。心不全では，頻回な入院が患者及び家族の身体的・精神的・経済的負担となることのみならず，その入院患者数の規模から医療資源及び医療財政上の大きな負担ともなっている。

1.1.2.3 心不全の標準治療とその問題

心不全の主な治療目標は，生命予後の改善，心不全入院の抑制，及び QOL の改善である（Figure 1-1）。ステージ C（心不全ステージ），D（治療抵抗性心不全ステージ）では心不全症状の改善に加えて，心不全の進行（増悪）・再発予防，生命予後の改善を図ることに重点がおかれる。ステージ D では，それまでの治療薬の見直しに加え補助人工心臓，心臓移植，緩和ケアが検討される。

心不全患者では交感神経系や RAAS に代表される神経体液性因子が著しく亢進し，その病態を悪化させていることから，これらを抑制する薬剤が現在の心不全治療の主流となっている。

診療ガイドライン（合同研究班 2018）では，欧米のガイドラインと同様に，HFrEF 及び HFpEF に応じて治療を選択することが推奨されている。治療に用いられる薬剤の承認用量は一般的に欧米に比べ日本で低い傾向にあるものの，推奨されている薬剤は国内外で同様である。大規模臨床試験の結果，HFrEF 患者においては交感神経系や RAAS を抑制することにより心保護作用を増強させる薬剤が心不全患者の生命予後を改善することが示されていることから，代表的な薬剤として β 遮断薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬あるいは ACE 阻害薬に忍容性のない場合はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）が推奨される。さらに，患者の状態に応じてミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）やうっ血に基づく症状の軽減を目的として利尿薬等の使用が推奨される。特にエナラプリル等に代表される ACE 阻害薬は HFrEF 患者に対する標準治療として確立されており，国内外のガイドラインにおいて，禁忌を除きすべての患者に対する使用が推奨されている（推奨クラス I，エビデンスレベル A）。しかし，ACE 阻害薬を含む標準治療を行っても HFrEF 患者の予後の改善は十分とは言えず（1.1.2.2 項），現在日本で利用可能な薬剤で，死亡率及び心不全による入院の抑制に関して ACE 阻害薬に対する優越性を確認できた薬剤はまだ存在しない。また，HFpEF 患者においては，生命予後の改善を明確に示した治療薬はまだ存在せず，診療ガイドラインでも原疾患に対する基本的治療，心不全症状軽減のための

負荷軽減療法，心不全増悪に結びつく併存症治療が基本とされ，推奨クラス I とされる治療はうっ血に伴う自覚症状軽減目的での利尿薬投与のみである（推奨クラス I，エビデンスレベル C）。

ガイドラインで推奨される積極的な治療を行っても，心不全患者における死亡率，入院率は依然として高い。既存の薬剤による治療ではこれ以上の予後の改善は期待できず，日本では心不全の治療成績を大きく向上させる新規治療は過去 10 年近く登場していない。疾患の重篤性や今後の患者数の増加を考慮すると，心不全患者の生命予後を改善し，入院の負担を軽減することが可能で，従来の心不全治療薬とは異なる新たな作用機序を有し，忍容性に優れた治療法が強く望まれている。

なお，欧米のガイドラインでは，後述する LCZ696 の HFrEF 患者を対象とした外国第 III 相試験（B2314 試験，PARADIGM-HF）の結果を受け，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）。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

従来の心不全治療は，心不全の病態を悪化させる神経体液性因子を抑制する薬剤（ACE 阻害薬，ARB，β 遮断薬，MRA 等）がその中心であり，生体内で代償的に働く ANP や BNP 等の NP に着目した治療は余り行われてこなかった。

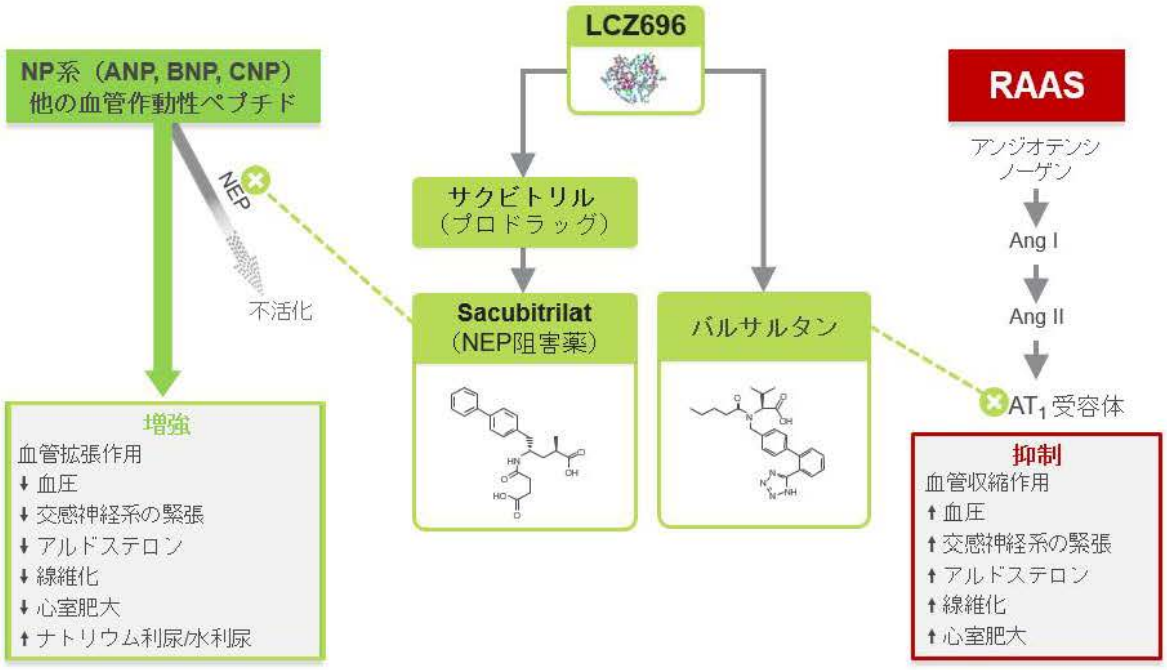
NP 系と RAAS はそれぞれに拮抗する作用を持つ。NP は全身のさまざまな部位に分布し，血管透過性の制御，体液及び電解質のバランス保持，心血管系の恒常性維持に重要な役割を担っており，血圧低下，血管拡張，利尿，尿中ナトリウム排泄，糸球体ろ過量及び腎血流量の増加，レニン及びアルドステロン分泌抑制，交感神経系抑制，心肥大抑制，及び線維化抑制等の作用を示すと考えられる（Kishimoto et al. 2011，de Bold 2011，Potter et al. 2009，Kuhn 2009，Porzionato et al. 2010）。

NP はクリアランス受容体（NPR-C）及び NEP により分解されることから，NEP を阻害することにより生理活性を有する NP の循環血中濃度が上昇し，NP の作用が増大すると考えられる。一方，NEP は NP 以外の血管作動性ペプチド（ブラジキニン，アンジオテンシン II，エンドセリン，アドレノメデュリン等）の分解にも関与することから，NEP の阻害は NP の作用を増大させるとともに，アンジオテンシン II の増加により RAAS を活性化するという，相反する作用を引き起こす。このため NEP を阻害するのみでは NP による血管拡張作用，心肥大抑制作用，線維化抑制作用等のベネフィットは限定的であると考えられる。

LCZ696 は NEP と RAAS を同時に阻害する新規薬剤で，慢性心不全患者の神経体液性因子のバランス破綻を是正する有望な薬剤である。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。バルサルタンは国内外で汎用されている ARB のひとつで，アンジオテンシン II タイプ 1（AT_1）受容体拮抗作用により 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。Sacubitrilat の NEP 阻害作用により NP の分解が抑制され，NP 系が活性化される（Figure 1-2）。

Figure 1-2　　LCZ696 の薬理作用



このように LCZ696 は，バルサルタンによる AT_1 受容体拮抗作用により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，NEP による NP の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ことを一剤で可能とした，新しいアプローチの心不全治療薬として期待される。

1.2　　臨床開発計画

1.2.1　　臨床開発計画の概略

外国では HFrEF 及び HFpEF のそれぞれに対する適応症取得を目的とした開発が進められ，HFrEF に関しては既に 100 ヵ国以上で承認を取得している。HFpEF については日本も参加した国際共同第 III 相試験（D2301 試験，PARAGON-HF）が完了し，[redacted]している。

その他に，小児の体心室左室の収縮機能障害による心不全患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（B2319 試験，PANORAMA-HF），及び急性心筋梗塞発症後の高リスク患者を対象とした外国第 III 相試験（G2301 試験，PARADISE-MI）が進行中で，それぞれ 2021 年，2020 年の終了が見込まれている。なお，PANORAMA-HF は日本人小児患者も参加して現在も実施中であるが，

[redacted]及び[redacted]に基づき，20[redacted]年[redacted]月に米国で[redacted]申請を行い，2019 年 10 月に承認を取得した。

日本では，[redacted]した。その後，後述する PARADIGM-HF の結果を受け，「慢性心不全」の適応取得を目的とした開発を開始した。

1.2.1.1 外国における開発計画

HFrEF 患者を対象として 2009 年より第 III 相実薬対象検証試験である PARADIGM-HF を，さらに 2013 年より 2 種類の漸増法における安全性・忍容性を評価した B2228 試験（TITRATION）の 2 つの臨床試験を実施し，主にこれらの試験成績に基づき，20[redacted]年に米国，20[redacted]年に欧州（EU）で承認申請を行った。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 7 月に最初に米国で承認されて以降，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。

なお，外国での承認申請後に，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した HFrEF 患者（LVEF ≤40%）を対象とした外国第 IIIb/IV 相試験（BUS01 試験，PIONEER-HF）及び外国第 IV 相試験（B2401 試験，TRANSITION）が実施され，これらの患者における LCZ696 の有効性，忍容性及び安全性が確認されている。

また，HFpEF 患者を対象として 2009 年より第 II 相試験である PARAMOUNT を実施し，2011 年に完了した。さらに，日本も参加した PARAGON-HF が完了し，2019 年 9 月にデータが公表された（Solomon et al. 2019）。本データに基づき[redacted]している。

1.2.1.2 国内における開発計画

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。[redacted]を念頭に，まず健康被験者を対象に，本剤 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の忍容性を確認するため，単回投与の薬物動態（PK）試験（A1101 試験）を計画し，本試験と欧米で実施した単回投与の PK 試験（A2102 試験）の結果に基づいて日本人と非日本人間で PK を比較することとした。A1101 試験の結果から，日本人の 600 mg 単回投与時までの忍容性が確認され，さらに日本人と非日本人間で PK の類似性が確認された。その後，[redacted]を目的とし，軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象としたアジア地域での第 II 相国際共同試験（A2219 試験）を実施し，さらにオルメサルタンを対照薬として LCZ696 の[redacted]目的で国内第 III 相試験（A1306 試験）を実施した。その後 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。

国内の心不全に対する開発計画の策定には，抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン（以下，評価ガイドライン）を参照した。LCZ696 のように海外で生命予後の改善が検証されている薬剤に関し，評価ガイドラインでは，「国内では罹患率の統計学的に有意な改善を検討できる規模の臨床試験が実施不可能な場合であっても，少なくとも日本人の罹患率の改善を評価した臨床試験の結果が海外と同様の傾向であることが示される必要があり，かつ他の副次的な有効性の評価指標も含めて，日本人における有効性について十分説明できれば承認を考慮する場合もある」と記載されている。国内で心不全患者の生命予後を主要評価項目として対照群に対する優越性を検証するための被験者数の確保は困難であったため，PARADIGM-HF で示された有効性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ことを主な目的とし，国内第 III 相試験（B1301 試験，PARALLEL-HF）を計画した。また，本試験及び PARADIGM-HF を主な評価資料として「慢性心不全」の効能取得を目的とした臨床データパッケージを構築することを計画し，20[redacted] 年 [redacted] 月に試験計画及び臨床データパッケージの概要について医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]にて協議した。その結果，PARALLEL-HF の試験デザイン及び臨床データパッケージに合意を得たと同時に，以下の助言を得た。

- [redacted]における[redacted]及び[redacted] 並びに[redacted]は，[redacted]評価する。
- [redacted]ことも踏まえて，[redacted]ことの妥当性について申請時に説明する。
- [redacted]ことの妥当性及び[redacted]の妥当性を，[redacted] 並びに本剤の臨床的位置づけも踏まえて申請時に説明する。

上記の結果を踏まえ，2015 年 6 月より PARALLEL-HF を開始し，日本人被験者 225 名が組み入れられた。本試験は二重盲検下で LCZ696 又はエナラプリルを投与した主要パート，及び非盲検下で LCZ696 を投与した非盲検継続投与パートで構成され，2019 年 2 月に主要パートが終了した。

ICH-E5 の内因性及び外因性民族的要因の考察に基づき，外国臨床試験成績の利用可能性を検討した結果，心不全の診断・治療・疫学・患者背景は国内外で類似していること（1.1.1 項），LCZ696 の薬物動態は人種間で類似していること（3.1.4.4 項），PARADIGM-HF の地域別の結果から，LCZ696 の有効性は地域，人種等を含むさまざまな部分集団において一貫して認められること（4.3.2 項）を踏まえ，海外臨床試験成績を利用した申請パッケージの構築は可能であると考えた。また上述のとおり，PARADIGM-HF で示された有効性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ことで PARADIGM-HF の結果を利用する承認申請を計画した。

PARALLEL-HF の結果から，PARADIGM-HF と PARALLEL-HF の有効性評価に影響を与える差異はないこと（4.2.2 項），PARADIGM-HF と同様の有効性の傾向が示されたこと（4.2.3.1 項），LCZ696 投与の安全性プロファイルは良好であり国内外で類似していること（5.10 項）を総合的に判断し，海外臨床試験成績を利用した日本での申請は可能であると判断した。

なお，PARALLEL-HF は本承認申請時点で非盲検継続投与パートが進行中であり，継続パート投与 4 ヵ月までの中間集計の結果を本文書に含めた。

また，HFpEF 患者を対象とし，LCZ696 の生命予後改善効果をバルサルタンと比較する国際共同試験 PARAGON-HF には日本人被験者 79 名が組み入れられた。本試験の結果も本文書に含めた。

1.2.1.2.1 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを Table 1-1 に示す。

国内外で実施した日本人健康被験者を対象とした 2 試験，食事の影響試験 1 試験，及び外国で実施した特殊集団を対象とした臨床薬理試験 4 試験，並びに特別な試験として QT/QTc 評価試験の計 8 試験を評価資料とした。薬物間相互作用試験及び外国人健康被験者並びに外国人患者を対象とした臨床薬理試験を含む計 23 試験を参考資料とした。サクビトリルを投与した臨床薬理試験 2 試験をその他の試験とした。

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAGON-HF を評価資料とし，その試験成績に基づいて日本人慢性心不全患者における有効性及び安全性を評価した。さらに，ACE 阻害薬及び ARB 無治療の HFrEF 患者を含み，LCZ696 の漸増法を評価した 1 試験（TITRATION）の成績を安全性の評価資料とした。

また，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF で組み入れなかった患者集団における LCZ696 の有効性評価を補完する目的で，2 試験（PIONEER-HF，PARAMOUNT）を有効性の参考資料とした。安全性では，有効性の参考資料 2 試験に加え，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF で組み入れなかった患者集団（急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者）を対象とした TRANSITION，及び PARADIGM-HF に組み入れられた患者を対象として LCZ696 を長期投与した際の安全性及び忍容性を評価した PARADIGM-OLE の計 4 試験を安全性の参考資料とした。さらに，日本人患者を多く含む本態性高血圧患者を対象とした計 9 試験も参考資料に加え，安全性データを補足的に評価した。

Table 1-1　　臨床データパッケージ

試験の種類・目的		試験の概要	試験番号	実施地域	資料区分
臨床薬理	単回投与	PK/安全性，日本食との食事の影響	A1101	国内	評価
		PK/安全性	A2101	外国	参考
		バルサルタンとの相対的 BA	A2103	外国	参考
		BE 試験	B2114	外国	参考
		ミニタブレットとの相対的 BA，食事の影響	B2126	外国	参考

試験の種類・目的		試験の概要	試験番号	実施地域	資料区分
		液剤との相対的 BA	B2130	外国	参考
	反復投与	単回，反復投与，用量比例性	A2102	外国	参考
	食事の影響	食事の影響，高脂肪食/低脂肪食	B2107	外国	評価
	ADME	[^{14}C]-標識体を用いたマスバランスの検討	B2105	外国	参考
	患者における PK/PD	心不全患者における検討	A2117	外国	参考
		高血圧患者及び心不全患者，利尿及び尿中ナトリウム量の検討	B2223	外国	参考
		高血圧患者，インスリン感受性及び脂質代謝への影響	B2207	外国	参考
		高血圧患者，食塩感受性患者における検討	A2222	外国	参考
	内因性要因の検討	高齢者と非高齢者の比較及び性差	B2109	外国	評価
		健康被験者と肝機能障害患者の比較	B2203	外国	評価
		健康被験者と腎機能障害患者（軽度及び中等度）の比較	A2204	外国	評価
		健康被験者と腎機能障害患者（高度）の比較	A2205	外国	評価
	薬物間相互作用	メトホルミンとの薬物間相互作用，日本人の反復投与	B2122	外国	評価
		アムロジピンとの薬物間相互作用	A2119	外国	参考
		ヒドロクロロチアジドとの薬物間相互作用	A2120	外国	参考
		経口避妊薬との薬物間相互作用	A2124	外国	参考
		ジゴキシンとの薬物間相互作用	B2111	外国	参考
		ワルファリンとの薬物間相互作用	B2112	外国	参考
		オメプラゾールとの薬物間相互作用	B2113	外国	参考
		アトルバスタチンとの薬物間相互作用，中国人の第 I 相試験	B2115	アジア	参考
		カルベジロールとの薬物間相互作用	B2125	外国	参考
		シルデナフィルとの薬物間相互作用	B2225	外国	参考
		シンバスタチンとの薬物間相互作用	B2132	外国	参考
		フロセミドとの薬物間相互作用	B2116	外国	参考
	特別な試験	心臓への影響（QT 間隔）	B2123	外国	評価
		脳脊髄液中のアミロイドβへの影響	A2126	外国	参考
有効性・安全性	有効性 安全性 PK	HFrEF 患者，二重盲検，実薬対照，event driven，検証（PARALLEL-HF）	B1301	国内	評価
		HFrEF 患者，二重盲検，実薬対照，event driven，検証（PARADIGM-HF）	B2314	外国	評価
		HFpEF 患者，二重盲検，実薬対照，event driven，検証（PARAGON-HF）	D2301	国際共同	評価
	有効性 安全性	急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者，二重盲検，実薬対照（PIONEER-HF）	BUS01	外国	参考
		HFpEF 患者，二重盲検，実薬対照（PARAMOUNT）	B2214	外国	参考
	安全性	HFrEF 患者，二重盲検，実薬対照，漸増法比較（TITRATION）	B2228	外国	評価
		HFrEF 患者，非盲検，非対照，長期投与（PARADIGM-OLE）	B2317	外国	参考
		急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者，非盲検，非対照（TRANSITION）	B2401	外国	参考
その他の試験	有効性，安全性，用量設定	本態性高血圧患者，二重盲検，プラセボ対照，用量設定	A2219	国際共同	参考
		本態性高血圧患者，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量設定	A2201	外国	参考
		本態性高血圧患者，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量設定	A2223	外国	参考
	有効性，安全性，PK	本態性高血圧患者，二重盲検，実薬対照，検証	A1306	国内	参考
		本態性高血圧患者，二重盲検，実薬対照，アジア人，検証	A2315	外国	参考
		腎機能障害を伴う高血圧患者，非盲検，非対照	A1304	国内	参考

試験の種類・目的	試験の概要	試験番号	実施地域	資料区分
有効性，安全性	高齢者の本態性高血圧患者，二重盲検，実薬対照，アジア人高齢者	A2316	国際共同	参考
	アムロジピンで効果不十分な本態性高血圧患者，二重盲検，実薬併用対照，アジア人，上乗せ	A2319	国際共同	参考
	オルメサルタンで効果不十分な本態性高血圧患者，二重盲検，実薬対照	A2318	外国	参考

その他の参考試験：サクビトリルを投与した試験（VNP489A2102 試験，VNP489A2103 試験）

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

海外で実施された LCZ696 の心不全に対する主要な臨床プログラムは，抗心不全薬の臨床評価における欧米の規制当局の要件を満たすよう計画され，規制当局との相談結果に基づいて決定された。PARALLEL-HF は評価ガイドラインに基づいて計画し，PMDA との協議結果に基づいて決定した。

比較可能性の観点から PARALLEL-HF は PARADIGM-HF と同様の試験デザインで実施することを計画し，その適切性を評価した。国内での一般化可能性を考慮し，PARALLEL-HF で用いる LCZ696 及び対照薬の用法・用量，その妥当性を検討し，対象患者及び目標用量までの漸増法を PARADIGM-HF から一部変更した試験デザインとした。

試験デザイン，有効性の評価項目，及び解析方法の詳細はそれぞれ 4.1.1.2 項，4.1.2.1 項，4.1.2.3 項に，用法・用量の設定根拠は 4.1.1.2.1 項に示す。PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，及び PARAGON-HF の主要評価項目及び主要な副次的評価項目の一部は，外部のエンドポイント判定委員会（CEC）で，事前に規定したエンドポイントの基準を満たしているかどうかを客観的に判定した。

PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，及び PARAGON-HF では，LCZ696 の安全性を適切に評価するため，治験依頼者から独立した外部のデータモニタリング委員会（DMC）を設置し，定期的に評価を実施した。また，LCZ696 あるいはエナラプリル投与によるブラジキニン蓄積が血管浮腫の発現リスクを上昇させる可能性があるため，血管浮腫や血管浮腫様事象を評価する目的で，治験依頼者から独立した外部の Angioedema Adjudication Committee（AAC）を設置し，評価を実施した。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学試験の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析の概要」に示した。

2.1 製剤開発経緯

本剤は有効成分としてサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（以下 LCZ696）50 mg，100 mg，又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠である。これら 3 製剤の素錠部の処方は，添加剤の種類は同一で，50 mg 錠は[redacted]の量を調整することにより 100 mg 錠と同じ大きさとし，100 mg 錠及び 200 mg 錠は[redacted]となっており，錠剤の大きさ又はフィルムコーティングの色により含量間の識別が可能である。

本邦での市販予定製剤（FMI）は，外国市販製剤と同一処方で割線を施した 100 mg 錠，及び外国市販製剤と同一の 50 mg 錠並びに 200 mg 錠である。

臨床試験では，本邦で申請する製剤に加え，5 mg 錠，50 mg 錠，300 mg 錠，及び 400 mg 錠を使用した。400 mg 錠の 200 mg 錠に対する製剤間の処方変更の水準は「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（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」に従うと[redacted]水準であった。また，50 mg 錠については，外国市販製剤と処方成分は同一であるが，フィルムコーティングを施さない組成比の異なる裸錠（A1101 試験），又は外国市販製剤と処方成分は同一であるが，錠剤の大きさが異なる製剤（B2314 試験）も使用した。

2.2 バイオアベイラビリティ

2.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

LCZ696 は水に溶けやすく，水に溶解すると速やかにサクビトリルとバルサルタンに解離することから，LCZ696 として投与可能な静脈内投与製剤を開発できなかった。したがって，LCZ696 としての絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。

[^{14}C] LCZ696 の経口投与後におけるサクビトリルの，尿中排泄量から算出したときのバイオアベイラビリティ（sacubitrilat として測定）は 60%以上であった（B2105 試験，2.7.2-2.2.4 項）。なお，外国市販製剤バルサルタンでの絶対的バイオアベイラビリティは 23%であった。

2.2.2 相対的バイオアベイラビリティ

A2103 試験において，LCZ696 400 mg（バルサルタンとして 206 mg 含有）と外国市販製剤バルサルタン 320 mg をそれぞれ単回投与したとき，バルサルタン 320 mg に対する LCZ696 400 mg 投与時のバルサルタンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.98 及び 0.90 であり，その 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

バルサルタンは国内外で製剤が異なっており，国内市販製剤バルサルタン 160 mg の曝露量は同用量の外国市販製剤バルサルタンと比べて約 1.4～1.6 倍高かった。

国内外のバルサルタンの製剤差を踏まえ，LCZ696 200 mg（バルサルタンとして 103 mg 含有）と国内市販製剤バルサルタン 80 mg の用量補正した PK パラメータを比較したところ，両製剤のバルサルタンの曝露量は類似していた。

以上のことから，同用量（バルサルタン 103 mg に換算）の外国市販製剤バルサルタンと比べ LCZ696 中のバルサルタンの曝露量は高いが，同用量の国内市販製剤バルサルタンと比較したとき，LCZ696 中のバルサルタンの曝露量は類似していると考えられた（2.7.1-3.2 項）。

2.3 生物学的同等性

生物学的同等性の判断には，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）を参照した。LCZ696 50 mg FMI（国内未申請）と臨床試験製剤（CSF）の生物学的同等性のパラメータ（Cmax 及び AUC）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲にあり，FMI と CSF は生物学的に同等と判定した。

また，「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（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」に従って，FMI 200 mg を標準製剤，FMI 400 mg を試験製剤として溶出挙動を比較した結果，両剤の生物学的同等性が確認された。

2.4 食事の影響

外国人健康被験者に LCZ696 400 mg を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回投与したとき，sacubitrilat の Cmax は空腹時投与に比べそれぞれ 19%及び 28%減少したが，ばらつき（CV%：25%）を考慮すると，この減少は臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。AUC については食事の種類にかかわらず影響は認められなかった。Tmax は空腹時投与では 2 時間，食後投与では 4～6 時間であり，食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた。

低脂肪食の摂取後に LCZ696 400 mg を単回投与したとき，バルサルタンの Cmax 及び AUC は，空腹時投与に比べそれぞれ 39%及び 34%低下した。高脂肪食の摂取後に単回投与したとき，空腹時投与に比べそれぞれ 40%及び 9%低下した。Tmax は空腹時投与では 1.75 時間，食後投与では 4 時間であり，食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた（B2107 試験）。

また，日本食（約 500 kcal，20%～25%脂質）による臨床試験製剤を用いた食事の影響試験（A1101 試験）では，食後投与時のバルサルタンの Cmax 及び AUC は空腹時投与と比べてそれぞれ 51%及び 40%の減少が認められた。

市販製剤バルサルタン開発時に検討した食事の影響試験では，食後投与時のバルサルタン の Cmax 及び AUC は空腹時投与と比べていずれも約 40%の減少が認められた。また，食事の影響と降圧効果を比較した試験では，食事の条件にかかわらずその降圧効果に差は認められなかった。

以上より，LCZ696 から解離した sacubitrilat の薬物動態（PK）パラメータは，食事の影響をほとんど受けず，バルサルタンは市販製剤バルサルタンと同様に食事の影響を受けることが示唆された。

食後投与における薬物動態の変動は LCZ696 と市販製剤バルサルタンで同程度であることから，LCZ696 でみられた食事の影響が臨床上問題となるとは考えられず，市販製剤バルサルタンと同様に LCZ696 も食事とのタイミングを制限することなく服用することが可能であると考える（2.7.1-3.4 項）。

3 臨床薬理に関する概括評価

LCZ696 の薬物動態及び薬力学的効果を，国内試験 1 試験，外国試験 30 試験を基に検討した。また，その他の試験としてサクビトリルを投与した臨床薬理試験 2 試験（VNP489A2102 試験及び VNP489A2103 試験）の結果を添付した。

LCZ696 を投与した臨床薬理試験計 31 試験とサクビトリルを投与した臨床薬理試験 2 試験の詳細は，「2.7.2 臨床薬理の概要」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

日本人健康男性被験者を対象に，LCZ696 を単回投与したときの薬物動態，用量比例性，日本食による食事の影響を検討した。また，外国在住日本人健康被験者を対象として反復投与時の薬物動態について検討した。外国人健康被験者を対象に，LCZ696 を単回投与したときの用量比例性，バルサルタンとの相対的バイオアベイラビリティ，食事の影響，反復投与における薬物動態，放射性標識体を用いた吸収，代謝及び排泄を検討した。

特別な試験として，QT 間隔に対する影響（QT/QTc 評価試験）及び脳脊髄液中のアミロイド β 濃度に対する影響を検討した（Table 1-1）。

特別な集団における薬物動態については，性別及び年齢の影響，肝機能障害及び腎機能障害の影響を検討した。

薬物間相互作用については，日本人及び外国人健康被験者を対象に，12 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験を実施した。薬力学（PD）については，NEP 阻害作用，AT_1 受容体拮抗作用，心保護作用，及びナトリウム排泄に関連するバイオマーカーを検討した。また，薬物動態に関する成績について，4 試験（B2122 試験，A2119 試験，A2120 試験，及び B2125 試験）の併合データを用い，用量比例性及び民族差（日本人，白人，ヒスパニック等）について検討した。

母集団薬物動態（PK）解析には，日本人健康被験者（A1101 試験），外国人健康被験者（A2102 試験），外国人健康被験者及び高齢者（B2109 試験），肝機能障害患者及び健康被験者（B2203 試験），腎機能障害患者及び健康被験者（A2204 試験及び A2205 試験），LCZ696 を投与した日本人 HFrEF 患者（B1301 試験：PARALLEL-HF），及び外国人 HFrEF 患者（A2117 試験，B2314 試験：PARADIGM-HF）の 9 試験を用いた。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

3.1.2.1 吸収

日本人健康被験者を対象とした LCZ696 20 mg～600 mg 単回投与試験（A1101 試験）において，サクビトリルの Tmax は 0.5～2 時間（中央値），sacubitrilat の Tmax は 2～4 時間，及びバルサル

タンの Tmax は 1.25～4 時間であった。平均消失半減期（T1/2）はそれぞれ 0.850～3.39 時間，12.1～15.9 時間，及び 11.0～18.9 時間であった。

投与量とサクビトリルの PK パラメータとの関係について検討したところ，20 mg～600 mg の用量範囲で，AUC（AUCinf 及び AUClast）にほぼ用量比例性が認められた。Sacubitrilat については 20 mg～600 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC ともにほぼ用量比例性が認められた。バルサルタンの Cmax 及び AUC については，20 mg～600 mg までの用量範囲において用量比を下回ったものの，用量とともに増加した。400 mg の曝露量は 200 mg のほぼ 2 倍であった（2.7.2-3.1.5 項）。

中国人健康被験者に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき，サクビトリル及びバルサルタンについて顕著な累積は認められなかったが，sacubitrilat の累積係数（Racc：Day 1 に対する Day 5 の AUC から算出）は 1.6 であった（B2115 試験）。

3.1.2.2 分布

In vitro 試験において，サクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンの血球移行はほとんど認められなかった。ヒト血漿におけるサクビトリル及び sacubitrilat の血漿蛋白結合率はいずれも 97%であった。サクビトリル及び sacubitrilat の主要結合蛋白は血清アルブミンであった。同様に，バルサルタンの血漿及び血清蛋白結合率はそれぞれ 94%及び 96%であり，主として血清アルブミンに結合した（2.7.2-2.1.1 項）。

外国人健康被験者を対象に，[^{14}C] LCZ696 200 mg（サクビトリル部分を標識）を単回投与したとき（B2105 試験），サクビトリルの見かけの分布容積（Vz/F）は 82.7 L，バルサルタンの Vz/F は 101 L であった。

3.1.2.3 代謝

LCZ696 は水に溶けやすく，水に溶解すると速やかにサクビトリルとバルサルタンに解離する。[^{14}C]サクビトリルをヒトの肝スライスとともにインキュベーションしたとき，エステラーゼにより加水分解を受け，活性代謝物である sacubitrilat が主に生成し，その後は代謝をほとんど受けないと考えられた。ヒトにおけるサクビトリルから sacubitrilat への代謝は速やかであり，血漿中で検出された主成分は sacubitrilat であった。

ヒト肝ミクロソームによるバルサルタンの *in vitro* での酸化的代謝は緩徐かつ軽微であった。ヒト肝ミクロソームでのバルサルタンの 4-ヒドロキシバレリル体生成に関与する酵素は CYP2C9 であった（2.7.2-2.1.2 項）。

3.1.2.4 排泄

日本人健康男性被験者を対象に，LCZ696 20 mg～600 mg を単回投与したときのサクビトリルの投与量に対する尿中排泄率は 0.76%～1.48%，LCZ696 中のサクビトリルの投与量に対する sacubitrilat の尿中排泄率は 52.4%～57.5%，バルサルタンの投与量に対する尿中排泄率は 8.2%～16.4%であった（A1101 試験）。

外国人健康男性被験者を対象に，[^{14}C] LCZ696 200 mg（サクビトリル部分を標識）を単回投与したときの尿及び便中の放射能量のほとんどは活性代謝物の sacubitrilat であり，投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率（平均値）は尿中で 60.7%，便中は 41.8%であった（B2105 試験）。

外国人健康男性被験者を対象に，[^{14}C] バルサルタン 80 mg を単回投与したとき，尿及び便中の放射能量のほとんどは未変化体であり，投与後 168 時間までに投与量の約 13%が尿中に，約 86%が便中に排泄された。

以上の成績から，サクビトリル及び sacubitrilat の体内からの消失経路は尿中並びに胆汁排泄であり，バルサルタンの主要な消失経路は胆汁排泄であると考える（2.7.2-3.1.4 項）。

3.1.3 薬物間相互作用

3.1.3.1 *In vitro* 試験

CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，サクビトリルは CYP1A2，2C9，2D6，2E1，3A4/5 に対する阻害作用をほとんど示さず，CYP2C8 及び 2C19 に対して弱い阻害作用を示した。慢性心不全患者に LCZ696 を 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与したとき，サクビトリルの Cmax,ss は 2421 ng/mL（約 5.5 μM，A2117 試験及び B2223 試験）であり，血漿蛋白結合率が 97%であることも考慮すると，サクビトリルと併用薬の間に CYP を介した薬物間相互作用は生じる可能性は低いと考える。

sacubitrilat は同様に各 CYP 分子種に対して阻害作用をほとんど示さず，CYP2C9 に対して弱い阻害作用を示した。B2112 試験において CYP2C9 阻害作用の影響を検討した結果，LCZ696 とワルファリン（CYP2C9 基質）の間での薬物間相互作用は認められなかった。

sacubitrilat はほとんど代謝を受けずに排泄されることから，その消失は CYP の阻害薬により影響を受けないと予想される。したがって，sacubitrilat と併用薬の間で CYP を介した薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考える。

バルサルタンが CYP1A2，CYP2A6，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP 3A4 に対して有意な阻害作用を示すことはなく，CYP2C9 に対する Ki 値は 135 μM であった。また，B2112 試験において，バルサルタンの薬物動態に薬物間相互作用は認められなかった（2.7.2-3.3.1.1 項）。

酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験で，サクビトリルは 10～100 μM の濃度で，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現及び酵素活性の誘導を示さなかった。また，*in vitro* 試験でバルサルタンは 1～100 μM の濃度で，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現及び CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 酵素活性の誘導を示さなかった。以上のことか

ら，LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）が，*in vivo* で各 CYP の mRNA 発現及び酵素活性を誘導する可能性は低いと考えられた（2.7.2-3.3.1.2 項）。

トランスポーター

サクビトリルは MRP2 及び P-gp を阻害せず，BCRP に対しては弱い阻害作用を示した。また，sacubitrilat の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用は認められなかった。したがって，サクビトリル及び sacubitrilat は，これらのトランスポーターの基質となる薬剤と臨床的に問題となる薬物間相互作用を示さないと考える。

サクビトリルは OATP1B1（IC_{50}：1.91 μM）及び OATP1B3（IC_{50}：3.81 μM）を阻害した。sacubitrilat は OATP1B1（IC_{50}：126 μM）を阻害したが，OATP1B3 を阻害しなかった。

慢性心不全患者に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した A2117 試験及び B2223 試験において，サクビトリルの Cmax,ss は約 5.5 μM であったことから，サクビトリルと OATP1B1 又は OATP1B3 の基質との間で薬物間相互作用が生じる可能性が示唆された。一方，sacubitrilat の Cmax は約 43 μM であり，sacubitrilat とこれらのトランスポーターとの間で薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考える。

また，サクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンは，ヒトで肝臓の OCT1 及び腎臓の OCT2 を阻害しないと考えられた。

In vitro 試験で，サクビトリル及び sacubitrilat は OAT3 を阻害し，バルサルタンは OAT1 及び OAT3 を阻害した。しかしながら，日本人健康男性被験者に LCZ696 200 mg を単回投与した A1101 試験において，投与量の約 55%が sacubitrilat として尿中に排泄され，バルサルタンの尿中排泄は投与量の約 11%であることから，sacubitrilat による OAT3 を介したバルサルタンの尿中排泄への影響は大きくないと考える。

MDCKII 細胞を用いた *in vitro* 試験系において，バルサルタンは OATP1B1，OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが報告されている。したがって，これらの取り込み又は排出型トランスポーターの阻害剤と併用投与したとき，バルサルタンの全身曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆される（2.7.2-3.3.1.4 項）。

3.1.3.2 *In vivo* 試験

日本人及び外国人健康被験者を対象に，LCZ696 と併用される可能性が高い循環器系あるいは糖尿病治療薬等の薬剤，及び代謝酵素又はトランスポーターに影響を及ぼす薬剤を用いて，薬物間相互作用試験 12 試験を実施した。

LCZ696 と併用した薬剤（アムロジピン，カルベジロール，HCTZ，メトホルミン，経口避妊薬，ワルファリン，オメプラゾール，アトルバスタチン，ジゴキシン，シルデナフィル，フロセミド，及びシンバスタチン）の Cmax 及び AUC の変動は，アトルバスタチン及びフロセミドを除いてすべて各試験の変動（CV%）の範囲内であり，LCZ696 はこれらの併用薬剤の薬物動態に大きく影響を及ぼさないと考えられた。また，これらの薬剤と併用したときの LCZ696 の薬物動態に及

ぼす影響について検討した結果，LCZ696 の PK パラメータのばらつきは各試験の変動の範囲内であり，LCZ696 の単独投与の薬物動態と比較して大きな違いはないと考えられた。

以上より，LCZ696 が併用薬と CYP を介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

OAT1 及び OATP3 の基質であるフロセミドと LCZ696 との併用投与では，フロセミドの Cmax 及び AUClast はそれぞれ 50%及び 31%に減少した。一方，LCZ696 の薬物動態は変動の範囲内であった（B2116 試験）。慢性心不全患者を対象とした PARADIGM-HF（B2314 試験）において，フロセミドの増量投与について探索的に検討した結果，LCZ696 投与群でのフロセミド投与量の減少が示唆された。LCZ696 併用投与によるフロセミドの曝露量の減少は，臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるアトルバスタチンと LCZ696 との併用投与では，アトルバスタチンの Cmax,ss 及び AUCtau はそれぞれ約 1.7 倍及び約 1.3 倍に増加した。その活性水酸化代謝物である o-ヒドロキシアトルバスタチンの Cmax,ss 及び AUCtau はそれぞれ約 1.7 倍及び約 1.2 倍に増加し，ρ-ヒドロキシアトルバスタチンではそれぞれ約 2.1 倍及び約 1.3 倍に増加した。一方，LCZ696 の薬物動態に大きな変化はみられなかった（B2115 試験）。サクビトリルは OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤，sacubitrilat は OATP1B1 の阻害剤であることから，アトルバスタチンとの併用により，アトルバスタチン及びその代謝物の Cmax が増加すると考えられた。

シンバスタチン（OATP1B1 の基質）との併用投与では薬物動態の変動は認められなかったものの，LCZ696 との併用によりアトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度が上昇する可能性が示唆されたことから，併用投与の際には HMG-CoA 還元酵素阻害剤の減量等を考慮する必要があると考える。

また，ワルファリンと LCZ696 との薬物相互作用試験において，LCZ696/ワルファリン併用投与時，及びワルファリン単独投与時の PTT 値，並びに PT-INR 値は同等であり，ワルファリンの PTT 値及び PT-INR 値は LCZ696 の併用投与の影響をほとんど受けないと考えられた（B2112 試験）。

また，シルデナフィルとの薬物間相互作用試験（B2225 試験）において，LCZ696 及びシルデナフィルの薬物動態に臨床的に問題となる変動は認められなかったが，降圧作用の増強が示唆された。このことから，シルデナフィルを含む PDE5 阻害剤と併用する場合には注意が必要と考える。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

特別な患者集団として，慢性心不全患者，性別，年齢，人種，腎機能障害の有無及び肝機能障害の有無 について，LCZ696 の薬物動態への影響を検討した。

3.1.4.1 慢性心不全患者

LCZ696 の母集団薬物動態（PK）解析結果から，HFrEF 患者の曝露量が非 HFrEF 患者と比べ高くなることが示唆された。非 HFrEF 患者と比較したとき，HFrEF 患者のサクビトリル，sacubitrilat，並びにバルサルタンの推定 Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.29（1.22，1.37）及び 1.67（1.57，1.79），1.29（1.23，1.36）及び 1.61（1.52，1.71），並びに 1.08（1.02，1.14）及び 1.60（1.50，1.70）であった（2.7.2-3.2.1 項）。

3.1.4.2 性別

男性及び女性に LCZ696 400 mg を単回投与したとき，sacubitrilat の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比［男性/女性（比の 90% CI）］は 0.90（0.80～1.02）及び 0.99（0.87～1.13）であり，バルサルタンの Cmax 及び AUCinf は 0.99（0.81～1.22）及び 1.02（0.85～1.22）であった。いずれも幾何平均値の比及びその 90% CI は，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であったことから，性別は LCZ696 の薬物動態に影響しないと考えられる（B2109 試験，2.7.2-3.2.2 項）。

3.1.4.3 年齢

非高齢者及び高齢者（65 歳以上）に LCZ696 400 mg を単回投与したとき，sacubitrilat の Cmax は非高齢者と高齢者でほとんど差は認められなかったが， AUCinf は非高齢者と比べ高齢者で約 1.4 倍に増加した。バルサルタンの Cmax 及び AUCinf は，非高齢者と比べ高齢者でいずれも約 1.2 倍及び約 1.3 倍に増加した（B2109 試験）。

以上より，高齢者における LCZ696 の曝露量が非高齢者に比べ高くなることが示唆された。

3.1.4.4 民族差

4 試験（B2122 試験，A2119 試験，A2120 試験，及び B2125 試験）の併合データを用い，日本人及び非日本人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータ（Cmax, ss 及び AUCtau）に及ぼす民族の影響について評価した。日本人，白人，ヒスパニック，及びアフリカ系アメリカ人において，民族間で PK パラメータにほとんど差はみられず，LCZ696 を反復投与したときのばらつき（CV%）も人種間で類似していた。また，母集団 PK 解析結果から，国内外の HFrEF 患者の PK パラメータは同程度であった（2.7.2-3.2.7 項）。

3.1.4.5 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス（C_{Cr}）によりに分類，軽度：50～80 mL/min，中等度：30～49 mL/min］に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，定常状態において sacubitrilat の Cmax 及び AUC は健康被験者のそれぞれ約 1.5～1.6 倍及び約 2.1～2.2 倍であった。バルサルタンの Cmax は健康被験者とほぼ同程度であったが，AUC は健康被験者の約 1.0～1.4 倍であった。

重度の腎機能障害患者（C_{Cr} < 30 mL/min）では，定常状態において sacubitrilat の Cmax 及び AUC は健康被験者のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.7 倍であった。バルサルタンの Cmax 及び AUC は健康被験者のそれぞれ約 0.9 倍及び約 1.3 倍であった（A2204 試験及び A2205 試験）。

以上より，腎機能が低下している場合，sacubitrilat の曝露量が増加すると考えられることから，重度な腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）を伴う患者に対して LCZ696 を投与する際は，患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましいと考える（2.7.2-3.2.4 項）。

3.1.4.6 肝機能障害

肝機能障害患者（軽度～中等度：Child-Pugh スコアにより分類，軽度：スコア 5～6，中等度：スコア 7～9）に LCZ696 200 mg を単回投与したとき，sacubitrilat の Cmax は健康被験者とほぼ同程度であったが，AUC は健康被験者の約 1.5～1.9 倍であった。バルサルタンの Cmax は健康被験者とほぼ同程度であったが，AUC は健康被験者の約 1.2～2.1 倍であった（B2203 試験）。

以上より，肝機能が低下している場合，血漿中 sacubitrilat 及びバルサルタン濃度が増加すると考えられることから，肝機能障害を伴う患者に対して LCZ696 を投与する際は，患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましいと考える（2.7.2-3.2.5 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 NEP 阻害

慢性心不全患者に LCZ696 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中及び尿中 cGMP 並びに尿中 ANP が増加した（2.7.2-3.1.7 項）。

血漿中 cGMP は反復投与後 24 時間でベースライン値へ戻る傾向が認められたことから，持続的な NEP 阻害には 1 日 2 回投与が望ましいと考える。

3.2.2 AT_1 受容体拮抗作用

慢性心不全患者に LCZ696 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中レニン濃度の増加，血漿中レニン活性の上昇，及び血漿中アルドステロン濃度の減少が認められた（2.7.2-3.1.7 項）。

3.2.3 心保護作用に関連するバイオマーカー

慢性心不全患者に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中及び尿中 NT-proBNP はベースラインから低下したが，血漿中 BNP は一時的に上昇する傾向が認められた（2.7.2-3.1.7 項）。

3.2.4 ナトリウム排泄に関連するバイオマーカー

慢性心不全患者に LCZ696 200 mg を投与したとき，投与初日ではバルサルタン群と比較して LCZ696 群で尿中 Na 量が増加し，Na 排泄率が高くなる傾向が認められた（2.7.2-3.1.7 項）。

3.3 特別な試験

外国人健康被験者 84 名を対象に，LCZ696 400 mg あるいは 1200 mg を単回経口投与したときの心再分極の影響について QT 間隔を指標に検討した（B2123 試験，2.7.2-2.6.1 項）。LCZ696 の曝露量に人種差がないこと（2.7.2-3.2.7 項），及び ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（2009 年 10 月 23 日）に記載されているとおり，民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていることも踏まえ，QT/QTc 評価試験（B2123 試験）を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した。

LCZ696 400 mg 群及び 1200 mg 群のΔΔQTcF の両側 90% CI の上限値は，いずれの評価時点でも 10 ms 未満であり，QT 間隔延長は認められず，心再分極への影響は認められなかった。また，PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数のカテゴリカル解析，及び心電図波形の分析から LCZ696 投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から，日本人においても LCZ696 は心再分極に影響を及ぼさないと考える。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

慢性心不全患者に対する LCZ696 の有効性は，日本人 HFrEF 患者を対象に実施した国内第 III 相検証試験（PARALLEL-HF），及び，PARALLEL-HF と類似した試験デザイン及び同じ主要評価項目を用いて外国人 HFrEF 患者での LCZ696 の有効性を評価した外国第 III 相検証試験（PARADIGM-HF）を評価資料とし，主にこれらの試験成績に基づき評価した。PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF はいずれも，NYHA 心機能分類が II～IV 度，NT-proBNP 又は BNP が高値の HFrEF 患者（LVEF≤35%）を対象とし，心不全の基礎治療として ACE 阻害薬又は ARB，β 遮断薬，及び必要に応じて MRA を 4 週間以上一定用量で投与されている患者を組み入れた。本項では，日本人患者 225 名を対象とした PARALLEL-HF で示された LCZ696 の有効性が，外国人患者 8442 名を対象とした PARADIGM-HF の結果と同様の傾向であるかを，生命予後の改善効果，臨床症状の軽減効果，医療資源消費量の低減効果，バイオマーカーに対する効果を指標に総合的に検討する。なお，PARALLEL-HF は，本書では LCZ696 の有効性のエナラプリルとの比較を主要な目的とした主要パートの概要及び結果を示し，さらに承認申請後に得られた非盲検継続投与パートの投与 4 ヵ月時の中間集計の主な結果を提示した。

このほか，心不全はさまざまな病態を含む臨床症候群であることから，本承認申請では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF とは異なる病態の心不全患者を対象とした外国試験 2 試験（PIONEER-HF，PARAMOUNT）を参考資料とし，有効性の評価に用いた。PIONEER-HF は，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF≤40%）を対象とした第 IIIb/IV 相試験である。PIONEER-HF の被験者は，約半数が ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者であった。PARAMOUNT は HFpEF 患者（LVEF≥45%）を対象とした第 II 相試験であり，NYHA 心機能分類が II～IV 度，NT-proBNP が高値で，心不全の基礎治療として利尿薬が投与されている患者を組み入れた。

また，本承認申請後に，HFpEF 患者（LVEF≥45%）を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（PARAGON-HF）の結果が得られたため評価資料として含め，その試験成績を有効性の評価に用いた。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本承認申請時点で有効性の評価対象とした 4 試験のすべての結果を第 5 部に提示し（臨床試験一覧表），各試験の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に，重要な有効性の結果を「2.7.3 臨床的有効性」に試験ごとに示した。

評価資料とした PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，参考資料とした PIONEER-HF，PARAMOUNT は，いずれもランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較の試験デザインで実施した。いずれの試験も LCZ696 の目標用量，用法を 200 mg bid とし，PARALLEL-HF，

PARADIGM-HF，PIONEER-HF ではエナラプリル 10 mg bid，PARAMOUNT ではバルサルタン 160 mg bid を対照薬の目標用量，用法とした。

検証試験である PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，主要評価項目を心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント（主要複合エンドポイント）の初回発現までの時間とし，LCZ696 の生命予後改善効果を実薬対照であるエナラプリルと比較した。心保護作用に関連する NT-proBNP 等のバイオマーカーに対する効果，臨床症状の軽減効果，医療資源消費量の低減効果も評価した。投与期間は event-driven とし，主要評価項目に該当するイベントを発現した被験者数が予定数に到達するまで観察及びデータ収集を継続する計画とした。なお，PARADIGM-HF では有効性及び安全性の早期確認を目的に中間解析を実施し，事前に設定した有効性又は無益性の基準に達した場合には試験を早期終了する計画とした。

参考資料とした PIONEER-HF 及び PARAMOUNT では，NT-proBNP のベースラインからの変化を主要評価変数とし，LCZ696 の NT-proBNP 低下効果を実薬対照であるエナラプリル又はバルサルタンと比較した。投与期間（増量期間を含む）は，PIONEER-HF は 12 週間，PARAMOUNT は 36 週間とした。主要評価項目の評価時点は，PIONEER-HF はランダム化（入院後 24 時間～10 日）後 8 週時，PARAMOUNT はランダム化後 12 週時とした。

また，本承認申請後に結果が得られ，有効性の評価対象とした PARAGON-HF の結果及び PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート投与 4 ヵ月時の中間集計の結果も第 5 部に提示し，それぞれの要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。PARAGON-HF は，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF と同様に，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較の試験デザインで実施した。主要評価項目は心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの発現率とし，LCZ696 の生命予後改善効果を実薬対照であるバルサルタンと比較した。

以下に，有効性の主な評価対象とした PARALLEL-HF の主要パート及び PARADIGM-HF の試験方法の概略を示す。PIONEER-HF，PARAMOUNT の試験方法の概略は 2.7.3-1.1.1 項に示す。また，PARAGON-HF の試験方法の概略は 4.1.1.3 項，PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートの試験方法の概略は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

PARALLEL-HF の試験デザインは，比較可能性の観点から PARADIGM-HF と同様としたが，国内での実臨床への一般化可能性を考慮し，選択基準，開始用量，及び漸増方法を一部変更して実施した（4.1.1.1 項，4.1.1.2.1 項）。

4.1.1.1 HFrEF 患者を対象とした第 III 相検証試験の対象患者

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF は，いずれも NYHA 心機能分類が II～IV 度の外来 HFrEF 患者を対象とした。PARADIGM-HF は LVEF 40%以下の患者を対象に試験を開始したが，試験開始後に LVEF 35%以下に基準を変更した（治験実施計画書改訂 1）。PARALLEL-HF では，試験開始時から LVEF 35%以下の患者を対象とした。いずれの試験でも，スクリーニング時の NT-

proBNP が 600 pg/mL 以上（直近 12 ヵ月以内に心不全による入院歴がある場合は 400 pg/mL 以上）の患者を組み入れ，PARADIGM-HF では BNP の基準も設けた［スクリーニング時の BNP が 150 pg/mL 以上（直近 12 ヵ月以内に心不全による入院歴がある場合は 100 pg/mL 以上）］。

前治療薬については，いずれの試験でもスクリーニング前に 4 週間以上にわたり一定用量の ACE 阻害薬又は ARB が投与されている患者を組み入れたが，PARADIGM-HF のみ，これらの用量を「エナラプリル 10 mg/日又はその相当量以上」と規定した。一方，PARALLEL-HF では，国内でのエナラプリルの慢性心不全患者への承認用量及び使用量が外国より低い傾向にあるため，一般化可能性を考慮して ACE 阻害薬又は ARB の用量を規定しなかった。いずれの試験でも，β 遮断薬，及び必要に応じて MRA を，スクリーニング前の 4 週間以上にわたり一定用量で投与されている患者を組み入れた。

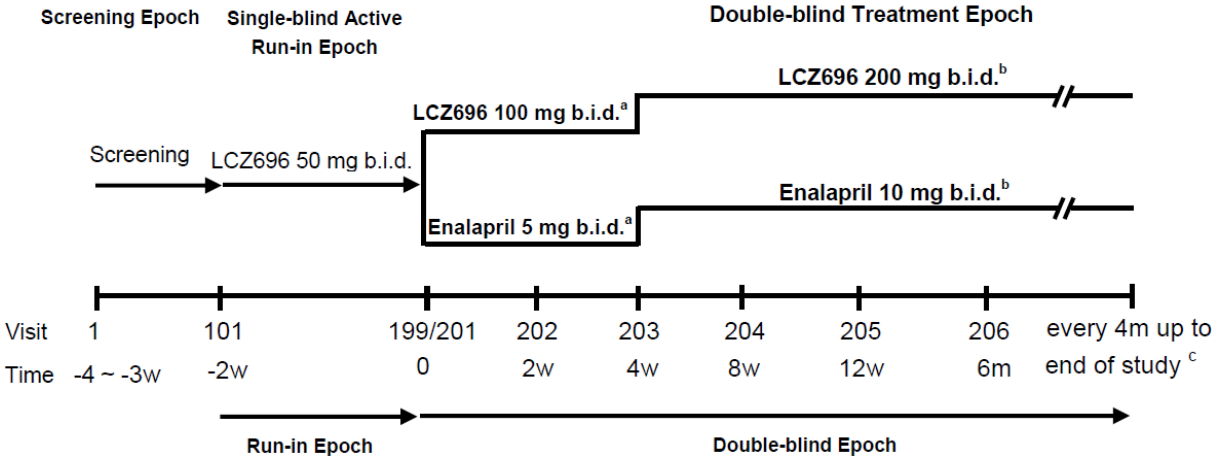
4.1.1.2 HFrEF 患者を対象とした第 III 相検証試験の試験デザイン

PARALLEL-HF

PARALLEL-HF の主要パートは，スクリーニング期（1～2 週間），単盲検実薬投与観察期（2 週間）（以下，実薬投与観察期），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。投与期間は event-driven とし，主要複合エンドポイントの初回発現に該当するイベントを発現した被験者が予定の数（約 57 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで観察及びデータ収集を継続することとした。

実薬投与観察期で適格被験者に LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与し，忍容性が確認された被験者を LCZ696 群又はエナラプリル群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化した。ランダム化ではスクリーニング時の NT-proBNP を層別因子とした。二重盲検治療期では LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid を 4 週間投与した後，忍容性が良好であった被験者でそれぞれ目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は減量（LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 又は 5 mg bid），さらに中断を可とし，被験者の状態が安定した後，再増量又は再投与し，可能な限り長い期間，忍容性が良好な最大用量を継続投与した。

Figure 4-1　　試験デザイン（PARALLEL-HF，主要パート）



Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 9-1
w = week，m = month
a) 二重盲検治療期の開始後 4 週間で忍容性が確認されなかった場合，低用量（LCZ696 50 mg bid 又はエナラプリル 2.5 mg bid）への減量を可とした。忍容性が良好な場合は増量し，治験実施計画書の用量調節基準に従った。
b) 二重盲検治療期では，治験薬の目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）に対して忍容でない場合は，治験実施計画書の用量調節基準に従って減量（LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 又は 5 mg bid）を可とした。
c) 試験期間は約 40 ヵ月を見込んだが，実際の期間は event-driven とした。

PARADIGM-HF

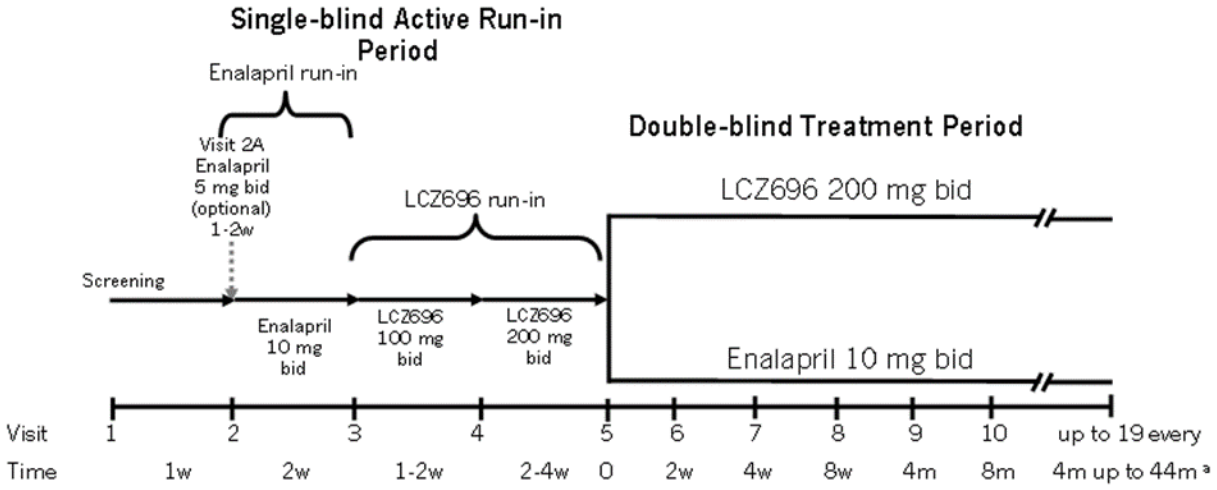
PARADIGM-HF はスクリーニング期（1 週間），単盲検実薬投与観察期（計 5～10 週間）（以下，実薬投与観察期），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。投与期間は event-driven とし，主要複合エンドポイントに該当するイベントを発現した被験者が予定の数（2410 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで，又は試験が早期終了するまで（事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで），観察及びデータ収集を継続することとした。

実薬投与観察期で適格被験者にエナラプリル 10 mg bid，LCZ696 100 mg bid，200 mg bid を順に計 10 週間以内で投与し，目標用量である LCZ696 200 mg bid 及びエナラプリル 10 mg bid に対する忍容性が確認された被験者を LCZ696 群又はエナラプリル群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。二重盲検治療期では目標用量を投与し，目標用量に対して忍容でない場合は減量（LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 又は 5 mg bid），さらに中断を可とし，被験者の状態が安定した後，再増量又は再投与し，可能な限り長い期間，忍容性が良好な最大用量を継続投与した。

本試験では有効性及び安全性の早期確認を目的に，事前に計画された中間解析を実施し，事前に設定した有効性又は無益性の基準に該当した場合は試験を早期終了する計画とした。有効性の中間解析は計 3 回（主要複合エンドポイントを発現した被験者数が予定数の約 1/3，1/2，2/3 に到達した時点），安全性は年 2 回実施することとした。その結果，有効性の第 3 回中間解析で，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性が検証できる可能性が示されたため，独立した外部のデ

ータモニタリング委員会（DMC）が試験の早期終了を勧告した。本試験の有効性の解析では，DMC の勧告が実施医療機関に伝達された日（2014 年 3 月 31 日）をデータカットオフ日とし，同日までに発現したイベントを解析対象とした。

Figure 4-2　　試験デザイン（PARADIGM-HF）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 9-1
w = week，m = month
a) 試験期間は約 44 ヵ月を見込んだが，実際の期間は event-driven とした。

4.1.1.2.1 用法・用量の設定根拠

外国での LCZ696 の慢性心不全の適応症に対する臨床開発の時点では，バイオマーカーを用いたサロゲートエンドポイントの結果等から心血管アウトカムを予測することは困難と考えられたことから用量設定試験を実施しなかった。PARADIGM-HF では，LCZ696 200 mg bid 投与により，1) 外国のガイドラインでの心不全患者に対する推奨用量である Diovan® 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，2) cGMP の用量依存的な上昇からほぼ最大の NEP 阻害作用が期待されること，3) 心不全患者では NEP 阻害が心保護効果に重要な意味を持つと考えられ，bid 投与を選択することで 24 時間にわたる NEP 阻害効果がより確実に得られ，また低血圧のリスクを最小化できること，の主に 3 つの理由から，目標用量・用法を 200 mg bid と設定した（2.2.2 項，3.2.1 項，2.7.3-1.1.1.2.1 項）。

PARALLEL-HF は，先行した PARADIGM-HF でみられた LCZ696 の有効性と同様の傾向が日本人患者でみられるかの評価を目的とした試験であり，得られる結果を適切に解釈するためには PARADIGM-HF で用いた目標用量・用法を用いることが望ましいと考えた。計画時には日本人慢性心不全患者での LCZ696 の安全性に関する情報はなかったものの，高血圧患者に対する開発プログラムでは日本人での LCZ696 200 mg qd 及び 400 mg qd の忍容性が良好であり安全性上の大きな懸念はなく，また日本人と外国人で安全性プロファイルに違いがないことが示されていたことから，目標用量，用法を PARADIGM-HF と同じ 200 mg bid とすることは可能と考えた。一方で，

国内で使用される ACE 阻害薬又は ARB の用量は外国と比べて一般に低い傾向であることを考慮し，PARALLEL-HF での開始用量は 50 mg bid とした。漸増方法は 2 種類の漸増法（50 mg bid から 200 mg bid まで 3 週間又は 6 週間かけて漸増）を検討した TITRATION の結果を参考に設定した。TITRATION では前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量［高用量：エナラプリル 10 mg/日相当超，低用量：同 10 mg/日相当以下（無治療を含む）］をランダム化の層別因子としており，前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の検討が可能である。TITRATION の ACE 阻害薬又は ARB の用量別の検討では，高用量層では目標用量（LCZ696 200 mg bid）への増量成功率の漸増法による違いはなかったものの，低用量層では増量成功率が 3 週間漸増群よりも 6 週間漸増群で高かった。これらを総合的に考慮し，PARALLEL-HF では LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与する実薬投与観察期を設定し，忍容性が確認された被験者をランダム化し，ランダム化後は 100 mg bid を 4 週間投与後に忍容性を確認した上で目標用量である 200 mg bid に増量することとした。この試験デザインにより，日本人慢性心不全患者での LCZ696 投与経験はないものの，より安全に 200 mg bid まで増量可能となり，さらに，LCZ696 の異なる 2 用量（100 mg bid 投与時，200 mg bid 投与時）の薬物動態，バイオマーカー，NYHA 心機能分類等の変化，安全性，忍容性の情報を収集することが可能となる。なお，本試験デザインは[redacted]相談で PMDA の合意を得た（1.2.1.2 項）。

4.1.1.2.2 対照薬の設定根拠

エナラプリル 10 mg bid を対照薬とした根拠

ACE 阻害薬は外国の治療ガイドラインで不耐容を除きすべての HFrEF 患者に使用すべきとされ，標準治療として確立されている。特にエナラプリルは複数の大規模アウトカム試験で被験薬あるいは対照薬として用いられ，十分なエビデンスが確立された薬剤である。PARADIGM-HF では，プラセボと比較し死亡又は入院のリスクを減少させることが示されたエナラプリルの用量と比較することが重要と考え，SOLVD-Treatment 試験で達成された一日平均投与量 16.6 mg（SOLVD Investigators 1991）を超える用量としてエナラプリル 10 mg bid を対照に試験を実施した（2.7.3-1.1.1.2.2 項）。

PARALLEL-HF では，PARADIGM-HF と同じエナラプリル 10 mg bid を用いることが比較可能性の観点から必要と考え，試験計画時にその適切性を検討した。ACE 阻害薬は，国内の診療ガイドラインでも不耐容患者を除くすべての HFrEF 患者に使用すべき最適な治療であると推奨され，RAAS 阻害の標準治療として確立されている。なかでもエナラプリルは，国内でも 1991 年に軽症～中等症の慢性心不全の効能・効果で承認され，広く用いられていることから，対照薬として適切と考えた。日本での ACE 阻害薬の承認用量は外国に比べて低いものの，国内の診療ガイドラインでは忍容性がある限り増量を試みることが推奨されている。また，エナラプリルの国内承認用量（5～10 mg qd）決定に用いられた臨床試験では，20 mg/日までの忍容性が示唆されている（2.7.3-1.1.1.1.2 項）。これらを踏まえ，LCZ696 と同様に，強制漸増はせず，また，安全性，忍

容性に問題のある被験者では減量及び中断を許容する等，被験者の安全性を確保するための措置を講じた上で，PARADIGM-HF と同様に，外国で死亡又は入院のリスク減少効果のエビデンスが得られているエナラプリル 10 mg bid を対照薬とすることは妥当と判断した。

4.1.1.3 HFpEF 患者を対象とした第 III 相検証試験の対象患者及び試験デザイン

PARAGON-HF

対象患者

PARAGON-HF は，NYHA 心機能分類が II～IV 度の外来 HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）を対象とした。スクリーニング開始前 30 日間以上にわたり利尿薬による治療を要する心不全症状があり，心エコーで構造的心疾患（左房拡大又は左室肥大）がみられ，NT-proBNP が増加していた患者を組み入れた。前治療の ACE 阻害薬及び ARB の用量は規定せず，未治療の患者も対象とした。

試験デザイン

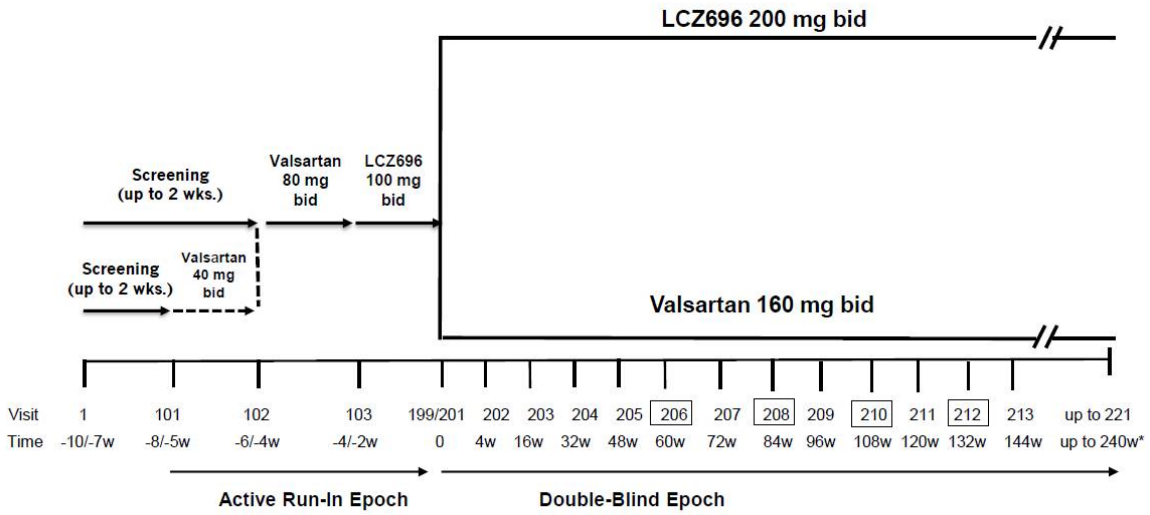
PARAGON-HF は，スクリーニング期（2 週間），単盲検実薬投与観察期（3～8 週間）（以下，実薬投与観察期），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。二重盲検治療期の投与期間は event-driven とし，主要複合エンドポイントに該当するイベントが予定の数（試験開始時：1721 件，治験実施計画書改訂 3：1847 件）に到達するまで観察及びデータ収集を継続することとした。

実薬投与観察期で適格被験者にバルサルタン 80 mg bid を 1～2 週間投与した後，忍容性が確認された被験者に LCZ696 100 mg bid を 2～4 週間投与した。ただし，日本人被験者，組入れ時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定未満であった被験者，及び治験担当医師が本投与を判断した被験者に対しては，40 mg bid を 1～2 週間投与した後，80 mg bid に増量することとした。

二重盲検治療期では，実薬投与観察期で忍容性が確認された被験者を LCZ696 群又はバルサルタン群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。二重盲検治療期では目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はバルサルタン 160 mg bid）を投与し，目標用量に対して忍容でない場合は減量（LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，バルサルタンは 40 又は 80 mg bid），さらに中断を可とし，被験者の状態が安定した後，再増量又は再投与し，可能な限り長い期間，忍容性が良好な最大用量を継続投与した。

本試験では有効性及び安全性の早期確認を目的に，事前に計画された中間解析を実施し，事前に設定した有効性の基準に該当した場合は試験を早期終了する計画とした。有効性の中間解析は，CEC で認定された主要複合エンドポイントのイベント数が予定数の約 2/3 に到達した時点で 1 回実施し，安全性は 6 ヵ月ごとに実施することとした。有効性の中間解析は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施され（イベント数：1267 件），独立した外部のデータモニタリング委員会（DMC）で結果が評価された結果，LCZ696 のバルサルタンに対する優越性による試験の早期中止は勧告されなかった。

Figure 4-3　　試験デザイン（PARAGON-HF）



Source：5.3.5.1-6-Figure 9-1
w = week
点線矢印 = 日本人被験者，組入れ時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定未満であった被験者，及び治験担当医師が本投与を判断した被験者では，実薬投与観察期に，最初にバルサルタン 40 mg bid を投与した（Visit 101）。日本人被験者では，スクリーニング前 30 日間に ACE 阻害薬又は ARB を使用していなかった場合，Visit 101 と 102 の間にも 1 回来院して安全性を確認した（Visit 101J）。
*最後の被験者の予定試験期間。48 週時（Visit 205）の後は，試験終了時まで，来院と電話連絡による確認（□で囲んだ Visit）を 3 ヵ月ごとに交互に実施した。ただし，日本人被験者ではすべて来院とした。また，日本人被験者では 1 週時（Visit 201J1），8 週時（Visit 202J8），及び 12 週時（Visit 202J12）の来院を追加した。

用法・用量の設定根拠

PARADIGM-HF と同様の理由から，目標用法・用量を 200 mg bid と設定した（4.1.1.2.1 項）。

対照薬選択の根拠

HFpEF 患者に対し生命予後を改善する治療法は確立されておらず，本試験で実薬対照としたバルサルタンは HFpEF 自体の治療には用いられていない。しかし，バルサルタンは，HFpEF でよくみられる，高血圧，糖尿病，冠動脈疾患等を合併した RAAS 阻害療法が適応となる患者の治療に用いられている（McMurray et al. 2012）。同様の理由から，HFpEF 患者を対象とした他のアウトカム試験では合併症の治療のための ACE 阻害薬又は ARB を基礎治療として使用可としており，TOPCAT 試験ではベースライン時に 85%の患者が RAAS 阻害薬を使用していた（Desai et al. 2011）。

HFpEF 患者でよくみられる合併症は RAAS 阻害を必要とするため，本試験のような長期の試験でプラセボを対照とするのは適切ではない。一方，ACE 阻害薬と LCZ696 の併用で血管浮腫のリスクが増大する可能性があること，また LCZ696 は AT_1受容体阻害作用を有し RAAS 阻害薬と併用できないため，本試験では RAAS 阻害薬を基礎治療とせず，対照薬とした。対照薬としてバ

ルサルタンを選択した理由は，高頻度に処方される ARB であること，また，目標用量の LCZ696 を投与すると目標用量のバルサルタンを投与した場合と同様の全身曝露量が得られるためである。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，有効性の評価資料である PARALLEL-HF の主要パート，PARADIGM-HF で用いた有効性の評価項目，解析対象集団，及び統計解析方法の重要な項目を示し，詳細は「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示した。PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートについては，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部の試験総括報告書に示した。参考資料とした PIONEER-HF 及び PARAMOUNT で用いた有効性の評価項目，解析対象集団，及び統計解析方法は「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示した。

また，PARAGON-HF で用いた有効性の評価項目，解析対象集団，及び統計解析方法の重要な項目も本項で示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部の試験総括報告書に示した。

4.1.2.1 評価項目

HFrEF 患者を対象とした検証試験

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目は，心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間とした。

心不全患者は急性増悪を反復しながら徐々に重症化し，時に経過中に突然死をきたす。よって心不全患者の治療の目標は，症状の軽減と生命予後の改善であるとされる（1.1.2 項）。心血管死は心不全患者での全死亡の約 80%を占め，多くの心血管死の原因は突然死又は心不全の悪化である。心不全の悪化による入院は，慢性心不全患者で最も頻度の高い入院理由の一つであり，再入院及び死亡の双方につながるリスクが高い。また，心不全による入院は経済的負担も大きい。心血管死及び心不全による入院は，薬物治療及び非薬物治療による症状改善により是正されることが実証されており，疾患特異的な複合アウトカムとして近年の心不全アウトカム試験で最もよく用いられる主要評価項目である（2.7.3-1.2.1.1 項）。

評価ガイドラインでも，主要評価項目として総死亡率，心血管系罹患率，自覚症状が適切とされており，また，QOL，運動耐容能，身体所見，血行動態の変化，腎機能，神経体液性因子が副次評価項目として補助的な役割を果たす，とされている。日本人患者を対象とした PARALLEL-HF の主要評価項目として生命予後及び罹患率の改善を評価することは評価ガイドラインの主旨に沿うものであり，また，PARALLEL-HF は PARADIGM-HF で示された有効性と同様の傾向が日本人患者でみられるかを総合的に検討することを目的とした試験であることから，PARADIGM-HF との比較可能性の観点からも適切と考えた。[redacted]相談でも，「心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント」を主要評価項目とすることで PMDA の合意を得ている（1.2.1.2 項）。

PARALLEL-HF の副次評価項目は，評価ガイドラインを踏まえ以下 4 つの主要な副次評価項目を設定した。主要な副次評価変数には，予後評価の有用なバイオマーカーである NT-proBNP，心不全による入院と同一の性質を有する罹患率の指標である心不全の悪化に対する治療の強化を含め，さらに，運動耐容能の指標として NYHA 心機能分類，患者自身の評価による心不全症状の指標として KCCQ に基づく clinical summary score を用いた。このほか，日本人患者での有効性を多面的に評価するために，全死亡を含むその他の副次評価項目を設定した。

- 主要な副次評価項目
  - NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）
  - 心血管死，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からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間
  - 4 週時，8 週時，6 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
  - 8 週時，6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score（総心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインのスコアの平均値と定義）のベースラインからの変化量
- その他の副次評価項目
  - 心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの発現回数・率
  - 医療資源消費量［入院回数・率（すべての入院，CEC 判定に基づく心不全による入院），心不全による救急室利用回数・率，二重盲検治療期の集中治療室（ICU）滞在日数・率，12 ヵ月時までの院外生存日数］
  - 全死亡までの時間
  - バイオマーカー（尿中 cGMP，血漿中アルドステロン，hsTnT）のベースラインからの変化（対ベースライン比）
  - 6 ヵ月時の，被験者による global assessment 及び NYHA 心機能分類に基づく clinical composite assessment

PARADIGM-HF では，以下の 4 項目を副次評価項目とした。

- 全死亡までの時間
- 8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量
- 心房細動の新規発症までの時間
- 以下の 3 項目からなる腎複合エンドポイントの初回発現までの時間
  1) eGFR のベースラインからの 50%低下，2) eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満かつベースラインからの低下量が 30 mL/min/1.73 m^2 超，3) 末期腎不全への移行

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，二重盲検治療期に発現し主要，副次，及び探索的エンドポイントの基準を満たす可能性がある以下のすべての事象を，同一のエンドポイント判定委員会（CEC）（Brigham and Women’s Hospital Clinical Endpoint Center，Harvard Medical School）が評価した。CEC による評価は，試験間でほぼ同じ評価基準を用いて盲検下で実施された。

- 全死亡
- 心不全による入院
- 心不全悪化に対する治療の強化（PARALLEL-HF のみ）
- 非致死的心筋梗塞（PARADIGM-HF のみ）
- 非致死的脳卒中（PARADIGM-HF のみ）
- 心停止からの蘇生（PARADIGM-HF のみ）
- 心房細動の新規発症（PARADIGM-HF のみ）
- 腎機能障害（PARADIGM-HF のみ）

CEC は全死亡の死因を特定し，心血管死，心血管死以外の死亡，判定不可能のいずれかに分類した。また，イベントを非致死性と判定する場合，それが事前に規定したエンドポイントの基準に合致するかどうかを決定した。

HFpEF 患者を対象とした検証試験

PARAGON-HF の主要評価項目では PARALLEL-HF，PARADIGM-HF と同様に心血管死及び心不全による入院を用いた。しかし，PARAGON-HF の対象である HFpEF 患者は心不全による高頻度の再入院が特徴であることから，初回イベントのみに焦点を当てるのではなくすべてのイベントを考慮する目的で，心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの発現率を主要評価項目とした。PARAGON-HF の副次評価項目は以下の 4 項目とした。

- 8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量
- 8 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
- 以下の 3 項目からなる腎複合エンドポイントの初回発現までの時間
  1) 腎死，2) 末期腎不全（ESRD）への移行，3) eGFR がベースラインから 50%以上低下
- 全死亡までの時間

4.1.2.2 解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は，ランダム化されたすべての被験者と定義した。ただし，ランダム化の基準を満たしていないものの誤ってランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外することとした。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。

4.1.2.3 統計解析手法

1）統計解析手法

主要評価項目並びにイベント回数及び time to event の副次・探索的評価項目の起点はランダム化時（0 週時）とした。また，その他の副次・探索的評価項目のうち，バイオマーカーを除く評

価項目のベースラインはランダム化時とした。バイオマーカーに関する評価項目のベースラインは，PARALLEL-HF は実薬投与観察期開始時及びランダム化時，PARADIGM-HF 及び PARAGON-HF は実薬投与観察期開始時とした。

主要評価項目の解析手法を以下に示す。試験終了時までにイベント（心血管死又は心不全による入院）の発現がなく，「同意の撤回」，「追跡不能」，「心血管以外を原因とする死亡」の少なくとも一つに該当する被験者は打切り扱いとし，打切り日は上記のいずれか最も早い日とした。ただし，追跡不能の場合の打切り日は，当該被験者の最終来院日とした。

- PARALLEL-HF：主要複合エンドポイントの初回発現までの時間について，投与群及び層別因子であるスクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL, ≥ 1600 pg/mL）を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。ハザード比（LCZ696 群のハザード/エナラプリル群のハザード）の点推定値をもって主要目的の達成を判断した。
- PARADIGM-HF：主要複合エンドポイントの初回発現までの時間について，投与群及び地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。LCZ696 群のエナラプリル群に対する優越性を帰無仮説（H_{10}：$\lambda_2/\lambda_1 \geq 1$）及び対立仮説（$H_{1a}$：$\lambda_2/\lambda_1 < 1$）を設定して検証した。ここで，$\lambda_1$，$\lambda_2$はそれぞれエナラプリル群，LCZ696 群のハザードを示す。帰無仮説の有意水準は，中間解析での消費分を考慮し，試験全体の片側有意水準を 2.5%に維持するように計画した。第 3 回目の中間解析にて，複合エンドポイント及び心血管死の p 値がいずれも事前に定めた有意水準を下回ったため，本試験は早期に終結させることとなった。そのため，主要評価項目の最終解析の有意水準は，治験実施計画書の規定に従い，第 3 回目の中間解析に割り当てられた有意水準（片側 $\alpha = 0.001$）とした。
- PARAGON-HF：主要複合エンドポイントの発現までの時間について，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 モデルで，投与群間の差を定量化した。LCZ696 群のバルサルタン群に対する優越性を帰無仮説（H_{10}：$\beta_0 \geq 0$）及び対立仮説（H_{1a}：$\beta_0 < 0$）を設定して検証した。この主要仮説は，H_{10}：発現率比（LCZ696 群／バルサルタン群）≥ 1 vs. H_{1a}：発現率比（LCZ696 群／バルサルタン群）< 1 と示すことができ，発現率比に基づき主要目的の達成を判断した。帰無仮説の有意水準は，中間解析での消費分を考慮し，0.024 の片側有意水準で検定するように計画した。

PARALLEL-HF の主要な副次評価項目の解析手法を以下に示す。PARADIGM-HF でも評価している項目については，PARADIGM-HF で用いた解析手法を併せて示した。PARALLEL-HF のその他の副次評価項目の解析手法，及び PARADIGM-HF の本項で提示していない評価項目の解析手法は，「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示す。また，PARAGON-HF の副次評価項目の解析手法は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示した。

なお，PARADIGM-HF では，4.1.2.1 項に示した 4 つの副次評価項目について LCZ696 群のエナラプリル群に対する優越性を帰無仮説及び対立仮説を設定して検討した。これらの仮説検定は，主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する計画とし，逐次棄却型多重比較法を用いて，試験全体の検定の有意水準が保持されるよう調整した。PARALLEL-HF では仮説検定の多重性の調整は行わなかった。PARAGON-HF では，4.1.2.1 項に示した 4 つの副次評価項目について LCZ696 群のバルサルタン群に対する優越性を帰無仮説及び対立仮説を設定して検討した。これらの仮説検定は，主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する計画とし，全死亡までの時間を除き，逐次棄却型多重比較法を用いて試験全体の検定の有意水準が保持されるよう調整した。

- NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）
  PARALLEL-HF では，投与群，層別因子であるスクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とし，各投与群の visit 間に無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。PARADIGM-HF でも同様の手法で解析した。ただし，反復測定 ANCOVA モデルの固定効果は，投与群，地域，visit，及び投与群と visit の交互作用項とした。
- 心血管死，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からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間は，主要評価項目と同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した（PARALLEL-HF のみで評価）。
- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
  PARALLEL-HF では，各評価時点でのベースラインからの変化を「改善」，「不変」，「悪化」の 3 つのカテゴリーに分類した。スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）の層ごとに異なる行（投与群）の平均を modified ridit score に基づく CMH 検定を用いて解析した。また，ベースラインからの変化（改善 = 3，不変 = 2，悪化 = 1 とした）を，被験者をランダム効果，ベースラインの NYHA 心機能分類，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），投与群，visit，及び visit と投与群の交互作用項を固定効果とした反復測定比例オッズモデルを用いて解析した。PARADIGM-HF でも同様の手法で解析した。ただし，CMH 検定では，地域の層ごとに異なる行（投与群）の平均を解析し，反復測定比例オッズモデルでは，ベースラインの NYHA 心機能分類，地域，投与群，visit（データのあるランダム化後の規定 visit），及び投与群と visit の交互作用項を固定効果とした。
- KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量の群間比較は，各投与群の visit 間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて行った。モデルには，投与群，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，及び投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースライン値を共変

量に含めた。PARADIGM-HF でも同様の手法で解析した。ただし，反復測定 ANCOVA モデルの固定効果は投与群，地域，visit，投与群と visit の交互作用項とした。

2）部分集団解析

主要評価項目について，全体集団の主要解析と同じ手法を用いて部分集団解析を行った。PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，年齢，性別，ランダム化時の NYHA 心機能分類，糖尿病の合併，高血圧の合併，心房細動の既往，心不全の診断後の期間，心不全による入院歴，ランダム化時の腎機能（eGFR），ランダム化時の SBP，スクリーニング時の LVEF，スクリーニング時の NT-proBNP，ACE 阻害薬の使用歴，ARB の使用歴，ランダム化時の MRA 使用別の部分集団解析を行った。さらに，これらに加えて PARALLEL-HF では心不全の主な背景疾患，ランダム化時の BMI 別，PARADIGM-HF では人種，地域，ランダム化時の β 遮断薬使用，ランダム化時の利尿薬使用，ランダム化時のジゴキシン使用別の検討も行った。各部分集団のカテゴリーの詳細は「2.7.3 臨床的有効性」に示した。PARAGON-HF では，年齢，性別，人種，地域，糖尿病の合併，スクリーニング時の LVEF，NT-proBNP，SBP，及び ACE 阻害薬の忍容性，並びにランダム化時の ECG での心房細動・心房細動の既往，MRA 使用，腎機能（eGFR），及び NYHA 心機能分類別の部分集団解析を行った。各部分集団のカテゴリーの詳細は第 5 部の試験総括報告書に示した。

3）併合解析

LCZ696 の有効性評価に関する併合解析は実施していない。

4.2 目標適応症に対する有効性

本項では，有効性の評価資料とした第 III 相検証試験 2 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）の結果を示す。参考資料である PARAMOUNT の結果は 4.3.1 項，PIONEER-HF は 4.4.2 項にそれぞれ主な結果を示し，詳細は「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び第 5 部の試験総括報告書に示す。

また，本承認申請後に得られた PARAGON-HF の結果，及び PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート 4 ヵ月時の中間集計の結果も本項に示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部の試験総括報告書に示した。

4.2.1 被験者の内訳，並びに人口統計学的特性及びその他の特性

4.2.1.1 被験者の内訳

4.2.1.1.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

307 名がスクリーニングされ，236 名が実薬投与観察期に組み入れられた。11 名（4.66%）が実薬投与観察期に試験を中止し，主な中止理由は治験担当医師の判断［5 名（2.12%）］が最も多かった。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 225 名がランダム化された（LCZ696 群 112 名，エナラプリル群 113 名，以下同順）。ランダム化された 225 名のうち，誤ってランダム化され治験薬が投与されなかった 2 名を除く 223 名（111 名，112 名）が FAS の対象となった。FAS の 223 名中 38 名（20 名，18 名）が二重盲検治療期中に試験を中止した。最も多かった試験中止の主な理由は死亡（20 名，17 名）であり，その割合は投与群間で同程度であった。

二重盲検治療期にランダム化集団（RAN）の 225 名中 63 名（28.00%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の割合は投与群間で同程度であった［30 名（26.79%），33 名（29.20%）］。治験薬投与中止の主な理由は有害事象（13.39%，11.50%），死亡（11.61%，10.62%）が多かったが，その割合はいずれも投与群間で同程度であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

4.2.1.1.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

18071 名がスクリーニングされ，10521 名が実薬投与観察期に組み入れられた。2084 名（19.81%）が実薬投与観察期に試験を中止した（エナラプリル投与中の中止：1102 名，LCZ696 投与中の中止：982 名）。主な中止理由は有害事象が最も多く，その割合はエナラプリル投与中と LCZ696 投与中で同程度であった。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 8437 名のうちランダム化されなかった 1 名（理由不明）を除く 8436 名に，実薬投与観察期を未完了にもかかわらず誤ってランダム化された 6 名を加えた 8442 名がランダム化された（LCZ696 群 4209 名，エナラプリル群 4233 名，以下同順）。このうち，誤ってランダム化された 6 名を含む 10 名は治験薬が投与されなかった。ランダム化された 8442 名のうち，誤ってランダム化されたが治験薬が投与されなかった 6 名及び重大な GCP 違反の 37 名を除く 8399 名（4187 名，4212 名）が FAS の対象となった。FAS の 8399 名中 1603 名（741 名，862 名）が二重盲検治療期中に試験を中止した。試験中止の主な理由は死亡，追跡調査不能，又は被験者の判断であり，死亡が主な中止理由であった被験者の割合は LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低く（724 名，844 名），追跡調査不能（2 名，5 名），被験者の判断（15 名，13 名）は投与群間で同程度であった。

二重盲検治療期に RAN の 8442 名中 2535 名（30.03%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった［1182 名（28.08%），1353 名（31.96%）］。治験薬投与中止の主な理由は有害事象（10.38%，12.05%），死亡（10.22%，

12.10%）が多かったが，その割合はいずれも LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

4.2.1.1.3 国際共同第 III 相試験（PARAGON-HF，HFpEF）

10359 名がスクリーニングされ，5747 名が実薬投与観察期に組み入れられた。925 名（16.10%）が実薬投与観察期に試験を中止した［バルサルタン投与中の中止：541 名（9.41%），LCZ696 投与中の中止：384 名（6.68%）］。中止理由は有害事象が最も多く，その割合はバルサルタン投与中と LCZ696 投与中で同程度であった。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 4822 名がランダム化された（LCZ696 群 2419 名，バルサルタン群 2403 名，以下同順）。このうち，バルサルタン群の 1 名は治験薬が投与されなかった。ランダム化された 4822 名のうち，重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反の 26 名（12 名，14 名）を除く 4796 名（2407 名，2389 名）が FAS の対象となった。FAS の 4796 名中 711 名（352 名，359 名）が二重盲検治療期中に試験を中止した。試験中止の理由はいずれの投与群も大部分（347/352 名，355/359 名）が死亡であった。

二重盲検治療期に RAN の 4822 名中 1615 名［786 名（32.49%），829 名（34.50%）］が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の理由は有害事象（15.34%，16.19%）が最も多く，次いで被験者/代諾者の判断（8.60%，8.57%），死亡（6.78%，7.37%）であり，その割合はいずれも投与群間で同程度であった。

4.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

4.2.1.2.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

ランダム化集団（RAN）の平均年齢は 67.88 歳，65 歳以上は全体の約 7 割（72.89%），75 歳以上は約 3 割（27.11%）であった。性別は男性が多かった（85.78%）。スクリーニング時の BMI の平均値は 24.52 kg/m^2 であった。スクリーニング時の LVEF の平均値は 28.11%であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，II 度が 9 割（91.11%），III 度が約 5%であった。ランダム化時の SBP の平均値は 118.08 mmHg，NT-proBNP の中央値は 834.00 pg/mL であった［実薬投与観察期に登録された被験者でのスクリーニング時の SBP の平均値は 121.95 mmHg，NT-proBNP の中央値は 1110.00 pg/mL（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.E，Table 14.1-3.2.E）］。ランダム化時の eGFR（日本人の GFR 推算式に基づく）の平均値は 58.44 mL/min/1.73 m^2 であった。約 7 割（68.89%）の被験者が高血圧を合併し，約半数（46.67%）が糖尿病を合併していた。スクリーニング時の ACE 阻害薬の使用率は約 6 割（62.67%），ARB は約 4 割（37.33%）であった。ランダム化時の β 遮断薬の使用率は 9 割超（95.11%），MRA は 6 割（60.00%），利尿薬は約 8 割（84.44%）であり，ほとんどの被験者でガイドラインで推奨されている心不全の治療薬が投与されていた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約半数（47.56%），心不全による入院歴ありは約 7 割（72.89%），心房細動の既往ありは約 3 割（33.78%）であった。植込み型除細動器

（ICD）使用率は 6.67%，ペーシング機能のみの両心室ペースメーカ（CRT-P）使用率は 1.78%，両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）使用率は 10.67%であった。

平均年齢は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（LCZ696 群 69.08 歳，エナラプリル群 66.68 歳，以下同順）。BMI の平均値は LCZ696 群でエナラプリル群よりも低かった（23.88 kg/m^2，25.16 kg/m^2）。心不全の診断からの期間（中央値）は LCZ696 群でエナラプリル群よりも長かった（2001 日，1366 日）。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高く（50.89%，44.25%），高血圧を合併していた被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリルよりも低かった（64.29%，73.45%）。CRT 又は ICD 植込みありの被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群よりも低かった（15.18%，23.01%）。その他の人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。また，FAS の人口統計学的特性及び疾患特性は RAN と同様であった。スクリーニング時に貧血を合併していた被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（18.92%，8.04%）（2.7.3-3.1.3.1 項）。

4.2.1.2.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

RAN の平均年齢は 63.80 歳，65 歳以上は全体の約半数（49.08%），75 歳以上は約 2 割（18.59%）であった。性別は男性が多く（78.12%），人種は白人が 66.09%，アジア人が 17.89%であった。BMI の平均値は 28.17 kg/m^2 であった。スクリーニング時の LVEF の平均値は 29.48%であり，35%を上回る被験者が約 1 割（11.41%）であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，II 度が約 7 割（70.33%），III 度又は IV 度が約 25%であった。ランダム化時の SBP の平均値は 121.38 mmHg，NT-proBNP の中央値は 1609.77 pg/mL であった［実薬投与観察期に登録された被験者でのスクリーニング時の SBP の平均値は 127.73 mmHg，観察期開始時の NT-proBNP の中央値は 199.07 pmol/L（1684.13 pg/mL）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1.a）］。ランダム化時の eGFR（MDRD 簡易式に基づく）の平均値は 67.66 mL/min/1.73 m^2 であった。約 7 割（70.72%）の被験者が高血圧を合併し，約 35%が糖尿病を合併していた。スクリーニング時の ACE 阻害薬の使用率は約 8 割（77.71%），ARB 使用率は約 2 割（22.59%），β 遮断薬は 9 割超（94.28%），MRA は約 6 割（58.41%），利尿薬は約 8 割（82.58%）であり，ほとんどの被験者でガイドラインで推奨されている心不全の治療薬が投与されていた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 6 割（59.91%），心不全による入院歴ありは約 6 割（62.77%），心房細動の既往ありは約 4 割（36.46%）であった。ICD 使用率は 7.92%，CRT-P は 1.78%，CRT-D は 5.03%であった。いずれの人口統計学的特性及び疾患特性も，投与群間で不均衡はみられなかった。また，FAS の人口統計学的特性及び疾患特性は RAN と同様であり，いずれも投与群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

4.2.1.2.3 国際共同第 III 相試験（PARAGON-HF，HFpEF）

FAS の平均年齢は 72.74 歳であり，65 歳以上は全体の約 8 割（82.80%），75 歳以上は約半数（45.85%）であった。性別は男性が約半数（48.31%），人種は白人が約 8 割（81.46%），アジア

人が約 1 割（12.66%），BMI の平均値は 30.22 kg/m^2 であった。SBP の平均値は 130.55 mmHg，eGFR（MDRD 簡易式に基づく）の平均値は 62.58 mL/min/1.73 m^2 であった。スクリーニング時の LVEF の平均値は 57.53%であり，60%超の被験者の割合は約 3 割（29.71%）であった。

ランダム化時の NYHA 心機能分類は，約 8 割（77.27%）の被験者で II 度，約 2 割（19.43%）で III 度であった。

約半数（52.56%）の被験者に心房細動の既往があり，スクリーニング時の心電図で約 3 割（32.36%）の被験者で心房細動又は心房粗動がみられた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 4 割（35.93%），心不全による入院歴ありは約半数（48.08%）であった。大部分の被験者（95.58%）が高血圧を合併し，約 4 割（42.99%）が糖尿病を合併していた。約 2 割（22.58%）の被験者に心筋梗塞の既往があった。スクリーニング時の NT-proBNP の中央値は 911.00 pg/mL であり，そのうちスクリーニング時の心電図で心房細動又は心房粗動がみられた被験者では 1588.50 pg/mL，みられなかった被験者では 599.00 pg/mL であった。

前治療の ACE 阻害薬の使用率は，LCZ696 群で 41.71%，バルサルタン群で 39.64%であり，ARB 使用率は，LCZ696 群で 44.70%，バルサルタン群で 47.34%であった。ほぼすべての被験者で利尿薬が投与されていた（LCZ696 群：99.17%，バルサルタン群：99.33%）。

人口統計学的特性及び疾患特性に関して，投与群間で不均衡はみられなかった。

4.2.2 対象集団の特性

PARALLEL-HF の患者集団の特性

PARALLEL-HF では，NYHA 心機能分類 II 度～IV 度，LVEF 35%以下，NT-proBNP 高値，4 週間以上の一定用量での ACE 阻害薬又は ARB，β 遮断薬，MRA の投与を主な選択基準とした（4.1.1.1 項）。

PARALLEL-HF に組み入れられた患者の特性を検討するため，RAN 225 名の特性と，日本人 HFrEF 患者を対象とした他剤の臨床試験及び国内の心不全に関する大規模登録研究の患者集団の特性を以下に比較した。比較対象は，ランダム化プラセボ対照比較試験 2 試験［エプレレノンの第 III 相試験（J-EMPHASIS-HF）及び ivabradine の第 II 相試験（Ivabradine J-P2）］，並びに国内の大規模登録研究である CHART-2（慢性心不全患者）及び JCARE-CARD（急性増悪により入院中の慢性心不全患者）の HFrEF（LVEF＜40%）の部分集団（Tsutsui et al. 2018）とした。

PARALLEL-HF の RAN の平均年齢は他剤の臨床試験及び国内登録研究の患者集団と同程度（PARALLEL-HF：67.88 歳，他剤の臨床試験及び国内登録研究：59～68.7 歳，以下同順），BMI の平均値も同程度（24.52 kg/m^2，22.6～24.9 kg/m^2）であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は大部分の被験者で II 度又は III 度であり（約 95%，61.6%～100%），LVEF の平均値も同程度（28.11%，26.1%～31.1%）であった。SBP の平均値（118.08 mmHg，113.2～118.2 mmHg），心不全の背景疾患が虚血性であった患者の割合（47.56%，33.5%～50.1%），心房細動の既往ありの患者の割合（33.78%，7.1%～38.1%），糖尿病の合併ありの患者の割合（46.67%，33.3%～

50%）も他剤の臨床試験及び国内登録研究の範囲内であった。心不全の基礎治療としての ACE 阻害薬又は ARB，β 遮断薬，MRA の使用率は，プロトコルで規定した PARALLEL-HF で高い傾向であったが，利尿薬の使用率（84.44%，76.2%～88%）は同程度であった（2.7.3-3.1.3 項，Tsutsui et al. 2018）。

臨床試験と登録研究の違い，また，臨床試験間での試験デザイン，組入れ基準，実施時期等の違いから厳密な比較は困難ではあるものの，PARALLEL-HF の患者集団の特性は国内の HFrEF 患者を対象とした臨床試験及び登録研究の患者集団の特性と概ね類似していた。以上より，PARALLEL-HF に組み入れられた被験者は概ね現在の日本の実臨床を反映した患者集団であると考える。

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の比較可能性

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF は類似した試験デザインで実施し，選択・除外基準も ACE 阻害薬及び ARB の用量規定等の一部を除きほぼ同じであった（4.1.1.1 項，4.1.1.2 項）。β 遮断薬，MRA，利尿薬の使用率，ICD 又は CRT 植込みありの患者の割合も試験間で同程度であった（4.2.1.2 項）。PARALLEL-HF では PARADIGM-HF と同じ目標用量で LCZ696 及びエナラプリルを投与した。両群の比較のために目標用量を dose level 3（LCZ696 200 mg bid，エナラプリル 10 mg bid）としたときの 1 日平均投与レベル（標準偏差）は，PARADIGM-HF では LCZ696 群で 2.85（0.395），エナラプリル群で 2.86（0.365），PARALLEL-HF ではそれぞれ 2.59（0.575），2.68（0.517）であった。目標用量に対する忍容性が確認された被験者をランダム化した PARADIGM-HF で 1 日平均投与レベルが PARALLEL-HF よりも若干高かったものの，両試験の両投与群とも高い投与レベルであった（5.2 項）。

PARALLEL-HF の RAN 225 名では PARADIGM-HF の RAN 8442 名と比べて平均年齢が高く（PARALLEL-HF：67.88 歳，PARADIGM-HF：63.80 歳，以下同順），BMI の平均値が低かった（24.52 kg/m^2，28.17 kg/m^2）。また，PARALLEL-HF では PARADIGM-HF と比べて NYHA 心機能分類 II 度の被験者の割合が高く（91.11%，70.33%），ランダム化時の NT-proBNP の中央値が低かったものの（834.00 pg/mL，1609.77 pg/mL），LVEF の平均値は試験間で同程度（28.11%，29.48%）であり左室機能障害の程度は同程度であった。SBP の平均値（118.08 mmHg，121.38 mmHg）は PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも低く，また，算出方法が国内外で異なるものの eGFR の平均値（58.44 mL/min/1.73 m^2，67.66 mL/min/1.73 m^2）も PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも低かった。糖尿病を合併していた被験者の割合（46.67%，34.67%），心不全による入院歴のある患者の割合（72.89%，62.77%）は PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも高かった。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者の割合は PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも低かった（47.56%，59.91%）。ARB 使用率は PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも高かった（37.33%，22.59%）（4.2.1.2.1 項，4.2.1.2.2 項）。試験間で違いがみられたベースライン特性には心不全患者での死亡の予測因子が含まれた。これらのベースラ

イン特性の違いが生命予後に与える影響を評価するには，個別の因子ではなく，死亡リスクを指標として総合的に検討するのが適切と考えた。Tsutsui らによる公表文献では，両試験の患者集団の生命予後リスクを，3 年間の死亡率を予測する Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure（MAGGIC）リスクスコア（Pocock et al. 2013）を指標として比較している。MAGGIC リスクスコアは 13 の独立した死亡の予測因子を用いて算出され，13 の予測因子は予測の強度順に，年齢，LVEF 低値，NYHA 心機能分類，クレアチニン高値，糖尿病，β 遮断薬無治療，SBP 低値，BMI 低値，診断からの期間 18 ヵ月超，喫煙者，慢性閉塞性肺疾患，男性，ACE 阻害薬又は ARB 無治療である。MAGGIC リスクスコアの中央値（範囲）は PARALLEL-HF が 23（19～26），PARADIGM-HF が 20（16～24）で PARALLEL-HF でやや高かったものの，スコアの分布は試験間で類似しており，PARALLEL-HF に組み入れられた患者は PARADIGM-HF に組み入れられた患者と同様に死亡リスクの高い患者であったことが示唆された（Tsutsui et al. 2018）。また，PARALLEL-HF の NYHA 心機能分類 II 度の被験者，PARADIGM-HF の NYHA 心機能分類 I 又は II 度の被験者を対象に算出した EMPHASIS-HF リスクスコア（Collier et al. 2013）についても同様の結果であった（Tsutsui et al. 2018）。

以上より，両試験の試験デザインは類似していたこと，治験薬の投与レベルはいずれの試験でも高かったこと，また，両試験の患者集団は同様に死亡リスクの高い患者であることが示唆され，試験間でみられた人口統計学的特性及び疾患特性の違いは有効性評価に影響を与えるものではないと考えられることから，日本人慢性心不全患者に対する LCZ696 の有効性の検討に PARADIGM-HF の試験成績を用いることは妥当と考える。

PARAGON-HF の患者集団の特性

PARAGON-HF では，LVEF 45%以上，利尿薬による治療を要する心不全症状，NYHA 心機能分類 II 度～IV 度，構造的心疾患（左房拡大又は左室肥大），NT-proBNP 高値を主な選択基準とした（4.1.1.3 項）。2017 年に改訂された診療ガイドラインでは，HFpEF を LVEF 50%以上と定義しているが，ベースライン時の LVEF が 50%未満の被験者の割合は FAS で 15.2%であり，PARAGON-HF のほとんどの被験者では LVEF が 50%以上であった。平均年齢は 72.74 歳で，被験者の約 8 割が 65 歳以上，約半数が 75 歳以上であった。また，大部分の被験者に高血圧，約 4 割に糖尿病がみられ，ACE 阻害薬の使用率は約 4 割，ARB 使用率は約 5 割であり，ほぼすべての被験者で利尿薬が投与されていた。これらは概ね現在の日本の実臨床の実態に近く，PARAGON-HF に組み入れられた被験者と実臨床の HFpEF 患者集団に大きな違いはないと考える。

4.2.3 有効性の結果

本項では，有効性の評価資料とした PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の結果を比較するため，2 試験の結果を評価項目ごとに示す。提示する評価項目は，PARALLEL-HF の主要評価項目，主要な副次評価項目，その他の副次評価項目，及び PARADIGM-HF のみで評価し有効性の評価に有用と考えた評価項目とし，これらを治療効果のカテゴリー別（生命予後の改善効果，バイオマ

ーカーに対する効果，症状軽減効果及び QOL に対する効果，医療資源消費量の低減効果）に提示した。本承認申請での有効性評価の目的は PARADIGM-HF で示された有効性が日本人患者でも同様の傾向であるかを総合的に評価することであるため，各項目で最初に PARADIGM-HF の結果を示し，その後に PARALLEL-HF の結果を提示した。PARADIGM-HF の本項で提示していない評価項目の結果は「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示した。PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート 4 ヵ月時の中間集計の結果は，まとめて 4.2.3.1.6 項に示す。

また，HFpEF 患者を対象とした第 III 相検証試験である PARAGON-HF の主要評価項目及び副次評価項目について，全体集団及び日本人集団の結果を 4.2.3.2 項に示す。本項で提示していない評価項目の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は試験総括報告書に示した。

4.2.3.1 HFrEF 患者を対象とした検証試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）

二重盲検治療期の追跡期間及び投与期間

PARADIGM-HF の RAN（N＝8442）での追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 2.27（0～4.25）年，エナラプリル群 2.25（0～4.26）年で，投与群間で同程度であった（2.7.3-3.2.2 項）。SAF（N＝8432）での治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 24.4（0.03～50.96）ヵ月，エナラプリル群 23.5（0.03～51.02）ヵ月であり，LCZ696 群で約 1 ヵ月長かった（5.2 項）。

PARALLEL-HF の FAS（N＝223）での追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 33.91（7.36～41.69）ヵ月，エナラプリル群 33.22（0.36～42.02）ヵ月で，投与群間で同程度であった（2.7.3-3.2.1 項）。治験薬の投与期間の中央値（範囲）は LCZ696 群で 32.03（0.59～41.59）ヵ月，エナラプリル群で 31.15（0.30～41.92）ヵ月であり，LCZ696 群で約 1 ヵ月長かった（5.2 項）。

追跡期間，投与期間はいずれも，PARADIGM-HF と比較し PARALLEL-HF で半年以上長かった。

4.2.3.1.1 生命予後の改善効果

PARADIGM-HF では，LCZ696 200 mg bid を目標用量として投与し，主要複合エンドポイント（心血管死又は心不全による初回入院）の発現リスクが心不全の標準治療薬であるエナラプリル 10 mg bid と比べて 20%減少した。同じ主要評価項目を用いて日本人での治療効果を評価した PARALLEL-HF の主要解析では，主要複合エンドポイントのハザード比の点推定値は 1.09 であり発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられなかった。しかしながら，MAGGIC リスクスコアで調整した事後解析ではハザード比は 0.98 であったことから，被験者数の少なさに起因する予後因子のばらつきによる影響が考えられた。さらに，他の 2 つの事後解析では，PARALLEL-HF のハザード比は PARADIGM-HF のハザード比のばらつきの範囲内にあることが示唆された。これらの事後解析の結果から，PARALLEL-HF の結果は PARADIGM-HF の結果と一貫した傾向であると考える。PARALLEL-HF と PARADIGM-HF では試験間で違いがみられた背景因子があっ

たものの，いずれについても PARADIGM-HF の部分集団別の検討で全体集団と同様の治療効果がみられ，PARALLEL-HF の結果は PARADIGM-HF と同様の傾向と考えられることから，日本人患者でも PARADIGM-HF と同様の治療効果が期待できると考える。また，初回発現だけでなく繰り返しの入院を加味した評価項目，及び心不全の悪化に対する治療の強化の再発を加味した評価項目では，発現率がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低い傾向がみられ，PARADIGM-HF と同様の傾向であった。

各評価項目の結果を以下に示す。

1）心血管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初回発現までの時間（PARADIGM-HF，PARALLEL-HF とも主要評価項目）

PARADIGM-HF では，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.80（0.73，0.87）であり，LCZ696 は発現リスクを 20%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$，Cox 比例ハザードモデル）（Table 4-1）。主要複合エンドポイントの累積発現率の投与群間差はランダム化後早期より明らかで，その差は二重盲検治療期を通して維持された（Figure 4-1）。

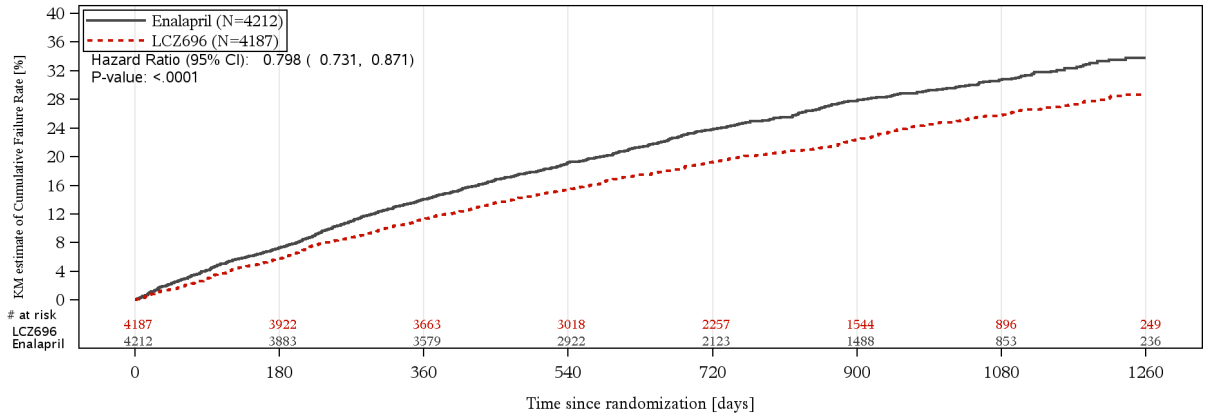
部分集団解析の結果，心血管死及び心不全による初回入院の発現リスクは，アジアを含む地域別，ベースラインの SBP 別等，人口統計学的特性及び疾患特性別のすべての部分集団で一貫してエナラプリル群と比べて LCZ696 群で減少した（4.4.1 項）。公表文献では β 遮断薬の用量別でも一貫した発現リスク減少が報告された（4.3.2 項）。なお，PARALLEL-HF では PARADIGM-HF と比べて 1 日平均投与レベルがいずれの投与群でもやや低い傾向であったが（4.2.2 項），公表文献では，PARADIGM-HF で目標用量から減量した LCZ696 群の被験者で，同程度に減量したエナラプリル群の被験者と比較し，全体集団と同程度の発現リスク減少がみられたことが報告されている（4.3.2 項）。

Table 4-1 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

					LCZ696 vs Enalapril	
	LCZ696 n/N (%)	Enalapril n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	Enalapril n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	One-sided p-value [b)]
Primary Composite	914/4187 (21.83)	1117/4212 (26.52)	914/87.22 (10.48) (9.81, 11.18)	1117/84.93 (13.15) (12.39, 13.95)	0.80 (0.73, 0.87)	p < 0.0001*
CV death [c)]	558/4187 (13.33)	693/4212 (16.45)	558/93.08 (5.99) (5.51, 6.51)	693/92.35 (7.50) (6.96, 8.08)	0.80 (0.71, 0.89)	p < 0.0001*
1st HF Hospitalization	537/4187 (12.83)	658/4212 (15.62)	537/87.22 (6.16) (5.65, 6.70)	658/84.93 (7.75) (7.17, 8.36)	0.79 (0.71, 0.89)	p < 0.0001*

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 11-5
N： 解析に含まれる全被験者数
ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。
a) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 [100 人年])
b) *は第 3 回の中間解析に割り当てられた有意水準（片側 α = 0.001）で有意であることを示す。
c) 主要複合エンドポイントに該当する最初のイベントが心血管死であった被験者は，LCZ696 群が 377 名，エナラプリル群が 459 名であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-1.11）。

Figure 4-4 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.2
ハザード比及びその 95% CI，両側 p 値は，投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。

主要複合エンドポイントのコンポーネントである心血管死の発現リスクは LCZ696 群でエナラプリル群と比べて 20%減少し，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$，Cox 比例ハザードモデル，以下同様）（Table 4-1）。心血管死の累積発現率の投与群間差はランダム化後早期より明らかで，その差は二重盲検治療期を通して維持された。心血管死の内訳で最も多かった突

然死，次いで多かったポンプ失調による死亡について事後解析を実施した結果，CEC 判定に基づく突然死の発現リスクはエナラプリル群と比べて 20%，ポンプ失調による死亡の発現リスクは 21%減少し，いずれも投与群間に有意な差がみられた（それぞれ両側 $p = 0.0082$，両側 $p = 0.0338$）（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。

もう一つのコンポーネントである心不全による初回入院の発現リスクは LCZ696 群でエナラプリル群と比べて 21%減少し，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$）（Table 4-1）。心不全による初回入院の累積発現率の投与群間差はランダム化後早期より明らかで，その差は二重盲検治療期を通して維持された。ランダム化後 30 日の時点での主要複合エンドポイントの初回発現までの時間を事後解析した結果，心不全による初回入院の発現リスクはエナラプリル群と比べて 40%減少した（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。

PARALLEL-HF では，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.0881（0.6501，1.8212）であり，ハザード比の点推定値は 1 を下回らず，発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられなかった（Table 4-2）。

PARALLEL-HF の主要複合エンドポイントの EAIR（件/100 人年）は LCZ696 群で 11.38，エナラプリル群で 10.50，PARADIGM-HF はそれぞれ 10.48，13.15 であり，試験間で大きな違いはなかった。なお，PARALLEL-HF での主要複合エンドポイントのハザード比の 95% CI（0.6501，1.8212）は，PARADIGM-HF での主要複合エンドポイントのハザード比（0.80）を含んでいた（Table 4-1，Table 4-2）。

治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.9816（0.6012，1.6027）であり，発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられなかった（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

Table 4-2 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a] (95% CI)	ENA n/T (EAIR) [a] (95% CI)	LCZ696 vs ENA Hazard ratio (95% CI)	P-value
Primary composite	30/111 (27.03)	28/112 (25.00)	30/2.64 (11.376) (7.676, 16.240)	28/2.67 (10.497) (6.975, 15.170)	1.0881 (0.6501, 1.8212)	0.6260
CV death [b]	13/111 (11.71)	11/112 (9.82)	13/2.95 (4.410) (2.348, 7.542)	11/2.95 (3.734) (1.864, 6.681)	1.1701 (0.5242, 2.6122)	0.6493
1st HF Hospitalization	25/111 (22.52)	20/112 (17.86)	25/2.64 (9.480) (6.135, 13.995)	20/2.67 (7.498) (4.580, 11.579)	1.2673 (0.7039, 2.2818)	0.7851

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.1.1.F

N： 解析に含まれる全被験者数

ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，投与群とランダム化層別因子［スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）］を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。

a) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 [100 人年])

b) 主要複合エンドポイントに該当する最初のイベントが心血管死であった被験者は，LCZ696 群が 5 名，エナラプリル群が 8 名であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.5.F）。

PARALLEL-HF では，主要評価項目の結果をより詳細に検討することを目的に，3 つの探索的な事後解析を実施した。1 つ目の解析では，投与群間に不均衡がみられた人口統計学的特性及び疾患特性（4.2.1.2.1 項）の，主要評価項目に対する影響を検討した。投与群間に不均衡がみられたベースライン特性に心不全患者での死亡の予測因子が含まれたことから，死亡リスクの指標となる MAGGIC リスクスコアを調整因子として選択した。MAGGIC リスクスコアを主要解析の Cox 比例ハザードモデルに共変量として加えた事後解析の結果，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.9785（0.5800，1.6507）であった。主要解析及び MAGGIC リスクスコアを共変量として加えた事後解析のハザード比の 95% CI の幅は広く，点推定値はそれぞれ 1.09，0.98 であり，被験者数の少なさに起因する予後因子のばらつきによる影響が考えられた。2 つ目及び 3 つ目の事後解析では，PARADIGM-HF の試験データを用いて，PARALLEL-HF の主要評価項目の結果との一貫性の検討（funnel plot），及び日本人での治療効果の推定（ベイズ流アプローチによる治療効果の推定）を行った。Funnel plot では，PARALLEL-HF で得られたハザード比は，PARADIGM-HF で同程度のイベント発現数であった国のハザード比のばらつきの範囲内にあることが示唆された。ベイズ流アプローチによる日本人での治療効果の推定では，ハザード比が 1 未満となる事後確率は無情報コンポーネントの重みを 0%から 50%

まで変化させたとき，ほとんどのケースで 80%より高く，16%～14%の発現リスク減少がみられ，日本人でもリスク減少が認められる可能性が高いことが示唆された。

これら 3 つの事後解析の結果から，PARALLEL-HF の主要評価項目の結果は PARADIGM-HF の結果と大きな違いはみられず，一貫した傾向であると考える（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

2）心不全の悪化に対する治療の強化の初回発現までの時間，発現回数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：主要な副次評価項目）

PARADIGM-HF では，治験担当医師判定に基づく心不全の悪化に対する治療の強化の初回発現までの時間を単独で評価した。心不全の悪化に対する治療の強化の発現リスクはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 16%減少し，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0029$，Cox 比例ハザードモデル）（2.7.3-3.2.2.3.2 項）。

PARALLEL-HF では，CEC 判定に基づく心血管死，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からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を評価した。エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.0240（0.6492，1.6152）であり，発現リスクに投与群間で違いはみられなかった。心血管死，心不全による入院（初回及び再入院），及び心不全の悪化に対する治療の強化（初回及び再発）からなる複合エンドポイントの発現回数・率の評価では，総発現回数は LCZ696 群で 62 回，エナラプリル群で 70 回であった。発現率（患者年）のエナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8473（0.5022，1.4293）であり，LCZ696 群の発現率はエナラプリル群と比べて低い傾向であった（2.7.3-3.2.1.2.2 項）。

3）心血管死及び心不全による入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの発現回数・率（PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

本項目は PARALLEL-HF のみで評価した。PARADIGM-HF では，心不全による入院（初回及び再入院）回数・率を評価した［4.2.3.1.1 項-4)］。

CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの総発現回数は LCZ696 群で 44 回，エナラプリル群で 50 回であった。発現率（患者年）のエナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8699（0.4763，1.5887）であり，LCZ696 群の発現率はエナラプリル群と比べて低い傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.1 項）。

4）心不全による入院回数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，心不全による入院（CEC 判定に基づく）の総回数は LCZ696 群で 851 回，エナラプリル群で 1079 回であり，心不全による入院率はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 23%減少し，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0004$，負の二項モデル）（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

PARALLEL-HF では，心不全による入院（CEC 判定に基づく）の総回数は LCZ696 群で 31 回，エナラプリル群で 39 回であった。心不全による入院率（患者年）のエナラプリル群に対する

LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8330（0.4378，1.5848）であり，心不全による入院率は PARADIGM-HF と同様に LCZ696 群で低い傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

5）退院後 30 日以内の心不全による再入院回数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目）

本項目は PARADIGM-HF のみで評価した。

心不全による入院からの退院後 30 日以内の心不全による再入院（CEC 判定に基づく）の総回数は LCZ696 群で 63 回，エナラプリル群で 85 回であった。退院後 30 日以内の心不全による再入院率のエナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.833（0.517，1.342）であり，投与群間に有意な差はみられなかったもののエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 17%低かった（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

6）全死亡までの時間（PARADIGM-HF：副次評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，全死亡の発現リスクはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 16%減少し，逐次棄却型多重比較法により調整された有意水準（$p < 0.0008$ で有意と判定）のもとで投与群間に有意な差がみられた（片側 $p = 0.0005$，Cox 比例ハザードモデル）。全死亡の発現に対する LCZ696 の治療効果は二重盲検治療期を通して維持された（2.7.3-3.2.2.2.1 項）。なお，RAN での全死亡の死因（CEC 判定に基づく）の約 8 割が心血管死であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.10）。

PARALLEL-HF では，全死亡のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.1895（0.6116，2.3134）であり，発現リスクに投与群間で違いはみられなかった。しかしながら，事後解析では，PARALLEL-HF でのハザード比は，PARADIGM-HF で同程度のイベント発現数であった国のハザード比のばらつきの範囲内にあることが示唆された（2.7.3-3.2.1.3.3 項，3.2.1.1.1 項）。なお，FAS での全死亡の死因（CEC 判定に基づく）の約 7 割が心血管死であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-07.F）。

7）初回入院までの時間（すべての入院，原因別）（PARADIGM-HF：探索的評価項目）

本項目は PARADIGM-HF のみで評価した。

原因を問わない初回入院の発現リスクはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 12%減少し，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0001$，Cox 比例ハザードモデル，以下同様）。入院の原因を心血管事象及びそれ以外に分けた場合でも，入院の発現リスクはエナラプリル群と比べてそれぞれ 12%，13%減少し，いずれも投与群間に有意な差がみられた（それぞれ両側 $p = 0.0008$，$p = 0.0047$）（2.7.3-3.2.2.3.5 項）。

8）すべての入院回数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，原因を問わない入院の総回数は LCZ696 群で 3564 回，エナラプリル群で 4053 回であり，原因を問わない入院率（患者年，以下同様）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 16%減少し，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$，負の二項モデル，以下同様）（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

PARALLEL-HF では，原因を問わない入院の総回数は LCZ696 群で 154 回，エナラプリル群で 156 回であった。原因を問わない入院率のエナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 1.0192（0.6925，1.4999）であり，投与群間に違いはみられなかった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

4.2.3.1.2 NT-proBNP 低下効果（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：主要な副次評価項目）

PARADIGM-HF では一部の実施医療機関の被験者を対象に，PARALLEL-HF では全被験者を対象にバイオマーカーを評価した。

PARADIGM-HF では実薬投与観察期開始時からの変化を投与群間で比較した。PARALLEL-HF では，50 mg bid を投与した実薬投与観察期開始時からの LCZ696 投与による変化を，実薬投与観察期及び二重盲検治療期を通して評価し，さらに，二重盲検治療期開始時（ランダム化時）からの変化を投与群間で比較した。

ベースラインの NT-proBNP の中央値（範囲）は，PARADIGM-HF（実薬投与観察期開始時）では LCZ696 群で 1303.0（59.0～26519.0） pg/mL，エナラプリル群で 1269.0（111.0～32076.0） pg/mL，PARALLEL-HF（実薬投与観察期開始時）ではそれぞれ 1139.0（291.0～5864.0） pg/mL，1072.5（258.0～19590.0） pg/mL であり，いずれの試験でも投与群間で同程度であった（2.7.3-3.2.1.3.4 項，2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

PARADIGM-HF では，NT-proBNP の実薬投与観察期開始時からの低下がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で大きかった。対ベースライン比（幾何平均，以下同様）は 4 週時に LCZ696 群で 0.6828，エナラプリル群で 0.9257（以下同順），8 ヵ月時に 0.6513，0.8655 であり，4 週時，8 ヵ月時のいずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で約 25%小さく，いずれの時点でも投与群間に有意な差がみられた［いずれも両側 $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA（以下同様）］（2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

PARALLEL-HF では，実薬投与観察期にすべての被験者で LCZ696 50 mg bid が 2 週間投与され，NT-proBNP は観察期終了時に開始時から 20%以上低下した。ランダム化後，LCZ696 群の被験者では NT-proBNP はさらに低下した。2 週時（100 mg bid への増量後 2 週）は観察期開始時から 27%，4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）は 23%，8 週時（200 mg bid への増量後 4 週）は 22%低下し，6 ヵ月時まで低下が維持された（31%）。LCZ696 群での群内比較の結果，NT-proBNP の実薬投与観察期開始時からの変化は 4 週時（0.7868）と 8 週時（0.7998）で大きな違いはなかった（8 週時/4 週時比 1.0165）。ランダム化時からの投与群別の変化では，対ベースライン（ラ

ンダム化時）比は 2 週時に LCZ696 群で 0.9276，エナラプリル群で 1.2720（以下同順），4 週時に 0.9756，1.1486，8 週時に 0.9917，1.1838 であり，NT-proBNP は LCZ696 群で低下し，エナラプリル群で増加した。LCZ696 群の対ベースライン比はエナラプリル群と比べて 2 週時に 27%，4 週時に 15%，8 週時に 16%小さく，いずれの評価時点でも投与群間に有意な差がみられた（2 週時 $p < 0.0001$，4 週時 $p = 0.0064$，8 週時 $p = 0.0017$，p 値はいずれも両側）。LCZ696 群の NT-proBNP は 6 ヵ月時もエナラプリル群よりも低く維持され，投与群間に有意な差がみられた（20%，両側 $p = 0.0021$）（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

以上より，PARALLEL-HF では，PARADIGM-HF と同様に，血行動態負荷及び心筋壁張力のバイオマーカーであり，心不全の予後評価のバイオマーカーとしても有用な NT-proBNP がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に低下した。LCZ696 群での NT-proBNP の低下は 50 mg bid 投与時が最も大きく，100 mg bid，200 mg bid への増量による明らかな相加効果はみられなかった。

4.2.3.1.3 臨床症状の軽減効果，QOL に対する効果

心不全は進行性の疾患であり，PARADIGM-HF では NYHA 心機能分類，KCCQ に基づく clinical summary score，clinical composite assessment はいずれの投与群でも経時的に悪化した（2.7.3-3.2.2 項）。しかしながら，NYHA 心機能分類及び cilical composite assessment では，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で改善した被験者の割合が高く，悪化した被験者の割合が低い傾向がみられた。また，KCCQ に基づく clinical summary score の低下量はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で小さく，臨床症状の悪化の程度がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で小さい傾向であった。PARALLEL-HF でも，いずれの評価項目でも経時的な悪化の傾向がみられたものの（2.7.3-3.2.1 項），LCZ696 群ではエナラプリル群と比べて悪化の程度が小さく，PARADIGM-HF と同様の傾向であった。

1）NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：主要な副次評価項目）

いずれの試験でも，ランダム化時の NYHA 心機能分類は II 度の被験者が多かったが，その割合は PARADIGM-HF では約 7 割であったのに対し，PARALLEL-HF では 9 割を占めた（4.2.1.2 項）。

PARADIGM-HF では，NYHA 心機能分類が 8 ヵ月時にベースラインから改善した被験者の割合は LCZ696 群 15.81%，エナラプリル群 13.97%（以下同順），悪化した被験者の割合は 10.22%，12.60%であった。治療効果のエナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.34（1.13，1.58）であり，LCZ696 群ではエナラプリル群と比べて改善の傾向がみられた（両側 $p = 0.0006$，反復測定比例オッズモデル）（2.7.3-3.2.2.3.3 項）。

PARALLEL-HF では，NYHA 心機能分類がベースラインから改善した被験者の割合は 4 週時に LCZ696 群 7.21%，エナラプリル群 9.01%（以下同順），8 週時に 13.51%，10.81%，6 ヵ月時に

17.12%，16.36%であった。悪化した被験者の割合は 4 週時に 0.90%，4.50%，8 週時に 0.90%，5.41%，6 ヵ月時に 0.90%，7.27%であった。治療効果のエナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は，4 週時に 1.0262（0.3451，3.0515），8 週時に 1.7391（0.5839，5.1797），6 ヵ月時に 1.7738（0.5963，5.2768）であり，PARADIGM-HF と同様に，LCZ696 群ではエナラプリル群と比べて改善の傾向がみられた（2.7.3-3.2.1.2.3 項）。

以上より，ランダム化時に NYHA 心機能分類が II 度であった被験者の割合は PARADIGM-HF と比べて PARALLEL-HF で高く，軽症の患者の割合が高かった PARALLEL-HF では改善の余地がより小さいと考えられたものの，PARALLEL-HF でも PARADIGM-HF と同様の治療効果がみられた。

2）KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（PARADIGM-HF：副次評価項目，PARALLEL-HF：主要な副次評価項目）

ランダム化時の clinical summary score の平均値（標準偏差）は，PARADIGM-HF では LCZ696 群で 76.56（19.317），エナラプリル群で 75.30（19.313），PARALLEL-HF ではそれぞれ 88.52（15.234），91.26（12.393）であった。ベースラインの clinical summary score はいずれの試験でも投与群間で同程度であり，PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも高かった。

PARADIGM-HF では，8 ヵ月時のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は −2.99，−4.63，投与群間差（LCZ696 群 − エナラプリル群）（95% CI）は 1.64（0.63，2.65）であり，LCZ696 群の低下はエナラプリル群に比べて小さく，LCZ696 群では心不全症状や身体的制限の悪化の程度がより小さいことが示された（2.7.3-3.2.2.2.2 項）。

PARALLEL-HF では，ベースラインからの変化量は 8 週時に−0.0491，−2.5946，6 ヵ月時に −2.2216，−3.4910，投与群間差（95% CI）は 8 週時に 2.5455（−1.2306，6.3216），6 ヵ月時に 1.2695（−3.1715，5.7104）で，LCZ696 群の低下はエナラプリル群に比べて小さく，PARADIGM-HF と同じ傾向であった（2.7.3-3.2.1.2.4 項）。

患者の自己評価に基づく総心不全症状スコア及び身体的制限スコアから算出される clinical summary score は，ランダム化時に PARADIGM-HF と比べて PARALLEL-HF で高かった。PARALLEL-HF の患者集団は心不全症状及び身体的制限が少なかったために，ベースラインからのスコアの低下量が PARADIGM-HF よりも小さかったことが推測されるものの，いずれの試験でも症状悪化の程度はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で小さく，症状の悪化が抑制されており，両試験で同じ傾向であったと考える。

3）Clinical composite assessment（PARADIGM-HF：副次評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

Clinical composite assessment は，医師判定による臨床症状（NYHA 心機能分類），患者の自己評価による疾患活動性（global assessment），及び CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院の発現を組み合わせており，患者の状態を総合的に評価する。

PARADIGM-HF では，8 ヵ月時の clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は LCZ696 群で 40.89%，エナラプリル群で 38.68%（以下同順），悪化を示した被験者の割合は 14.36%，17.38%であった。治療効果のエナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.28（1.10，1.49）であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で改善傾向がみられ，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0012，反復測定比例オッズモデル）（2.7.3-3.2.2.3.3 項）。

PARALLEL-HF では，clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は 8 週時に 17.27%，13.51%，6 ヵ月時に 20.91%，19.09%，悪化を示した被験者の割合は 8 週時に 1.82%，7.21%，6 ヵ月時に 8.18%，10.00%であった。治療効果のエナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 8 週時が 1.7536（0.6484，4.7426），6 ヵ月時が 1.2201（0.4512，3.2990）であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で改善傾向がみられた（2.7.3-3.2.1.3.5 項）。

以上より，PARADIGM-HF では，clinical composite assessment でも NYHA 心機能分類及び KCCQ に基づく clinical summary score と一貫した傾向が示され，PARALLEL-HF でも同様の傾向がみられた。

4）EQ-5D のベースラインからの変化量（PARADIGM-HF：探索的評価項目）

本項目は PARADIGM-HF のみで評価した。

二重盲検治療期の EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ696 群 – エナラプリル群）（95% CI）は 0.92（0.36，1.48）であり，LCZ696 群での改善はエナラプリル群よりも有意に大きかった（両側 p = 0.0012，反復測定 ANCOVA）（2.7.3-3.2.2.3.6 項）。

4.2.3.1.4 医療資源消費量の低減効果

心不全の急性増悪による入院，救急来院は患者にとっての負担となるだけでなく，医療資源及び医療財政上の負担にもつながる（1.1.2.2 項）。PARADIGM-HF では，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で心不全により救急室を利用した被験者の割合が低く，ICU 滞在日数が短く，12 ヵ月時までの院外生存日数が長かった。PARALLEL-HF でも，心不全により救急室を利用した被験者の割合，12 ヵ月時までの院外生存日数は PARADIGM-HF と同じ傾向であった。

1）心不全による救急室利用回数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，心不全により 1 回以上救急室を利用した被験者の割合は LCZ696 群で 2.4%，エナラプリル群で 3.6%であった。心不全による救急室利用の総回数は LCZ696 群で 151 回，エナラプリル群で 208 回であり，心不全による救急室利用率（患者年，以下同様）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 30%低く［群間比（LCZ696 群/エナラプリル群，以下同様）0.696］，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0170，負の二項モデル）（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

PARALLEL-HF では，心不全により 1 回以上救急室を利用した被験者の割合は LCZ696 群で 9.9%，エナラプリル群で 16.1%であった。心不全による救急室利用の総回数は LCZ696 群で 15 回，

エナラプリル群で 30 回，救急室利用率の群間比（95% CI）は 0.45（0.19，1.07）であり，PARADIGM-HF と同様に LCZ696 群で低い傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

2）二重盲検治療期の ICU 滞在日数・率（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，ICU 滞在の総日数（LCZ696 群 4620 日，エナラプリル群 5466 日，以下同順）を各被験者の追跡期間の合計で除した患者年あたりの ICU 滞在日数は 0.50 日，0.59 日であり，ICU 滞在率（患者年）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 21%低く（群間比 0.791），投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0434，負の二項モデル）（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

PARALLEL-HF では，ICU 滞在の総日数（148 日，102 日）を各被験者の追跡期間の合計で除した患者年あたりの ICU 滞在日数は 0.5021 日，0.3462 日であった。ICU 滞在率（患者年）の群間比（95% CI）は 1.08（0.23，5.11）であり，投与群間に違いはみられなかった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

3）12 ヵ月時までの院外生存日数（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 12 ヵ月時までの院外生存日数が 2.7 日長く，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0298，ANOVA）（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

PARALLEL-HF ではエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 12 ヵ月時までの院外生存日数が 3.9 日長く，PARADIGM-HF と同じ傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

4.2.3.1.5 NT-proBNP 以外のバイオマーカーに対する効果

PARADIGM-HF では，BNP，尿中 cGMP，血漿中アルドステロン，及び hsTnT の実薬投与観察期開始時からの変化を投与群間で比較した。PARALLEL-HF では，尿中 cGMP の実薬投与観察期開始時からの LCZ696 投与による変化を，実薬投与観察期及び二重盲検治療期を通して評価し，さらに，二重盲検治療期開始時（ランダム化時）からの変化を投与群間で比較した。血漿中アルドステロン，hsTnT については，ランダム化時からの変化を投与群間で比較した。

いずれの試験でも，NEP により分解される BNP のセカンドメッセンジャーである cGMP は LCZ696 群でエナラプリル群と比べて増加し，LCZ696 の NEP 阻害作用が示された。また，いずれの試験でも，線維化及び体液貯留の指標である血漿中アルドステロン，心筋障害のバイオマーカーである hsTnT が LCZ696 群でエナラプリル群と比べて低下した。

1）BNP 及び尿中 cGMP（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，BNP 及び尿中 cGMP の実薬投与観察期開始時からの増加がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で大きかった。BNP の対ベースライン比は 4 週時に LCZ696 群で 1.1169，0.9076（以下同順），8 ヵ月時に 1.0311，0.8414 であり，4 週時，8 ヵ月時ともエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 23%大きく，いずれの時点でも投与群間に有意な差がみられた［いずれも両

側 $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA（以下同様）］。尿中 cGMP の対ベースライン比は 4 週時に 1.6084，0.9344，8 ヵ月時に 1.5286，0.9374 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 4 週時に 72%，8 ヵ月時に 63%大きく，いずれの時点でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも両側 $p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

PARALLEL-HF では，実薬投与観察期にすべての被験者で LCZ696 50 mg bid が 2 週間投与され，尿中 cGMP は観察期終了時に開始時から 50%以上増加した。ランダム化後，LCZ696 群の被験者では尿中 cGMP はさらに増加した。4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）は観察期開始時から 66%，8 週時（200 mg bid への増量後 4 週）は 70%増加し，6 ヵ月時まで増加が維持された（54%）。ランダム化時からの投与群別の変化では，対ベースライン（ランダム化時）比は 4 週時に LCZ696 群で 1.0830，エナラプリル群で 0.6398（以下同順），8 週時に 1.1087，0.6225 であり，尿中 cGMP は LCZ696 群で増加し，エナラプリル群で低下した。LCZ696 群の対ベースライン比はエナラプリル群と比べて 4 週時に 69%，8 週時に 78%大きく，投与群間に有意な差がみられた（いずれも両側 $p < 0.0001$）。LCZ696 群の尿中 cGMP は 6 ヵ月時もエナラプリル群よりも高く維持されていた（55%，両側 $p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

以上より，PARADIGM-HF では BNP 及び尿中 cGMP がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に増加し，PARALLEL-HF でも同様に尿中 cGMP がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に増加した。

2）血漿中アルドステロン（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，血漿中アルドステロンの対ベースライン（実薬投与観察期開始時）比は 4 週時に LCZ696 群で 0.8235，エナラプリル群で 0.8517（以下同順），8 ヵ月時に 0.8490，0.9137 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 4 週時に 3%，8 ヵ月時に 7%小さく，8 ヵ月時には投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0077$，反復測定 ANCOVA）（2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

PARALLEL-HF では，血漿中アルドステロンの対ベースライン（ランダム化時）比は 4 週時に 0.8757，0.9539，8 週時に 0.7871，0.8570，6 ヵ月時に 0.7721，0.8472 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 4 週時及び 8 週時に 8%，6 ヵ月時に 9%小さく，PARADIGM-HF と同じ傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

3）高感度トロポニン T（hsTnT）（PARADIGM-HF：探索的評価項目，PARALLEL-HF：その他の副次評価項目）

PARADIGM-HF では，hsTnT の対ベースライン（実薬投与観察期開始時）比は 4 週時に LCZ696 群で 0.8947，エナラプリル群で 0.9787（以下同順），8 ヵ月時に 0.9084，1.0202 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 4 週時に 9%，8 ヵ月時に 11%小さく，いずれの時点でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも両側 $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

PARALLEL-HF では，hsTnT の対ベースライン（ランダム化時）比は 4 週時に 0.9851，1.0400，8 週時に 0.9641，1.0125，6 ヵ月時に 1.0263，1.1150 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 4 週時及び 8 週時に 5%，6 ヵ月時に 8%小さく，PARADIGM-HF と同じ傾向であった（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

4.2.3.1.6 PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート

本項では，PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート 4 ヵ月時の中間集計で得られた有効性の結果を示す。

PARALLEL-HF の主要パートで二重盲検治療期を完了した 162 名のうち，非盲検継続投与パートの参加に同意し組入れ基準を満たした 150 名全員が非盲検継続投与期で LCZ696 を投与された。150 名中 79 名は二重盲検治療期で LCZ696 群に割り付けられた被験者（以下，LCZ-LCZ 群）であり，71 名はエナラプリル群に割り付けられた被験者（以下，ENA-LCZ 群）であった。非盲検継続投与期に治験薬が 1 回以上投与された 150 名全員を，非盲検継続投与期の最大の解析対象集団（FAS-Ext）に含め，有効性及び安全性の主な解析対象集団とした。FAS-Ext の 150 名中 4 名（LCZ-LCZ 群 2 名，ENA-LCZ 群 2 名）が非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに非盲検継続投与期を中止した。中止理由は，LCZ-LCZ 群では 2 名とも有害事象であり，ENA-LCZ 群では有害事象及び被験者／代諾者判断（各 1 名）であった。

非盲検継続投与期ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に関して，投与群間で不均衡はみられなかった。

1）NYHA 心機能分類の非盲検継続投与期ベースラインからの変化

非盲検継続投与期 4 ヵ月時に，NYHA 心機能分類のベースラインからの改善がみられた被験者は，LCZ-LCZ 群で 3 名（3.95%），ENA-LCZ 群で 7 名（10.14%）であり，エナラプリルから LCZ696 に切り替えることで心機能分類の改善がみられた。

2）バイオマーカーの非盲検継続投与期ベースラインからの変化

ベースライン時，BNP 及び尿中 cGMP の中央値は ENA-LCZ 群と比べて LCZ-LCZ 群で高く，また NT-proBNP は LCZ-LCZ 群で低かった。ENA-LCZ 群では，BNP の変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）（95% CI）は，2～4 週時が 18.4%（4.7%，33.8%），8 週時が 30.0%（15.8%，45.9%），4 ヵ月時が 31.5%（15.3%，50.0%），NT-proBNP の変化率（95% CI）はそれぞれ−24.8%（−32.5%，−16.3%），−25.7%（−33.4%，−17.0%），−25.7%（−34.6%，−15.6%）であり，いずれの評価時点でもベースラインに比べて BNP は有意に増加し，NT-proBNP は有意に低下した。また，ENA-LCZ 群の尿中 cGMP の変化率（95% CI）はそれぞれ 56.8%（24.1%，98.0%），54.9%（22.5%，95.8%），79.1%（45.7%，120.3%）であり，いずれの評価時点でもベースラインに比べて有意に増加した。一方 LCZ-LCZ 群では，いずれの項目でも大きな変化はみられなかった。

4.2.3.2 HFpEF 患者を対象とした検証試験（PARAGON-HF）

二重盲検治療期の追跡期間及び投与期間

FAS（N＝4796）での二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 35.19（0.43～56.44）ヵ月，バルサルタン群 35.19（0.43～56.02）ヵ月であり，投与群間で同程度であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 32.82（0.07～56.41）ヵ月，バルサルタン群 32.67（0.10～56.02）ヵ月であり，投与群間で同程度であった。

4.2.3.2.1 心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイントの発現率（主要評価項目）

CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8698（0.7526，1.0052）であり，有意な差はみられなかったものの（片側 p＝0.0294，片側有意水準 0.024），LCZ696 はバルサルタンと比べて発現リスクを 13%減少させた（Table 4-3）。LCZ696 投与による発現リスクの減少はランダム化後早期よりみられ，二重盲検治療期を通して維持された（Figure 4-5）。

LCZ696 の主要複合エンドポイントに対する効果は，主に入院の発現リスク低下によるものであり，すべての入院（初回及び再入院）の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8511（0.7216，1.0039）で，LCZ696 投与により入院のリスクは 15%減少した。

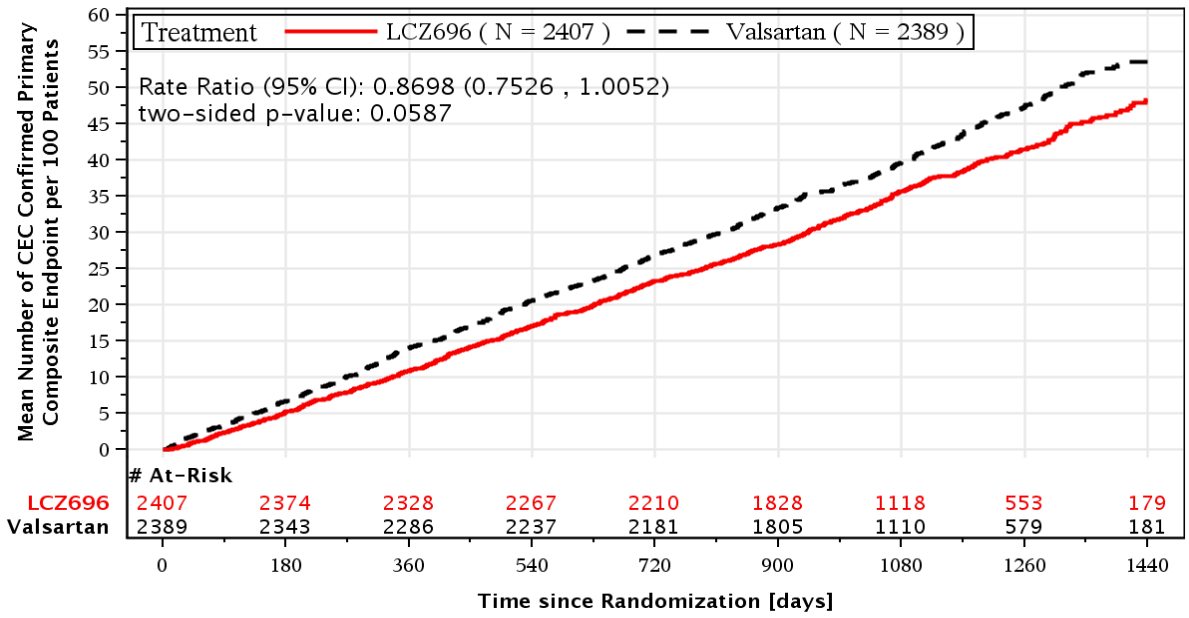
さらに，部分集団解析から，主要複合エンドポイントに影響を与えた因子を検討した結果，LCZ696 投与の有効性は，性別，LVEF，及び地域により異なる傾向がみられた。女性（LCZ696 群 1241 名，バルサルタン群 1238 名，以下同順）では LCZ696 投与により発現リスクが 27%減少したが，男性（1166 名，1151 名）では投与群間で同程度であり，交互作用の両側 p 値は 0.0169 であった。また，ベースラインの LVEF による部分集団解析では，LVEF が 57%（中央値）以下の集団（1239 名，1256 名）で LCZ696 投与により発現リスクは 22%減少したが，LVEF が 57%超の集団（1168 名，1133 名）では投与群間で発現リスクは同程度であり，交互作用の両側 p 値は 0.0937 であった。

Table 4-3 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696		Valsartan			p-value	
Endpoint	n/N	n/T EAIR (95% CI)	n/N	n/T EAIR (95% CI)	Rate ratio/ Hazard ratio (LCZ696 vs Valsartan) (95% CI)	1-sided	2-sided
Primary composite	894/2407	894/69.65 12.835 (12.007, 13.705)	1009/2389	1009/68.97 14.630 (13.741, 15.561)	0.8698 (0.7526, 1.0052)	0.0294	0.0587
Total hospitalizations for heart failure	690/2407	690/69.65 9.906 (9.181, 10.674)	797/2389	797/68.97 11.556 (10.768, 12.387)	0.8511 (0.7216, 1.0039)	0.0278	0.0556
Cardiovascular death	204/2407	204/69.65 2.929 (2.541, 3.359)	212/2389	212/68.97 3.074 (2.674, 3.517)	0.9531 (0.7863, 1.1551)	0.3120	0.6241

Source：5.3.5.1-6-D2301 試験-Table 14.2-1.1
主要複合エンドポイントは，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 モデルで解析した。心不全によるすべての入院は，投与群と地域を固定効果とする joint frailty モデルで解析した。心血管死は，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で解析した。
N = 解析に含まれる全被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計（100 人年）]

Figure 4-5 CEC 判定に基づく主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全によるすべての入院）の平均累積関数（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-6-D2301 試験-Figure 14.2-1.3.3

事前に計画した，治験担当医師判定に基づくイベントを対象とした補助解析では，主要複合エンドポイントの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8429（0.7355，0.9660）であり，LCZ696 は発現リスクを 16%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 p = 0.0070）。これは，主に入院の発現リスク低下によるものであり，心不全によるすべての入院の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8241（0.7109，0.9553）であり，LCZ696 は入院の発現リスクを 18%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 p = 0.0051）。心血管死の発現リスクは，投与群間で同程度であった。

4.2.3.2.2 KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（副次評価項目）

ベースライン時の clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 72.10（19.072），バルサルタン群で 72.54（18.988）であった。

8 ヵ月時の clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−1.5073，バルサルタン群で−2.5338 であり，両群で低下（悪化）した。スコアの低下量はバルサルタン群に比べて LCZ696 群で小さく，スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は 1.0264（−0.0047，2.0576）であり，LCZ696 群では心不全症状や身体的制限の悪化の程度がより小さいことが示された。KCCQ の各ドメインについても，同様の結果であった。

4.2.3.2.3 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（副次評価項目）

8 ヵ月時に，NYHA 心機能分類がベースラインから改善した被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高く（LCZ696 群 14.98%，バルサルタン群 12.55%，以下同順），悪化した被験者の割合は投与群間で同程度であった（8.72%，9.60%）。8 ヵ月時のバルサルタン群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.4475（1.1294，1.8552）であり，LCZ696 群で改善傾向がみられた。

4.2.3.2.4 腎複合エンドポイントの初回発現までの時間（副次評価項目）

CEC 判定に基づく腎複合エンドポイント（腎死，ESRD への移行，及び eGFR がベースライン時から 50%以上低下）の Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.5041（0.3312，0.7673）であり，LCZ696 は腎複合エンドポイントの発現リスクを 50%減少させた。

4.2.3.2.5 全死亡までの時間（副次評価項目）

全死亡の Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.9696（0.8352，1.1255）であり，発現リスクは投与群間で同程度であった。

4.2.3.2.6 日本人部分集団の有効性

日本人部分集団（以下，日本人）は，107 名がスクリーニングされ，89 名が実薬投与観察期に組み入れられた。そのうち 79 名（88.76%）が実薬投与観察期を完了し，10 名（11.24%）が実薬投与観察期に試験を中止した。二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 79 名全員がランダム化され（LCZ696 群 38 名，バルサルタン群 41 名，以下同順），すべて FAS 及び SAF の対象となった。FAS の 79 名中 57 名（72.15%）が治験薬の投与を完了し（68.42%，75.61%），22 名（27.85%）が治験薬の投与を中止した（31.58%，24.39%）。

日本人の平均年齢は 76.33 歳，65 歳以上は約 9 割（93.67%）であり，全体集団（それぞれ，72.74 歳，82.80%）と比べて年齢が高い被験者が多かった。女性の割合は 39.24%であり，全体集団（51.69%）と比べて少なかった。ベースラインの LVEF の中央値は全体集団で 57%，日本人集団で 64%，LVEF が 60%超の被験者の割合はそれぞれ 29.71%，65.82%であり，LVEF は全体集団と比べて日本人で高かった。

日本人の二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 30.00（20.04～35.38）ヵ月，バルサルタン群 31.11（5.16～36.83）ヵ月，治験薬投与期間の中央値（範囲）は，それぞれ 29.78（2.79～35.38）ヵ月，30.42（4.57～36.83）ヵ月であり，いずれも投与群間で同程度であった。全体集団との比較では，日本人集団の追跡期間は 4～5 ヵ月，治験薬投与期間は約 3 ヵ月短かった。

日本人では，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの発現件数は LCZ696 群で 24 件，バルサルタン群で 9 件であり，発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 2.8892（0.9685，8.6190）であった。心不全によるすべての入院の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 2.5908（0.7834，8.5682），心血管死の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 2.1732（0.3979，11.871）であった。

8 ヵ月時の clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−2.3333，バルサルタン群で 0.5772，投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は −2.9106（−8.8896，3.0684）であった。NYHA 心機能分類が 8 ヵ月時にベースラインから改善した被験者の割合は LCZ696 群で 10.53%，バルサルタン群で 17.07%であり，悪化した被験者の割合は LCZ696 群で 7.89%，バルサルタン群で 7.32%であった。腎複合エンドポイントは LCZ696 群で 1/38 名（2.63%），バルサルタン群で 2/41 名（4.88%）にみられ，Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.5363（0.0486，5.9198）であった。全死亡は LCZ696 群で 5 名（13.16%），バルサルタン群 2 名（4.88%）で発現し，Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 2.7159（0.5267，14.004）であった。

日本人は，79 名と非常に少なく全体集団 4796 名のうち 1.6%しか占めていないため，結果の解釈には注意が必要であるが，日本人集団では全体集団と比べて LCZ696 の有効性がより期待でき

ると考えられる女性及び LVEF 低値の被験者の割合が低かったことも結果に影響した要因の一つと考えられる。

4.2.4 有効性と用法・用量の関係

PARALLEL-HF は，PMDA との協議結果に基づき LCZ696 の異なる用量を投与したときの変化を評価可能な試験デザインとした（1.2.2 項）。4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）と 8 週時（200 mg bid への増量後 4 週）を比較可能な有効性の測定項目はバイオマーカー及び NYHA 心機能分類に限られ，100 mg bid から 200 mg bid への増量と治療効果との関係は NT-proBNP 及び NYHA 心機能分類を指標に検討した。

LCZ696 群の NT-proBNP の対ベースライン比は，8 週時と 4 週時で大きく変わらず増量による明らかな相加効果は認められなかった。しかしながら，目標用量を 200 mg bid として各被験者で忍容な最大用量を継続投与することにより，LCZ696 群の 6 ヵ月時の NT-proBNP は観察期開始時から 31%低下し，持続的にエナラプリル群よりも有意に低下した（6 ヵ月時のランダム化時からの変化の LCZ696 群/エナラプリル群比 0.7961）（4.2.3.1.2 項，2.7.3-3.2.1.2.1 項）。また，NYHA 心機能分類に対する治療効果のオッズ比（LCZ696 群/エナラプリル群）は，4 週時に 1.03，8 週時に 1.74 であり，8 週時で 4 週時よりも高かった。NYHA 心機能分類でも，目標用量を 200 mg bid として投与することで 6 ヵ月時まで LCZ696 群で改善傾向がみられた（4.2.3.1.3 項）。いずれの項目でも，200 mg bid を目標用量として投与することで，PARADIGM-HF と同程度の治療効果がみられた。また，PARALLEL-HF での 8 週時の KCCQ に基づく clinical summary score の低下（悪化）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で小さく，8 週時の clinical composite assessment でも治療効果のオッズ比は 1.75 であり（4.2.3.1.3 項），NYHA 心機能分類と同じ傾向であった。

4.3 有効性に関するその他の情報

4.3.1 その他の臨床試験

本項では，HFpEF 患者を対象とした第 II 相試験である PARAMOUNT の主な結果を示す。本項に記載のない結果は，「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示す。

4.3.1.1 HFpEF 患者を対象とした第 II 相試験（PARAMOUNT）

4.3.1.1.1 被験者の内訳

PARAMOUNT の二重盲検治療期は，コア期間（12 週間）と継続投与期間（24 週間）で構成された（2.7.3-1.1.1.4 項）。308 名がランダム化され（LCZ696 群 152 名，バルサルタン群 156 名，以下同順），261 名（130 名，131 名）がコア期間を完了した。試験中止の割合は投与群間で大きな違いはなく（12.8%，13.8%），主な中止理由は有害事象（6.0%，7.2%）及び同意撤回（4.0%，5.3%）であった。コア期間を完了した 261 名のうち 252 名（127 名，125 名）が継続投与期間に

移行し，このうち 241 名（121 名，120 名）が継続投与期間を完了した。試験中止の割合は投与群間で大きな違いはなく（4.7%，4.0%），主な中止理由は有害事象（3.1%，3.2%）であった。

ランダム化された 308 名のうち，重大な GCP 違反があった 1 実施医療機関の 7 名（3 名，4 名）を除く 301 名（149 名，152 名）が RAN の対象となった。RAN 301 名のうち，投与後の有効性評価が行われなかった 7 名（1 名，6 名）を除く 294 名（148 名，146 名）が FAS の対象となった。継続投与期間に移行した 252 名全員が継続投与期間解析対象集団（EES）の対象となった（2.7.3-3.1.2.4 項）。

4.3.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

RAN の年齢の平均値は 71.0 歳，65 歳以上の割合は 77.4%であった。性別は女性が 56.5%，人種は白人が多く（73.1%），次いでアジア人（14.6%）が多かった。BMI の平均値は 29.97 kg/m^2 であった。ベースライン時（ランダム化時）の LVEF の平均値は 58.1%であり，50%未満は約 1 割（12.3%）であった。NYHA 心機能分類は II 度（79.4%）の割合が高く，III 度又は IV 度は 2 割（19.9%）であった。msSBP の平均値は 135.03 mmHg，msDBP の平均値は 77.25 mmHg，NT-proBNP の中央値は 851.50 pg/mL，eGFR の平均値は 65.39 mL/min/1.73 m^2 であった。9 割以上（93.7%）の被験者が高血圧を合併し，約 4 割（37.8%）が糖尿病を合併していた。すべての被験者で利尿薬が投与され，β 遮断薬の使用率は約 8 割（79.1%），ACE 阻害薬は 5 割超（54.2%）であった。いずれの人口統計学的特性及び疾患特性も，投与群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.4 項）。

4.3.1.1.3 有効性の結果

PARAMOUNT のベースラインはランダム化時と定義した。

12 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（主要評価項目）

FAS（N = 294）でのベースラインの NT-proBNP の中央値（範囲）は LCZ696 群で 828.00（73.0, 13533.0） pg/mL，バルサルタン群で 939.00（6.5，6222.0） pg/mL，12 週時（補完なし）はそれぞれ 614.00（48.0，9576.0） pg/mL，936.00（54.0，6741.0） pg/mL であった。NT-proBNP の 12 週時/ベースライン比の幾何平均（95% CI）は，LCZ696 群で 0.83（0.68，1.01），バルサルタン群で 1.08（0.89，1.32）であった。LCZ696 群の対ベースライン比はバルサルタン群に比べて 23%小さく，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0050，ANCOVA）（2.7.3-3.2.4.1 項）。

36 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（副次評価項目）

EES（N = 252）での 36 週時（補完なし）の NT-proBNP の中央値（範囲）は LCZ696 群で 556.0（15.0，21725.0） pg/mL，バルサルタン群で 722.50（6.5，11108.0） pg/mL であった。NT-proBNP の 36 週時/ベースライン比の幾何平均（95% CI）は，LCZ696 群で 0.78（0.59，1.02），

バルサルタン群で 0.92（0.70，1.21）であった。LCZ696 群の 36 週時の NT-proBNP のベースライン比は 12 週時での低下が維持され，バルサルタンより低い値であった（2.7.3-3.2.4.2.1 項）。

36 週時の心エコーパラメータのベースラインからの変化量（副次評価項目）

EES での，あらかじめ定義した心拡張機能［僧帽弁輪移動速度（e'波）側壁側及び E/e'比］は，LCZ696 群でバルサルタン群に対し有意な変化はみられなかった。また，LVEF 及び左室心筋重量係数にも投与群間に有意な差はみられなかった。左房サイズのパラメータである左房径，左房容積，及び左房容積係数は，いずれの投与群でも 36 週時にベースラインから減少した。変化量の投与群間差（最小二乗平均）（95% CI）は，それぞれ−0.08（−0.16，−0.01） cm，−5.70（−9.49，−1.91） mL，及び−3.14（−5.41，−0.88） mL/m^2 であり，いずれのパラメータも LCZ696 群の変化量はバルサルタン群と比べ有意に大きく（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA），LCZ696 による明らかな左房縮小が示された（2.7.3-3.2.4.2.2 項）。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（副次評価項目）

NYHA 心機能分類で改善を示した被験者の割合は，FAS での 12 週時では LCZ696 群で 17.9%，バルサルタン群で 11.0%，EES での 36 週時ではそれぞれ 22.8%，13.6%であり，いずれの時点でも LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった。36 週時には投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0488$，CMH 検定）（2.7.3-3.2.4.2.3 項）。

Clinical composite assessment のベースラインからの変化（副次評価項目）

Clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は，FAS での 12 週時では LCZ696 群で 29.7%，バルサルタン群で 23.3%，EES での 36 週時ではそれぞれ 41.7%，32.8%であり，いずれの時点でも LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった（2.7.3-3.2.4.2.4 項）。

KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（副次評価項目）

FAS でのベースラインの clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 63.06（20.137），バルサルタン群で 62.45（20.797）であった。

FAS での 12 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）の投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は 0.99（−2.36，4.34）であり，投与群間に有意な差はみられなかった。EES での 36 週時のベースラインからの変化量は LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［変化量（95% CI）：−0.05（−4.02，3.92）］（2.7.3-3.2.4.2.4 項）。

バイオマーカーの変化（対ベースライン比）（副次評価項目）

BNP の対ベースライン比の幾何平均は 12 週時，36 週時ともバルサルタン群と比べて LCZ696 群で大きい傾向であった［LCZ696 群/バルサルタン群比（95% CI）：12 週時 1.17（0.98，1.40），36 週時 1.20（0.94，1.53）］。血漿中 cGMP，血漿中アルドステロンの対ベースライン比の幾何

平均は，12 週時，36 週時とも LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった（2.7.3-3.2.4.2.6 項）。

以上より，HFpEF 患者を対象に LCZ696 を目標用量 200 mg bid として投与したときの有効性（NT-proBNP の低下効果，左房縮小効果，臨床症状の軽減効果）は，一貫してバルサルタン 160 mg bid と比べて優れることが示された。また，HFpEF 患者においても LCZ696 200 mg bid 投与により NT-proBNP が低下する一方で BNP が増加し，LCZ696 の NEP 阻害作用が示された。

4.3.2 公表文献

本項では，LCZ696 の有効性について，公表文献で報告された PARADIGM-HF の事後解析の結果を示す。

生命予後の改善

1）患者背景別の，心血管死及び心不全による初回入院に対するリスク低減効果

死亡リスク（MAGGIC リスクスコア，EMPHASIS-HF リスクスコア）別，地域別，背景治療別，SBP 別（ベースライン及び 4 ヵ月時），治験薬の投与量別での検討の結果，心血管死及び心不全による初回入院に対するリスク低減効果は，ほとんどの部分集団で全体集団と同様であることが示唆された。

- 主要複合エンドポイントに対する部分集団解析の結果，MAGGIC リスクスコアのカテゴリー別の部分集団でのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は 0.69～0.89 であり，生命予後リスクの高低によらず LCZ696 の一貫したリスク低減効果が示唆された。同様に，EMPHASIS-HF リスクスコアのカテゴリー別の部分集団解析でも，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は 0.58～0.85 であり，LCZ696 の一貫したリスク低減効果が示唆された（Simpson et al. 2015）。
- 地域別の主要複合エンドポイントのイベント発現率（100 人年あたり）は，North America で 13.6（95% CI：11.7～15.7，以下同様），Western Europe で 9.6（8.6～10.6），Central/Eastern Europe/Russia で 12.3（11.4～13.2），Latin America で 11.2（10.0～12.5），Asia-Pacific で 12.5（11.3～13.8）であった。地域により，患者背景，前治療，併用薬，イベント発現率に違いはあるものの，一貫した LCZ696 のリスク低減効果が示唆された（Kristensen et al. 2016）。
- 主要複合エンドポイントに対する部分集団解析の結果，背景治療（利尿薬，MRA，ジゴキシン，ICD 又は CRT 植込み）の有無別，冠動脈血行再建術の有無別，β 遮断薬の用量別の部分集団でのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は主要複合エンドポイントが 0.74～0.85，心血管死が 0.75～0.89 であり，すべての部分集団で全体集団と同様のリスク低減効果が示唆された（Okumura et al. 2016a）。

- ベースライン SBP とイベント発現率との関連を検討した結果，全死亡及び心血管死のイベント発現率はベースライン SBP が低いほど高かった。主要複合エンドポイント，心血管死，心不全による初回入院，及び全死亡に対する LCZ696 の発現リスク低減効果は，ベースライン SBP 別のほとんどの部分集団で全体集団と同様であることが示唆された。ランダム化後 4 ヵ月時の SBP 別の解析では，いずれの投与群でも主要複合エンドポイントの発現率が SBP ≤ 100 mmHg の部分集団で SBP > 100 mmHg の部分集団よりも高く，また，4 ヵ月時の SBP 別のいずれの部分集団でも発現リスク低減効果がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高いことが示唆された（Böhm et al. 2017）。
- 主要複合エンドポイントを指標に，目標用量での LCZ696 及び減量した LCZ696 の治療効果を，投与量で層別した time-updated Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。二重盲検治療期を通して目標用量が投与された集団でのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は 0.79（95% CI 0.71～0.88），累積平均投与量が目標用量の 50%～100%であった集団では 0.79（95% CI 0.67～0.92），50%未満であった集団では 0.79（95% CI 0.58～1.07）であり，投与量によらず LCZ696 の治療効果が示唆された（Vardeny et al. 2016）。

2）心不全の悪化による入院，治療の強化に対するリスク低減効果

イベント数の抑制，再入院の抑制，救急来院を加えた複合エンドポイントのリスク低減を指標とした罹患率（心不全による入院，心不全の悪化に対する治療の強化）の改善効果は，主要複合エンドポイントと同程度であることが示唆された。

- 心不全悪化による入院の発現リスクはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 23%減少（イベント数 851 vs. 1079，$p < 0.001$），心不全の悪化に対する治療の強化の発現リスクは 16%減少（520 vs 604，$p = 0.003$），ICU 利用率は 18%減少 （768 vs. 879，$p = 0.005$），強心薬の静脈内投与のリスクは 31%減少（$p < 0.001$），デバイスの植込み又は心移植のリスクは 22%減少した（$p = 0.07$）（Packer et al. 2015）。
- 心不全により 1 回以上入院（治験担当医師判定に基づく）した被験者の割合は LCZ696 群で 45.2%（1076 名），エナラプリル群で 54.8%（1307 名）であった。このうち，退院後 30 日以内に再入院（原因を問わない）を要した被験者の割合は LCZ696 群で 17.8%，エナラプリル群で 21.0%であり，LCZ696 群で有意に低かった（エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比 0.74，95%CI 0.56～0.97，$p = 0.031$）。退院後 30 日以内に心不全により再入院した被験者の割合はそれぞれ 9.7%，13.4%であり，LCZ696 群で有意に少なかった（オッズ比 0.62，95% CI 0.45～0.87，$p = 0.006$）。退院後 60 日以内の原因を問わない再入院，心不全による再入院でも同様の結果であった（Desai et al. 2016）。
- 主要複合エンドポイント（心血管死，心不全による入院）に，心不全悪化に対する治療の強化，救急来院を加えた複合エンドポイントを評価した。イベント数は全体で 14%増加し初回発現までの時間は短くなった。複合エンドポイントのエナラプリル群に対する LCZ696 群の

ハザード比は 0.79（95% CI 0.73～0.86）であり，主要複合エンドポイントと同様の治療効果が示唆された（Okumura et al. 2016b）。

臨床症状の軽減

Clinical summary score 以外の KCCQ ドメインスコアの変化，生存患者での NYHA 心機能分類の変化，ループ利尿薬投与量の変化でも，LCZ696 による臨床症状の軽減効果が示唆された。

- 8 ヵ月時の KCCQ の身体的機能ドメイン，社会的機能ドメインの各項目のスコアは，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で減少（悪化）が小さく，又は増加（改善）が大きく，LCZ696 群での身体的機能及び社会的機能の悪化の抑制又は改善が示唆された。追跡期間を通しての解析でも同様の傾向であった。8 ヵ月時に投与群間差が最も大きかった項目は「性生活」［投与群間差（LCZ696 群 − エナラプリル群）2.72，95% CI 0.97～4.46，p = 0.002］，次いで「庭仕事や家事，買い物袋を運ぶ」（投与群間差 2.35，95% CI 1.19～3.50，p < 0.001）であった（Chandra et al. 2018）。
- 生存患者のうち NYHA 心機能分類が悪化した被験者の割合は，8 ヵ月時及び 12 ヵ月時のいずれの時点もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で有意に低かった［8 ヵ月時 LCZ696 群 5.4%，エナラプリル群 7.0%，p = 0.004；12 ヵ月時 LCZ696 群 6.1%，エナラプリル群 7.4%，p = 0.023］。生存患者のうち KCCQ の総心不全症状ドメインのスコアが 5 以上低下（悪化）した被験者の割合も，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で有意に低かった［8 ヵ月時 LCZ696 群 28.2%，エナラプリル群 31.8%，p = 0.001；12 ヵ月時 LCZ696 群 29.0%，エナラプリル群 31.5%，p = 0.03］（Packer et al. 2015）。
- ループ利尿薬を減量した被験者の割合はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高く，増量した被験者の割合は LCZ696 群で低かった［net reduction 6 ヵ月時 2.0%（p = 0.02），1 年時 4.1%（p < 0.001），2 年時 6.1%（p < 0.001）］。On treatment の解析でも同様の結果であった（Vardeny et al. 2019）。

線維化のバイオマーカーに対する効果，腎機能の保持

線維化の指標となるさまざまなバイオマーカーのエナラプリル群と比べた有意な低下，eGFR 低下の抑制効果が示唆された。

- 線維化のバイオマーカーである ST2 は，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に低下した。8 ヵ月時のベースラインからの変化量（幾何平均）は，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 7%小さく（投与群間差の 95% CI −9%～−4%），有意な差がみられた（p < 0.001）。ベースライン時の ST2 が臨床的に意味のある高値（> 35 ng/mL）に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であったが，8 ヵ月時にはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低く（エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比 0.72，95% CI 0.59～0.87，p = 0.001），高値の定義を 32 ng/mL 超，30 ng/mL 超，25 ng/mL 超としても同様の結果であった（オッズ比 0.75～0.77）（O'Meara et al. 2018）。

- 線維化の指標となるアルドステロン，ST2，TIMP-1，PINP，MMP-9 の 8 ヵ月時のベースラインからの低下はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で大きく，投与群間に有意な差がみられた。変化率の投与群間差（95% CI）はアルドステロンが−6%（−11%，−1%），ST2 が−7%（−9%，−4%），TIMP-1 が−4%（−7%，−1%），PINP が−6%（−10%，−3%），MMP-9 が−8%（−14%，−2%）であった（Zile et al. 2019）。
- 最終評価時の eGFR のスクリーニング時からの変化量（単位：mL/min/1.73 m^2）（95% CI）は LCZ696 群で−7.8（−9.6，−6.0），エナラプリル群で−10.2（−12.1，−8.3）であった。1 年あたりの変化量は LCZ696 群で−1.61（95% CI −1.77，−1.44），エナラプリル群で−2.04（95% CI −2.21，−1.88）であり，LCZ696 群で有意に小さかった（$p < 0.001$）。スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団でも同様の傾向であった（Damman et al. 2018）。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

PARADIGM-HF では，主要評価項目について部分集団解析を実施した結果，事前に計画した人口統計学的特性（年齢，性別，人種，地域）及び疾患特性（ランダム化時の NYHA 心機能分類，SBP 等）別のすべての部分集団で一貫して LCZ696 投与によりエナラプリル投与と比べて発現リスクが減少した（2.7.3-3.3.2 項）。

PARALLEL-HF の主要評価項目について部分集団解析を実施した結果，いずれの部分集団でも発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられず，全体集団と同様の傾向であった（2.7.3-3.3.1 項）。

4.4.2 特別な患者集団での検討

本項では，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF ≤ 40%）を対象とした第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF）の主な結果を示す。本項に記載のない結果は，「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，又は第 5 部の試験総括報告書に示す。

4.4.2.1 入院 HFrEF 患者を対象とした第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF）

4.4.2.1.1 被験者の内訳

PIONEER-HF では，964 名がスクリーニングされ，887 名（LCZ696 群 443 名，エナラプリル群 444 名，以下同順）がランダム化された。このうち 875 名（439 名，436 名）に治験薬が投与された。ランダム化された 887 名中，誤ってランダム化され，かつ治験薬が投与されなかった 6 名を除く 881 名が FAS の対象となった。FAS のうち，二重盲検治療期を完了した被験者の割合は，LCZ696 群で 86.8%（382/440 名），エナラプリル群で 86.8%（380/441 名）であり，投与群間で同程度であった。

二重盲検治療期に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，LCZ696 群で 20.5%（91/443 名），エナラプリル群で 21.6%（96/444 名）であり投与群間で同程度であった。主な投与中止理由は，有害事象（11.5%，10.1%），被験者又は代諾者の判断（3.6%，4.7%）であった（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.4.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

PIONEER-HF では，FAS の年齢の平均値は LCZ696 群が 60.5 歳，エナラプリル群が 61.8 歳であった。65 歳以上の被験者の割合（LCZ696 群 42.5%，エナラプリル群 47.4%，以下同順）及び 75 歳以上の被験者の割合（15.9%，17.7%）は，投与群間で同程度であった。性別はいずれの投与群も男性が多く（74.3%，69.8%），人種は約 6 割が白人（59.3%，57.6%），約 4 割が黒人（35.9%，35.8%）であった。BMI の平均値は LCZ696 群が 32.18 kg/m^2，エナラプリル群が 31.97 kg/m^2 であった。NT-proBNP の中央値は LCZ696 群が 2883.0 pg/mL，エナラプリル群が 2536.0 pg/mL で，投与群間で同程度であった。BNP の中央値も投与群間で同程度であった（547.0 pg/mL，486.0 pg/mL）。急性非代償性心不全による入院時，約半数の被験者が ACE 阻害薬及び ARB 無治療で（52.7%，51.5%），約 1/3 の被験者が新規発症の HFrEF 患者であった（32.0%，36.7%）。急性非代償性心不全による入院 30 日前の NYHA 心機能分類は，II 度（13.0%，12.5%）及び III 度（35.0%，32.4%）が多く，IV 度の被験者の割合はいずれの投与群でも 6.1%であった。駆出率の平均値はいずれの投与群でも 24.0%であった。8 割以上の被験者（87.3%，83.7%）が高血圧を合併していた。使用率が高かった心不全の前治療は β 遮断薬（59.5%，59.6%）及び利尿薬（59.5%，54.4%）であり，次いで ACE 阻害薬（36.8%，35.8%），ARB（10.5%，13.2%），MRA（10.9%，9.1%）であった（複数回答）（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.4.2.1.3 有効性の結果

PIONEER-HF のベースラインはランダム化時と定義した。

全被験者での試験期間の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 2.73（0.65）ヵ月，エナラプリル群で 2.76（0.92）ヵ月であり，投与群間で同程度であった。

SAF での，各評価時点で目標用量（LCZ696 200 mg bid，エナラプリル 10 mg bid）が投与された被験者の割合は，1 週時が LCZ696 群 16.5%，エナラプリル群 22.1%（以下同順），2 週時が 34.7%，38.9%，4 週時が 49.9%，53.4%，6 週時（二重盲検治療期終了前の最終用量設定来院）が 56.9%，63.1%であった。二重盲検治療期のいずれかの時点（ランダム化時，1，2，4，又は 6 週時）で目標用量に到達した被験者の割合は LCZ696 群が 55.4%，エナラプリル群が 61.5%であった（2.7.3-3.2.3 項）。

NT-proBNP のベースラインからの変化（4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比）（主要評価項目）

ベースラインの NT-proBNP の中央値（範囲）は，LCZ696 群が 2883.0（156, 66437） pg/mL，エナラプリル群が 2536.0（76, 63456） pg/mL であった。NT-proBNP の 4 週時及び 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 0.5333，エナラプリル群で 0.7466 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 29%小さく［群間比（LCZ696 群/エナラプリル群，以下同様）0.7143］，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$，ANCOVA，以下同様）（2.7.3-3.2.3.1 項）。

8 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）（副次評価項目）

8 週時の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 0.4596，エナラプリル群で 0.6443 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 29%小さく（群間比 0.7133），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.3.2.1 項）。

尿中 cGMP，BNP/NT-proBNP 比，hsTnT のベースラインからの変化（4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比）（副次評価項目）

尿中 cGMP の 4 週時及び 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 1.5895，エナラプリル群で 0.9641 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 65%大きく（群間比 1.6487），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.3.2.2 項）。

BNP/NT-proBNP 比の 4 週時及び 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 1.3527，エナラプリル群で 0.9174 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 47%大きく（群間比 1.4745），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.3.2.2 項）。

hsTnT の 4 週時及び 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 0.6345，エナラプリル群で 0.7477 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で 15%小さく（群間比 0.8487），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0011$）（2.7.3-3.2.3.2.2 項）。

重篤複合エンドポイントの初回発現までの時間（探索的評価項目）

4 つのコンポーネントからなる重篤複合エンドポイントを定義し，初回発現までの時間を評価した［1）死亡，2）心不全によるの再入院（滞在時間 24 時間以上）（治験担当医師判定に基づく），3）左心補助装置の植込み，4）心移植待機リストへの登録］。二重盲検治療期の重篤複合エンドポイントの発現率は，エナラプリル群（16.8%）に比べて LCZ696 群（9.3%）で低く，Kaplan-Meier 法による解析で重篤複合エンドポイントの初回発現までの時間に投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0012$，log-rank 検定）。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.54（0.37，0.79）（両側 $p = 0.0014$，Cox 比例ハザードモデル）であった。データベースロック後に実施した CEC 判定に基づく心不全による再入院を，コンポーネントとして用いた事後解析でも，重篤複合エンドポイントの発現率はエ

ナラプリル群（15.9%）に比べて LCZ696 群（9.5%）で低いことが示唆された（2.7.3-3.2.3.3.2 項）。

1 週時，2 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）（探索的評価項目）

NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は，1 週時では LCZ696 群で 0.5766，エナラプリル群で 0.7566（以下同順），2 週時では 0.5966，0.7981 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 1 週時に 24%，2 週時に 25%小さく，いずれの評価時点も投与群間で有意な差がみられた（いずれも両側 $p < 0.0001$，ANCOVA）（2.7.3-3.2.3.3.4 項）。

以上より，LCZ696 の 200 mg bid を目標用量とした投与により，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者においても，エナラプリルと比べて有意に NT-proBNP が低下した。また，NT-proBNP の低下効果は投与開始後早期からみられることが示唆された。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

PARADIGM-HF の二重盲検治療期の追跡期間（中央値）は LCZ696 群で 2.27 年，エナラプリル群で 2.25 年であった。主要評価項目である心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの LCZ696 群の累積発現率は，試験期間を通してエナラプリル群より低値を維持しており，追跡期間 2 年を超えて効果が持続していることが確認された（4.2.3.1.1 項）。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

有効性及び安全性に関する離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした試験は実施していない。

4.6 有効性の結論

診療ガイドラインで推奨された標準治療を受けている日本人慢性心不全患者に LCZ696 を目標用量 200 mg bid として投与したときの有効性を，生命予後の改善効果（4.2.3.1.1 項），臨床症状の軽減効果（4.2.3.1.3 項），及び医療資源消費量の低減効果（4.2.3.1.4 項）の観点から総合的に評価した結果，PARALLEL-HF で示された有効性は PARADIGM-HF と同様の傾向であると考える。また，PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート投与 4 ヵ月時の中間集計では，エナラプリルから LCZ696 に切り替えることによる NYHA 心機能分類の改善及び NT-proBNP の低下が示された。

参考資料とした PIONEER-HF では，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者での NT-proBNP 低下効果（4 週時及び 8 週時の時間平均でエナラプリルと比べて 29%低下）が PARADIGM-HF（8 ヵ月時にエナラプリルと比べて 25%低下）と同程度であることが示

され，また重篤複合エンドポイントの発現リスクがエナラプリル群と比べて低く，PARADIGM-HF と同様の傾向の予後改善効果が示唆された。PARAMOUNT では，HFpEF 患者での NT-proBNP 低下効果（12 週時にバルサルタンと比べて 23%低下），左房縮小効果，臨床症状の軽減効果が示された。

また，本承認申請後に結果が得られた PARAGON-HF では，HFpEF 患者での主要複合エンドポイントの発現リスク減少がみられた（バルサルタンと比べて 13%減少）。生命予後の改善効果及び臨床症状の軽減効果の観点から総合的に評価した結果，LCZ696 を目標用量 200 mg bid として投与したときの有効性は，HFrEF 患者と同様に HFpEF でも期待できると考える。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性は，HFrEF 患者を対象に日本で実施した第 III 相検証試験（PARALLEL-HF），及び外国で実施した第 III 相検証試験（PARADIGM-HF）の 2 試験に加えて，本承認申請後に結果の得られた HFpEF 患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（PARAGON-HF）を主な評価資料とし，これらの試験成績に基づき評価した。PARALLEL-HF は，主要評価時点である主要パートの集計結果に基づき評価し，さらに承認申請後に得られた非盲検継続投与パートの投与 4 ヵ月時の中間集計の結果も評価した。また，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF は，二重盲検治療期が 1 年以上であることから，長期投与時の安全性も評価した。安全性評価では，これら 2 試験に加え，HFrEF 患者を対象に LCZ696 の漸増法の安全性を評価した外国第 II 相試験（TITRATION）も評価資料とした（臨床試験一覧表）。TITRATION では，第 III 相検証試験で組み入れなかった患者，すなわち ACE 阻害薬及び ARB 無治療又は低用量（エナラプリル 10 mg/日相当以下）の HFrEF 患者を含めており，ACE 阻害薬又は ARB の用量別での安全性も評価した。承認申請後に得られた PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートの投与 4 ヵ月時の中間集計の結果は 5.4.4 項，PARAGON-HF の結果は 5.8.2.1.1 項にまとめて示す。

このほか，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF とは異なる病態の心不全患者を対象とした外国 3 試験を参考資料として提示し，HFpEF 患者を対象とした外国第 II 相試験（PARAMOUNT），急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者を対象とした外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF），及び外国第 IV 相試験（TRANSITION）の結果は，5.8.2 項の特別な患者集団での検討に提示した。なお，PIONEER-HF では，ACE 阻害薬及び ARB 無治療の患者を含めており，ACE 阻害薬又は ARB 治療歴の有無別での安全性も評価し，TITRATION（評価資料）での ACE 阻害薬又は ARB の用量別の安全性評価の結果と併せて 5.8.2 項に提示した。

上記に加え，HFrEF 患者に対する長期投与時の参考データとして PARADIGM-HF に組み入れられた患者を対象に LCZ696 を長期投与した外国第 IIIb 相試験（PARADIGM-OLE）を参考資料とした。さらに，本承認申請では，日本人患者を多く含む本態性高血圧患者を対象とした 9 試験（第 III 相試験 6 試験，第 II 相試験 3 試験）を参考資料とした。このうち，国内第 III 相試験の A1306 試験及び日本を含む国際共同第 III 相試験の A2316 試験は高齢者，国内第 III 相試験の A1304 試験は腎機能障害に対する LCZ696 の安全性データとして参照した。PARADIGM-OLE，A1306 試験，A2316 試験，及び A1304 試験の結果の詳細は，「2.7.4 臨床的安全性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

本項では，試験ごとの検討では評価が難しい安全性の傾向を評価するため，心不全患者を対象とした 4 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，TITRATION，PARAMOUNT）のデータを併合し，LCZ696 の安全性のリスクを包括的に評価した（以下 HF 併合データ）。さらに，本態性高血圧患者を対象とした 8 試験（第 III 相試験 5 試験，第 II 相試験 3 試験）のデータを併合し，日本人を 1000 名超含む安全性の参考データとして，安全性評価を補完的に評価した（以下 HTN 併合データ）。

安全性の評価対象とした試験の概略については，PARALLEL-HF の主要パート及び PARADIGM-HF は 4.1.1 項に，PARAGON-HF は 4.1.1.3 項に，TITRATION は 2.7.4-1.1.1.1 項に示す。PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート及び参考資料とした試験の概略は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。その他，健康被験者及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験 33 試験の結果も参照したが，これらの試験結果の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，第 III 相検証試験 3 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAGON-HF）での安全性の評価方法の概略を示す。

いずれの試験も安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図とした。PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF での有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.2 項に，PARAGON-HF については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

有害事象の標準化には，PARALLEL-HF の主要パート及び PARADIGM-HF は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1，PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート及び PARAGON-HF は version 22.0 を用いた。ただし，PARADIGM-HF の単盲検実薬投与観察期の有害事象は，試験のデータベース固定時の最新版 MedDRA version 17.0 を用いた。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した MedDRA に対応する MedDRA 日本語版（以下，MedDRA/J）を使用した。

器官別又は症候群別の有害事象では，慢性心不全及び本態性高血圧の適応症に対して実施した臨床試験並びに外国での市販後安全性情報に基づき，最新のグローバル RMP version 1.4 で特定されている「重要な特定されたリスク」，「重要な潜在的リスク」，及び外国での市販後の使用経験における自発報告及び文献の症例報告に基づき CDS version 1.2 で LCZ696 の副作用（頻度不明）として特定されている「過敏症」を重要なリスクとして評価した（Table 5-1）。

「重要な特定されたリスク」のうち血管浮腫については，独立性が確保された血管浮腫判定委員会（AAC）を設置し，AAC は血管浮腫又は血管浮腫が疑われる有害事象が実際に血管浮腫であるかを盲検下で判定した。

Table 5-1 重要なリスク

カテゴリー	
重要な特定されたリスク a)	低血圧 Hypotension
	腎機能障害 Remal impairemet
	高カリウム血症 Hyperkalemia
	血管浮腫 Angioedema
重要な潜在的リスク a),b)	肝毒性 Hepatotoxicity
	認知機能障害 Cognitive impairment
	スタチンとの薬物間相互作用 Statin Drug-Drug Interaction
特に注目すべき有害事象	過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）

a) RMP ver 1.4 の重要な特定されたリスクには「胚-胎児毒性／致死性（Embryo-fetal toxicity/lethality）」，重要な潜在的リスクには「母乳からの曝露による新生児／乳児毒性（Neonatal/infantile toxicity through exposure from breast milk）」が含まれる。しかしながら，本書で評価又は参考資料とした試験はいずれも，妊婦又は授乳婦を対象除外としている。そのため，本書で評価する重要なリスクには含めなかった。

b) RMP ver 1.4 の重要な潜在的リスクには「血小板減少症（Thrombocytopenia）」，「好中球減少症（Neutropenia）」が含まれる。これらは，2015 年 9 月の EMA の助言を踏まえリスクとしたが，その後の臨床試験及び調査等の結果に基づき，次回の RMP 改訂時にリスクからの削除を EMA と合意している。そのため，本書で評価する重要なリスクには含めなかった。

5.1.3 安全性解析での集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性解析対象集団

第 III 相検証試験 3 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAGON-HF）ともに，安全性解析対象集団（SAF）は，「ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者」と定義した。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

本書では，特に断りのない限り SAF の結果を示す。

5.1.3.2 安全性データの併合

安全性データを併合した試験及び評価の目的を Table 5-2 に示す。併合解析に含めた試験の詳細は 2.7.4-1.1.3 項に示す。

HF 併合データでは，器官別又は症候群別有害事象，及び部分集団別有害事象を，併合解析結果に基づき評価した。HTN 併合データでは，有害事象，器官別又は症候群別有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を，併合解析結果に基づき評価した。

Table 5-2 安全性データを併合した試験及び試験の種類

併合データセット	評価の目的	対象	試験	安全性解析対象集団
HF 併合データ（4 試験）	• 慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性評価 • 試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性のリスクを包括的に検討	HFrEF HFpEF	PARALLEL-HF, PARADIGM-HF, TITRATION, PARAMOUNT	N = 9494 [223]
HTN 併合データ（8 試験）	• 本態性高血圧患者に対する LCZ696 の安全性評価 • 日本人データを含む安全性の参考データとして，安全性評価を補完する目的で提示	本態性高血圧	A2219，A2201，A2223，A1306，A2316，A2319，A2315，A2318	N = 6446 [1627]

Source：5.3.5.3-8-Table 1.2-1，5.3.5.3-9-Table 1.1-1B+，Table 1.3-1.1B+
[ ]は日本人被験者数

5.1.4 安全性の解析方法

第 III 相検証試験 3 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAGON-HF）の解析方法を示す。併合データの解析方法は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。特に断りのない限り，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAGON-HF では，単盲検実薬投与観察期と二重盲検治療期のそれぞれで集計した。

- 有害事象

有害事象の集計では，治験薬の初回投与後に発現した事象，治験薬の初回投与前から発現したもので重症度が悪化した事象を集計対象とした。PARALLEL-HF では，発現時期が単盲検実薬投与観察期の有害事象で，二重盲検治療期にも継続した事象は，二重盲検治療期の集計にも含めた。PARADIGM-HF 及び PARAGON-HF では，発現時期が単盲検実薬投与観察期の有害事象で，二重盲検治療期に重症度が悪化した事象は，二重盲検治療期の集計にも含めた。重症度別有害事象は，同一の有害事象を複数回発現した被験者で重症度が異なる場合は，最も高い重症度で 1 名として集計した。有害事象の発現率の合計には，少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数を示した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別に集計した。同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名とカウントした。また，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名とカウントした。

- 器官別又は症候群別有害事象

器官別又は症候群別有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて重要なリスクに関連する事象をグループ化し，リスクごとの発現被験者数及び発現率を投与群別，重症度別に算出した。有害事象の集計に際し，同一のリスクカテゴリーの中で複数の有害事象を発現した被験者は，同一のカテゴリーの合計で 1 名とカウントした。各リスクに関連する有害事象のグループ化に用いた定義を PARALLEL-HF，PARADIGM-HF では 5.3.5.3-8-Listing 2-1，PARAGON-HF では 5.3.5.1-6-Listing 14.3.3-1.2 に示す。二重盲検治療期に発現したリスクに関連する有害事象（イベ

ント）について，「イベント発生又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数（以下，EAIR）」及びその 95%信頼区間（CI）を算出し，EAIR に基づく LCZ696 群の対照群（エナラプリル群又はバルサルタン群）に対する相対リスク（RR）及びその 95%CI を算出した。

- 臨床検査，バイタルサイン，心電図

臨床検査及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準，重要なリスクに関連する注目すべき異常値の基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に集計した。重要なリスクに関連する臨床検査の注目すべき異常値では，投与群別に annualized event rate（AER）（名/100 人年）及びその 95% CI，AER に基づく LCZ696 群のエナラプリル群に対する相対リスク及びその 95% CI も算出した。AER は，注目すべき異常値（イベント）を発現した被験者数をイベント初回発現時期までの曝露期間（発現しなかった被験者は投与開始日から最終投与日までの期間）で除した 100 人年あたりのイベント発現被験者数として算出した（PARADIGM-HF のみ）。心電図は，二重盲検治療期を対象に，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出し，心電図パラメータの推移を評価した。

5.2 曝露状況

本項では，HFrEF 患者を対象とした第 III 相検証試験の PARALLEL-HF，PARADIGM-HF の二重盲検治療期の曝露状況を示す。HF 併合データ，及び HTN 併合データは 2.7.4-1.2 項に示した。

PARALLEL-HF

二重盲検治療期の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群で約 1 ヵ月長かった［LCZ696 群 32.03（0.59～41.59）ヵ月，エナラプリル群 31.15（0.30～41.92）ヵ月］。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群で 328.42（93.855） mg，エナラプリル群で 17.15（4.341） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，エナラプリル 10 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）は LCZ696 群で 2.59（0.575），エナラプリル群で 2.68（0.517）といずれの群でも高く，エナラプリル群でより高かった。LCZ696 群では 70%以上，エナラプリル群では 80～90%程度の被験者が試験期間を通して目標用量の投与を受けた。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は LCZ696 群（62.16%）とエナラプリル群（64.29%）で同程度であった。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群で約 1 ヵ月長かった［LCZ696 群 24.4（0.03～50.96）ヵ月，エナラプリル群 23.5（0.03～51.02）ヵ月］。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 374.86（62.426） mg，エナラプリル群 18.88（2.885） mg で，PARALLEL-HF と同様，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，エナラプ

リル 10 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）は，LCZ696 群で 2.85（0.395），エナラプリル群で 2.86（0.365）であり，投与群間で同程度であった。いずれの投与群も，ほとんどの被験者が試験期間を通して目標用量の投与を受けた。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は LCZ696 群（69.6%）がエナラプリル群（67.5%）に比べて高かった。

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の比較

PARALLEL-HF では，PARADIGM-HF に比べて治験薬の投与期間の中央値が約 8 ヵ月長かった。この理由として，両試験とも event driven の試験デザインであり，PARADIGM-HF が 3 回目（最終）の有効性の中間解析で DMC の勧告に基づいて試験を早期終了したことが影響した。LCZ696 の 1 日平均投与量は，PARADIGM-HF に比べて PARALLEL-HF で低かった。エナラプリルでも同様に，1 日平均投与量が PARADIGM-HF に比べて PARALLEL-HF で低い傾向がみられたことから，これは単盲検実薬投与観察期のデザインが両試験で異なり，PARADIGM-HF は LCZ696 200 mg bid まで，PARALLEL-HF では LCZ696 50 mg bid の投与を単盲検実薬投与観察期で行い，忍容であった被験者が二重盲検治療期を開始したことが影響したと考えられた。なお，最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は，両試験で同様であった。エナラプリルの平均投与量は，PARALLEL-HF で 17.15 mg，PARADIGM-HF で 18.88 mg であり，エナラプリルによる心不全の予後改善を示した SOLVD-Treatment 試験（SOLVD Investigators 1991）で達成された一日平均投与量 16.6 mg を超える用量であった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF のいずれの試験も RAN と SAF の被験者数に大きな違いがないことから，二重盲検治療期の人口統計学的特性及び疾患特性は RAN で評価し，結果は 4.2.1 項に示す。なお PARALLEL-HF，PARADIGM-HF の SAF での人口統計学的特性及び疾患特性，HF 併合データ，及び HTN 併合データは 2.7.4-1.3.1 項に示す。また，本承認申請後に得られた PARAGON-HF では FAS と SAF の被験者数に大きな違いがないことから，二重盲検治療期の人口統計学的特性及び疾患特性は FAS で評価し，結果は 4.2.1 項に示した。

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の比較

年齢の平均値，及び 65 歳以上の被験者の割合は，PARALLEL-HF で PARADIGM-HF より高く，BMI の平均値は PARALLEL-HF で PARADIGM-HF より低かった。ベースラインの NT-proBNP の中央値，SBP の平均値は PARALLEL-HF で低く，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者の割合は，PARALLEL-HF で高かった。心不全に関連する治療薬は，PARALLEL-HF で ARB の使用率が高く，ACE の使用率が低かったことを除き，両試験で同様であった。スクリーニング時に高血圧を合併していた被験者は PARALLEL-HF の LCZ696 群で低く，糖尿病を合併していた被験者は PARALLEL-HF で高かった。入院歴のある被験者の割合は PARALLEL-HF で高く，心不全の疾患背景が虚血性であった被験者の割合は PARALLEL-HF で低かった。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 有害事象の概要

PARALLEL-HF

二重盲検治療期の有害事象の発現率は，LCZ696 群［98.20%（109/111 名）］とエナラプリル群［96.43%（108/112 名）］で同程度であった。

PT 別の有害事象は，LCZ696 群では上咽頭炎（LCZ696 群 47.75%，エナラプリル群 47.32%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで心不全（31.53%，32.14%），低血圧（24.32%，8.93%），下痢（17.12%，15.18%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べ発現率が 5%以上高かった主な有害事象は，低血圧，脱水（15.32%，7.14%），血圧低下（9.01%，2.68%）であった。なお，臨床的に脱水と便秘は関連するとされているが，便秘の発現率は LCZ696 群とエナラプリル群で同程度（12.61%，16.07%）であった。背部痛（9.91%，16.07%），胃腸炎（2.70%，8.04%）はエナラプリル群で LCZ696 群に比べ発現率が 5%以上高かった。なお，咳嗽の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度（7.21%，9.82%）であった。

副作用発現率は，LCZ696 群（51.35%）でエナラプリル群（31.25%）より高かった。PT 別の副作用は，LCZ696 群では低血圧（17.12%，4.46%）の発現率が最も高く，次いで高カリウム血症（7.21%，7.14%），腎機能障害（6.31%，7.14%）であった。低血圧はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が 10%以上高く，血圧低下（5.41%，0.89%），及び浮動性めまい（4.50%，0%）の発現率も LCZ696 群で高かったが，その他の事象の発現率は投与群間で大きな違いはなかった。

重症度別では，多くの事象が軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率は，LCZ696 群（27.03%）とエナラプリル群（28.57%）で同程度であった。高度の有害事象で発現率が高かったものは，いずれの群も心不全（4.50%，7.14%）であったが，その発現率は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かった。その他の事象の発現率は 2%以下と低く，投与群間で大きな違いはなかった。

初回発現時期別の有害事象を検討した結果， LCZ696 群の低血圧は，半数近く（27 名中 12 名）が投与開始後 3 ヵ月以内にみられ，低血圧を発現した被験者の 37%（27 名中 10 名）が LCZ696 100 mg bid 投与の時点（投与開始から 1 ヵ月）で初回発現していた。LCZ696 群の脱水は，低血圧の発現時期とは異なり投与初期にはみられず，投与開始から 4 ヵ月以降に初回発現した。LCZ696 群の脱水と便秘の発現時期の傾向は類似していた。その他の事象の発現時期に特定の傾向はなく，LCZ696 の投与期間の延長に伴って発現が高くなる傾向もみられなかった（2.7.4-Table 2-10）。低血圧の詳細は，5.5.1.1 項に示した。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期の有害事象発現率は，LCZ696 群［81.35%（3419/4203 名）］とエナラプリル群［82.83%（3503/4229 名）］で同程度であった。

PT 別の有害事象は，LCZ696 群では，低血圧（LCZ696 群 17.61%，エナラプリル群 11.97%，以下同様）の発現率が最も高く，次いで心不全（17.27%，19.51%），高カリウム血症（11.61%，14.00%），腎機能障害（10.14%，11.52%）であった。低血圧はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が 2%以上高かった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，咳嗽（8.78%，12.60%），高カリウム血症，心不全，呼吸困難（5.07%，7.24%）であった。なお，脱水の発現率は，LCZ696 群で 1.38%，エナラプリル群で 1.49%であった。

副作用の発現率は，LCZ696 群（21.65%）とエナラプリル群（23.08%）で同程度であった。PT 別の副作用では，LCZ696 群で低血圧（10.23%，6.93%）の発現率が最も高く，次いで高カリウム血症（4.59%，5.60%），腎機能障害（2.78%，4.23%）であった。このうち低血圧はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が高かった。

重症度別では，多くの事象が軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率は LCZ696 群（33.00%）がエナラプリル群（36.65%）に比べて低かった。PT 別の高度の有害事象は，LCZ696 群では心不全（8.42%，9.10%）の発現率が最も高く，次いで肺炎（2.28%，2.46%），心臓死（2.02%，2.70%）であり，いずれも LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が低い傾向であった。

初回発現時期別の有害事象を検討した結果，LCZ696 群の低血圧は投与開始後 1 ヵ月以内に多くみられたが，その他の事象は特定の傾向はなく，投与期間の延長に伴って発現が高くなる傾向もみられなかった（2.7.4-Table 2-11）。

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の比較

有害事象の発現率は，PARADIGM-HF に比べて PARALLEL-HF で高かった。低血圧の発現率は，PARALLEL-HF の LCZ696 群で PARADIGM-HF よりも高かったが，LCZ696 群の投与期間が PARALLEL-HF（中央値：32.0 ヵ月）で PARADIGM-HF（中央値：24.4 ヵ月）よりも長かったことも影響したと考えられた。低血圧で中止に至った被験者は，いずれの試験でも 1%未満と低かった。LCZ696 群での低血圧の初回発現時期は，いずれの試験も二重盲検投与開始初期に多くみられたが，特に PARALLEL-HF で投与初期の発現が多かった。これは試験デザインの違い（PARADIGM-HF は単盲検実薬投与観察期に LCZ696 200 mg bid まで漸増，PARALLEL-HF では単盲検実薬投与観察期に LCZ696 50 mg bid で投与し，二重盲検治療期に LCZ696 100 mg bid 投与後, 200 mg bid へ漸増）も影響していると考えられた。脱水は PARADIGM-HF では両群とも 2%未満の発現率であったのに対し，PARALLEL-HF では LCZ696 群で 15%と高く，エナラプリル群でも 7%で発現した。PARALLEL-HF の LCZ696 群での脱水は，低血圧の発現時期とは異なり投与初期にはみられず，投与開始から 4 ヵ月以降に初回発現した。PARALLEL-HF の LCZ696 群で，

低血圧又は血圧低下の有害事象と脱水を同時期に発現したのは 2 名であった。しかし，PARALLEL-HF でみられた脱水は，すべて治験薬との関連が否定され，かつ高度な脱水はみられなかった。上咽頭炎は，PARALLEL-HF で両群ともに最も発現率の高かった有害事象であったが，すべて治験薬との関連が否定された。副作用の発現率は PARADIGM-HF に比べて PARALLEL-HF の LCZ696 群で高く，主に低血圧，血圧低下の副作用の発現率が高かったことに起因していると考えられた。有害事象の重症度は，いずれの試験も多くが軽度又は中等度であった。

以上のように，PARALLEL-HF の LCZ696 群で PARADIGM-HF よりも脱水の発現率が高かったが，高度な脱水はみられず，かつ，いずれも治験薬との関連が否定された。また，低血圧の発現率は PARALLEL-HF の LCZ696 群で高かったが，重篤な事象，投与中止に至った事象は少なく，管理可能であった。上咽頭炎の発現率はいずれの群でも PARALLEL-HF で高く，PARADIGM-HF と発現の傾向が異なる事象もみられたが，有害事象全体の傾向は PARALLEL-HF と PARADIGM-HF で大きな違いはみられなかった。腎機能障害，高カリウム血症の発現率は，いずれの試験でも LCZ696 群でエナラプリル群よりも低い，または同程度であった。

5.4.1.2 漸増投与法の検討

TITRATION は LCZ696 の目標用量である 200 mg bid に到達するまでの投与方法として，2 種類の漸増投与法（3 週間又は 6 週間）を検討した。本試験の詳細は 2.7.4-2.1.1.4 項に示した。

いずれの漸増法でも，最初の 5 日間は非盲検で LCZ696 50 mg bid を投与（非盲検実薬投与観察期）し，その後 3 週間漸増群と 6 週間漸増群に被験者をランダム化した。主要評価項目であるランダム化治療期での低血圧の発現率（3 週間漸増群 9.7%，6 週間漸増群 8.4%，以下同順）及び腎機能障害の発現率（7.3%，7.6%）は投与群間で同程度であり，高カリウム血症の発現率（7.7%，4.4%）は 3 週間漸増群の方が高かった。AAC で判定された血管浮腫は 6 週間漸増群の 2 名のみで，いずれも非重篤で気道障害に対する措置は不要であった。臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に注目すべき異常の発現率では，SBP 95 mmHg 未満，カリウム 5.5 mmol/L 超ともに，3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった。副次評価項目である増量成功率（漸増期間を含む 12 週間，漸増及び用量維持を減量又は中断することなく完了した被験者の割合）はいずれの群でも高く，6 週間漸増群でより高かった（77.8%，84.3%）。また，LCZ696 投与開始前に ACE 阻害薬又は ARB 低用量で治療されていた被験者と高用量で治療されていた被験者の比較では，低用量層で 3 週間漸増群よりも 6 週間漸増群の増量成功率が高かった（73.6%，84.9%）が，高用量層では，増量成功率に投与群間で大きな違いはなかった（82.6%，83.8%）。ACE 阻害薬／ARB 無治療の被験者数は少なかったが，増量成功率は，3 週間漸増群と 6 週間漸増群で大きな違いはなかった（76.5%，66.7%）。忍容率（減量又は中断の有無にかかわらず，2 週間以上の LCZ696 200 mg bid 投与に忍容で，試験を完了した被験者の割合。増量失敗を含む）は，3 週間漸増群，6 週間漸増群ともに高く（83.0%，87.3%），また ACE 阻害薬／ARB の用量による忍容率に，大きな違いはなかった。

有害事象（PT）の発現率は，全般に 3 週間漸増群で 6 週間漸増群よりも高かった。

以上より，安全性の主要評価項目のうち，高カリウム血症，SBP 95 mmHg 未満，カリウム 5.5 mmol/L 超の発現率が 3 週間漸増群で高く，また有害事象の発現も全般に 3 週間漸増群で高かった。いずれの群でも増量成功率は高かったものの，6 週間漸増群でより高いことが示された。一方，LCZ696 投与開始前に ACE 阻害剤又は ARB 無治療又は低用量で治療されていた被験者では，目標用量の LCZ696 200 mg bid 到達まで緩やかに漸増することで，高い増量成功率が得られることが示された。

また，PARALLEL-HF では，TITRATION と同様に 6 週間かけて目標用量の LCZ696 200 mg bid に到達するデザインとし，試験期間を通して 70%以上の被験者が目標用量の投与を受けた。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

本項には試験期間中に観察された死亡を示す。なお，安全性評価では試験終了時までの死亡を集計対象としたが，有効性評価では試験のデータカットオフ日までに発現し，エンドポイント判定委員会に提出された死亡が集計されたため，安全性と有効性で評価した死亡数が異なる。なお，PARADIGM-HF のデータカットオフ日は，データモニタリング委員会の試験の早期終了勧告が，医療機関に伝達された日とした。

PARALLEL-HF

治験担当医師報告に基づく死亡では，エンドポイント判定委員会での死亡に含まれないデータカットオフ日以降に発現した 2 名（各群 1 名）の死亡が含まれる。治験医師判定による二重盲検治療期の死亡の被験者数は，LCZ696 群（20/111 名）とエナラプリル群（17/112 名）で同程度であった。主な死因は，心血管系（心血管死）が最も多かった（LCZ696 群 7/20 名，エナラプリル群 10/17 名）。主な死因の内訳は，LCZ696 群では悪性疾患（4 名），心不全，推定心血管死，感染，肺不全（各 2 名），エナラプリル群では心不全（4 名），悪性疾患（2 名）であった。その他の死因はいずれも 1 名のみでの報告であった。LCZ696 群で治験薬との関連が否定されなかった死亡は，推定心血管死 2 名，突然死（最終の生存確認から 1 時間以上 24 時間以内）1 名，死因不明 2 名で，その他の死亡はいずれも治験薬との関連を否定された（2.7.4-2.1.2 項）。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期の死亡の被験者数は，エナラプリル群（836/4233 名）に比べて LCZ696 群（712/4209 名）で少なかった。主な死因（RAN）（%は各投与群の全死亡に対する割合）は，いずれの投与群も心血管系（心血管死）が 7 割以上［LCZ696 群 72.89%（519/712 名），エナラプリル群 73.33%（613/836 名），以下同順］を占め，特に突然死（21.91%，25.12%）及びポンプ失調による死亡（19.38%，19.38%）が多かった。このうち，突然死の全被験者に対する割合は，エ

ナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった。心血管死以外の死因では，悪性疾患，感染が多かったが，これらの全死亡に対する割合に投与群間で大きな違いはなかった（2.7.4-2.1.2 項）。

5.4.2.2 重篤な有害事象

PARALLEL-HF

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群［57.66%（64/111 名）］とエナラプリル群［54.46%（61/112 名）］で同程度であった。

PT 別の重篤な有害事象は，LCZ696 群で心不全（LCZ696 群 16.22%，エナラプリル群 19.64%，以下同順）が最も多く，次いで急性心不全，肺炎（各 5.41%，1.79%）であった。エナラプリル群に比べて LCZ696 群で発現率が高かった事象は急性心不全，肺炎，大腸ポリープ（4.50%，1.79%）であり，心不全はエナラプリル群で高かった。重篤な低血圧，高カリウム血症は LCZ696 群で各 1 名（0.90%），腎機能障害は LCZ696 群で 2 名（1.80%）にのみ発現した。

二重盲検治療期の重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群（9.01%）とエナラプリル群（9.82%）で同程度であった。PT 別ではいずれも 2 名以下の発現であった。LCZ696 群で 2 名にみられた重篤な副作用は慢性心不全，心室細動，心室性頻脈，死亡，エナラプリル群では慢性心不全，脳梗塞であった。

重篤な有害事象の多くは最終評価時までに消失していた（2.7.4-2.1.3 項）。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群［46.09%（1937/4203 名）］でエナラプリル群［50.65%（2142/4229 名）］に比べて低かった。

PT 別の重篤な有害事象は，LCZ696 群で心不全（LCZ696 群 13.89%，エナラプリル群 15.28%，以下同順）が最も発現率が高く，次いで肺炎（4.31%，4.73%），慢性心不全（2.81%，3.31%），うっ血性心不全（2.66%，3.31%）であった。LCZ696 群で報告された重篤な有害事象の発現率は，エナラプリル群と同程度又は低かった。重篤な低血圧の発現率も投与群間で同程度であった（1.40%，1.61%）（2.7.4-2.1.3 項）。

5.4.2.3 投与中止に至った有害事象

PARALLEL-HF

二重盲検治療期で投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群［9.91%（11/111 名）］とエナラプリル群［11.61%（13/112 名）］で同程度であった。

PT 別では，エナラプリル群の 2 名に発現した咳嗽を除き，いずれの事象も 1 名での発現であった。投与中止に至った副作用は，LCZ696 群で 6 名 7 件に報告され，その内訳は低血圧，心室細動，咳嗽，腎不全，心室性頻脈，眼瞼浮腫，収縮期血圧低下であった。このうち，転帰が未消

失又は不明であった腎不全及び収縮期血圧低下を除き，いずれの事象も最終観察時までに消失した（2.7.4-2.1.4.1 項）。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群［10.71%（450/4203 名）］とエナラプリル群［12.20%（516/4229 名）］で同程度であった。

PT 別で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は，いずれの群でも心不全（1.48%，1.54%）であり発現率は投与群間で同程度であった。その他の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれも 1%未満と低く，投与群間で大きな違いはなかった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.4.2.4 中断又は減量を要した有害事象

PARALLEL-HF

治験薬の投与記録から，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高かった（LCZ696 群 43.24%，エナラプリル群 34.82%，以下同順）。減量の理由［あらかじめ設定された 5 事象（高カリウム血症，低血圧，腎機能不全，血管浮腫・血管浮腫様事象，咳嗽）及び「その他」から選択］で最も高かったものは低血圧（16.22%，5.36%）で，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて 10%以上高かった。次いで腎機能不全（7.21%，5.36%）であった。他の減量理由は，投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かった（27.03%，32.14%）。中断の理由（減量理由と同様に，あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）が低血圧であった被験者の割合は，LCZ696 群で高かった（6.31%，0.89%）。他の中断理由は，投与群間で大きな違いはなかった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

PARADIGM-HF

治験薬の投与記録から，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，いずれの群も約 3 割と同程度であった（LCZ696 群 33.02%，エナラプリル群 33.32%，以下同順）。有害事象に関連する中断又は減量理由［あらかじめ設定された 5 事象（高カリウム血症，低血圧，腎機能不全，血管浮腫・血管浮腫様事象，咳嗽）から選択］の内訳は，いずれの群も低血圧（9.80%，7.02%）が最も多く，次いで腎機能不全（4.26%，5.18%），高カリウム血症（3.31%，3.69%）であった。低血圧が選択された被験者の割合が LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高かった。その他の事象は投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群（25.41%）とエナラプリル群（26.86%）で同程度であった。有害事象に関連する中断

理由（減量理由と同様に，あらかじめ設定された 5 事象から選択）の内訳は，いずれの群も高カリウム血症，低血圧，腎機能不全が 3%程度で，投与群間で大きな違いはなかった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF の比較

LCZ696 群での死亡，重篤な有害事象の発現率は，PARALLEL-HF と PARADIGM-HF で大きな違いはなく，特定の事象が日本人で多く発現する傾向もみられなかった。LCZ696 群での投与中止に至った有害事象の発現率は，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに低く，PARALLEL-HF ではいずれの事象も 1 名での発現であった。治験薬投与の記録から，治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，PARALLEL-HF の LCZ696 群でエナラプリル群，及び PARADIGM-HF に比べて高く，その理由は低血圧による中断又は減量が多かったためと考えられた。中断した理由として有害事象が選択された被験者のうち，LCZ696 群で低血圧を理由とした中断の割合は PARADIGM-HF に比べて PARALLEL-HF で高く，腎機能不全を理由とした中断の割合は，PARADIGM-HF で高かった。高カリウム血症，血管浮腫・血管浮腫様事象，咳嗽を理由とした中断の割合は低く，いずれの試験でも大きな違いはなかった。

5.4.3 単盲検実薬投与観察期の安全性

本項では，HFrEF 患者を対象とした第 III 相検証試験の PARALLEL-HF，PARADIGM-HF のランダム化前に設定した単盲検実薬投与観察期での結果を示す。これら 2 試験の単盲検実薬投与観察期での被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は，2.7.4-2.1.6 項に示した。

PARALLEL-HF

単盲検実薬投与観察期では，適格性が確認された被験者に LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与した。

被験者の内訳

単盲検実薬投与観察期には 236 名が登録された。単盲検実薬投与観察期を中止した被験者は 4.66%（11/236 名）で，中止の理由は担当医の判断によるものが最も多く（2.12%），次いで有害事象による中止（1.27%）であった。単盲検実薬投与観察期に死亡した被験者はいなかった。

有害事象

LCZ696 50 mg bid を投与した単盲検実薬投与観察期の有害事象の発現率は 22.46%（53/236 名）であった。2%以上に発現した有害事象は上咽頭炎（5.08%）のみで，その他の事象はいずれも 1%未満（2 名以下）の発現率であった。

有害事象の重症度はほとんどが軽度で，高度の有害事象は心原性ショックの 1 件のみであった。

重篤な有害事象の発現率は 2.54%（6/236 名）で，いずれの事象も 1 名での発現であり，治験薬との関連が疑われた事象は心原性ショックのみであった。また，重篤な有害事象の転帰は，甲状腺癌，硬膜下血腫，心原性ショックを除き，最終観察時までに消失した。

投与中止に至った有害事象の発現率は 1.27%（3/236 名）で，3 名の被験者はそれぞれ心原性ショック，血圧低下，糸球体濾過率減少及び血中カリウム増加により中止した。心原性ショック及び血圧低下は，治験薬との関連が否定されなかった。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値では，「SBP が 90 mmHg 未満」に低下した被験者は 1.28%（3/235 名），「SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」した被験者は 4.68%（11/235 名），「SBP が 90 mmHg 未満かつベースラインから 30 mmHg 以上低下」した被験者は 1 名であった。

単盲検実薬投与観察期の終了時点の SBP，DBP，脈拍，クレアチニン，eGFR，カリウムのベースラインからの変化では，SBP，DBP のベースラインからの低下がみられたが，その他の項目では大きな変化はみられなかった。

以上より，単盲検実薬投与観察期に中止した被験者は 5%未満と少なく，発現した有害事象のほとんどが軽度であり，LCZ696 50 mg bid 投与の日本人での高い忍容性が示された。

PARADIGM-HF

単盲検実薬投与観察期では，適格性が確認された被験者にエナラプリル 10 mg bid を 2 週間，その後 LCZ696 100 mg bid を 1～2 週間，最終的に LCZ696 200 mg bid を 2～4 週間にわたり投与し，二重盲検治療期の目標用量である LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid の忍容性を確認した。

被験者の内訳

単盲検実薬投与観察期には 10521 名が登録された。登録された被験者のうち 8 名は，エナラプリルの投与を行わず，LCZ696 の投与を開始したため，エナラプリル投与を行った被験者は 10513 名であった。エナラプリル投与中に 1102 名（10.47%）が中止し，前述の 8 名を加えた 9419 名が LCZ696 の投与を開始した。LCZ696 を中止した被験者は，982 名（9.33%）であった。

エナラプリル投与中の有害事象

有害事象の詳細は，2.7.4-2.1.6 項に示した。エナラプリル投与中の有害事象の発現率は 22.48%（2363/10513 名），投与中止に至った有害事象は 6.05%（636/10513 名）であった。2%以上に発現した有害事象は，咳嗽（2.77%），高カリウム血症（2.65%），腎機能障害（2.18%），低血圧（2.04%）であり，これらの事象で投与中止に至った被験者の割合は，それぞれ 0.46%，1.67%，1.56%，1.37%であった。

有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現率は 1.99%（209/10513 名）であった。

エナラプリル投与中の死亡は 55 名で，死亡の EAIR（名/100 人年）は 9.42 であった。死因の内訳は，心血管系がほとんど（48 名，87.27%）で，突然死（19 名，34.55%），ポンプ失調による死亡（9 名，16.36%）が多かった。

LCZ696 投与中の有害事象

有害事象の詳細は，2.7.4-2.1.6 項に示した。LCZ696 投与中の有害事象の発現率は 28.65%（2699/9419 名），投与中止に至った有害事象は 5.51%（519/9419 名）であった。2%以上に発現した有害事象は，低血圧（3.09%），高カリウム血症（2.75%），腎機能障害（2.25%）であり，これらの事象で投与中止に至った被験者の割合は，それぞれ 1.66%，1.15%，1.24%であった。

LCZ696 投与中の死亡は 63 名で，死亡の EAIR（名/100 人年）は 8.06 であった。死因内訳は，心血管系が多く（49 名，77.78%）で，突然死（22 名，34.92%），ポンプ失調による死亡（10 名，15.87%）が多かった。

以上より，単盲検実薬投与観察期に登録された被験者のうち，約 80%がエナラプリル及び LCZ696 の目標用量に忍容で，単盲検実薬投与観察期を完了した。単盲検実薬投与観察期を中止した被験者の割合は，エナラプリル投与，LCZ696 投与ともに約 10%で，そのうち有害事象による中止はいずれも約 6%であった。

5.4.4 PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートの安全性

安全性の解析対象集団は，非盲検継続投与期に治験薬が 1 回以上投与された FAS-Ext の 150 名であり，被験者の内訳は 4.2.3.1.6 項に示した。150 名中 79 名は二重盲検治療期で LCZ696 群に割り付けられ，非盲検継続投与期で LCZ696 を投与された被験者（以下，LCZ-LCZ 群）であり，71 名はエナラプリル群に割り付けられ，非盲検継続投与期より LCZ696 を投与された被験者（以下，ENA-LCZ 群）であった。本項では，PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート 4 ヵ月時の中間集計で得られた安全性について評価した。有害事象はエナラプリルから LCZ696 に切り替えた際の安全性を評価するため，全体に加えて ENA-LCZ 群の結果も示した。

曝露状況

非盲検継続投与期の初回投与から 4 ヵ月時までの 1 日平均投与量（標準偏差）は，306.15（94.771） mg［LCZ-LCZ 群 293.34（104.308） mg，ENA-LCZ 群 320.41（81.258） mg］であった。

非盲検継続投与期開始時（Visit 301）の投与量レベルが dose level 2（100 mg bid）であった被験者の割合は，約 9 割（LCZ-LCZ 群 83.54%，ENA-LCZ 群 95.77%，以下同順）であり，2～4 週時には約 7 割（64.10%，71.01%）の被験者が dose level 3 に達した。8 週時には約 7 割（67.09%，76.06%）の被験者が dose level 3 に達し，その大部分（53 名中 51 名，54 名中 52 名）が 4 ヵ月時でも dose level 3 を維持していた。

有害事象

1）比較的よくみられる有害事象

有害事象発現率は，全体で 58.67%（88/150 名），ENA-LCZ 群で 61.97%（44/71 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，全体，ENA-LCZ 群いずれも上咽頭炎［全体 10.67%（16/150 名），ENA-LCZ 群 11.27%（8/71 名），以下同順］であり，次いで心不全［10.00%

（15/150 名），7.04%（5/71 名）］，低血圧［6.67%（10/150 名），7.04%（5/71 名）］，高カリウム血症［4.67%（7/150 名），5.63%（4/71 名）］であった。

副作用発現率は，全体で 10.67%（16/150 名），ENA-LCZ 群で 9.86%（7/71 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった副作用は，全体，ENA-LCZ 群いずれも低血圧［6.00%（9/150 名），5.63%（4/71 名）］であり，次いで腎機能障害［2.67%（4/150 名），4.23%（3/71 名）］であった。

重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，全体で 2.00%（3/150 名）であり，その内訳は ENA-LCZ 群で 2 名（脳梗塞，高カリウム血症，各 1 名），LCZ-LCZ 群で 1 名（心不全）であった。

2）死亡

非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに，死亡の報告はなかった。

3）重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率は，全体で 12.00%（18/150 名），ENA-LCZ 群で 8.45%（6/71 名）であった。全体で PT 別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は心不全［7.33%（11/150 名），4.23%（3/71 名）］，糖尿病［1.33%（2/150 名），0%］であり，その多くが最終評価時までに消失していた。

4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は全体で 2 名（いずれも LCZ-LCZ 群）に報告され，その内訳は心不全及び小脳梗塞が 1 名，腎機能障害及び低血圧が 1 名であった。小脳梗塞は治験薬との関連が否定され，その他の事象は治験薬との関連ありと判定された。いずれの事象も最終評価時に継続中であった。ENA-LCZ 群では投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

5）臨床検査及びその他の検査

血液学的検査，血液生化学的検査のいずれの項目も，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

4 ヵ月時までのいずれかの評価時点で，ベースラインから「eGFR が 25%以上減少」に該当した被験者の割合は，全体集団で 8.67%（13/150 名），ENA-LCZ 群で 7.04%（5/71 名）であった。腎機能悪化の程度がより大きい「eGFR が 40%以上減少」に該当した被験者はそれぞれ 1.33%（2 名），1.41%（1 名）であり，「eGFR が 50%以上減少」に該当した被験者はなかった。また，ベースラインから「クレアチニンが 50%超増加」に該当した被験者の割合は，全体で 1.41%（2/142 名），ENA-LCZ 群で 1.49%（1/67 名）と少なかった。

4 ヵ月時に「カリウムが 5.5 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は，全体で 1.41%（2/142 名），ENA-LCZ 群で 1.49%（1/67 名）であり，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は ENA-LCZ 群ではなく，LCZ-LCZ 群で 1 名みられた。

臨床的に注目すべき SBP の低下（90 mmHg 未満かつベースラインから 20 mmHg 超低下）に該当した被験者の割合は低く，全体で 4.05%（6/148 名），ENA-LCZ 群で 5.71%（4/70 名）であっ

た。臨床的に注目すべき DBP の低下（50 mmHg 未満かつベースラインから 15 mmHg 超低下）に該当した被験者の割合は，全体で 2.70%（4/148 名），ENA-LCZ 群で 2.86%（2/70 名）であり，また LCZ-LCZ 群の 1 名が臨床的に注目すべき DBP の上昇（105 mmHg 超かつベースラインから 15 mmHg 超上昇）に該当した。各群 1 名が臨床的に注目すべき脈拍数の低下（50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超低下）に該当した。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，LCZ696 に関連した安全性の問題やリスクを検討するため，LCZ696 の最新のグローバル RMP version 1.4 に規定された「重要な特定されたリスク」（Table 5-1）のうち，安全性の評価又は参考資料とした臨床試験の対象集団では評価できない「胚-胎児毒性／致死性」を除く，「低血圧」，「腎機能障害」，「高カリウム血症」，「血管浮腫」に注目し，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF での各リスクに関連する有害事象，臨床検査，及びバイタルサインの結果を包括的に評価した。評価に際しては，HF 併合データ及び HTN 併合データも参照した。これら重要なリスクの評価では，関連する有害事象をグループ化した結果を示す。グローバル RMP version 1.4 に規定された「重要な潜在的リスク」及び CDS で特定された副作用「過敏症」についての結果は 2.7.4-2.1.5 項に示す。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の重要なリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫）の要約を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 重要なリスクの要約（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF			PARADIGM-HF		
	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	LCZ696 vs ENA	LCZ696 N = 4203 n (%)	ENA N = 4229 n (%)	LCZ696 vs ENA
リスク [a)]	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	RR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	RR (95% CI)
低血圧に関連する事象	42 (37.84) 18.880 (13. 6068, 25.5199)	21 (18.75) 8.241 (5.1015, 12.5978)	2.291 (1. 3568, 3.8680)	1027 (24.43) 13.162 (12.369, 13.992)	786 (18.59) 9.498 (8.846, 10.186)	1.386 (1.263, 1.521)
腎機能障害に関連する事象	28 (25.23) 11.286 (7.4994, 16.3114)	30 (26.79) 12.020 (8.1099, 17.1594)	0.939 (0.5610, 1.5715)	682 (16.23) 7.895 (7.314, 8.511)	746 (17.64) 8.771 (8.152, 9.423)	0.900 (0.811, 0.999)
高カリウム血症に関連する事象	14 (12.61) 5.230 (2.8592, 8.7746)	17 (15.18) 6.333 (3.6894, 10.1402)	0.826 (0.4071, 1.6752)	500 (11.90) 5.706 (5.217, 6.229)	605 (14.31) 7.081 (6.528, 7.668)	0.806 (0.716, 0.907)
血管浮腫に関連する事象 [b)]	2 (1.80) 0.690 (0.0836, 2.4931)	3 (2.68) 1.038 (0.2140, 3.0331)	0.665 (0.1111, 3.9795)	47 (1.12) 0.499 (0.367, 0.664)	43 (1.02) 0.460 (0.333, 0.619)	1.086 (0.718, 1.643)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.3.Sa，5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.18

EAIR = イベント発生又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数
RR = EAIR に基づく LCZ696 群のエナラプリル群に対する相対リスク

a) 定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に基づきグループ化

b) AAC に提出された血管浮腫又は血管浮腫様の事象

5.5.1.1 低血圧に関連する事象

国内外のガイドラインで推奨されている心不全の基礎治療薬は，そのほとんど（ACE 阻害薬，ARB，β 遮断薬，MRA，利尿薬）に降圧作用がある。そのため，基礎治療薬を複数併用する心不全患者では，低血圧は比較的よくみられる有害事象の 1 つである（Yancy et al. 2013）。LCZ696 は ARB の AT_1 受容体拮抗作用と NEP 阻害作用を併せ持ち，アンジオテンシン II の作用減弱（血管緊張の抑制，腎でのナトリウム及び水再吸収の抑制）及び NP 作用亢進（血管拡張，ナトリウム利尿）による降圧作用も有する。そこで，本項では，LCZ696 投与と低血圧の関連を検討した。本項で示した結果の詳細は 2.7.4-2.1.5.1.1 項に示す。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の低血圧に関連する有害事象発現率を Table 5-4 に示す。

Table 5-4 低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF				PARADIGM-HF			
	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧に関連する事象	43	(38.74)	21	(18.75)	1027	(24.43)	786	(18.59)
重篤な有害事象	2	(1.80)	1	(0.89)	117	(2.78)	147	(3.48)
投与中止に至った有害事象	2	(1.80)	2	(1.79)	36	(0.86)	29	(0.69)
低血圧に関連する事象：PT 別								
低血圧	27	(24.32)	10	(8.93)	740	(17.61)	506	(11.97)
血圧低下	10	(9.01)	3	(2.68)	1	(0.02)	3	(0.07)
浮動性めまい	9	(8.11)	7	(6.25)	266	(6.33)	206	(4.87)
起立性低血圧	2	(1.80)	2	(1.79)	64	(1.52)	34	(0.80)
収縮期血圧低下	1	(0.90)	0	(0.00)	1	(0.02)	2	(0.05)
意識変容状態	1	(0.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神寸前の状態	1	(0.90)	0	(0.00)	15	(0.36)	21	(0.50)
失神	0	(0.00)	2	(1.79)	94	(2.24)	114	(2.70)
体位性めまい	0	(0.00)	1	(0.89)	24	(0.57)	12	(0.28)
意識消失	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(0.12)	10	(0.24)
処置による低血圧	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.07)	0	(0.00)
コントロール不良の血圧	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	5	(0.12)
血圧変動	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
起立血圧異常	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)
意識レベルの低下	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.07)
労作性めまい	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Table 14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3

PT は PARALLEL-HF の LCZ696 群の発現率降順に提示

PARALLEL-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ高く（LCZ696 群 18.9，エナラプリル群 8.2，以下同順），その発現率はそれぞれ 37.84%（42/111 名），18.75%（21/112 名）であった（Table 5-3）。しかしながら，重症度は各群 1 名の高度を除き，すべて軽度又は中等度であり，投与群間で違いはなく，LCZ696 群での低血圧に関連する重篤な事象の発現率（1.80%，0.89%），二重盲検治療期に投与中止に至った事象の発現率（1.80%，1.79%）は，いずれも 2%未満と低く，投与群間で同程度であった。LCZ696 群で 2 名にみられた重篤な事象は，いずれも治験薬との関連なしと判断された。LCZ696 群で 2 名にみられた投与中止に至った事象は，いずれも治験薬との関連ありと判断され，うち 1 名（収縮期血圧低下）は加療後の転帰不明，残り 1 名（低血圧）は加療を要さず消失した（Table 5-4，5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

PT 別で発現率の高かった低血圧に関連する有害事象は，いずれの群も低血圧（24.32%，8.93%），血圧低下（9.01%，2.68%），浮動性めまい（8.11%，6.25%）であり，その他の事象は 1.8%（2 名）以下と少なかった。低血圧及び血圧低下の発現率は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ明らかに高かったが，LCZ696 群では体位性めまい（0%，0.89%）や失神（0%，1.79%）の発現はなかった（Table 5-4）。なお，LCZ696 群で低血圧を発現した被験者の 37%（27 名中 10 名）が，二重盲検治療期の投与開始 1 ヵ月（100 mg bid への増量後約 4 週）以内に初回発現していた（5.4.1.1 項）。

いずれかの群で 2 名以上に発現した治験薬の中断又は減量を要した低血圧に関連する有害事象は，低血圧［13.51%（15 名），4.46%（5 名）］，血圧低下［3.60%（4 名），0%］であり，いずれの事象もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で多かった。これらのうち LCZ696 群では，低血圧を発現した 2 名を除き，いずれも治験薬との関連ありと判断された。また，LCZ696 群で低血圧又は血圧低下を発現した被験者の約半数が，治験薬の中断又は減量を要していた（それぞれ 27 名中 15 名，10 名中 4 名）。しかしながら，LCZ696 群で低血圧又は血圧低下により治験薬の中断又は減量を要した被験者（計 18 名，重複あり）の 2/3（12 名）は，治験薬の中断又は減量後も二重盲検治療期の最終観察時までの治験薬投与が可能であった。これらの被験者の最終観察時点での投与量は，LCZ696 50 mg bid が 9 名と多く，100 mg bid が 2 名，及び 200 mg bid が 1 名であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-12.Sa，Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R，Listing 16.2.9-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期に発現した低血圧に関連する有害事象の発現率は 2.97%（7/236 名）であり，重症度は 1 名の中等度を除き，すべて軽度であった。低血圧に関連する重篤な事象は 1 名（意識消失）にみられ，治験薬との関連なしと判断された。単盲検実薬投与観察期に投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は 1 名（血圧低下）にみられ，加療するも単盲検実薬投与観察

期の最終観察時に未回復であり，治験薬との関連ありと判断された。PT 別で 2 名以上に発現した低血圧に関連する事象は低血圧，浮動性めまい（各 2 名，0.85%）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E，Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

- バイタルサイン（SBP）

単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP の平均値（123.60 mmHg，121.17 mmHg）は，LCZ696 50 mg bid 投与により低下し，二重盲検治療期のベースラインの平均値はそれぞれ 119.18 mmHg，117.46 mmHg であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.1.Sa）。二重盲検治療期以降の SBP は，LCZ696 群では 4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）にかけて低下がみられ（二重盲検治療期のベースラインからの変化：−3.97 mmHg），その後は一定で推移した。一方，エナラプリル群では 2 週時にかけてやや回復を示し（二重盲検治療期のベースラインからの変化：1.56 mmHg），その後は一定で推移した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3-04.1.a.Sa，Table 14.3-04.1.Sa）。

二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で，「SBP が 90 mmHg 未満」に低下した被験者の割合は，いずれの群も約 20%［22.52%（25/111 名），21.62%（24/111 名）］で，投与群間で同程度であったが，「SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」［23.42%（26 名），20.72%（23 名）］，「SBP が 90 mmHg 未満，かつベースラインから 30 mmHg 以上低下」［9.91%（11 名），7.21%（8 名）］に該当した被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.2.Sa）。LCZ696 群で「SBP が 90 mmHg 未満」に低下した初回発現時期は，100 mg bid への増量時期の Day 1～Month 1（9 名，1 名），200 mg bid への増量初期の Month 2～3（8 名，6 名）が多かった。LCZ696 群で二重盲検治療期のベースライン後に「SBP が 90 mmHg 未満」に低下した被験者は，その多く（25 名中 17 名）が投与開始 3 ヵ月以内に初回発現していた（5.3.5.3-8-Table exp 4）。なお，単盲検実薬投与観察期に「SBP が 90 mmHg 未満」に低下した被験者の割合は，5.4.3 項に記載した。

単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP（治験薬投与前）の三分位値別に，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を検討した結果，LCZ696 群では単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP が低いほど，低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。一方，エナラプリル群では同様の傾向はみられなかった（5.3.5.3-8-Table exp 5.1b）。さらに，二重盲検治療期のベースライン SBP（LCZ696 50 mg bid 投与後）の三分位値別に，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を検討した結果でも，LCZ696 群では二重盲検治療期のベースライン SBP が低いほど，低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。一方，エナラプリル群では同様の傾向はみられなかった（5.3.5.3-8-Table exp 5.1a）。

PARADIGM-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ高く（LCZ696 群 13.2，エナラプリル群 9.5，以下同順），その発現率はそれぞれ 24.43%（1027/4203 名），18.59%（786/4229 名）であった（Table 5-3）。しかしながら，重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，LCZ696 群での高度の事象の発現率は 2%未満（1.88%，2.08%）と低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。また，LCZ696 群での低血圧に関連する重篤な事象の発現率は 3%未満（2.78%，3.48%）で，二重盲検治療期に投与中止に至った事象の発現率は 1%未満（0.86%，0.69%）であり，いずれも低く，発現率は投与群間で同程度であった（Table 5-4）。

PT 別で発現率の高かった低血圧に関連する有害事象は，いずれの群も低血圧（17.61%，11.97%），浮動性めまい（6.33%，4.87%）であった。低血圧の発現率は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ高かったが，その他の事象の発現率はいずれも投与群間で同程度であった（Table 5-4）。LCZ696 群で低血圧を発現した被験者の約 1/4（740 名中 176 名）が，二重盲検治療期の投与開始 1 ヵ月以内に初回発現していた（5.3.5.3-8-Table J-14.3.1-3.1）。

- バイタルサイン（SBP）

二重盲検治療期のベースライン SBP（エナラプリル 10 mg bid，LCZ696 100 mg bid，及び LCZ696 200 mg bid 投与後）の平均値は LCZ696 群 121.5 mmHg，エナラプリル群 121.2 mmHg で，投与群間で同程度であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.21）。LCZ696 群の SBP は，二重盲検治療期のすべての時点でエナラプリル群に比べて低く，最終評価時での二重盲検治療期のベースラインからの SBP の平均変化量は LCZ696 群で 0.4 mmHg，エナラプリル群で 2.9 mmHg であった（5.3.5.3-4-Table 14.3-5.1）。

二重盲検治療期のベースライン SBP の三分位値別に，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を検討した結果，いずれの群も二重盲検治療期のベースライン SBP が低いほど，低血圧に関連する有害事象発現率が高かった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.6）。

併合データ

HF 併合データの結果は，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の結果と大きく異なるものではなかった（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。HTN 併合データでは，低血圧に関連する有害事象発現率は低かった（LCZ696 単独投与群 1.8%，プラセボ群 2.5%）（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

以上より，低血圧に関連する有害事象は，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF ともにエナラプリル群に比べ LCZ696 群で多くみられたものの，その重症度は，ほとんどが軽度又は中等度

（PARALLEL-HF での高度は 1 名）であり，重篤と判断されたもの，投与中止に至ったものや失神，意識消失等の臨床的に問題となる事象の発現は少なく，これらの発現率に投与群間で違いはみられなかった。また，低血圧に関連する有害事象の EAIR を国内外の 2 試験で比較すると，LCZ696 投与では PARADIGM-HF（LCZ696 群 13.2，エナラプリル群 9.5，以下同順）に比べ，日本人が対象である PARALLEL-HF（18.9，8.2）で高かった。一方，エナラプリル投与では国内外で大きな違いはみられなかった。

PT 別では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF ともに，低血圧がエナラプリル群に比べ LCZ696 群で多くみられた。これに加え，PARALLEL-HF では，血圧低下もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で多くみられた。PARALLEL-HF では，低血圧又は血圧低下により治験薬の中断又は減量に至った被験者が，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で多かったが，その多くは中断後再開又は減量でその後も投与を継続しており，低血圧及び血圧低下は，治験薬の中断又は減量で管理可能であった。

しかしながら，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF のバイタルサイン（SBP）では，LCZ696 投与により二重盲検治療期のベースライン SBP が低いほど，低血圧に関連する有害事象の発現率が高くなっており，PARALLEL-HF で SBP が 90 mmHg 未満となる初回発現時期は，LCZ696 100 mg bid への増量時及び 200 mg bid への増量時に多かった。そのため，LCZ696 の投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察する必要があると考える。また，忍容性がないと判断される場合は，LCZ696 の減量等を考慮する必要があると考える。

5.5.1.2 腎機能障害に関連する事象

非臨床試験の結果から，LCZ696 では腎保護効果が示唆されている（2.4-3.1.2 項）。しかしながら，腎機能障害は心不全患者の多くにみられ，RAAS を抑制する薬剤では，輸出細動脈拡張等による糸球体濾過圧の低下によって腎機能障害を悪化させる可能性がある（Dries et al. 2000，Cao et al. 2001，Taal et al. 2001）。そこで，本項では，LCZ696 投与と腎機能障害の関連を検討した。本項で示した結果の詳細は 2.7.4-2.1.5.1.2 項に示す。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の腎機能障害に関連する有害事象発現率を Table 5-5 に示す。

Table 5-5 腎機能障害に関連する有害事象の発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF				PARADIGM-HF			
	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎機能障害に関連する事象	28	(25.23)	30	(26.79)	682	(16.23)	746	(17.64)
重篤な有害事象	3	(2.70)	2	(1.79)	162	(3.85)	188	(4.45)
投与中止に至った有害事象	1	(0.90)	0	(0.00)	29	(0.69)	56	(1.32)
腎機能障害に関連する事象：PT 別								
腎機能障害	19	(17.12)	23	(20.54)	426	(10.14)	487	(11.52)
急性腎障害	3	(2.70)	3	(2.68)	98	(2.33)	97	(2.29)
血中尿素増加	2	(1.80)	1	(0.89)	22	(0.52)	23	(0.54)
糸球体濾過率減少	2	(1.80)	1	(0.89)	58	(1.38)	48	(1.14)
腎不全	1	(0.90)	1	(0.89)	112	(2.66)	144	(3.41)
蛋白尿	1	(0.90)	0	(0.00)	5	(0.12)	3	(0.07)
尿量減少	0	(0.00)	1	(0.89)	7	(0.17)	2	(0.05)
腎前性腎不全	0	(0.00)	1	(0.89)	2	(0.05)	8	(0.19)
腎機能検査異常	0	(0.00)	1	(0.89)	1	(0.02)	0	(0.00)
血中クレアチニン増加	0	(0.00)	0	(0.00)	33	(0.79)	34	(0.80)
高窒素血症	0	(0.00)	0	(0.00)	8	(0.19)	6	(0.14)
アルブミン尿	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.07)	2	(0.05)
乏尿	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)	5	(0.12)
高クレアチニン血症	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
中毒性ネフロパシー	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
腎尿細管壊死	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.07)
尿細管間質性腎炎	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.07)
糸球体濾過率異常	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)
無尿	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)
腎尿素クリアランス減少	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Table 14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3

PT は PARALLEL-HF の LCZ696 群の発現率降順に提示

PARALLEL-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した腎機能障害に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，投与群間で同程度であり（LCZ696 群 11.3，エナラプリル群 12.0，以下同順），その発現率はそれぞれ 25.23%（28/111 名），26.79%（30/112 名）であった（Table 5-3）。また，重症度は各群 2 名の高度を除き，すべて軽度又は中等度であり，投与群間で違いはなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。LCZ696 群での腎機能障害に関連する重篤な事象の発現率は 3%未満

（2.70%，1.79%），二重盲検治療期に投与中止に至った事象の発現率は 1%未満（0.90%，0%）であり，いずれも低く，投与群間で同程度であった（Table 5-5）。LCZ696 群で 3 名にみられた重篤な有害事象は，いずれも治験薬との関連なしと判断された。LCZ696 群で 1 名にみられた投与中止に至った事象は，治験薬との関連ありと判断され，本事象（腎不全）に対する処置はなく，二重盲検治療期の最終観察時点で未回復であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。

PT 別で発現率の最も高かった腎機能障害に関連する有害事象は，いずれの群も腎機能障害（17.12%，20.54%）であり，次いで急性腎障害（2.70%，2.68%）であった。その他の事象は 1.8%（2 名）以下と少なかった。各事象の LCZ696 群での発現率は，エナラプリル群の発現率に比べ同程度又は低かった。いずれかの群で 2 名以上に治験薬の中断又は減量を要した腎機能障害に関連する有害事象は，腎機能障害［7.21%（8 名），4.46%（5 名）］であり，発現率は投与群間で同程度であった。LCZ696 群の腎機能障害は，半数以上（8 名中 6 名）が，治験薬の中断又は減量により回復した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期に発現した腎機能障害に関連する有害事象の発現率は 1.27%（3/236 名）であり，重症度はすべて軽度であり，重篤な事象はなかった。単盲検実薬投与観察期に投与中止に至った事象は 1 名（糸球体濾過率減少）にみられ，治験薬との関連なしと判断された。PT 別では，腎機能障害（2 名，0.85%），糸球体濾過率減少（1 名，0.42%）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E，Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

- 臨床検査

二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で，ベースラインから「eGFR が 25%以上減少」に該当した被験者の割合は，いずれの群も約 40%（39.64%，36.61%）であり，投与群間で同程度であったが，腎機能悪化の程度がより大きい「eGFR が 40%以上減少」（11.71%，18.75%），「eGFR が 50%以上減少」（3.60%，8.93%）に該当した被験者の割合は，いずれも LCZ696 群でエナラプリル群に比べ低かった。また，ベースラインから「クレアチニンが 50%超増加」に該当した被験者の割合は，eGFR 同様，LCZ696 群でエナラプリル群に比べ低かった（14.41%，20.54%）（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.10.Sa）。

eGFR 又はクレアチニンが注目すべき異常に該当した被験者の EAIR（名/100 人年）を，二重盲検治療期のベースライン eGFR 別に「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上」と「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満」の部分集団間で比較した。その結果，ほとんどの異常基準で LCZ696 群の EAIR は「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上」に比べ「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満」で低かった。一方，エナラプリル群では，すべての異常基準で EAIR は一貫して「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上」に比べ「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満」で高かった。また，LCZ696 群の EAIR は，「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上」の部分集団での「eGFR が 25%以上減少」（22.2，14.4）及び「クレアチニン 50%超増加」（10.0，7.1）が，エナラプリル群に比べて高かった以外は，いずれもエナラプリル群に比べて同程度又は低かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-14.Sa）。

PARADIGM-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した腎機能障害に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群がエナラプリル群に比べ低く（LCZ696 群 7.9，エナラプリル群 8.8，以下同順），その発現率はそれぞれ 16.23%（682/4203 名），17.64%（746/4229 名）であった（Table 5-3）。また，重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，LCZ696 群での高度の事象の発現率は 3%未満（2.81%，3.45%）と低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。LCZ696 群での腎機能障害に関連する重篤な事象の発現率は 4%未満（3.85%，4.45%）で，二重盲検治療期に投与中止に至った事象の発現率は 1%未満（0.69%，1.32%）であり，いずれも低く，発現率は投与群間で同程度であった（Table 5-5）。

PT 別で発現率の最も高かった腎機能障害に関連する有害事象は，いずれの群も腎機能障害（10.14%，11.52%）であり，次いで腎不全（2.66%，3.41%），急性腎障害（2.33%，2.29%）であった。PT 別の有害事象発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であった。

- 臨床検査

腎機能障害に関連する有害事象を発現し，かつ eGFR が二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で注目すべき異常に該当した被験者の AER（名/100 人年）は，いずれの基準も一貫してエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった。また，クレアチニンが注目すべき異常に該当した被験者の AER は，いずれの基準も一貫してエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-5.6）。

併合データ

HF 併合データの結果は，PARADIGM-HF の結果と大きく異なるものではなかった（2.7.4-2.1.5.1.2 項）。HTN 併合データでは，腎機能障害に関連する有害事象発現率は低かった（LCZ696 単独投与群 0.5%，プラセボ群 0.3%）（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

以上より，腎機能障害に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する注目すべき臨床検査値の異常の発現率は，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF ともにエナラプリル群に比べ LCZ696 群で同程度又は低かった。しかしながら，LCZ696 は RAAS を抑制する薬剤であることから，腎動脈狭窄のある患者では，腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を低下させる可能性がある。そのため，このような患者には，十分に注意する必要があると考える。

5.5.1.3 高カリウム血症に関連する事象

RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによってカリウム値が上昇することがある。特に慢性腎不全を有する患者で高カリウム血症が起こりやすい（Yancy et al. 2013）。NEP を阻害する薬剤がカリウムに与える影響は現時点では不明である。そこで，本項では，LCZ696 投与と高カリウム血症の関連を検討した。本項で示した結果の詳細は 2.7.4-2.1.5.1.3 項に示す。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の高カリウム血症に関連する有害事象発現率を Table 5-6 に示す。

Table 5-6 高カリウム血症に関連する有害事象の発現率（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF				PARADIGM-HF			
	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
高カリウム血症に関連する事象	15	(13.51)	17	(15.18)	500	(11.90)	605	(14.31)
重篤な有害事象	1	(0.90)	0	(0.00)	17	(0.40)	42	(0.99)
投与中止に至った有害事象	0	(0.00)	0	(0.00)	11	(0.26)	15	(0.35)
高カリウム血症に関連する事象：PT 別								
高カリウム血症	13	(11.71)	17	(15.18)	488	(11.61)	592	(14.00)
血中カリウム増加	3	(2.70)	1	(0.89)	14	(0.33)	18	(0.43)
血中カリウム異常	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.02)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Table 14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3
PT は PARALLEL-HF の LCZ696 群の発現率降順に提示

PARALLEL-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ低く（LCZ696 群 5.2，エナラプリル群 6.3，以下同順），その発現率はそれぞれ 12.61%（14/111 名），15.18%（17/112 名）であった（Table 5-3）。また，重症度は，LCZ696 群の高度 1 名を除き，すべて軽度又は中等度であり，投与群間で違いはなく，LCZ696 群での高カリウム血症に関連する重篤な事象の発現率は 1%未満（0.90%，0%）と低く，投与群間で同程度であった（Table 5-6，5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。LCZ696 群で 1 名にみられた重篤な事象（高カリウム血症）は，治験薬との関連ありと判断され，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。いずれの群でも，二重盲検治療期に投与中止に至った事象はなかった。

PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象は，高カリウム血症（11.71%，15.18%），血中カリウム増加（2.70%，0.89%）であり，各事象の LCZ696 群での発現率は，エナラプリル群に比べ同程度又は低かった。また，LCZ696 群で治験薬の中断又は減量を要した事象は，いずれも高カリウム血症であり，その発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 4.50%（5 名），エナラプリル群 3.57%（4 名）］。LCZ696 群の 5 名は，治験薬との関連ありと判断され，上記の重篤 1 名を除き，薬物治療又は無処置により回復した。この 5 名はいずれも，治験薬の中断後再開又は減量後増量が可能であり，その後も二重盲検治療期の最終観察時まで LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg で投与が継続された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-12.Sa，Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期に発現した高カリウム血症に関連する有害事象の発現率は 0.85%（2/236 名）であった。重症度はすべて軽度であり，重篤な事象はなかった。単盲検実薬投与観察期に投与中止に至った事象は 1 名（血中カリウム増加）にみられ，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E，Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

- 臨床検査

二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で，カリウムが注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの基準も投与群間で同程度であった。「カリウムが 5.5 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は，いずれの群も約 10%［12.61%（14/111 名），9.91%（11/111 名）］であったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 超」に該当した被験者はいずれの群も 1～2 名と少なかった。また，「カリウムが 6.5 mmol/L 超」に該当した被験者はみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-16.Sa）。

PARADIGM-HF

- 有害事象

二重盲検治療期に発現した高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べ低く（LCZ696 群 5.7，エナラプリル群 7.1，以下同順），その発現率はそれぞれ 11.90%（500/4203 名），14.31%（605/4229 名）であった（Table 5-3）。また，重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，LCZ696 群での高度の事象の発現率は 1%未満（0.50%，0.83%）と低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。LCZ696 群での高カリウム血症に関連する重篤な事象の発現率及び二重盲検治療期に治験薬投与中止に至った事象の発現率は，いずれも 1%未満と低く，投与群間で同程度であった（Table 5-6）。

PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象は，高カリウム血症（11.61%，14.00%），血中カリウム増加（0.33%，0.43%）であり，各事象の LCZ696 群での発現率は，エナラプリル群に比べ同程度又は低かった。

- 臨床検査

二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」（15.47%，16.51%），「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」（5.55%，6.71%）に該当した被験者の割合は，いずれの基準もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.6）。

併合データ

HF 併合データの結果は，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の結果と大きく異なるものではなかった（2.7.4-2.1.5.1.3 項）。HTN 併合データでは，高カリウム血症に関連する有害事象発現率は低かった（LCZ696 単独投与群 0.5%，プラセボ群 0%）（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

以上より，LCZ696 投与後に高カリウム血症に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF ともにエナラプリル群に比べて低かった。また，重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。PARALLEL-HF で治験薬の中断又は減量に至った事象は，いずれも高カリウム血症であり，その発現率に投与群間で違いはなかった。また，中断後再開又は減量後増量が可能であり，高カリウム血症は，治験薬の中断又は減量で管理可能であった。

しかしながら，LCZ696 によるアルドステロンの分泌抑制によって，高カリウム血症の増悪の可能性がある。そのため，重度の腎機能障害患者や糖尿病等を合併している患者ではカリウム値が高くなりやすいため，これらの患者に対してはカリウム値に注意する必要がある。

5.5.1.4 血管浮腫に関連する事象

ブラジキニンの分解には，ACE，アミノペプチダーゼ P（APP），NEP 等が関与している。LCZ696 は酵素選択性が高く，上記の 3 酵素のうち，ブラジキニンの分解における主要な経路である ACE，APP への関与がほとんどない。NEP はブラジキニンの分解における主要な経路ではないものの，LCZ696 の NEP 阻害作用によりブラジキニンが蓄積し，結果的に血管透過性の亢進をもたらし，血管浮腫が発現する可能性がある。非臨床試験の結果から，LCZ696 による血管浮腫の発現リスクは低いことが示唆されているものの（2.4-3.2.2 項），ARB 投与でも血管浮腫が報告されており（Toh et al. 2012），血管浮腫を発現した患者に，ARB を投与し再度血管浮腫が発現したことが報告されている（Lin and Shah 2008）。そこで，本項では，AAC に提出された血管浮腫又は血管浮腫様の事象を血管浮腫に関連する有害事象（5.3.5.3-8-Listing 2-1）と特定し，LCZ696 投与と血管浮腫の関連を検討した。本項で示した結果の詳細は 2.7.4-2.1.5.1.4 項に示す。

PARALLEL-HF

二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，投与群間で同程度であり（LCZ696 群 0.7，エナラプリル群 1.0，以下同順），その発現率はそれぞれ 1.80%（2/111 名，2 件），2.68%（3/112 名，3 件）であった（Table 5-3）。

二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する事象は，LCZ696 群で 2 名 2 件（眼瞼浮腫，舌腫脹，各 1 名），エナラプリル群で 3 名 3 件（顔面浮腫，歯肉腫脹，陰嚢浮腫，各 1 名）であった。重症度はいずれも軽度で，LCZ696 群で発現した眼瞼浮腫，エナラプリル群で発現した陰嚢浮腫を除き，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

重篤と判断された事象は，エナラプリル群の陰嚢浮腫であり，投与中止に至った事象は，LCZ696 群の眼瞼浮腫であった。このうち，AAC で血管浮腫と判定された事象はなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Table 14.3.1-04.Sa，T14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。

単盲検実薬投与観察期に AAC に提出された血管浮腫に関連する事象はなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。

PARADIGM-HF

二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は投与群間で同程度であり（各群 0.5），その発現率はそれぞれ 1.12%（47/4203 名），1.02%（43/4229 名）であった（Table 5-3）。重症度は，ほとんどが軽度又は中等度で，高度の有害事象の発現率は両群ともに 0.19%（8 名）であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。

二重盲検治療期に AAC で血管浮腫と判定された事象は，LCZ696 群で 19 名 19 件（0.45%），エナラプリル群で 10 名 10 件（0.24%）であり，LCZ696 群でわずかに多かった。主な PT 別の事象は，血管浮腫［0.21%（9 名），0.19%（8 名）］，顔面腫脹［0.10%（4 名），0.02%（1 名）］であり，発現率は投与群間で同程度であった。AAC で血管浮腫と判定された事象のうち，治験薬の投与中止に至った血管浮腫に関連する有害事象の発現率は LCZ696 群 7 名（0.17%），エナラプリル群 4 名（0.09%）であり，その発現率はいずれの群も低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。AAC で判定された血管浮腫の重症度は，ほとんどが 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，重篤の grade IIIa（入院：気道障害を有さない）に該当した被験者は LCZ696 群 3 名（0.07%），エナラプリル群 1 名（0.02%）であった。LCZ696 群で grade IIIa と判定された事象は，いずれも治験担当医師により LCZ696 との関連が否定できると判断された。いずれの投与群も重篤の grade IIIb（入院：気道障害を有する）又は grade IV（気道確保を要する又は気道障害のため死亡）に該当した被験者はいなかった（2.7.4-2.1.5.1.4 項）。

単盲検実薬投与観察期の治験薬投与後，AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象は 54 件であった。このうち，AAC で血管浮腫と判定された事象は 25 件であり，エナラプリル投与中

の発現が 15 件，LCZ696 投与中の発現が 10 件であった。エナラプリル投与の 1 名を除き，grade I 又は grade II の事象であった。エナラプリル投与の 1 名は，重篤の grade IIIa（入院：気道障害を有さない）と判定された（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.1.a）。

HF 併合

二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の IR（名/100 人年）は投与群間で同程度であった（0.49，0.46）。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な有害事象の IR は，投与群間で同程度であった（0.05，0.06）。

LCZ696 群で AAC に血管浮腫と判定された被験者は 22 名であり，試験別では，PARADIGM-HF 試験の 19 名，PARAMOUNT 試験の 1 名，TITRATION 試験の 2 名であり，多くが PARADIGM-HF 試験の被験者であった。PARAMOUNT 試験及び TITRATION 試験で報告された AAC で血管浮腫と判定された事象は，grade I 又は grade II に該当した。AAC で血管浮腫と判定された事象のうち治験薬投与中止に至った事象の IR は低く（0.10，0.03），投与群間で同程度であった。

HTN 併合

HTN 併合データに用いた 8 試験に加え，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で完了している本態性高血圧患者を対象とした 5 試験（第 II 相試験：A2219E1，A2216，A2224，第 III 相試験：A1304，A1305）の計 13 試験で，3704 名に LCZ696 が投与された（5.3.5.3-6-DSUR）。これらのうち，AAC で血管浮腫と判定された事象がみられた被験者は 3 名と少なく，いずれも grade I と判定された。

以上，AAC で血管浮腫と判定された事象のほとんどが PARADIGM-HF の被験者であった。PARALLEL-HF では AAC で血管浮腫と判定された事象はなかった。PARADIGM-HF では AAC で判定された血管浮腫の発現率がエナラプリル群に比べ LCZ696 群でやや高かったが，ほとんどが非重篤（grade I 又は grade II）に該当し薬物治療又は処置を要することなく回復した。LCZ696 群の 3 名に認められた AAC で判定された重篤（grade IIIa）の血管浮腫は，いずれも LCZ696 との関連が否定された。LCZ696 群で気道障害又は気道確保を要するような重篤な事象はみられなかった。

LCZ696 と ACE 阻害剤の併用により相加的にブラジキニンの分解を阻害し，血管浮腫のリスクが増加する可能性があることから，ACE 阻害薬中止後から LCZ696 投与開始までの間に PARADIGM-HF では 36 時間，PARALLEL-HF では 36～48 時間ウォッシュアウト期間を設定した。PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF で報告された血管浮腫に関連する事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，非重篤であったことから，ACE 阻害薬から切り替えて使用する場合には 36 時間のウォッシュアウト期間を設けることで血管浮腫の発現リスクを最小限にできると考えた。

5.6 臨床検査及びその他の検査

5.6.1 臨床検査

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の臨床検査の詳細は，2.7.4-3 項に示した。

5.6.1.1 血液学的検査

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに，いずれの群もベースラインから最終評価時で血液学的検査に臨床的に意味のある変化はみられなかった。臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの試験でも低く，PARALLEL-HF で赤血球数が 20%超減少した被験者の割合が LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高く，また PARALLEL-HF，PARADIGM-HF とも白血球数が 50%超増加した被験者の割合が LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かったのを除き，いずれも投与群間で同程度であった（2.7.4-3.1 項）。

5.6.1.2 血液生化学的検査

本項では血液生化学的検査全般を評価し，器官別又は症候群別有害事象として包括的に評価した項目に関連する臨床検査項目（クレアチニン，カリウム，eGFR）については，5.5 項の該当する項目で詳述した。

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに，ベースラインから最終評価時では，尿酸，アルカリフォスファターゼを除き血液生化学検査項目の変化に投与群間で大きな違いはみられなかった。尿酸は，PARALLEL-HF では LCZ696 群で最終評価時のベースラインからの減少幅がエナラプリル群に比べて大きく，PARADIGM-HF では最終評価時のベースラインからの増加幅が LCZ696 群でエナラプリル群に比べて小さかった。アルカリフォスファターゼは PARALLEL-HF では最終評価時にいずれの群でもベースラインに比べて増加したが，増加幅は LCZ696 群で小さかった。PARADIGM-HF では，LCZ696 群では最終評価時に減少し，エナラプリル群では増加した。臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，PARALLEL-HF では LCZ696 群でエナラプリル群に比べてカリウム 20%超減少（LCZ696 群 16.22%，エナラプリル群 4.50%，以下同順），カリウム 3.5 mmol/L 未満（24.32%，12.61%）を発現した被験者の割合が高かったが，PARADIGM-HF での差はいずれも 2%未満であった（カリウム 20%超減少：13.30%，11.37%，カリウム 3.5 mmol/L 未満：7.46%，5.71%）。一方，BUN 50%超増加，クレアチニン 50%超増加は，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現した被験者の割合が低かった。

肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合は PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに全体的に低く，投与群間で同程度であった。Hy's Law に相当する肝機能検査値異常を発現した被験者は PARALLEL-HF では LCZ696 群の 1 名（0.90%）のみ（LCZ696 投与中断後 183 日目の発現），PARADIGM-HF では LCZ696 群で 1 名（0.02%），エナラプリル群で 4 名（0.09%）（いずれも治験薬との関連は否定）であった。

以上より，PARALLEL-HF では LCZ696 群でカリウムが低下した被験者の割合が高く，クレアチニン，BUN が増加した被験者の割合は，いずれの試験でも LCZ696 群で低かった。また PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに LCZ696 群で尿酸は増加抑制，または減少の方向に変動した。

5.7 バイタルサイン，心電図

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF のバイタルサイン，心電図の詳細は 2.7.4-4 項に示した。なお，バイタルサイン，心電図は，PARALLEL-HF では単盲検実薬投与観察期完了時，PARADIGM-HF では二重盲検治療期開始時の検査をベースラインとした。

5.7.1 バイタルサイン

5.7.1.1 血圧

PARALLEL-HF，及び PARADIGM-HF の SBP の推移は，5.5.1.1 項に示した。

5.7.1.2 脈拍

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに，脈拍数の変化は二重盲検治療期のいずれの時点でも小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった。脈拍が臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，両試験ともいずれの投与群でも同程度であり，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

5.7.2 心電図

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF ともに，心拍数，及び QRS 間隔のベースラインからの変化はいずれの投与群でも小さく，投与群間で同程度であり，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 部分集団での検討

本項では，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF で評価した年齢別，PARALLEL-HF で評価した性別での安全性，及び臨床薬理試験，高血圧患者を対象とした臨床試験で得られたベースラインの腎機能，肝機能別の安全性の結果を示し，詳細は 2.7.4-5.1 項に記載した。なお，器官別又は症候群別有害事象で評価した低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫の部分集団解析の結果は，5.5 項の該当する項目で詳述した。

5.8.1.1 年齢

PARALLEL-HF では 65 歳未満，65 歳以上，及び 75 歳未満，75 歳以上のいずれの年齢別でも，年齢にかかわらずほとんどの被験者で有害事象を発現し，全体の発現率は同様であった。PT 別

では，上咽頭炎の発現率は 65 歳未満で約 20%高く，心不全，低血圧の発現率は 75 歳以上で約 10%高かった。

PARADIGM-HF では，65 歳，75 歳の年齢別では，いずれも年齢層が高い 65 歳以上，75 歳以上で有害事象の発現率が高かった。PT 別では，年齢区分別で発現率に 5%以上の差がみられた有害事象は腎機能障害及び低血圧で，腎機能障害は 65 歳以上及び 75 歳以上で，低血圧は 75 歳以上で発現率が高かった。75 歳以上で低血圧の発現率は PARALLEL-HF では約 35%，PARADIGM-HF では 20%超であった。

以上より，高齢者で有害事象の発現率が高かった事象がみられたものの，発現率に著しい違いはなかった。ただし低血圧の発現率は年齢別で差があり，いずれの試験でも 75 歳以上で 20%を超える被験者に低血圧がみられた。

5.8.1.2 性別

PARALLEL-HF の被験者は約 85%が男性であった。LCZ696 群で男性での発現率が高かったものの，女性での発現がなかった事象は，下痢（19.79%），便秘（14.58%），背部痛（11.46%），心房細動，血圧低下，高尿酸血症（各 10.42%）であった。男性に比べて女性の割合が極端に少ないことから単純な比較は困難であるものの，その他の事象では男性と女性で有害事象の発現率が大きく異なる傾向はみられなかった（2.7.4-5.1.1.2 項）。

5.8.1.3 腎機能障害

臨床薬理試験（A2204 試験，A2205 試験），中等度又は重度の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験，及び PARALLEL-HF，PARADIGM-HF を対象に，腎機能別の有害事象を検討した。その結果，高度腎機能障害患者のデータは限られているものの，eGFR 分類によるいずれの腎機能区分でも LCZ696 の忍容性は良好であった。

5.8.1.4 肝機能障害

臨床薬理試験 B2203 試験で LCZ696 の薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討した結果，軽度又は中等度肝機能障害患者のバルサルタン，sacubitrilat の曝露量は健康被験者と比べて高かった（3.1.4.6 項）が，特に懸念すべき安全性の問題はみられなかった。

なお，重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）を対象とした臨床試験は実施しておらず，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF でも重度の肝機能障害患者は除外したことから，重度肝機能障害患者での LCZ696 安全性の結果は得られていない。

5.8.1.5 18 歳未満

小児患者における LCZ696 の安全性及び有効性は確立されていない。体心室左室の収縮機能障害による心不全を有する小児患者を対象とした試験（CLCZ696B2319）が開始され，現在進行中である。

5.8.2 特別な患者集団での検討

5.8.2.1 LVEF の保たれた心不全患者

5.8.2.1.1 PARAGON-HF

本項では，二重盲検治療期の結果について，各項目で最初に全体集団の結果を示し，その後に日本人部分集団（以下，日本人）の結果を提示した。単盲検実薬投与観察期の結果，及び各項目で示した結果の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部の試験総括報告書に示した。

曝露状況

- 全体集団

二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，投与群間で同程度であった［LCZ696 群 32.82（0.07～56.41）ヵ月，バルサルタン群 32.67（0.10～56.02）ヵ月］。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 362.54（73.538） mg，バルサルタン群 295.95（50.589） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，バルサルタン 160 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）は，LCZ696 群で 2.77（0.457），バルサルタン群で 2.82（0.392）であり，投与群間で同程度であった。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は，投与群間で同程度であった（LCZ696 群 60.40%，バルサルタン群 60.66%）。

- 日本人

二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，投与群間で同程度であった［LCZ696 群 29.78（2.79～35.38）ヵ月，バルサルタン群 30.42（4.57～36.83）ヵ月］。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 344.19（92.581） mg，バルサルタン群 299.71（44.484） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid, バルサルタン 160 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）は，LCZ696 群で 2.63（0.630），バルサルタン群で 2.85（0.336）であり，投与群間で同程度であった。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は，LCZ696 群で 50.00%，バルサルタン群で 63.41%であった。

有害事象

1）比較的よくみられる有害事象

- 全体集団

二重盲検治療期の有害事象の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 95.12%（2301/2419 名），バルサルタン群 95.50%（2294/2402 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，低血圧（23.23%，16.99%）であり，次いで心不全（20.42%，23.31%），心房細動（15.05%，14.24%），腎機能障害（12.44%，14.82%）であった。LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧のみであった。また，バルサルタン群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった事象

は，高血圧（9.80%，13.66%），高カリウム血症（10.42%，13.66%），心不全，腎機能障害であった。

副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 31.75%（768/2419 名），バルサルタン群 30.18%（725/2402 名），以下同順］。PT 別では，LCZ696 群で発現率が最も高かった副作用は，低血圧（15.38%，10.57%）であり，次いで腎機能障害（5.17%，6.41%），高カリウム血症（4.46%，6.29%），浮動性めまい（2.56%，1.96%），腎不全（1.41%，2.08%）であった。LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧のみであり，バルサルタン群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった事象はなかった。

重症度別では，多くの事象が中等度又は高度であった。中等度の有害事象発現率は LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であり［LCZ696 群 37.25%（901/2419 名），バルサルタン群 35.97%（864/2402 名），以下同順］，高度の有害事象発現率も LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった（39.15%，39.84%）。PT 別で，LCZ696 群で発現率が高かった高度の有害事象（発現率 2%以上）は，心不全（7.44%，8.03%），肺炎（3.51%，4.08%），心房細動（2.23%，2.04%），急性腎障害（2.19%，2.50%）であり，これらの発現率はいずれも LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった。

- 日本人

二重盲検治療期の有害事象の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群のいずれも 100%であった［LCZ696 群 100.00%（38/38 名），バルサルタン群 100.00%（41/41 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，上咽頭炎［60.53%（23 名），63.41%（26 名）］であり，次いで心不全［28.95%（11 名），17.07%（7 名）］，慢性心不全［23.68%（9 名），7.32%（3 名）］，低カリウム血症［21.05%（8 名），9.76%（4 名）］であった。LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 10%以上高かった事象は，心不全，慢性心不全，低カリウム血症，歯周炎［15.79%（6 名），4.88%（2 名）］，血圧低下［15.79%（6 名），2.44%（1 名）］，咳嗽［15.79%（6 名），2.44%（1 名）］，処置による疼痛［10.53%（4 名），0%］であった。

副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［36.84%（14 名），31.71%（13 名）］。PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上にみられた副作用は，低血圧［10.53%（4 名），9.76%（4 名）］，高カリウム血症［7.89%（3 名），7.32%（3 名）］，血圧低下［5.26%（2 名），2.44%（1 名）］であった。投与群間で発現に 2 名以上の差がみられた事象は，腎機能障害［2.63%（1 名），9.76%（4 名）］，上咽頭炎［0%，4.88%（2 名）］であった。

重症度別では，LCZ696 群とバルサルタン群いずれも約 7 割が中等度又は高度であった。中等度の有害事象発現率は LCZ696 群に比べバルサルタン群で高く［34.21%（13 名），46.34%（19 名）］，高度の有害事象発現率は LCZ696 群に比べてバルサルタン群で低かった［36.84%（14 名），19.51%（8 名）］。PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上にみられた高度の有害事象は，慢性心不全［10.53%（4 名），2.44%（1 名）］のみであった。

2）死亡

- 全体集団

二重盲検治療期に死亡した被験者数（治験担当医師報告に基づく）は，LCZ696 群（347/2419 名）とバルサルタン群（357/2402 名）で同程度であった。そのうち，心血管死により死亡した被験者の割合も，LCZ696 群（43.23%，150/347 名）とバルサルタン群（43.42%，155/357 名）で同程度であった。死因の内訳は，心血管死では LCZ696 群で心不全（15.56%）が最も多く，次いで推定心血管死（7.20%）が多かった。バルサルタン群でも心不全（14.85%）が最も多く，次いで心筋梗塞（5.60%）が多かった。心血管死以外では，LCZ696 群，バルサルタン群ともに悪性疾患（LCZ696 群 7.49%，バルサルタン群 8.12%）が多くみられた。

- 日本人

二重盲検治療期に死亡した被験者数（治験担当医師報告に基づく）は，LCZ696 群で 6 名（心血管死 3 名，心血管死以外 3 名），バルサルタン群で 2 名（いずれも心血管死）であった。

3）重篤な有害事象

- 全体集団

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 58.87%（1424/2419 名），バルサルタン群 58.95%（1416/2402 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，心不全（14.06%，15.82%）であり，次いで肺炎（6.70%，7.41%），心房細動（6.70%，6.04%），急性腎障害（3.72%，4.58%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。

重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［5.00%（121/2419 名），5.66%（136/2402 名）］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった重篤な副作用は，急性腎障害（1.16%，1.67%）であり，次いで低血圧（0.95%，0.83%），失神（0.50%，0.33%），腎機能障害（0.41%，0.67%），腎不全（0.41%，0.17%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。

- 日本人

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった［LCZ696 群 71.05%（27/38 名），バルサルタン群 56.10%（23/41 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，心不全［18.42%（7 名），7.32%（3 名）］であり，次いで慢性心不全［15.79%（6 名），4.88%（2 名）］であり，いずれの事象も LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が高かった。それ以外の事象は投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。

重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で大きな違いはみられなかった［2.63%（1 名），9.76%（4 名）］。LCZ696 群で報告された重篤な副作用は慢性心不全（1 名 1 件）であり，本被験者は慢性心不全により治験薬投与を中止し，事象は消失した。バルサルタン群では重

篤な副作用が 4 名に 5 件（結腸癌，高カリウム血症及び慢性腎臓病，腎機能障害，低血圧が各 1 名）みられた。転帰が未回復であった結腸癌を除き，すべての事象の転帰は消失又は軽快であった。

4）投与中止に至った有害事象

- 全体集団

二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 20.38%（493/2419 名），バルサルタン群 21.65%（520/2402 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，低血圧（2.11%，2.00%）であり，次いで腎機能障害（1.74%，2.16%），心不全（1.36%，1.75%），高カリウム血症（1.07%，1.46%）であった。いずれの事象の発現率も，LCZ696 群とバルサルタン群で大きな違いはなかった。その他の投与中止に至った有害事象の発現率は，いずれも 1%未満と低かった。

- 日本人

二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群で 21.05%（8/38 名），バルサルタン群で 12.20%（5/41 名）であった。PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上にみられた事象は，慢性心不全［LCZ696 群 5.26%（2 名），バルサルタン群 0%］のみであった。

5）中断又は減量を要した有害事象

- 全体集団

治験薬の投与記録に基づく集計では，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，いずれの群も約 45%と同程度であった［LCZ696 群 43.82%（1060/2419 名），バルサルタン群 43.92%（1055/2402 名），以下同順］。中断又は減量の理由［あらかじめ設定された 5 事象（高カリウム血症，低血圧，腎機能不全，血管浮腫・血管浮腫様事象，咳嗽）及び「その他」から選択］の内訳は，いずれの群も低血圧（15.79%，10.91%）が最も多く，次いで腎機能不全（6.82%，9.99%），高カリウム血症（3.72%，5.20%）であった。低血圧が選択された被験者の割合が LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった。他の中断又は減量の理由は投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であり，いずれも約 2 割であった（22.28%，23.31%）。中断理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，いずれの群も低血圧，腎機能不全，高カリウム血症が 5%未満で，投与群間で大きな違いはなかった。

- 日本人

治験薬の投与記録に基づく集計では，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった［LCZ696 群 57.89%（22/38 名），バルサルタン群 41.46%（17/41 名），以下同順］。有害事象に関連する

中断又は減量の理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）の内訳は，いずれの群も低血圧（13.16%，7.32%）が最も多く，LCZ696 群では次いで高カリウム血症（7.89%，2.44%），腎機能不全（2.63%，9.76%）の順であった。中断又は減量の理由となった有害事象別の被験者の割合は，投与群間で大きな違いはなかった。

二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群よりも高かった［34.21%（13/38 名），21.95%（9/41 名）］。有害事象に関連する中断理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，低血圧による中断は LCZ696 群のみ（5.26%，0%），腎機能不全はバルサルタン群のみ（0%，2.44%）でみられたが，それぞれ 2 名，1 名であり，高カリウム血症（7.89%，2.44%）は投与群間で大きな違いはなかった。

器官別又は症候群別有害事象

本項では，5.5 項と同様に「重要な特定されたリスク」のうち，「低血圧」，「腎機能障害」，「高カリウム血症」，「血管浮腫」について評価した。本項で提示していないリスクの結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部の試験総括報告書に示した。

- 全体集団

二重盲検治療期にみられた低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 15.110，バルサルタン群で 11.269，各群の発現率はそれぞれ 33.24%（804/2419 名），26.85%（645/2402 名）であり，LCZ696 群で高かった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も低血圧（LCZ696 群 23.23%，バルサルタン群 16.99%，以下同順）であり，次いで浮動性めまい（9.96%，8.33%），失神（3.22%，4.75%），起立性低血圧（1.41%，1.29%）であった。その他の事象の発現率はすべて 1%未満と低かった。LCZ696 群での発現率がバルサルタン群に比べ 5%以上高かった事象は低血圧のみであった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率（2.15%，2.83%）は投与群間で同程度であった。投与中止に至った事象（1.07%，1.50%）の発現率は，投与群間で同程度であった。

腎機能障害に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 10.146，バルサルタン群で 11.705，各群の発現率はそれぞれ 25.30%（612/2419 名），28.48%（684/2402 名）であり，バルサルタン群で高かった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も腎機能障害（12.44%，14.82%）で，次いで急性腎障害（5.62%，6.62%），腎不全（4.55%，5.50%），糸球体濾過率減少（3.51%，4.00%），血中クレアチニン増加（2.65%，2.83%）であり，それぞれの発現率は投与群間で同程度，又は LCZ696 群で低かった。重症度別では，ほとんどの事象は軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率は LCZ696 群で 3.93%，バルサルタン群で 5.45%であった。投与中止に至った事象（2.94%，3.75%）の発現率は，投与群間で同程度であった。

高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 4.140，バルサルタン群で 5.726，各群の発現率はそれぞれ 11.24%（272/2419 名），15.11%（363/2402 名）であり，LCZ696 群で低かった。PT 別の内訳は，いずれの群も高カリウム血症［10.42%（252/2419 名），13.66%（328/2402 名）］，血中カリウム増加［1.32%（32/2419 名），1.79%（43/2402 名）］であった。重症度別では，高度の高カリウム血症が各群で約 1%にみられ［0.58%（14/2419 名），1.29%（31/2402 名）］，高度の血中カリウム増加がバルサルタン群の 1 名でみられた。投与中止に至った事象（1.07%，1.50%）の発現率は，投与群間で同程度であった。

血管浮腫に関連する有害事象（AAC への報告対象事象のリストより広範囲の PT を含む）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 2.891，バルサルタン群で 3.062，各群の発現率はそれぞれ 7.98%（193/2419 名），8.41%（202/2402 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も末梢性浮腫（7.11%，7.99%）であり，次いで血管浮腫（0.33%，0.12%），顔面浮腫（0.21%，0.08%）であった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象は LCZ696 群で 0.45%，バルサルタン群で 0.37%にみられた。投与中止に至った事象（0.41%，0.21%）の発現率は，投与群間で同程度であった。AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現率は，LCZ696 群で 1.36%（33/2419 名，37 件），バルサルタン群で 0.83%（20/2402 名，20 件）であった。AAC で血管浮腫と判定された事象の発現率は，LCZ696 群 0.58%（14/2419 名，15 件），バルサルタン群 0.17%（4/2402 名，4 件）であり，その発現率は低かった。

- 日本人

二重盲検治療期にみられた低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 21.680，バルサルタン群で 12.729，各群の発現率はそれぞれ 39.47%（15/38 名），26.83%（11/41 名）であった。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は低血圧（LCZ696 群 15.79%，バルサルタン群 12.20%，以下同順）及び血圧低下（15.79%，2.44%）であり，次いで浮動性めまい（5.26%，9.76%），体位性めまい（5.26%，4.88%）であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった。投与中止に至った事象（7.89%，4.88%）の発現率は，投与群間で同程度であった。

腎機能障害に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 11.114，バルサルタン群で 13.186，各群の発現率はそれぞれ 23.68%（9/38 名），26.83%（11/41 名）であった。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，腎機能障害（13.16%，21.95%）であり，次いで糸球体濾過率減少（5.26%，4.88%），急性腎障害（5.26%，0%）であった。重症度別では，LCZ696 群の急性腎障害（1 名）及びバルサルタン群の腎不全（1 名）を除き，すべての事象が軽度又は中等度であった。投与中止に至った事象はみられなかった。

高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 4.443，バルサルタン群で 8.874，各群の発現率はそれぞれ 10.53%（4/38 名），19.51%（8/41 名）であった。PT 別の

内訳は，高カリウム血症（10.53%，14.63%），血中カリウム増加（0%，4.88%）であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であり，投与中止に至った事象はみられなかった。

血管浮腫に関連する有害事象は LCZ696 群ではみられず，バルサルタン群の 3 名（7.32%）で軽度の末梢性浮腫がみられた。投与中止に至った事象はみられなかった。

臨床検査及びその他の検査

- 全体集団

血液学的検査，血液生化学的検査のいずれの項目も，ベースラインから最終評価時の平均変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった。器官別又は症候群別有害事象として包括的に評価した項目に関連する臨床検査項目（eGFR，クレアチニン，カリウム）については，臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合を評価した。eGFR がリスク区分（ベースラインに比べて 25%超，40%超，50%超の減少）に該当した被験者の割合は，バルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。eGFR のベースラインからの変化量（平均値）は，16 週目以降，バルサルタン群に比べて LCZ696 群で小さかった。二重盲検治療期に血清クレアチニンがリスク区分（ベースラインに比べて 50%超の増加，0.5 mg/dL 超の増加，実測値が 2.0 mg/dL 超，2.5 mg/dL 超，3.0 mg/dL 超）に該当した被験者の割合もバルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。二重盲検治療期にカリウムがリスク区分（5.5 mmol/L 以上，6.0 mmol/L 超，6.5 mmol/L 超）に該当した被験者の割合もバルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。

- 日本人

血液学的検査，血液生化学的検査のいずれの項目も，ベースラインから最終評価時の平均変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった。eGFR，クレアチニン，及びカリウムについて臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合を評価した結果，投与群間で大きな違いはみられなかった。

バイタルサイン

- 全体集団

臨床的に注目すべき血圧値の低下（SBP：≤ 90 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 減少；DBP：≤ 50 mmHg かつベースラインから≥ 15 mmHg 減少）に該当した被験者の割合は，SBP（LCZ696 群 3.04%，バルサルタン群 2.47%，以下同順）及び DBP（3.87%，3.01%）であり，いずれも低かった。臨床的に注目すべき血圧値の上昇（SBP：≥ 180 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 増加；DBP：≥ 105 mmHg かつベースラインから≥ 15 mmHg 増加）に該当した被験者の割合は，SBP（2.91%，5.57%）及び DBP（1.91%，2.89%）であり，いずれも低かった。

- 日本人

臨床的に注目すべき血圧値の低下に該当した被験者の割合は，SBP［7.89%（3/38 名），7.32%（3/41 名）］及び DBP［18.42%（7/38 名），21.95%（9/41 名）］であり，いずれも低かった。

臨床的に注目すべき血圧値の上昇に該当した被験者の割合はバルサルタン群のみでみられ，その割合は SBP で 2.44%（1/41 名），DBP で 4.88%（2/41 名）であった。

5.8.2.1.2 PARAMOUNT

PARAMOUNT では，HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）を対象に，LCZ696 又は及びバルサルタンを 36 週間投与したときの安全性を検討した。PARAMOUNT の結果の詳細は，2.7.4-5.1.3 項に示した。

曝露状況

PARAMOUNT には 308 名がランダム化され，そのうち重大な GCP 違反があった 7 名を除く 301 名（LCZ696 群 149 名，バルサルタン群 152 名）が RAN の対象となった。RAN の全被験者が SAF に含まれた。

二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群で 252.0（9～308）日，バルサルタン群で 252.0（1～281）日であった。LCZ696 群及びバルサルタン群のいずれも，8 割以上の被験者が 6 ヵ月以上治験薬を投与された。

有害事象

有害事象発現率は，LCZ696 群で 64.4%（96/149 名），バルサルタン群で 73.0%（111/152 名）であり，LCZ696 群はバルサルタン群と比べて有害事象の発現率が低かった。LCZ696 群で 5%以上にみられた主な有害事象は，低血圧（LCZ696 群 14.1%，バルサルタン群 9.9%，以下同順），高カリウム血症（8.1%，5.9%），下痢（6.7%，2.6%），浮動性めまい（6.7%，4.6%），無力症（6.0%，6.6%），咳嗽（6.0%，5.3%）であり，無力症を除きバルサルタン群に比べて LCZ696 群で発現率が高かった。

副作用の発現率は，LCZ696 群で 18.8%，バルサルタン群で 22.4%であった。いずれの投与群も低血圧（9.4%，6.6%）の発現率が最も高かった。

重症度別では，高度の有害事象が発現した被験者の割合は LCZ696 群で 9.4%，バルサルタン群で 12.5%であり，SOC 別で心臓障害（LCZ696 群 3.4%，バルサルタン群 3.9%）の発現率が高かった。

二重盲検治療期に計 3 名（1 名，2 名）が死亡した。死亡に至った有害事象は，LCZ696 群で腹腔ドレナージ（1 名），バルサルタン群で心肺停止及び心不全（各 1 名）であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群で 14.8%（22/149 名），バルサルタン群で 19.7%（30/152 名）であった。最も発現率が高かった事象は，LCZ696 群では不安定狭心症，心不全（各 3 名，2.0%），バルサルタン群では呼吸困難（4 名，2.6%）であった。重篤な副作用は，LCZ696 群で 5 名に 6 件（血管浮腫及び末梢性浮腫が 1 名，無力症，高カリウム血症，低血圧，

及び急性腎不全が各 1 名），バルサルタン群で 2 名に 2 件（呼吸困難及び低血圧が各 1 名）にみられた。

投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群で 10.1%（15/149 名），バルサルタン群 11.2%（17/152 名）であった。最も発現率の高かった事象は，高カリウム血症（3.4%， 2.0%），低血圧（1.3%，2.6%），末梢性浮腫（1.3%，0%）であった。

クレアチニン，カリウム，及び eGFR の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合では，ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ696 群（16.2%）でバルサルタン群（11.2%）より高かったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」はそれぞれ 3.4%，4.2%で，投与群間で違いはみられなかった。クレアチニン及び eGFR のそれぞれの基準に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった。

バイタルサインでは，「msSBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の割合は LCZ696 群（25.0%）でバルサルタン群（15.2%）と比べて高かった。

以上より，LVEF の保たれた心不全患者では，有害事象の発現率及び重篤な有害事象の発現率は LVEF が低下した心不全患者が対象の PARADIGM-HF に比べて低く，また PT 別では心不全や腎機能障害の有害事象の発現率が PARADIGM-HF に比べて低かった。その他の有害事象の全体的なプロファイルは LVEF が低下した心不全患者で得られた結果と大きな違いはなかった。

5.8.2.2 ACE 阻害剤又は ARB 無治療又は低用量の患者

5.8.2.2.1 TITRATION

TITRATION では，HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）を対象に，LCZ696 を 2 種類の漸増投与法（3 週間又は 6 週間）で目標用量（200 mg bid）まで漸増したときの安全性及び忍容性を検討した。TITRATION の結果の詳細は，2.7.4-5.2.1.1 項に示した。

曝露状況

TITRATION のランダム化治療期では，3 週間漸増群に 247 名［ACE 阻害薬／ARB 高用量層 120 名，低用量層 127 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療 17 名を含む）］，6 週間漸増群に 251 名［高用量層 127 名，低用量層 124 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療 16 名を含む）］が割り付けられた。ランダム化された 498 名全員が FAS に含まれ，FAS のうち，ランダム化後に同意を撤回し，二重盲検下の治験薬投与を受けなかった 1 名を除く 497 名が SAF に含まれた。

主要評価項目

主要評価項目であるランダム化治療期での低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率では，低血圧，腎機能障害，高カリウム血症のいずれも，低用量層での発現率が高用量層よりも高かった。低用量層のうち ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者は少なか

った（33 名）ため，結果の解釈に注意が必要であるものの，無治療被験者での低血圧，腎機能障害，及び高カリウム血症の発現率は，他の低用量層の被験者と概ね同程度であった。臨床検査値及びバイタルサインでは，「SBP が 95 mmHg 未満」に該当した被験者の割合が，高用量層（3 週間漸増群で 3.3%，6 週間漸増群で 5.6%），及び低用量層の 6 週間漸増群（4.9%）に比べて低用量層の 3 週間漸増群で高かった（14.3%）が，その他の臨床検査値及びバイタルサインの異常値は，低用量層，高用量層で大きな差はなく，かつ ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者での発現も他の低用量層の被験者と大きな違いはなかった。

副次評価項目

副次評価項目である増量成功率及び忍容率は，FAS のうち有害事象又は死亡以外の理由で中止した被験者を除いた 466 名で評価を行った。増量成功率は，低用量層の 3 週間漸増群で低用量層の 6 週間漸増群，及び高用量層（3 週間，6 週間漸増群）に比べて低かった。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，各群の被験者数が少なく単純な比較は困難であるものの，3 週間漸増群と 6 週間漸増群で増量成功率に大きな違いはなかった。忍容率は，低用量層，高用量層，及び ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者で大きな違いはなかった。

増量失敗の理由が低血圧であった被験者の割合は，高用量層に比べて低用量層で高かったが，増量失敗の理由が腎機能障害又は高カリウム血症であった被験者の割合は，高用量層及び低用量層で同程度であった。

有害事象

有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，投与中止に至った有害事象の発現率，減量，中断に至った有害事象は，低用量層の方が高用量層よりも高かった。

死亡は低用量層のみで 3 名にみられた。死亡に至った有害事象は，心臓死，心原性ショック，うっ血性心不全が各 1 名で，いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

以上より，LCZ696 投与開始前に ACE 阻害剤又は ARB 無治療又は低用量で治療されていた被験者では，高用量で治療されていた被験者に比べて有害事象の発現率が高かった。増量成功率は 3 週間漸増群では高用量層に比べて低用量層で低かったが，6 週間漸増群では低用量層と高用量層で大きな違いはなかった。したがって，ACE 阻害薬又は ARB 無治療又は低用量で治療されていた被験者でも，目標用量の LCZ696 200 mg 到達まで緩やかに漸増することで高い増量成功率が得られることが示された。

5.8.2.2.2 PIONEER-HF

ACE 阻害薬／ARB 無治療の被験者での安全性を検討するため，ACE 阻害薬／ARB 治療歴の有無別に，注目すべき有害事象を評価した。本部分集団解析の結果の詳細は，5.8.2.3.1 項に示した。

5.8.2.3 急性期の症状が安定した入院患者

5.8.2.3.1 PIONEER-HF

PIONEER-HF は，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF≤40%）を対象に，LCZ696 又はエナラプリルを投与したときの有効性及び安全性を，NT-proBNP のベースラインからの変化を指標に比較した。PIONEER-HF の結果の詳細は，2.7.4-5.2.2.1 項に示した。

曝露状況

PIONEER-HF には 887 名がランダム化され，875 名に治験薬が投与された。ランダム化された 887 名中，誤ってランダム化され治験薬が投与されなかった 6 名を除く 881 名が FAS，治験薬が投与された 875 名が SAF に含まれた。二重盲検治療期での治験薬投与期間の平均値は，LCZ696 群で 50.4 日，エナラプリル群で 50.7 日，6 週時（二重盲検治療期終了前の最終用量設定来院）に目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）を投与された被験者の割合は，LCZ696 群で 56.9%，エナラプリル群で 63.1%であった。

有害事象

二重盲検治療期に報告された有害事象発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であり［LCZ696 群 73.6%（323/439 名），エナラプリル群 76.6%（334/436 名），以下同順］，副作用の発現率も投与群間で同程度であった（32.3%，30.5%）。PT 別で発現率が最も高かった有害事象はいずれの投与群も低血圧（18.0%，18.1%）であり，PT 別の副作用でも低血圧（12.5%，11.7%）の発現率が最も高かった。高カリウム血症（12.5%，9.2%），血中クレアチニン増加（7.1%，4.4%）の発現率は，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が高く，副作用としての高カリウム血症（8.2%，5.5%）の発現率も LCZ696 群で高かった。重症度別では，高度の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（11.6%，12.8%）。

死亡率は LCZ696 群で 2.3%，エナラプリル群が 3.4%であり，死因は心血管系（1.1%，1.8%）が最も多かった。重篤な有害事象発現率は LCZ696 群（26.7%）とエナラプリル群（30.3%）で同程度であった。PT 別の重篤有害事象の発現率は，高カリウム血症（2.3%，0.5%）を除き，エナラプリル群と比べて LCZ696 群は同程度又は低かった。LCZ696 群に報告された重篤な高カリウム血症のうち，治験薬との関連が否定できないと判断された事象は，いずれも治験薬の投与中止又は中断により最終観察時までに消失した。投与中止に至った有害事象発現率は LCZ696 群（12.3%）とエナラプリル群（11.9%）で同程度であり，PT 別の事象でも，その発現率は投与群間で同程度であった。

注目すべき有害事象

PIONEER-HF では，注目すべき有害事象を，低血圧（症候性低血圧），血管浮腫又は血管浮腫様の事象，高カリウム血症，腎機能障害（腎機能の悪化）と定義し，FAS を対象に評価した。

FAS における注目すべき有害事象のうち，症候性低血圧（LCZ696 群 15.0%，エナラプリル群 12.7%，以下同順）及び高カリウム血症（11.6%，9.3%）はエナラプリル群に比べて LCZ696 群が高かったが，相対リスクはいずれも 1 を含んだ。血管浮腫の発現率は，医師報告（0.2%，2.5%）及び AAC で判定（0.2%，1.4%）ともに，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった。腎機能障害の有害事象の発現率は，いずれも投与群間で同程度であった。

ACE 阻害薬／ARB 治療歴の有無別

PIONEER 試験に組み入れられた被験者のうち，約半数（LCZ696 群 52.7%，エナラプリル群 51.5%）が ACE 阻害薬／ARB 無治療であった。ACE 阻害剤／ARB 使用歴の有無別に注目すべき有害事象の発現率を比較した結果，腎機能異常の発現率は，LCZ696 群及びエナラプリル群のいずれも ACE 阻害薬／ARB 使用歴のある部分集団に比べ，無治療の部分集団でわずかに低い傾向がみられたが，その他の注目すべき有害事象の発現率に部分集団間で特定の傾向はみられなかった。

以上，有害事象，副作用，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった。注目すべき有害事象のうち，症候性低血圧及び高カリウム血症の発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群でわずかに高かったが，相対リスクはいずれも 1 を含んだ。血管浮腫及び AAC で判定された血管浮腫，並びに腎機能異常の発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で同程度又は低かった。また，ACE 阻害剤／ARB 使用歴の有無別の部分集団間で，注目すべき有害事象の発現率に特定の傾向はみられなかった。

急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者に対し，LCZ696 投与は忍容であった。

5.8.2.3.2 TRANSITION

TRANSITION は，急性非代償性心不全により入院し，症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF ≤ 40%）を対象に，退院前又は退院後に LCZ696 を投与開始したときの安全性及び忍容性を評価した。TRANSITION の結果の詳細は，2.7.4-5.2.2.2 項に示した。

曝露状況

TRANSITION には，1002 名（RAN）のうち，誤ってランダム化，治験薬未投与，及び適格性確認前にランダム化された 20 名を除く 982 名が SAF の対象となった。治療期に移行した 998 名のうち，治療期を完了した被験者は全体で 915 名であり，治療期に試験を中止した被験者は 83 名であった。主な中止理由は，被験者又は代諾者の希望（2.7%），死亡（2.3%）であった。

治験薬の投与を中断した期間を含む治験薬投与期間の中央値は，入院中投与開始群が 26.1（0.3～31.0）週，退院後投与開始群が 25.7（0.4～29.9）週であった。

安全性の主要評価項目及び主な副次評価項目

本試験は安全性を主要評価とした。主要評価項目である「LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，10 週時に目標用量である LCZ696 200 mg bid に到達した被験者の割合」は，入院中投与開始群が 45.4%，退院後投与開始群が 50.7%であり，投与群間に有意な差は認められなかった［相対リスク（95% CI）0.896（0.786～1.021），p = 0.099，CMH 検定］。

副次評価項目である「LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合」は，入院中投与開始群が 86.0%，退院後投与開始群が 89.6%であり，投与群間に有意な差は認められなかった［相対リスク（95% CI）0.960（0.916～1.006），p = 0.089，CMH 検定］。

有害事象

治療期に報告された有害事象発現率は，入院中投与開始群が 69.2%（341/493 名），退院後投与開始群が 65.8%（322/489 名）であった（以下同順）。PT 別の主な有害事象は，低血圧（12.8%，9.6%），高カリウム血症（11.4%，11.5%）であった。

副作用の発現率は，それぞれ 26.2%，22.9%であり，PT 別の主な副作用は，低血圧（9.1%，7.4%），高カリウム血症（6.9%，5.3%）であった。重症度別で高度の有害事象の発現率は，9.5%，7.6%であった。重度の低血圧の発現率はいずれの投与群も 0.4%であった。

治療期に計 20 名［14 名（2.8%），6 名（1.2%）］が死亡した。最も多かった死因は SOC 別で心臓障害［10 名（2.0%），2 名（0.4%）］であった。重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 18.9%，17.6%であり，発現率が最も高かった事象は，心不全（5.1%，5.9%）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 7.5%，5.3%であった。発現率が最も高かった事象は，低血圧（1.2%，0.2%）であった。低血圧以外の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれも 1%未満と低かった。

AAC で判定された血管浮腫は，計 3 名（2 名，1 名）にみられ，いずれも重症度は grade I 又は grade II で，気道障害を伴わなかった。

以上，TRANSITION の約半数の被験者が目標用量である LCZ696 200 mg bid に達した。また，約 86%の被験者がいずれかの用量レベル（LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid）に達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持できたことから，症状が安定した入院 HFrEF 患者にとっても LCZ696 の投与開始は安全かつ忍容であった。また，本被験者集団に特有の新たな安全性上の懸念もみられなかった。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

サクビトリルバルサルタンは，Entresto®の販売名で 2015 年 7 月 7 日（国際誕生日）に米国で初めて承認されて以来，世界 100 ヵ国以上で承認されており，HFrEF の治療薬として使用されている。国内においては，未承認・未発売である。

市販後の使用経験として，これまでに PSUR 1～6 が作成されている。国際誕生日である 2015 年 7 月 7 日から 2018 年 7 月 31 日までの期間中に収集された安全性情報が評価されており，この間の推定使用患者数は約 604,216 人・年であった。

PSUR6 までに，安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置で，製造販売承認の取り下げ又は中止，製造販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の EU-RMP Version 1.4 では，低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫，胚-胎児毒性／致死性が重要な特定されたリスクとして，肝毒性，認知機能障害，スタチンとの薬物間相互作用，母乳からの曝露による新生児／乳児毒性，血小板減少症，好中球減少症が重要な潜在的リスクとして定められている。

5.10 安全性の結論

日本人の慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性は，国内第 III 相試験である PARALLEL-HF を中心に，外国第 III 相試験である PARADIGM-HF との比較も含めて評価した。

- LCZ696 の平均投与量は日本人でやや低かったものの，最終来院時に目標用量 200 mg bid を投与された被験者の割合は PARALLEL-HF，PARADIGM-HF で同様であった。日本人での LCZ696 群の投与中止に至った有害事象の発現率は低く，有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度であり，PARALLEL-HF で用いた LCZ696 の用法用量での忍容性は高かった。
- PARALLEL-HF の LCZ696 群で発現率の高かった有害事象は，上咽頭炎，心不全，低血圧であったが，重症度はそのほとんどが軽度又は中等度であった。低血圧及び血圧低下は，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で発現率が高かった。PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の安全性の比較では，PARALLEL-HF で PARADIGM-HF よりも LCZ696 群の投与期間の中央値が約 8 ヵ月長かったが，日本人で低血圧，血圧低下の発現率が高かったことを除き，大きな違いはなかった。咳嗽の発現率は，日本人では LCZ696 群とエナラプリル群で同程度，PARADIGM-HF では LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かった。
- 脱水も日本人で多く発現したが，PARALLEL-HF で LCZ696 の目標用量への漸増期に脱水は発現せず，また，低血圧又は血圧低下の有害事象と脱水を同時期に発現したのは 2 名のみで，かつすべて治験薬との関連が否定された。
- LCZ696 の投与中止に至った有害事象の発現率は低く，日本人で発現した投与中止に至った有害事象は，PT 別でいずれも 1 名での発現であった。治験薬の減量又は中断の理由として低血圧が選択された被験者の割合は，PARALLEL-HF の LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高かったが，その他の事象の発現率はエナラプリル群と類似していた。
- PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF は，LCZ696 群の治験薬投与期間の中央値がそれぞれ 32.0 ヵ月，24.4 ヵ月といずれも長く，また，投与期間の延長に伴って発現率の高くなる事象もみられなかったことから，LCZ696 の長期投与による安全性の懸念はみられなかった。

- LCZ696 の慢性心不全及び本態性高血圧の適応症に対して実施した臨床試験並びに外国での市販後安全性情報から予測された重要な特定されたリスクである「低血圧」，「高カリウム血症」，「腎機能障害」，及び「血管浮腫」を評価した。
  - 低血圧に関連する事象は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて多くみられた。特に日本人で低血圧，血圧低下の発現率が高く，LCZ696 群では単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP が低いほど，低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。また，PARALLEL-HF で SBP が初めて 90 mmHg 未満に低下した時期は，LCZ696 100 mg bid 及び 200 mg bid の増量時が多かった。しかしながら，低血圧に関連する事象である失神，意識消失等の臨床的に問題となる事象の発現は少なく，これらの発現率に，投与群間で違いはみられなかった。また，PARALLEL-HF で重篤と判断されたもの，投与中止に至ったものは少なく（いずれも 2%未満），低血圧又は血圧低下により治験薬の中断又は減量に至った被験者の多くは中断後再開又は減量でその後も投与を継続しており，低血圧及び血圧低下は，治験薬の中断又は減量で管理可能であった。
  - 「高カリウム血症」，及び「腎機能障害」に関連する有害事象は，LCZ696 投与によりみられるものの，LCZ696 群での発現率はエナラプリル群と同程度又は低く，発現した事象の多くが，軽度又は中等度であり，重篤なものや投与中止に至ったものは少なく，LCZ696 の中断又は減量，薬物治療により管理可能であった。
  - 重要な特定されたリスクの「血管浮腫」に関連する有害事象のうち，PARALLEL-HF では AAC で血管浮腫と判定された事象はなかった。PARADIGM-HF では AAC で認定された血管浮腫の発現率が，エナラプリル群に比べ LCZ696 群でわずかに高かったが，気道障害又は気道確保を要するような重篤な事象は認められなかった。
- いずれの部分集団（性別，年齢，腎機能障害患者，肝機能障害患者）でも，安全性プロファイルに大きな違いはなかった。65 歳以上及び 75 歳以上の高齢者では，有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたが，発現率に著しい違いはなく，高齢者での用量調節は不要と考えられた。ただし，75 歳以上の高齢者での低血圧の発現率は PARALLEL-HF，PARADIGM-HF とも 20%超と高かった。
- LCZ696 投与開始前に ACE 阻害剤又は ARB 無治療，又は低用量の患者では，高用量で治療されていた患者に比べて有害事象の発現率が高かったものの，目標用量まで緩やかに漸増することで高い増量成功率が得られた。
- 急性期の症状が安定した入院患者，及び HFpEF 患者での安全性は，HFrEF 患者で得られた結果と大きな違いはなかった。
- PARAGON-HF で得られた HFpEF 患者での安全性の結果は，HFrEF 患者で既に得られている安全性プロファイルと同様であり，また全体集団と日本人の安全性に大きな違いはなかった。
- PARALLEL-HF の非盲検継続投与パート 4 ヵ月時の中間集計の結果，エナラプリルから LCZ696 に切り替えることによる安全性の懸念はみられなかった。

- HTN 併合データは，心不全を対象とした試験と比べて投与期間が短く，また LCZ696 の用法用量が異なるものの，心不全患者での結果と比べて有害事象の発現は低く，高血圧患者のみで特定の有害事象が多く発現することもなかった。

以上より，LCZ696 は非重篤な低血圧及び血管浮腫の発現率がやや高かったことを除き，標準治療薬であるエナラプリルの安全性と同様，又はより良好であることが示された。また投与中止に至った有害事象の発現率は低く，有害事象は管理可能であり，LCZ696 は慢性心不全患者で忍容性が高い薬剤であることが示された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

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。生活習慣病の増加を背景とした虚血性心疾患の増加とその急性期治療成績の向上，及び高齢化を主な理由として，近年世界的に急速にその患者数が増加し，日本における心不全患者数は 2020 年には 120 万人に達すると推定されている。高齢者が人口の 3 割を占め今後も急激な高齢化の進む日本ではさらに患者数が増加し，2030 年には 130 万人までに増加する，いわゆる「心不全パンデミック」の状況に陥ると危惧され，その対策は喫緊の課題である（1.1.2.1 項）。

心不全は生命予後不良な疾患であり，欧米では，心不全の診断から 5 年以内の死亡率は約 50%と報告されている。日本における登録研究では，心不全患者の 1 年死亡率（全死亡）は 7.3%と報告され，その生命予後は極めて悪い。また，心不全は労作時呼吸困難，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，QOL の低下を来す疾患でもある（1.1.2.2 項）。

さらに，心不全患者は急性増悪により頻回に入院を繰り返し，それ自体が更なる QOL の低下を引き起こすとともに，心機能が進行的に低下して徐々に重症化・難治化する。心不全は再入院率が高く，日本における心不全入院患者数は直近 5 年間連続して増加し続け，2018 年には約 28 万人に達したと報告されている。頻回な入院は疾患の不可逆的な進行をもたらし予後を悪化させるとともに，患者及び家族の身体的・精神的・経済的負担を増加させ，さらには医療資源及び医療財政上の大きな負担ともなっている（1.1.2.2 項）。

6.1.2 現行の治療

心不全の治療目標は，死亡の回避や入院の予防，及び症状の軽減や QOL の改善である。心不全の治療は，古くは体液貯留に着目した利尿薬，ポンプ機能低下に着目した強心薬や血管拡張薬がその主流であった。しかしながら基礎研究の進歩により，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，治療の中心はこれを抑制する薬剤へと変わった。HFrEF 患者を対象とした数多くの大規模臨床試験で生命予後改善効果が確認されたことから，現在では β 遮断薬や ACE 阻害薬及び ARB，MRA 等の RAAS 阻害薬が HFrEF 患者における標準治療となり，国内外のガイドラインで推奨されている。また，うっ血に基づく症状を改善するための利尿薬の使用も推奨される。

このような治療の進歩により HFrEF 患者の生命予後は徐々に改善してきているが，心不全患者の死亡率，入院率は依然として高い。さらに，HFpEF 患者の生命予後改善効果を明確に示した薬

剤はいまだない。疾患の重篤性や今後の患者数の増加を考慮すると，心不全患者の生命予後をさらに改善し，入院の負担を軽減することが可能な新たな治療法が強く望まれている（1.1.2.3 項）。

6.2 ベネフィット

LCZ696 は，RAAS の抑制により心不全の病態形成において中心的役割を果たしている神経体液性因子の過剰な活性化を抑制するとともに，NEP の阻害により RAAS と代償的に作用する内因性の NP を活性化させて神経体液性因子のバランス破綻を是正することを一剤で可能とした新規メカニズムの薬剤であり，現在の治療におけるアンメットニーズを充足させる薬剤として期待される（1.1.3 項，6.1.2 項）。

心不全患者に対する LCZ696 の重要なベネフィットを以下に示した。

生命予後の改善

- 死亡の回避
- 入院の抑制

NT-proBNP の低下

臨床症状の軽減，QOL の改善

医療資源消費量の低減

HFpEF 患者に対するベネフィット

PARADIGM-HF では，主要評価項目である心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は 0.80 であり，LCZ696 は発現リスクを 20%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$）。一方 PARALLEL-HF では，同ハザード比は主要解析で 1.09，治験担当医師判定に基づく解析で 0.98 でいずれも 95% CI の幅が広く，発現リスクに投与群間で明らかな差はみられなかった。しかしながら，探索的な事後解析の結果（4.2.3.1.1 項）から，PARALLEL-HF の主要評価項目の結果は PARADIGM-HF の結果と大きく異ならず，PARADIGM-HF と一貫した有効性が示されたと判断した。また，PARADIGM-HF では，アジア人を含む人種別，背景治療別，ベースラインの SBP 値別等，さまざまな部分集団でその効果は一貫していた。これらを踏まえ，心不全患者に対する LCZ696 の重要なベネフィットは，主に PARADIGM-HF の成績に基づき，主要評価項目及び他の有効性副次評価項目等を勘案して総合的に評価した。その上で，PARALLEL-HF の成績に基づき，日本人患者でも同様に LCZ696 のベネフィットが認められるかを評価した。

重要なベネフィットの要約を Table 6-1 に示した。

Table 6-1 LCZ696 の重要なベネフィットの要約（PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

試験		PARADIGM-HF			PARALLEL-HF		
重要なベネフィット		LCZ696 N = 4187	ENA N = 4212	LCZ696 vs ENA (95% CI)	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 vs ENA (95% CI)
生命予後の改善効果							
初回発現までの時間							
心血管死又は心不全による入院（主要複合エンドポイント）		21.8% (n = 914)	26.5% (n = 1117)	HR: 0.80 (0.73, 0.87) 片側 p < 0.0001* [a]	27.0% (n = 30)	25.0% (n = 28)	HR: 1.09 (0.65, 1.82)
心血管死		13.3% (n = 558)	16.5% (n = 693)	HR: 0.80 (0.71, 0.89) 片側 p < 0.0001* [a]	11.7% (n = 13)	9.8% (n = 11)	HR: 1.17 (0.52, 2.61)
心不全による入院		12.8% (n = 537)	15.6% (n = 658)	HR: 0.79 (0.71, 0.89) 片側 p < 0.0001* [a]	22.5% (n = 25)	17.9% (n = 20)	HR: 1.27 (0.70, 2.28)
心血管死，心不全による入院，又は心不全悪化に対する治療の強化 [b]		—	—	—	33.3% (n = 37)	33.0% (n = 37)	HR: 1.02 (0.65, 1.62)
心不全悪化に対する治療の強化 [b]		12.4% (n = 520)	14.3% (n = 604)	HR: 0.84 (0.74, 0.94) 両側 p = 0.0029	10.8% (n = 12)	12.5% (n = 14)	HR: 0.85 (0.40, 1.85)
全死亡		17.0% (n = 711)	19.8% (n = 835)	HR: 0.84 (0.76, 0.93) 片側 p < 0.0005* [a]	17.1% (n = 19)	14.3% (n = 16)	HR: 1.19 (0.61, 2.31)
発現回数・率 (100 患者年) [c]							
心血管死及び心不全による入院（初回及び再入院）		—	—	—	17.3	19.9	RR: 0.87 (0.48, 1.59)
心不全による入院（初回及び再入院）		10.5	13.6	RR: 0.77 (0.67, 0.89) 両側 p = 0.0004	11.5	13.9	RR: 0.83 (0.44, 1.58)
心血管死，心不全による入院（初回及び再入院），及び心不全悪化に対する治療の強化（初回及び再発）		—	—	—	23.3	27.5	RR: 0.85 (0.50, 1.43)
バイオマーカーに対する効果			8 ヵ月時			6 ヵ月時	
NT-proBNP の変化 (対ベースライン比及び 95% CI) [d]		0.65 (0.62, 0.69)	0.87 (0.82, 0.91)	群間比 0.75 (0.70, 0.81) 両側 p < 0.0001	0.88 (0.80, 0.98)	1.11 (1.00, 1.23)	群間比 0.80 (0.69, 0.92)
症状改善，QOL に対する効果			8 ヵ月時			6 ヵ月時	
NYHA 心機能分類のベースラインからの変化 [e]	改善	15.8%	14.0%	OR: 1.34 (1.13, 1.58) 両側 p = 0.0006	17.1%	16.4%	OR: 1.77 (0.60, 5.28)
	不変	74.0%	73.4%		82.0%	76.4%	
	悪化	10.2%	12.6%		0.9%	7.3%	
Clinical composite assessment のベースラインからの変化	改善	40.9%	38.7%	OR: 1.28 (1.10, 1.49) 両側 p = 0.0012	20.9%	19.1%	OR: 1.22 (0.45, 3.30)
	不変	44.8%	43.9%		70.9%	70.9%	
	悪化	14.4%	17.4%		8.2%	10.0%	
KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量		LSM −2.99	LSM −4.63	群間差 1.64 (0.63, 2.65) 片側 p = 0.0007 [a]	LSM −2.22	LSM −3.49	群間差 1.27 (−3.17, 5.71)
EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量（最終評価時）		LSM 2.54	LSM 1.75	群間差 0.92 (0.36, 1.48) 両側 p = 0.0012	—	—	—

試験	PARADIGM-HF			PARALLEL-HF		
重要なベネフィット	LCZ696 N = 4187	ENA N = 4212	LCZ696 vs ENA (95% CI)	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 vs ENA (95% CI)
医療資源消費量の低減						
心不全により 1 回以上救急室を利用した被験者の割合	2.4%	3.6%	RR: 0.70 (0.52, 0.94) 両側 p = 0.0170	9.9%	16.1%	RR: 0.45 (0.19, 1.07)
ICU 滞在日数 (患者年)	0.50	0.59	RR: 0.79 (0.63, 0.99) 両側 p = 0.0434	0.50	0.34	RR: 1.08 (0.23, 5.11)
12 ヵ月時までの院外生存日数	LSM 348.74	LSM 346.02	群間差 2.72 (0.27, 5.18) 両側 p = 0.0298	LSM 349.36	LSM 345.46	群間差 3.90 (−9.48, 17.27)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.1.1.F，Table 14.2-02.1.1.F，Table 14.2-03.1.1.F，Table 14.2-03.2.1.F，Table 14.2-04.1.1.F1，Table 14.2-05.1.F，Table 14.2-06.1.F，Table 14.2-07.1.F，Table 14.2-08.1.F，Table 14.2-09.1.2.F，Table 14.2-10.1.2.F，Table 14.2-10.2.2.F，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.4，Table 14.2-3.6，Table 14.2-3.8，Table 14.2-3.9，Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.19，Table 14.2-3.19.post.01，Table 14.2-3.27，Table 14.2-3.29.post.01，Table 14.2-3.35，Table 14.2-3.36

HR = ハザード比，OR = オッズ比，RR = 相対リスク，LSM = 最小二乗平均

群間比 = LCZ696 群/エナラプリル群，群間差 = LCZ696 群 − エナラプリル群

NT-proBNP = ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire，EQ-5D = EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire，VAS = ビジュアルアナログスケール

a) 第 3 回の中間解析に割り当てられた有意水準（α = 0.001）のもとでの検定結果。*は統計的に有意であることを示す。全死亡，KCCQ に基づく clinical summary score については逐次棄却型多重比較法により調整された有意水準のもとでの検定結果。

b) PARADIGM-HF では治験担当医師判定に基づく心不全悪化に対する治療の強化を単独エンドポイントとして評価した。PARALLEL-HF では CEC 判定に基づく心不全悪化に対する治療の強化を，心血管死及び心不全による入院と合わせた複合エンドポイントとして評価した。

c) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計) × 100

d) NT-proBNP のベースラインは，PARADIGM-HF では実薬投与観察期の開始時，PARALLEL-HF ではランダム化時。

e) PARADIGM-HF の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，PARALLEL-HF と同様の条件（死亡例の死亡後の欠測を悪化として補完）で実施した事後解析の結果を示した。

生命予後の改善

1）死亡の回避

LCZ696 は，標準治療薬である ACE 阻害薬（エナラプリル）と比較して，心血管死の発現リスクを 20%，全死亡の発現リスクを 16%減少させた（それぞれ片側 $p < 0.0001$，片側 $p = 0.0005$）。心血管死抑制効果は二重盲検治療期を通して維持され，地域，背景治療（利尿薬，MRA，ジゴキシン，ICD 又は CRT 植込み）の有無別，冠動脈血行再建術の有無別，β 遮断薬の用量別，ベースラインの SBP 値別及びランダム化後の SBP 値別等，さまざまな部分集団でもその効果は一貫していた。また，事後解析の結果，LCZ696 はエナラプリルと比較して，突然死のリスクを 20%減少，ポンプ失調による死亡のリスクを 21%減少させた（それぞれ両側 $p = 0.0082$，両側 $p = 0.0338$）。

2）入院の抑制

LCZ696 は，エナラプリルと比較して，心不全による初回入院の発現リスクを 21%減少させた（片側 $p < 0.0001$）。心不全による初回入院の発現リスク抑制効果は二重盲検治療期を通して維持され，心血管死抑制と同様にさまざまな部分集団で一貫して認められた。事後解析の結果，心不全による初回入院の発現リスクは LCZ696 200 mg bid 投与開始後 30 日の時点でエナラプリル群と比べて 40%減少し，LCZ696 の心不全による入院の抑制効果は投与早期から明らかであった。なお，LCZ696 の投与早期からの心不全入院抑制効果は，8 週間投与で評価した PIONEER-HF の重篤複合エンドポイント［1）死亡，2）心不全による 24 時間以上の再入院（治験担当医師判定に基づく），3）左心補助装置の植込み，4）心移植待機リストへの登録からなる］の結果からも示された。重篤複合エンドポイントの発現率は，エナラプリル群 16.8%に比べて LCZ696 群で 9.3%と低く，Kaplan-Meier 法による解析で重篤複合エンドポイントの初回発現までの時間に投与群間で有意な差がみられた（$p = 0.0012$）。

PARADIGM-HF で二重盲検治療期に心不全により 1 回以上入院した被験者の割合（LCZ696 群で 12.83%，エナラプリル群で 15.62%，以下同順），心不全による入院の総回数（851 回，1079 回）はいずれも LCZ696 群でエナラプリル群よりも少なかった。LCZ696 は心不全による入院率を 23%減少させた（$p = 0.0004$）。

また，LCZ696 はエナラプリルと比較して，原因を問わない初回入院の発現リスクを 12%，原因を問わないすべての入院率を 16%減少させた（それぞれ両側 $p = 0.0001$，両側 $p < 0.0001$）。

以上より，LCZ696 は心不全の標準治療薬であるエナラプリルと比べて，心血管死及び全死亡のリスク，並びに心不全による入院及び原因を問わない入院のリスクを全般的に有意に低下させた。LCZ696 のベネフィットは，地域，背景治療，ベースラインの SBP 値別及びランダム化後の SBP 値等を含む，さまざまな部分集団で一貫していた。進行性かつ致死性である心不全の病態を考慮すると，LCZ696 が既存治療を上回る死亡及び心不全入院の回避効果を示し，その効果は患者特性によらず得られたこと，また心不全の難治化及び死亡リスクの上昇，並びに QOL の低下をもたらす心不全入院を投与開始早期から有意に抑制したことは，臨床的に意義の大きい結果と考える。

NT-proBNP の低下

LCZ696 群の NT-proBNP の対ベースライン比は 4 週時，8 ヵ月時ともエナラプリル群と比べて約 25%小さかった（いずれも $p < 0.0001$）。PIONEER-HF 試験でも同様に，4 週時及び 8 週時の時間平均の対ベースライン比で評価した NT-proBNP の LCZ696／エナラプリル群の比は 0.7143 で投与群間に有意な差がみられ（$p < 0.0001$），さらにその差は投与早期からみられた（1 週時，2 週時の比はそれぞれ 0.7621，0.7476，いずれも $p < 0.0001$）。

以上より，LCZ696 は NT-proBNP を投与早期より持続的にかつ有意に低下させた。NT-proBNP は心不全における予後評価の確立された有用なバイオマーカーとして数多くのエビデンスがあり，国内外の診療ガイドラインでも強く推奨されている（クラス I，エビデンスレベル A）。また，PARADIGM-HF の事後解析の結果から，ランダム化後 1 ヵ月時の NT-proBNP は心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの発現リスクと強く相関し（$p < 0.0001$），ランダム化後 1 ヵ月時に NT-proBNP が 25%低下した患者では，低下しなかった患者と比べて複合エンドポイントの発現リスクが 14%低下すると推定されている（6.5 項）。上述のとおり LCZ696 の生命予後改善効果は二重盲検治療期を通して維持され，心不全入院抑制効果は投与開始早期から明らかであった。NT-proBNP の投与早期からの持続的な低下は本結果を裏付けるものと考える。

臨床症状の軽減，QOL の改善

8 ヵ月時の NYHA 心機能分類に対する治療効果はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 34%高く（オッズ比 1.34），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.05$）。同様に，8 ヵ月時の clinical composite assessment に対する治療効果はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 28%高く（オッズ比 1.28），投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0012$）。また，8 ヵ月時の心不全症状及び身体的制限の改善に対する効果を KCCQ に基づく clinical summary score を用いて評価した結果，スコアはいずれの投与群でも低下（悪化）したが，ベースラインからの低下量はエナラプリル群に比べて LCZ696 群で小さかった（群間差 1.64）。EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ696 群－エナラプリル群）は 0.92 であり，LCZ696 群での改善はエナラプリル群よりも有意に大きかった（両側 $p = 0.0012$）。

以上より，LCZ696 による心不全症状，身体的制限，QOL に対する治療効果は一貫してエナラプリルより優れることが示された。症状コントロールと QOL の改善は症候性心不全患者の治療目標の一つとされており（合同研究班 2018），上記の結果は LCZ696 が心不全患者の肉体的・精神的負担を既存治療より軽減させることを示した意義のある結果と考える。

医療資源消費量の低減

エナラプリル群と比べて LCZ696 群で心不全による救急室利用率が 30%，ICU 滞在率が 21%低く（それぞれ両側 $p = 0.0170$，両側 $p = 0.0434$），12 ヵ月時までの院外生存日数が 2.7 日長かった（両側 $p = 0.0298$）。

心不全患者数の増加により懸念される医療資源や医療財政への影響を考慮すると，LCZ696 が既存治療より優れる入院抑制効果に加え，医療資源消費量の低減効果を示した社会的意義は大きい。

HFpEF 患者に対するベネフィット

PARAMOUNT で，LCZ696 群の NT-proBNP の 12 週時の対ベースライン比はバルサルタン群に比べて 23%小さく，投与群間に有意な差がみられた（$p = 0.0050$）。また，36 週時の左房径，左

房容積，及び左房容積係数はいずれもベースラインから減少し，いずれのパラメータも LCZ696 群の変化量はバルサルタン群と比べ有意に大きかった（変化量の群間差はそれぞれ−0.08 cm，−5.70 mL，及び−3.14 mL/m^2，いずれも $p < 0.05$）。PARAGON-HF で，統計学的な差はわずかに示せなかったものの，LCZ696 は実薬対照であるバルサルタンと比較して，心血管死及び心不全によるすべての入院からなる主要複合エンドポイントの発現リスクを 13%（片側 $p = 0.0294$），心不全によるすべての入院の発現リスクを 15%（片側 $p = 0.0278$）減少させた。LCZ696 投与による発現リスクの減少はランダム化後早期よりみられ，二重盲検治療期を通して維持された。8 ヵ月時の NYHA 心機能分類に対する治療効果はバルサルタン群と比べて LCZ696 群で 45%高く（オッズ比 1.45），8 ヵ月時の clinical summary score は両群で低下（悪化）したものの，低下量はバルサルタン群に比べて LCZ696 群で小さかった（群間差 1.03）。さらに，LCZ696 はバルサルタンと比べて腎複合エンドポイント（腎死，末期腎不全への移行，eGFR がベースライン時から 50%以上低下）の発現リスクを 50%減少させた。

HFpEF 患者において生命予後改善効果を明確に示した薬剤がいまだない中で，LCZ696 が実薬対照であるバルサルタンに比べ，心不全による入院の抑制効果，臨床症状及び QOL の改善におけるベネフィットを示した臨床的な意義は大きいと考える。

日本人の心不全患者に対するベネフィット

上述のベネフィットを踏まえて PARALLEL-HF で得られた有効性（生命予後改善，NT-proBNP の低下，臨床症状の軽減，QOL の改善，医療資源消費量の低減）を総合的に評価し，日本人心不全患者に対するベネフィットを以下に示した。

生命予後の改善（死亡の回避，入院の抑制）

- 主要評価項目である心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は，主要解析で 1.09，治験担当医師判定に基づく解析で 0.98 であったが，探索的な事後解析の結果（4.2.3.1.1 項）から，PARALLEL-HF の主要評価項目の結果は PARADIGM-HF の結果と大きく異ならず，PARADIGM-HF と一貫した有効性が示された。
- 心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの総発現回数は LCZ696 群で 44 回，エナラプリル群で 50 回で，発現率（患者年）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 13%低かった（LCZ696 群/エナラプリル群の群間比 0.87）。原因を問わない入院率の群間比は 1.02 であり投与群間で明らかな差はみられなかったものの，心不全による入院率はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 17%低く，PARADIGM-HF と同じ傾向であった。

  日本人心不全患者では，主要複合エンドポイントのうち心不全による入院の占める割合が，

他の地域またはアジア諸国と比べて相対的に高いことが報告されており（Dewan et al. 2019），長期間の追跡において心不全による入院を抑制する意義は大きい。PARALLEL-HF での追跡期間の中央値は約 34 ヵ月と長く，LCZ696 群で心不全による入院をエナラプリル群より抑制する傾向が示されたことは臨床的意義のある結果と考える。

NT-proBNP の低下

- 上述のごとく，NT-proBNP は予後評価の確立されたバイオマーカーである。LCZ696 群での NT-proBNP の対ベースライン（ランダム化時）比はエナラプリル群と比べて 2 週時～6 ヵ月時まで 15%～27%小さく，いずれの時点でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.01$）。NT-proBNP の有意な低下は投与 2 週時の早期からかつ持続的に認められた。
  日本人心不全患者においても，PARADIGM-HF と同様に NT-proBNP の投与早期からの持続的な低下が認められたことは，PARADIGM-HF で示された持続的な生命予後改善効果及び投与開始早期からの心不全入院抑制効果が，日本人患者においても期待できることを示唆するものと考える。

臨床症状の軽減，QOL の改善

- NYHA 心機能分類の改善効果は 200 mg bid に増量後の投与 8 週時で既に認められた。6 ヵ月時の NYHA 心機能分類に対する治療効果はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 77%高く（オッズ比 1.77），PARADIGM-HF と同じ傾向であった。KCCQ に基づく clinical summary score 及び clinical composite assessment により評価した臨床症状の軽減効果も，PARADIGM-HF と PARALLEL-HF で同様の傾向であった。

医療資源消費量の低減

- ICU 滞在率の群間比（LCZ696 群/エナラプリル群）は 1.08 であり投与群間で明らかな差はみられなかったものの，心不全による救急室利用率は LCZ696 群で 55%低く，12 ヵ月時までの院外生存日数は LCZ696 群で 3.9 日長かった。

なお，エナラプリルの国内承認用量は 1 日 5～10 mg であるが，PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF では，治験実施計画書で規定した治験薬の減量・中断のガイドラインに従って被験者ごとに忍容性が良好な最大用量を継続投与した結果，1 日平均投与量はそれぞれ 18.9 mg，17.2 mg であり，エナラプリルの生命予後改善効果を明確に示した SOLVD-Treatment 試験の 1 日平均投与量（16.6 mg）と同程度の用量が投与された（4.1.1.2.2 項，5.2 項）。LCZ696 は，このような用量のエナラプリルとの比較でより優れた効果を示し，また，その効果は目標用量より低用量で治療された患者においても一貫してエナラプリルより優れていたこと（4.3.2 項），さらに，エナラプリルの安全性プロファイルは国内外で類似しており，日本人心不全患者においてもエナ

ラプリル 10 mg bid 投与の忍容性は良好であったことから，国内承認用量のエナラプリルと比べても，LCZ696 のベネフィットが得られるものと考える。

以上より，LCZ696 のベネフィットは日本人心不全患者においても同様に得られると考える。またこれらのベネフィットは心不全の治療目標と合致しており，加えて本疾患による医療資源や財政上の負荷の軽減に寄与すると期待できる。

6.3 リスク

LCZ696 を目標用量 200 mg bid で投与した際の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率はエナラプリル 10 mg bid と同程度であり，忍容性は良好であった。

最新のグローバル RMP に規定された重要な特定されたリスクを参考に，日本人心不全患者に対する LCZ696 の重要なリスクを以下の項目とし，主に PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，及び PARAGON-HF の成績に基づき評価した。

低血圧

腎機能障害

高カリウム血症

血管浮腫

低血圧

- 低血圧に関連する有害事象はいずれの試験でもエナラプリル群あるいはバルサルタン群に比べ LCZ696 群で多くみられた。
- PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の二重盲検治療期に発現した低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群では PARADIGM-HF で 13.2，PARALLEL-HF で 18.9 であり，PARALLEL-HF で高かったが，エナラプリル群ではそれぞれ 9.5，8.2 で，国内外で大きな違いはみられなかった。PARAGON-HF でも同様に，全体集団の LCZ696 群で 15.1，日本人集団で 21.7 であり，日本人集団で高かったが，バルサルタン群ではそれぞれ 11.3，12.7 で，国内外で大きな違いはみられなかった。
- 低血圧，血圧低下の発現は，LCZ696 投与群では，PARADIGM-HF（低血圧 17.61%，血圧低下 0.02%，以下同順）に比べ PARALLEL-HF（24.32%，9.01%）で多かった。しかしながら，その重症度はいずれの試験でもほとんどが軽度又は中等度であり，重篤と判断されたもの，投与中止に至ったものや失神，意識消失等の臨床的に問題となる事象の発現は少なく，これらの発現率に投与群間で違いはみられなかった。また，PARALLEL-HF で低血圧，血圧低下により治験薬の中断又は減量に至った被験者は，エナラプリル群（5.36%）に比べ LCZ696 群（16.22%）で多かった。しかし，その多くは投与再開又は減量での投与継続が可能であり，管理可能であった。

- PARALLEL-HF で，二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で SBP が「90 mmHg 未満」又は「ベースラインから 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の割合は，いずれの群も約 20%で，同時に両基準に該当した被験者は 10%未満であった。「90 mmHg 未満」に該当した被験者の割合は投与群で同程度であったが，他の基準では LCZ696 群でエナラプリル群と比べて発現頻度が高い傾向がみられた。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，SBP 低値の患者で低血圧に関連する有害事象の発現率及び SBP が 90 mmHg 未満となる割合が高くなる傾向がみられており，これらの事象は投与開始早期及び LCZ696 の増量時（LCZ696 50 mg bid から 100 mg bid への増量，LCZ696 100 mg bid から 200 mg bid への増量）に多かった。そのため，LCZ696 の投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察する必要があると考え，添付文書案で注意喚起した。また，低血圧の発現リスクを最小化するため，血圧の低い患者では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が望ましいと考える。

腎機能障害

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る。また LCZ696 の降圧作用は腎血流量の低下をもたらす可能性がある。

- 腎機能障害に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する注目すべき臨床検査値の異常は，いずれの試験でもエナラプリル群あるいはバルサルタン群に比べ LCZ696 群で同程度又は低かった。
- PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の二重盲検治療期に発現した腎機能障害に関連する有害事象 EAIR（名/100 人年）は，PARADIGM-HF（LCZ696 群 7.9，エナラプリル群 8.8）に比べ PARALLEL-HF（LCZ696 群 11.3，エナラプリル群 12.0）で高かった。しかしながら，その重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，重篤と判断されたもの，投与中止に至ったものの発現は少なく，これらの発現率に投与群間で違いはみられなかった。また，PARAGON-HF での腎機能障害に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，全体集団（LCZ696 群 10.1，バルサルタン群 11.7）と日本人集団（LCZ696 群 11.1，バルサルタン群 13.2）で大きな違いはみられず，またいずれも LCZ696 群で低かった。
- PARALLEL-HF で，ベースラインから「eGFR が 25%以上減少」に該当した被験者の割合は，投与群間で同程度（LCZ696 群 39.64%，エナラプリル群 36.61%，以下同順）であったが，腎機能悪化の程度がより大きい「eGFR が 40%以上減少」（11.71%，18.75%），「eGFR が 50%以上減少」（3.60%，8.93%）に該当した被験者の割合は，いずれも LCZ696 群でエナラプリル群に比べ低かった。PARAGON-HF では，いずれの項目もバルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。日本人集団では，投与群間で大きな違いはみられなかった。

以上より，腎機能障害を有する患者に投与する場合は，患者の状態を十分に観察するよう，添付文書案で注意喚起した。また，重度腎機能障害患者では，健康被験者と比べてサクビトリルの

活性代謝物（sacubitrilat）の AUC が約 2.7 倍に増加した（3.1.4.5 項）ことから，本剤投与の可否を慎重に判断し，投与する場合は患者の状態を十分に観察するよう注意喚起した。

高カリウム血症

RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによりカリウム値が上昇することがある。

- 高カリウム血症に関連する有害事象及び高カリウム血症に関連する注目すべき臨床検査値の異常は，いずれの試験でもエナラプリル群あるいはバルサルタン群に比べ LCZ696 群で同程度又は低かった。
- PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の二重盲検治療期に発現した高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，PARADIGM-HF（LCZ696 群 5.7，エナラプリル群 7.1）と PARALLEL-HF（LCZ696 群 5.2，エナラプリル群 6.3）で同程度であった。また，重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度で，薬物治療又は特に処置を要することなく管理可能であった。PARAGON-HF での EAIR（名/100 人年）は全体集団（LCZ696 群 4.1，バルサルタン群 5.7）と日本人集団（LCZ696 群 4.4，バルサルタン群 8.9）で大きな違いはみられず，またいずれも LCZ696 群で低かった。

以上を踏まえ，高カリウム血症の患者及び高カリウム血症のリスク因子のある患者に対して添付文書案で注意喚起し，高カリウム血症が発現した場合には，カリウム摂取量の減量等，適切な処置を行うよう記載した。

血管浮腫

血管浮腫の発現にはブラジキニンの関与が示唆され，ブラジキニンの分解には，ACE，アミノペプチダーゼ P（APP），NEP 等が関与している。NEP はブラジキニンの分解における主要な経路ではなく，また LCZ696 は酵素選択性が高いためブラジキニンの分解に与える影響は小さいと考えられるものの，LCZ696 の NEP 阻害作用によりブラジキニンが蓄積し，結果的に血管透過性の亢進をもたらし，血管浮腫が発現する可能性がある。

- PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫及び血管浮腫様の事象の EAIR（名/100 人年）は，いずれの試験でも低く，PARADIGM-HF（LCZ696 群 0.5，エナラプリル群 0.5）と PARALLEL-HF（LCZ696 群 0.7，エナラプリル群 1.0）で同程度であった。PARAGON-HF での血管浮腫に関連する有害事象（AAC への報告対象事象のリストより広範囲の PT を含む）の EAIR（名/100 人年）は全体集団の LCZ696 群で 2.9，バルサルタン群で 3.1 で同程度であった。日本人集団では LCZ696 群での発現はなく，バルサルタン群でのみ 3 名発現した。
- PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の二重盲検治療期に AAC で血管浮腫と判定された事象は，PARADIGM-HF で 29 件（LCZ696 群で 19 名 19 件，エナラプリル群で 10 名 10 件）発現

したが，PARALLEL-HF ではなかった。PARADIGM-HF で発現した AAC で判定された血管浮腫の重症度は，ほとんどが grade I 又は grade II であり，薬物治療又は処置を要することなく回復した。grade IIIa に該当した被験者は LCZ696 群 3 名（0.07%），エナラプリル群 1 名（0.02%）で，気道障害又は気道確保を要するような重篤な事象は認められなかった。

以上を踏まえ，添付文書案では ARB 又は ACE 阻害薬に関係する血管浮腫の既往歴のある患者及び遺伝性血管性浮腫のある患者は禁忌とした。また，LCZ696 と ACE 阻害剤の併用により相加的にブラジキニンの分解を阻害し，血管浮腫のリスクが増加する可能性があることから，ACE 阻害薬との併用も禁忌とし，ACE 阻害薬から切り替えて使用する場合には 36 時間のウォッシュアウト期間を設けることを注意喚起した。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

推奨する使用法は，主に PARADIGM-HF，PARALLEL-HF，及び PARAGON-HF の成績に基づき以下のとおり設定した。これらの設定根拠の詳細は [1.8.2] に示した。

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 50mg 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 200mg まで増量する。1 回投与量は 50mg、100mg、又は 200mg 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。

総合的なベネフィットとリスク

治療の進歩にもかかわらず心不全患者の生命予後は依然として悪く，心不全の治療成績を大きく向上させる新規治療が求められている。心不全の臨床上の重要な課題は，死亡の回避や入院の予防，及び症状の軽減や QOL の改善である。また，頻回に入院を繰り返す高齢心不全患者の増加は，医療資源や医療財政上の重要な課題である（1.1.2 項）。

LCZ696 は RAAS を抑制すると同時に，NEP 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ことを一剤で可能とした，新しいアプローチの心不全治療薬である。LCZ696 は PARADIGM-HF で，HFrEF 患者における心血管死，全死亡，心不全による入院，原因を問わない入院のリスクを，標準治療であるエナラプリルと比べて有意に減少させ，その効果は地域，重症度，LVEF，前治療，SBP 値等，患者の状態にかかわらずさまざまな部分集団において一貫して示された（2.7.3-3.3.2 項，4.3.2 項）。また，心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントのリスクはエナラプリルと比べて低く，その効果は目標用量より低用量で治療された患者においても一貫していた（4.3.2 項）。さらに，心血管死及び心不全によるすべての入院の発現率も LCZ696 群で低かった（4.3.2 項）。心不全による入院のリスクは投与 30 日で，さらに予後評価のバイオマーカーとして強く推奨される NT-proBNP は投与 1 週でエナラプリル

と比べて有意に低下し，標準治療より優れる有効性は投与開始早期から確認された（4.2.3.1.1 項, 4.4.2.1.3 項）。また，QOL の改善ではエナラプリル群に比べて LCZ696 群で好ましい結果が得られ（4.2.3.1.3 項），救急室利用率や ICU 滞在率等の医療資源消費量も LCZ696 投与により低減した（4.2.3.1.4 項）。同様の有効性の傾向は日本人心不全患者を対象とした PARALLEL-HF でも示された。また PARAGON-HF では，HFpEF 患者においてバルサルタンと比べて，心血管死及び心不全によるすべての入院の発現リスク，及びすべての心不全による入院の発現リスクを減少させ，臨床症状及び QOL の改善におけるベネフィットが示された（4.2.3.2 項）。さらに，バルサルタンと比べて有意な NT-proBNP の低下効果，左房縮小効果並びに NYHA 心機能分類の改善を示した（4.3.1.1.3 項）。

重要な特定されたリスクについて，二重盲検治療期間のイベント発現又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数に基づき，国内外での差及び PARALLEL-HF と PARAGON-HF の日本人集団の結果を重点的に評価した。その結果，低血圧に関連する事象を除き，PARADIGM-HF と PARALLEL-HF，及び PARAGON-HF の全体集団と日本人集団で大きく異なるものはなかった。

LCZ696 群での低血圧に関連する事象の発現率は PARALLEL-HF でエナラプリル群より，また PARAGON-HF の日本人集団でバルサルタン群より特に高かった。しかしながら，PARALLEL-HF で投与中止に至ったものや失神，意識消失等の臨床的に問題となる事象の発現は 2%未満とわずかで，約半数の被験者では治験薬の中断又は減量により管理可能であった。また，低血圧に関する事象の発現は SBP 低値の患者でそのリスクが高く，投与開始早期及び LCZ696 の増量時に多くみられた。腎機能障害，高カリウム血症についてはいずれも，発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で同程度又は低く，重篤と判断されたもの，投与中止に至ったものの発現は少なかった。AAC で判定された血管浮腫については，PARADIGM-HF で LCZ696 群でエナラプリル群と比べてやや発現数が多かったものの，気道障害を有するような重篤なものはなく，PARALLEL-HF 及び PARAGON-HF の日本人集団では発現しなかった。添付文書案で適切に注意喚起することで上記のリスクは最小化できると考えた。

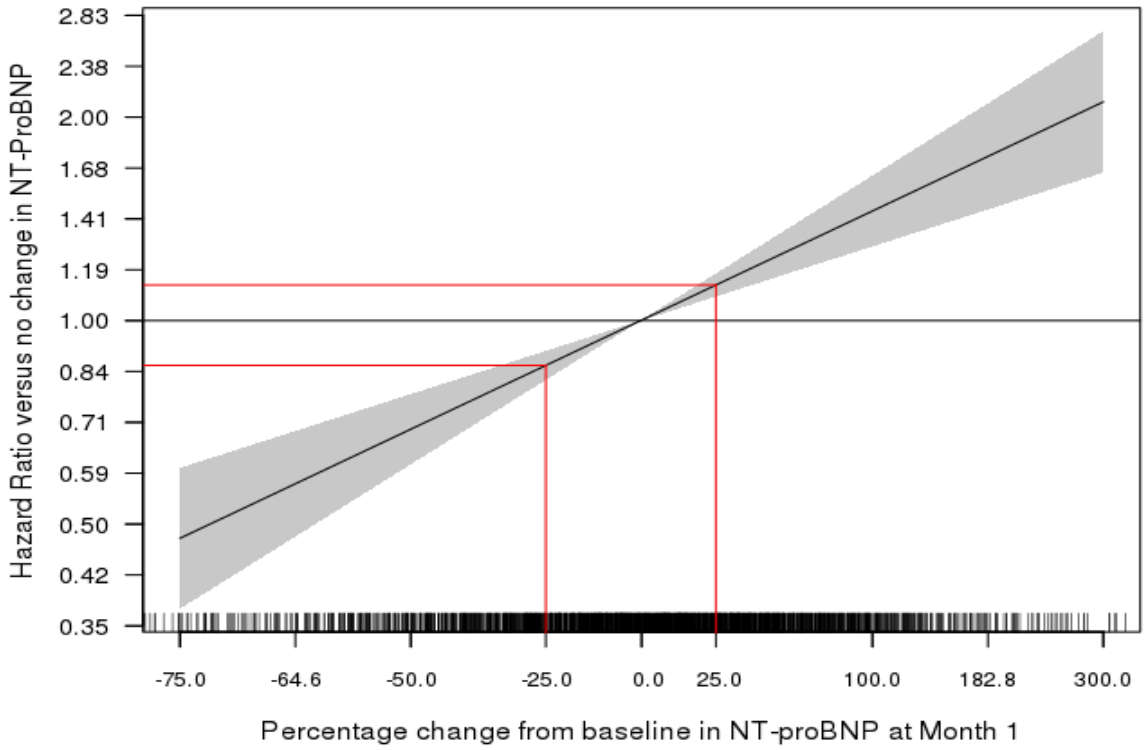
以上より，既存の標準治療と比較して，安全性上のリスクは管理可能な範囲であり，心不全治療上の明らかなベネフィットが示されたことから，心不全患者に対する LCZ696 投与のベネフィットはリスクを上回ると考えた。

LCZ696 は，ACE 阻害薬を上回る有効性を初めて証明した薬剤であり，その効果はさまざまな部分集団で一貫して示され，かつ効果発現も早い。ACE 阻害薬は，日本のガイドラインにおいても欧米と同様に HFrEF 患者への生命予後に対する効果が確立されていることが記載され，すべての HFrEF 患者に用いられるべきとされている（推奨クラス I，エビデンスレベル A）。また，HFpEF 患者において生命予後改善効果を明確に示した薬剤がいまだない中で，LCZ696 が実薬対照であるバルサルタンに比べ，心不全による入院の抑制効果を示した臨床的な意義は大きいと考える。

したがって LCZ696 は，ACE 阻害薬に置き換わる心不全患者の新たな標準治療薬になり得ること，また，さらなる予後改善に大きく寄与し，従来の慢性心不全治療のアンメットニーズを充足する薬剤であると考える。

6.5 補遺

Figure 6-1 PARADIGM-HF における単盲検実薬投与観察期開始時からランダム化後 1 ヵ月時の NT-proBNP 低下量と複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）の相関



Source：5.3.5.3-7-Exp Figure 5b

・解析対象は，PARADIGM-HF の FAS のうち，Biomarker subpopulation の対象で，なおかつランダム化後の 30 日間にイベントを発現しなかった被験者とした。

・解析には，説明変数の線形項に log（ベースライン時の NT-proBNP）及び投与群を設定し，非線形項に 1 ヵ月時点の log(NT-proBNP)のベースラインからの変化を設定した一般化加法モデル（generalized additive model: GAM）を用いた。

・同じ共変量を用いた標準的な Cox model（非線形項はなし）で解析したとき，log(NT-proBNP)のベースラインからの変化に対する p 値は 0.0001 未満であった。1 ヵ月時点の NT-proBNP がベースラインから 25%増加したときのハザード比（95% CI）は 1.13（1.09，1.17）であり，ベースラインから 25%減少したときのハザード比（95% CI）は 0.86（0.82，0.90）であった。

7 参考文献

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, et al. (2011)] Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. FEBS J; 278(11):1830-41.

[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.

[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.

[Lin RY and Shah SN (2008)] Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol; 101(2):185-92.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Shiba N and Shimokawa H (2011b)] Prospective care of heart failure in Japan: lessons from CHART studies. EPMA J; 2(4):425-38.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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)

[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)

[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)