2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 7
1.3 分析方法 8
2 個々の試験結果の要約 10
2.1 *In vitro* 溶出 10
2.1.1 FMI 400 mg と FMI 200 mg の溶出挙動の同等性 10
2.1.2 FMI 200 mg と FMI 100 mg の溶出挙動の同等性 11
2.2 健康被験者における試験 13
2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ（A2103 試験） 13
2.2.2 生物学的同等性試験（B2114 試験） 13
2.2.3 食事の影響（B2107 試験） 14
3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 バイオアベイラビリティ 18
3.2 相対的バイオアベイラビリティ 18
3.3 生物学的同等性 19
3.4 食事の影響 19

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験（評価資料）において使用した製剤一覧 5
Table 1-2 臨床試験用製剤の製剤処方 1（mg/錠） 6
Table 1-3 臨床試験用製剤の製剤処方 2（mg/錠） 6
Table 1-4 外国市販製剤の製剤処方（mg/錠） 7
Table 1-5 生物薬剤学試験の概要 7
Table 1-6 臨床試験において使用した分析法一覧 9
Table 2-1 LCZ696 400 mg 投与及び外国市販製剤バルサルタンを投与したときのバルサルタンの PK パラメータ 13
Table 2-2 LCZ696 50 mg の FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 LCZ696 の PK パラメータの比較 13
Table 2-3 LCZ696 400 mg を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータ（B2107 試験） 15

Table 2-4 LCZ696 400 mg を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータの比較 15

図 一 覧

Figure 2-1 溶出挙動の比較（pH 1.2，パドル法 50 rpm） 10
Figure 2-2 溶出挙動の比較（pH[redacted]，パドル法 50 rpm） 10
Figure 2-3 溶出挙動の比較（pH 6.8，パドル法 50 rpm） 11
Figure 2-4 溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm） 11
Figure 2-5 溶出挙動の比較（pH1.2，パドル法 50 rpm） 11
Figure 2-6 溶出挙動の比較（pH[redacted]，パドル法 50 rpm） 12
Figure 2-7 溶出挙動の比較（pH6.8，パドル法 50 rpm） 12
Figure 2-8 溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm） 12
Figure 2-9 LCZ696 400 mg を単回経口投与（空腹時又は食後）したときの平均血漿中濃度推移 16
Figure 3-1 LCZ696 200 mg 及び国内市販製剤バルサルタン投与時の用量補正したバルサルタンの PK パラメータの比較 19

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AHU377	AHU377	サクビトリル
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）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CSF	clinical service form	開発初期の臨床試験製剤
FMI	final market image	市販予定製剤
LBQ657	LBQ657, Sacubitrilat	Sacubitrilat
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LCZ	LCZ696	サクビトリルバルサルタン
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
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
VAL	valsartan	バルサルタン

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

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]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。

臨床試験では，本邦で申請する 50 mg 錠，100 mg 錠及び 200 mg 錠に加え，5 mg 錠，300 mg 錠，及び 400 mg 錠を使用した。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。なお，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 錠及び 200 mg 錠である。

本申請において評価資料となる臨床試験に用いた製剤を Table 1-1 に，それぞれの製剤処方を Table 1-2～Table 1-4 に示す。

なお，本項では，本化合物の名称として LCZ696 を用いる。ただし，LCZ696 の成分であるサクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンは，社内報告書ではそれぞれ AHU377，LBQ657 及び VAL と記載されており，本項の一部の図表でもこれらの名称で記述している。

Table 1-1 臨床試験（評価資料）において使用した製剤一覧

製剤	種類	含量	臨床試験番号
LCZ696 錠 5 mg	臨床試験用製剤（CSF）	5 mg	A1101
LCZ696 錠 50 mg	臨床試験用製剤（CSF）	50 mg	A1101
LCZ696 錠 50 mg	臨床試験用製剤（MF）	50 mg	B2314
LCZ696 錠 50 mg	外国市販製剤	50 mg	B2228，B1301，D2301
LCZ696 錠 100 mg	外国市販製剤	100 mg	B1301，B2228，B2314，D2301，
LCZ696 錠 200 mg	外国市販製剤	200 mg	B2122，B2203，B2228，B1301，B2314，D2301
LCZ696 錠 300 mg	臨床試験用製剤（CSF）	300 mg	A1101
LCZ696 錠 400 mg	臨床試験用製剤（MF）	400 mg	A2204，A2205
LCZ696 錠 400 mg	臨床試験用製剤（FMI）	400 mg	B2107，B2109，B2123

Table 1-2　　臨床試験用製剤の製剤処方 1（mg/錠）

成分名	5 mg 錠（CSF）	50 mg 錠（CSF）	300 mg 錠（CSF）
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	5.39[1)]	53.9[1)]	323.4[1)]
セルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水ケイ酸 *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) サクビトリルバルサルタンナトリウムとしての量

Table 1-3　　臨床試験用製剤の製剤処方 2（mg/錠）

成分名	50 mg 錠（MF）	400 mg 錠（MF）	400 mg 錠（FMI）
素錠部			
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	53.90[1)]	431.20[1)]	431.20[1)]
セルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水ケイ酸 *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング部			
ヒプロメロース*, ポリエチレングリコール*, 酸化チタン*, 三二酸化鉄*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化鉄*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) サクビトリルバルサルタンナトリウムとしての量

＊承認情報提供時に置き換えた

Table 1-4　　外国市販製剤の製剤処方（mg/錠）

成分名	50 mg 錠	100 mg 錠	200 mg 錠
素錠部			
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	56.551	113.103	226.206
セルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水ケイ酸 *	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング部			
ヒプロメロース*, ポリエチレングリコール*, 酸化チタン*, 三二酸化鉄*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化鉄*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.2　　生物薬剤学試験の概観

（1）*In vitro* 試験

FMI 200 mg と FMI 400 mg の生物学的同等性は，両剤の溶出挙動の同等性を判定することにより確認された。

（2）*In vivo* 試験

本剤の生物薬剤学の評価のために，健康被験者を対象とした 3 試験を用いた。外国で実施した食事の影響試験（B2107 試験）を評価資料とし，外国市販製バルサルタンとの相対的バイオアベイラビリティ（BA）の検討試験（A2103 試験），FMI 50 mg と臨床試験製剤（CSF）50 mg との生物学的同等性（BE）試験（B2114 試験）を参考資料とした（Table 1-5）。追加解析として，日本人における LCZ696 と国内市販製剤バルサルタンとの相対的 BA を検討した。なお，ミニタブレット製剤（CSF）の BE 及び食事の影響（B2126 試験），及び液剤（ミニタブレットの懸濁液）の BE（B2130 試験）については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に詳細を記載した。

Table 1-5　　生物薬剤学試験の概要

試験番号	試験目的	投与	用量	添付資料番号	評価/参考
B2107	外国人健康被験者における食事の影響の検討	単回	400 mg FMI	5.3.1.1-1	評価

＊承認情報提供時に置き換えた

試験番号	試験目的	投与	用量	添付資料番号	評価/参考
A2103	相対的バイオアベイラビリティ（BA）の検討	単回	400 mg CSF 外国バルサルタン 320 mg（160 mg × 2）	5.3.1.2-1	参考
B2114	生物学的同等性（BE）の検討	単回	50 mg FMI 50 mg CSF	5.3.1.2-2	参考
B2126	BA 及び食事の影響の検討	単回	200 mg FMI 3.125 mg ミニタブレット（CSF）	5.3.1.2-3	参考
B2130	BA の検討	単回	200 mg FMI 3.125 mg 液剤（ミニタブレットの懸濁液）（CSF）	5.3.1.2-4	参考

1.3 分析方法

国内外の臨床試験において使用した分析法を Table 1-6 に示す。

ヒト血漿中及びヒト尿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの定量は, 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により行った。ヒト血漿中においてサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンは-15℃ 以下で少なくとも 21 ヵ月間の安定性が確認されている（5.3.1.4-2-DMPK R0600891a）。

また，ヒト尿中においてサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンは-15℃ 以下で少なくとも 16 ヵ月間の安定性が確認されている（5.3.1.4-5-DMPK R0600891c）。ヒト脳脊髄液中の sacubitrilat は-15℃ 以下で少なくとも 83 日間の安定性が確認されている（5.3.1.4-5-DMPK R0600891d）。

Table 1-6 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	マトリックス及び分析方法	定量下限 (ng/mL)	真度及び精度 (%)[a]	資料番号	臨床試験番号
サクビトリル	血漿,	1	真度：-7.7～0.5，精度：2.8～10.9	4.2.2.1-1	A2101，A2102，A2103，A2201，A2204，A2205，B2105
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	1	真度：-14.8～1.9，精度：4.3～9.9		
バルサルタン		1	真度：-11.2～2.1，精度：2.5～11.4		
サクビトリル	血漿,	1	真度：-1.2～7.3，精度：1.5～12.5	4.2.2.1-2	A1304，A1306，A2119，A2120，B2107，B2109，B2113，B2114，B2115，B2122，B2123，B2125，B2203，B2223，B2225，B2126，A2126，B2130 (F2130)，B2132，B2207，A2222，B2116，B2132，B1301
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	20	真度：-2.2～4.7，精度：1.6～8.2		
バルサルタン		10	真度：-1.8～4.7，精度：1.2～13.0		
サクビトリル	血漿,	1	真度：-9.2～-2.6，精度：2.2～6.5	4.2.2.1-14	A2117，B2111，B2112
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	1	真度：-6.5～-2.0，精度：3.4～11.8		
バルサルタン		1	真度：-6.5～0.0，精度：3.7～10.3		
サクビトリル	血漿,	1	真度：-0.8～1.0，精度：1.6～7.2	4.2.2.1-3	A1101
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	1	真度：-4.5～-0.7，精度：1.9～7.6		
バルサルタン		1	真度：-2.0～1.0，精度：1.4～4.5		
サクビトリル	尿,	10	真度：1.0～3.3，精度：2.2～10.6[b]	4.2.2.1-15	A2204，A2205
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	10	真度：-8.7～5.3，精度：1.8～9.4[b]		
バルサルタン		10	真度： -6.6～2.0，精度：1.8～14.5[b]		
サクビトリル	尿,	10	真度：4.0～6.1，精度：0.9～6.2	4.2.2.1-3	A1101
Sacubitrilat	LC-MS/MS 法	10	真度：-2.0～0.0，精度：1.2～8.0		
バルサルタン		10	真度：-2.0～1.0，精度：1.0～3.8		
Sacubitrilat	脳脊髄液, LC-MS/MS 法	0.2	真度：-8.5～-3.7，精度：1.9～7.6	4.2.2.1-16	A2126

Source：4.2.2.1-1-DMPK R0600891，4.2.2.1-2-DMPK R0600891a, DMPK R0600891a-01-05，4.2.2.1-14-DMPK R0600891b，4.2.2.1-3-DMPK R0700990，4.2.2.1-15-DMPK R0600891c, 4.2.2.1-16-DMPK R0600891d

a：分析単位間の真度及び精度，b：分析単位内の真度及び精度

2 個々の試験結果の要約

2.1 *In vitro* 溶出

2.1.1 FMI 400 mg と FMI 200 mg の溶出挙動の同等性

FMI 400 mg は，FMI 200 mg に対して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）」（以下，「含量違い BE ガイドライン」）に従うと[redacted]水準である。そこで，同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を判定した。その結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で同等であったことから， FMI 200 mg 及び FMI 400 mg は生物学的に同等であると判断した。両剤の溶出挙動の比較 Figure 2-1～Figure 2-4 に示す[2_3.2.P.2_3-PHAD no. 13007]。

Figure 2-1 溶出挙動の比較（pH 1.2，パドル法 50 rpm）

[redacted]

Figure 2-2 溶出挙動の比較（pH[redacted] パドル法 50 rpm）

[redacted]

Figure 2-3　　溶出挙動の比較（pH 6.8，パドル法 50 rpm）



Figure 2-4　　溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm）



2.1.2　　FMI 200 mg と FMI 100 mg の溶出挙動の同等性

FMI 200 mg は，FMI 100 mg に対して製剤間の処方変更の水準は含量違い BE ガイドラインに従うと[redacted]水準である。そこで，同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を判定した。その結果，両剤の溶出挙動は試験したすべての条件で同等であったことから，FMI 200 mg 及び FMI 400 mg は生物学的に同等であると判断した。両剤の溶出挙動の比較 Figure 2-5～Figure 2-8 に示す。

Figure 2-5　　溶出挙動の比較（pH1.2，パドル法 50 rpm）



Figure 2-6 溶出挙動の比較（pH[redacted]，パドル法 50 rpm）



Figure 2-7 溶出挙動の比較（pH6.8，パドル法 50 rpm）



Figure 2-8 溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm）



2.2 健康被験者における試験

2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ（A2103 試験）

56 名の外国人健康被験者を対象として， LCZ696 400 mg（バルサルタンとして 206 mg 含有）又は外国市販製剤バルサルタン 320 mg を空腹時にそれぞれ単回経口投与し，2×2 クロスオーバー法で外国市販製剤バルサルタンとの相対的 BA を検討した。バルサルタンの PK パラメータ及び相対的 BA を Table 2-1 に示す。

Cmax 及び AUC ともに幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

Table 2-1 LCZ696 400 mg 投与及び外国市販製剤バルサルタンを投与したときのバルサルタンの PK パラメータ

PK パラメータ	LCZ696 400 mg（バルサルタン 206 mg）	外国市販製剤バルサルタン 320 mg（バルサルタン 320 mg）	幾何平均値の比*	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	5010± 1840	5200 ± 2570	0.98	0.87 – 1.10
AUClast (ng·h/mL)	32000 ± 11400	36400 ± 18000	0.90	0.81 – 1.00
AUCinf(ng·h/mL)	32700 ± 11300	37400 ± 18400	0.90	0.82 – 0.99

Source： 5.3.1.2-1-A2103 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，LCZ696：N=52，外国市販製剤バルサルタン：N=54，*：LCZ696／外国市販製剤バルサルタン

2.2.2 生物学的同等性試験（B2114 試験）

85 名の外国人健康被験者を対象として， LCZ696 50 mg FMI 又は LCZ696 50 mg CSF を空腹時にそれぞれ単回経口投与し，2×3 クロスオーバー法で FMI と CSF の生物学的同等性（BE）を検討した。LCZ696 50 mg の FMI と CSF を単回投与したときの血漿中 LCZ696 の PK パラメータの比較を Table 2-2 に示す。

LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）50 mg の FMI と CSF については，Cmax 及び AUC ともに幾何平均値の比とその 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

Table 2-2 LCZ696 50 mg の FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 LCZ696 の PK パラメータの比較

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)			
	FMI	CSF	幾何平均値の比*	90%信頼区間
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	485.52 (122)	504.82 (123)	0.96	(0.87～1.07)
AUCinf (ng·h/mL)	514.23 (120)	526.62 (123)	0.98	(0.95～1.00)
AUClast (ng·h/mL)	510.78 (122)	524.50 (123)	0.97	(0.95～1.00)

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)			
	FMI	CSF	幾何平均値の比*	90%信頼区間
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	2134.68 (122)	2140.84 (123)	1.00	(0.97～1.02)
AUCinf (ng·h/mL)	22774.02 (122)	23053.01 (123)	0.99	(0.98～1.00)
AUClast (ng·h/mL)	22212.25 (122)	22470.74 (123)	0.99	(0.98～1.00)
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	1070.45 (121)	1117.86 (120)	0.96	(0.89～1.03)
AUCinf (ng·h/mL)	6551.66 (121)	6851.74 (118)	0.96	(0.90～1.01)
AUClast (ng·h/mL)	6396.96 (121)	6684.38 (120)	0.96	(0.90～1.02)

Source：5.3.1.2-2-B2114 試験-Table 14.2-1.1
N = 各製剤の累計投与被験者数, * FMI/CSF

2.2.3 食事の影響（B2107 試験）

36 名の外国人健康被験者を対象として，LCZ696 400 mg を単回経口投与し，食事の影響を検討した。食後投与では，高脂肪食（約 800～1000 kcal）あるいは低脂肪食（約 500～600 kcal）摂取開始から 30 分後に LCZ696 400 mg を単回投与した。空腹時投与では，投与前に少なくとも 10 時間以上絶食した後，LCZ696 400 mg 単回投与し，投与 4 時間後まで絶食した。試験は 6×3 クロスオーバー法で実施した。

LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の PK パラメータを Table 2-3 に，PK パラメータの空腹時に対する食後投与の比較を Table 2-4 に，平均血漿中濃度推移を Figure 2-9 にそれぞれ示す。

Sacubitrilat については，低脂肪食及び高脂肪食の食後投与の Cmax は空腹時投与に比べそれぞれ 19%及び 28%減少したが，食事の種類にかかわらず，AUCinf に食事の影響は認められなかった。Tmax の中央値は空腹時投与の 2 時間に比べ，食後投与では 4～6 時間であり，高脂肪食及び低脂肪食ともに延長する傾向がみられた。

バルサルタンについては，低脂肪食の食後投与では， Cmax 及び AUCinf は空腹時投与に比べそれぞれ 39%及び 34%減少した。高脂肪食では Cmax 及び AUCinf は空腹時投与に比べそれぞれ 40%及び 9%減少した。Tmax の中央値は空腹時投与の 1.75 時間に比べ，食後投与では 4 時間であり，高脂肪食及び低脂肪食ともに延長する傾向がみられた。

Table 2-3 LCZ696 400 mg を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータ（B2107 試験）

PK パラメータ	空腹時	食後	
		低脂肪食	高脂肪食
サクビトリル			
Cmax (ng/mL)	3610 ± 1590	2110 ± 1190	1670 ± 1050
AUCinf(ng·h/mL)	4820 ± 1840	4340 ± 1760	4700 ± 1760
Tmax[a] (h)	1.00	2.00	3.00
Sacubitrilat			
Cmax (ng/mL)	17800 ± 3910	15500 ± 3930	12800 ± 2620
AUCinf(ng·h/mL)	184000 ± 36600	185000 ± 36300	193000 ± 42900
Tmax[a] (h)	2.00	4.00	6.00
バルサルタン			
Cmax (ng/mL)	5680 ± 2450	3710 ± 2000	3260 ± 1050
AUCinf(ng·h/mL)	37000 ± 17800	25900 ± 13900	32900 ± 13200
Tmax[a] (h)	1.75	4.00	4.00

Source: 5.3.1.1-1- B2107 試験- Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，a：中央値

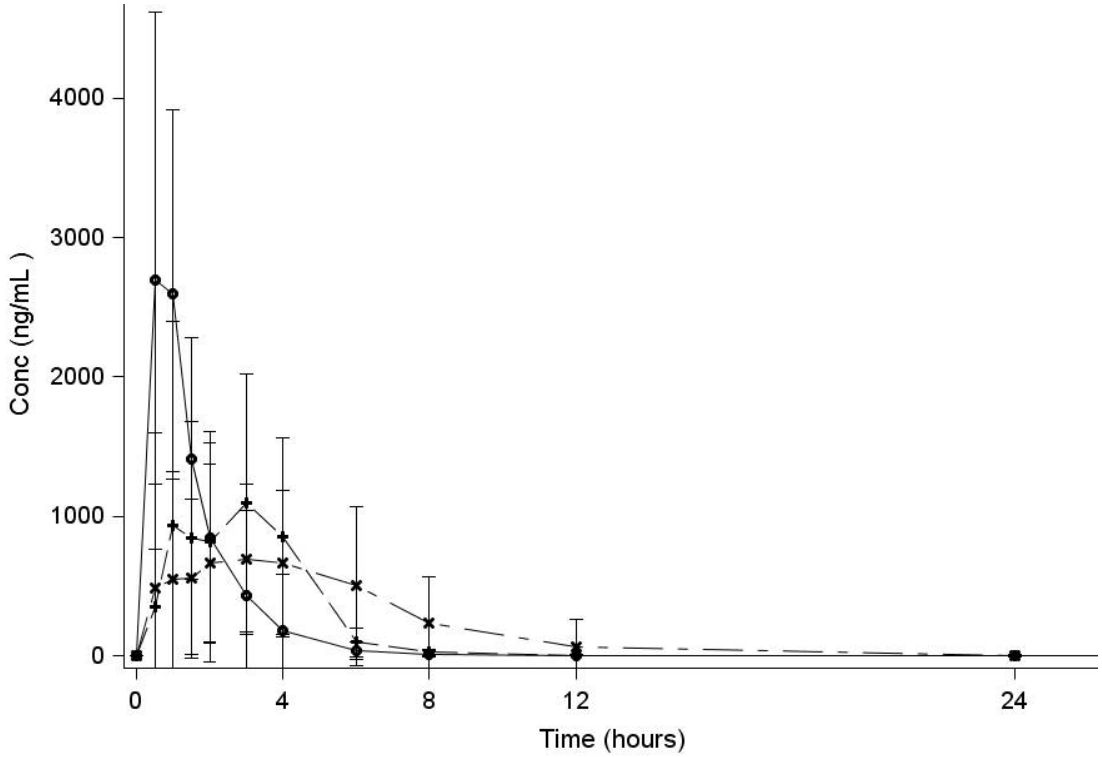
Table 2-4 LCZ696 400 mg を空腹時又は食後に投与したときの PK パラメータの比較

PK パラメータ	空腹時	食後		食後（低脂肪食）	食後（高脂肪食）
		低脂肪食	高脂肪食	幾何平均値の比* [90%信頼区間]	幾何平均値の比* [90%信頼区間]
Sacubitrilat					
Cmax (ng/mL)	17400	14100	12600	0.81[0.70 , 0.92]	0.72[0.63 , 0.82]
AUCinf (ng·h/mL)	180000	181000	188000	1.00[0.97 , 1.02]	1.04[1.01 , 1.06]
AUClast (ng·h/mL)	179000	163000	187000	0.91[0.80 , 1.03]	1.04[0.92 , 1.18]
Tmax[a] (h)	2.0	4.0	6.0	NA	NA
バルサルタン					
Cmax (ng/mL)	5110	3120	3080	0.61 [0.51 , 0.71]	0.60 [0.51 , 0.70]
AUCinf (ng·h/mL)	33200	21900	30200	0.66 [0.57 , 0.75]	0.91 [0.79 , 1.04]
AUClast (ng·h/mL)	32200	21500	29400	0.67 [0.58 , 0.76]	0.91 [0.79 , 1.04]
Tmax[a] (h)	1.75	4.0	4.0	NA	NA

Source: 5.3.1.1-1- B2107 試験-Table 14.2-1.4 及び Table 14.2-1.3
幾何平均値，N=36， a：中央値，*：食後／空腹時，NA:算出せず

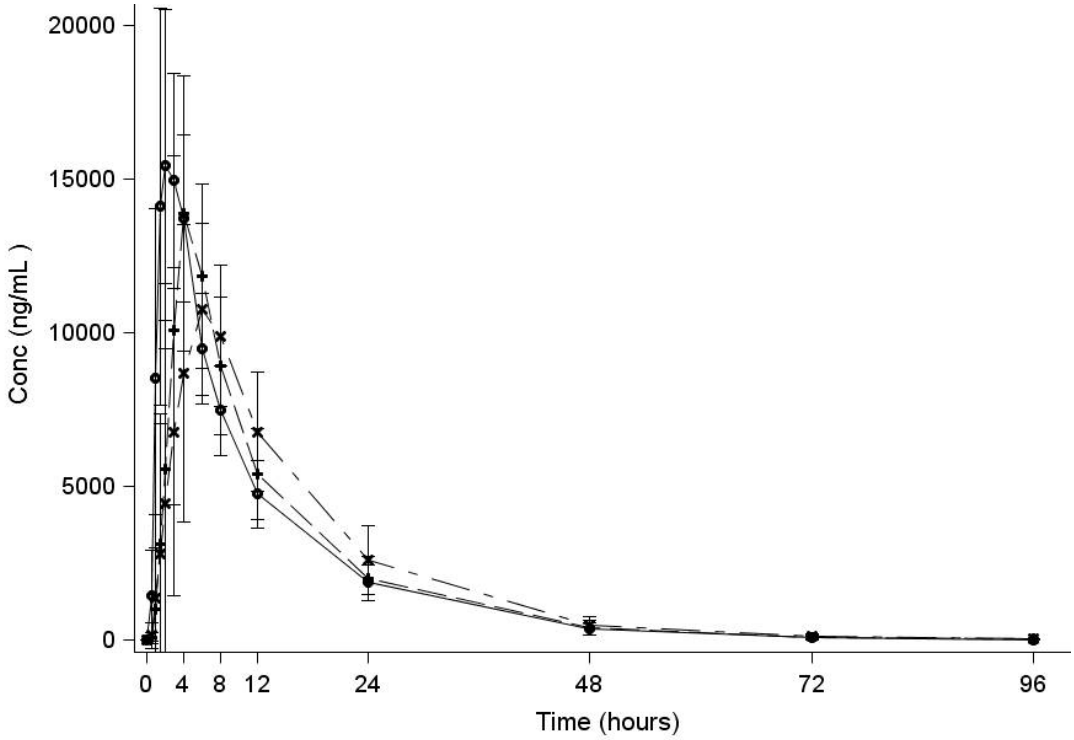
Figure 2-9 LCZ696 400 mg を単回経口投与（空腹時又は食後）したときの平均血漿中濃度推移

サクビトリル

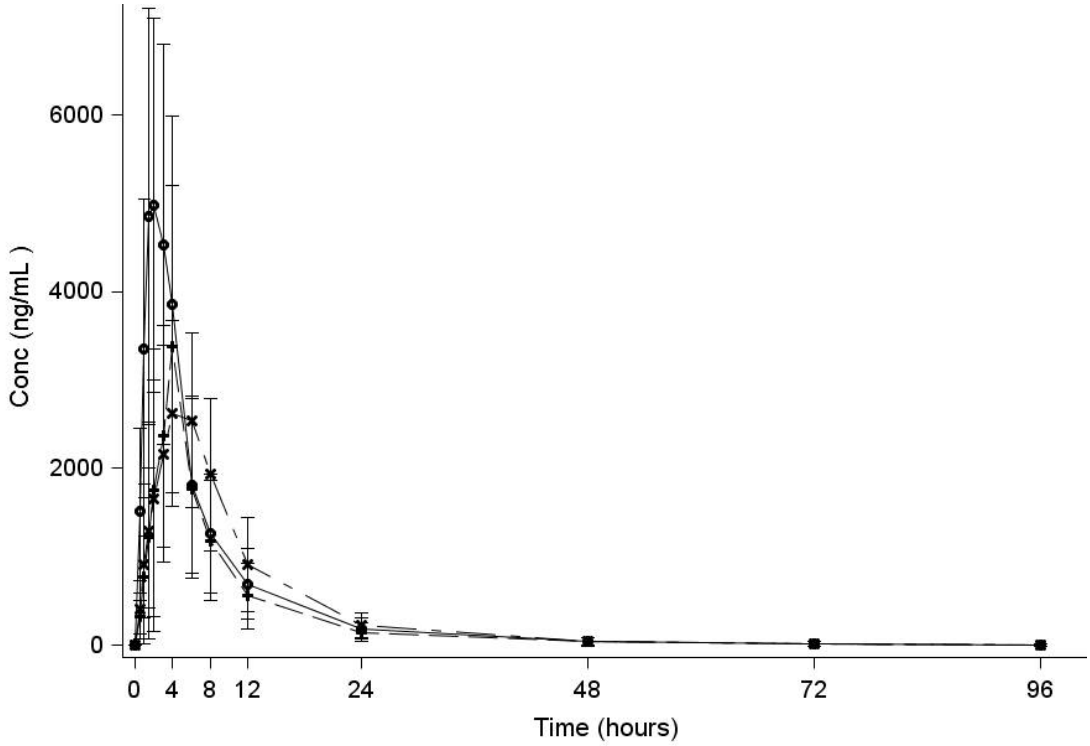


Source: 5.3.1.1-1-B2107 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差，N=36，+：食後投与（低脂肪食），×：食後投与（高脂肪食），○：空腹時投与

Sacubitrilat



バルサルタン



Source: 5.3.1.1-1-B2107 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差，N=36，+：食後投与（低脂肪食），×：食後投与（高脂肪食），○：空腹時投与

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 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バイオアベイラビリティ（sacubitrilat として測定）を尿中排泄量からの算出したとき，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による絶対的バイオアベイラビリティは 23%であった [Flesch et al. 1997] 。

3.2 相対的バイオアベイラビリティ

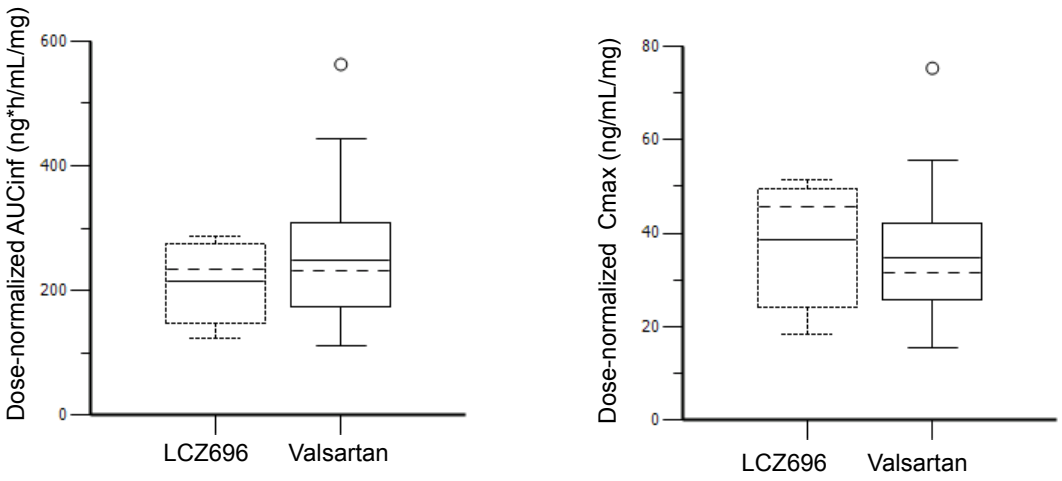
A2103 試験において， LCZ696 400 mg（バルサルタンとして 206 mg 含有）と外国市販製剤バルサルタン 320 mg をそれぞれ単回投与したときのバルサルタンの薬物動態（PK）を比較し，相対的 BA を検討した。Cmax 及び AUC に関して，バルサルタン 320 mg に対する LCZ696 400 mg の幾何平均値の比はそれぞれ 0.98 及び 0.90 であり，その 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

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 における Cmax 及び AUC は，同用量の外国市販製剤バルサルタンと比べてそれぞれ 60%及び 38%高かった （5.3.5.3.-7 Table 3-1）。

国内外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（Figure 3-1）。

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。

Figure 3-1　　LCZ696 200 mg 及び国内市販製剤バルサルタン投与時の用量補正したバルサルタンの PK パラメータの比較



Source：5.3.5.3-7-Figure 3-2
LCZ696: LCZ696 200 mg（バルサルタンとして 103 mg 含有）, N = 8, AUClast: AUC0-96h
Valsartan: バルサルタン 80 mg, N = 30, AUClast: AUC0-48h
Box 内の破線：中央値，Box 内の実線：平均値，Box の下端：第 1 四分位数（25%点），Box の上端：第 3 四分位数（75%点），ひげの下端：Box の下端から−1.5 四分位範囲以内の最小値，ひげの上端：Box の上端から 1.5 四分位範囲以内の最大値，○：はずれ値（1 名）

3.3　　生物学的同等性

「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 又は FMI 100 mg を試験製剤として溶出挙動を比較した結果，FMI 200 mg と FMI 400 mg，及び FMI 200 mg と FMI 100 mg の生物学的同等性が確認された（2.1 項）。

FMI 50 mg と CSF 50 mg の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）（以下，「後発品 BE ガイドライン」）を参照した。LCZ696 50 mg の FMI と 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 50 mg と CSF 50 mg は生物学的に同等と判定した（2.2.2 項）

FMI 100 mg と FMI 50 mg については，後発品 BE ガイドラインに従ったヒト BE 試験を実施し報告予定である。

3.4　　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る。 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，FMI，2.2.3 項）。

また，日本食（約 500 kcal， 20%～25% 脂質）による CSF を用い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それぞれ 51%及び 40%の減少が認められた（2.7.2-2.2.1.1 項）。

国内バルサルタン開発時に検討した食事の影響の試験では，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 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の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。食後投与におけるバルサルタンの PK 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。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
1 背景及び概観 10
1.1 概観 10
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 10
1.1.2 臨床薬理試験の概観 11
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 18
2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性 18
2.1.2 代謝 18
2.1.3 薬物間相互作用 19
2.2 健康被験者における試験 20
2.2.1 単回投与試験 20
2.2.2 反復投与試験 25
2.2.3 食事の影響 36
2.2.4 マスバランスの検討 36
2.3 患者における試験 38
2.3.1 日本人患者における検討 38
2.3.2 外国人患者における検討 43
2.4 内因性要因の検討 52
2.4.1 特別な集団における薬物動態 52
2.5 外因性要因の検討 62
2.5.1 薬物間相互作用 62
2.6 特別な試験 81
2.6.1 外国人健康被験者を対象とした QT 間隔に対する LCZ696 の影響の検討（投与量：400 mg，1200 mg，B2123 試験） 81
2.6.2 外国人健康被験者を対象とした CSF 中アミロイドベータ濃度に対する LCZ696 の影響の検討（投与量：400 mg，A2126 試験） 83
3 全試験を通しての結果の比較と解析 86
3.1 薬物動態 86
3.1.1 吸収 86
3.1.2 分布 87

3.1.3 代謝 87
3.1.4 排泄 88
3.1.5 用量比例性 89
3.1.6 反復投与 91
3.1.7 薬力学的指標の評価 92
3.1.8 母集団薬物動態 96
3.1.9 薬物動態と薬力学の関係 102
3.2 部分集団における薬物動態及び薬力学の比較 103
3.2.1 患者と健康被験者 103
3.2.2 性別 104
3.2.3 体重 104
3.2.4 腎機能障害 105
3.2.5 肝機能障害 105
3.2.6 年齢 106
3.2.7 民族差 106
3.3 医薬品の相互作用 110
3.3.1 *In vitro* 試験 110
3.3.2 *In vivo* 試験 112
4 特別な試験 113
4.1 QT/QTc 間隔への影響 113
4.2 CSF 中アミロイドベータ濃度への影響 113

表 一 覧

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表 13
Table 1-2 薬物間相互作用を検討した試験 17
Table 1-3 主要な薬力学を検討した試験 17
Table 2-1 日本人健康男性被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（A1101 試験） 22
Table 2-2 LCZ696 200 mg を単回投与（空腹時又は食後）したときの PK パラメータ（A1101 試験） 23
Table 2-3 外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの LCZ696 の PK パラメータ（A2101 試験） 24
Table 2-4 日本人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの PK パラメータ（B2122 試験） 27
Table 2-5 メトホルミンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2122 試験） 28
Table 2-6 LCZ696 がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響（B2122 試験） 28

Table 2-7 外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（A2102 試験） 29
Table 2-8 外国人健康被験者に LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの PK パラメータ（A2102 試験） 30
Table 2-9 24 時間平均血漿中 cGMP 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験） 31
Table 2-10 24 時間平均血漿中 Ang II 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験） 32
Table 2-11 24 時間平均 PRC（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験） 32
Table 2-12 24 時間平均 PRA（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験） 33
Table 2-13 中国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（B2115 試験） 34
Table 2-14 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の PK パラメータ（B2115 試験） 34
Table 2-15 アトルバスタチンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2115 試験） 35
Table 2-16 LCZ696 がアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の薬物動態に及ぼす影響（B2115 試験） 36
Table 2-17 [^{14}C] LCZ696 200 mg を単回投与したときの PK パラメータ（B2105 試験） 37
Table 2-18 母集団 PK 解析の対象被験者における日本人 HFrEF 患者の予測曝露量 38
Table 2-19 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1306 試験） 39
Table 2-20 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1304 試験） 40
Table 2-21 慢性心不全患者に LCZ696 を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での PK パラメータ（A2117 試験） 44
Table 2-22 LCZ696 を反復投与したときの定常状態の PK パラメータ（B2223 試験） 48
Table 2-23 肥満を伴う高血圧患者に LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの Ctrough（B2207 試験） 51
Table 2-24 LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態の PK パラメータ（A2222 試験） 51
Table 2-25 非高齢者及び高齢者に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータ，並びに PK パラメータの比（高齢者/非高齢者）とその比の 90%信頼区間（B2109 試験） 53
Table 2-26 男性及び女性に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータ，並びに PK パラメータの比（男性/女性）とその比の 90%信頼区間（B2109 試験） 55

Table 2-27 肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 200 mg を単回投与したときの PK パラメータ（B2203 試験） 56
Table 2-28 肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（B2203 試験） 57
Table 2-29 腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの PK パラメータ（A2204 試験） 58
Table 2-30 腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（A2204 試験） 59
Table 2-31 重度腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（Day 5）したときの PK パラメータ（A2205 試験） 61
Table 2-32 重度腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（Day 5）したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（A2205 試験） 62
Table 2-33 AML が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2119 試験） 63
Table 2-34 LCZ696 が AML の薬物動態に及ぼす影響（A2119 試験） 63
Table 2-35 カルベジロールが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2125 試験） 64
Table 2-36 LCZ696 がカルベジロールの薬物動態に及ぼす影響（B2125 試験） 65
Table 2-37 HCTZ が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2120 試験） 66
Table 2-38 LCZ696 が HCTZ の薬物動態に及ぼす影響（A2120 試験） 66
Table 2-39 フロセミドが sacubitrilat 及びバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響（B2116 試験） 67
Table 2-40 LCZ696 がフロセミドの薬物動態に及ぼす影響（B2116 試験） 68
Table 2-41 経口避妊薬が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験） 69
Table 2-42 LCZ696 が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験） 69
Table 2-43 ワルファリンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2112 試験） 70
Table 2-44 LCZ696 がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響（B2112 試験） 71
Table 2-45 オメプラゾールが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2113 試験） 72
Table 2-46 ジゴキシンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2111 試験） 73
Table 2-47 LCZ696 がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響（B2111 試験） 73
Table 2-48 シルデナフィルが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2225 試験） 75
Table 2-49 LCZ696 がシルデナフィルの薬物動態に及ぼす影響（B2225 試験） 75
Table 2-50 24 時間血圧測定時におけるベースラインからの変化量 79
Table 2-51 シンバスタチンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2132 試験） 80
Table 2-52 LCZ696 がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響（B2132 試験） 81
Table 2-53 外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの LCZ696 の PK パラメータ（B2123 試験） 82

Table 2-54 外国人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの PK パラメータ（A2126 試験） 84
Table 3-1 LCZ696 を単回投与したときの用量比例性（A1101 試験） 90
Table 3-2 LCZ696 を単回投与したときの用量比例性（4 試験併合解析） 90
Table 3-3 LCZ696 400 mg を投与したときの高血圧患者及び健康被験者における PK パラメータ 104
Table 3-4 LCZ696 400 mg 投与したときの日本人及び外国人における定常状態の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータの比較 106

図 一 覧

Figure 2-1 日本人健康男性被験者に LCZ696 を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（A1101 試験） 20
Figure 2-2 日本人健康被験者に LCZ696 400 mg を初回及び反復投与したときの平均血漿中濃度推移（B2122 試験） 25
Figure 2-3 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの eGFR と血漿中トラフ値（A1304 試験） 41
Figure 2-4 LCZ696 400 mg を単回投与したときの高齢者及び非高齢者の平均血漿中濃度推移（B2109 試験） 54
Figure 2-5 高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 cGMP 濃度推移（B2225 試験） 76
Figure 2-6 高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの尿中クレアチニン補正した尿中 cGMP 量（B2225 試験） 77
Figure 2-7 高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 ANP 濃度推移 78
Figure 2-8 LCZ696 を単回投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量とプラセボ群との差と 90%信頼区間の時間推移（B2123 試験） ... 83
Figure 2-9 LCZ696 を反復投与したときの CSF 中アミロイド濃度の推移（A2126 試験） 85
Figure 3-1 LCZ696 の推定代謝経路 88
Figure 3-2 LCZ696 を単回投与したときの投与量と AUC との関係（4 試験併合解析） 91
Figure 3-3 LCZ696 200 mg を経口投与したときの初回及び定常状態の平均血漿中濃度推移（A2102 試験） 92
Figure 3-4 慢性心不全患者における血漿中 BNP 濃度推移 94
Figure 3-5 慢性心不全患者における血漿中 NT-pro BNP 濃度推移 95
Figure 3-6 LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの HFrEF 患者の比較（B1301 試験及び B2314 試験） 98
Figure 3-7 血漿中 cGMP の AUEC のベースラインからの変化量と投与量の関係 102

Figure 3-8 LCZ696 400 mg を投与したときの健康被験者及び高血圧患者における定常状態の平均血漿中濃度推移 104
Figure 3-9 日本人及び外国人における定常状態の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータの比較 107
Figure 3-10 母集団 PK モデルで推定された定常状態の血漿中濃度推移..... 109

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
Ang II	angiotensin II	アンジオテンシン II
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
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
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 (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-12h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 12h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～12 時間）
AUC0-24h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
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	area under the drug plasma (serum/blood) concentrationtime curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentrationtime curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
AUEC	area under the effect- curve	薬力学的指標の曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	―
bid	bis in die	1 日 2 回
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (serum/blood)	定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬物

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
	concentration	濃度
Ctrough	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿（血清/血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Emax	maximum effect	最大効果
Fe	flaction of drug excreted in urine	尿中排泄率
GIR	glucose infusion rate	ブドウ糖注入率
HEGC	hyperinsulineemic euglycemic glucose clamp	高インスリン正常血糖クランプ
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全
HEK	human embryonic kidney cell	ヒト胎児由来腎臓細胞
hOAT3	human organic anion transporter-3	ヒト有機アニオントランスポーター3
hOATP	human organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポーター
hOATP1B1	human organic anion transporting polypeptide-1	ヒト有機アニオントランスポーター1（hOATP1B1）
hOATP1B3	human organic anion transporting polypeptide-8	ヒト有機アニオントランスポーター8（hOATP1B3）
hOCT1	human organic cation transporter-1	ヒト有機カチオントランスポーター1
hOCT2	human organic cation transporter-2	ヒト有機カチオントランスポーター2
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	michaelis constant	ミカエリス定数
MDCKII	madin-darby canine kidney cell	ー
MRP2	multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白質 2
MR-proANP	mid-regional pro-atrial natriuretic peptide	プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド
Na	Sodium	ナトリウム
NEP	neutral endopeptidase	ネプリライシン阻害
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal-pro 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
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
PRC	plasma renin concentration	血漿中レニン濃度
qd	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RASS	renin-angiotensin-aldosteron system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Racc	accumulation ratio	累積係数
T1/2	elimination half life	消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
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 (serum/blood) concentration following drug administration	定常状態における最高血漿（血清/血液）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
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/VAS
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

1 背景及び概観

1.1 概観

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（以下 LCZ696）はアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される初めての薬剤である。LCZ696 はサクビトリル及び Ang II 1 型（AT_1）受容体拮抗作用を有するバルサルタンを介して，ネプリライシン阻害（NEP）及び AT_1 受容体を同時に阻害する。LCZ696 は投与後速やかに溶解し，サクビトリル及びバルサルタンに解離する。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活性体の sacubitrilat に速やかに変換される。Sacubitrilat による NEP 阻害作用によりナトリウム利尿ペプチド（NP）の分解が阻害され，NP 系が活性化される。バルサルタンは AT_1 受容体拮抗作用により RAAS を抑制する。

LCZ696 の臨床薬理は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び薬物動態（PK）並びに薬力学（PD）の検討を含む臨床試験から評価した。

なお，本項では，本化合物の名称として LCZ696 を用いる。ただし，LCZ696 の成分であるサクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンは，社内報告書ではそれぞれ AHU377，LBQ657 及び VAL（又は VAS）と記載されており，本項の一部の図表でもこれらの名称で記述している。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 2.1 項に要約を，「2.6.4-4.1 項」 及び 「2.6.4-5.1 項」 に詳細を記載した。

In vitro 試験において血球移行性を検討した。ヒト血漿を用いて，[^{14}C] サクビトリル及び[^{14}C] sacubitrilat の *in vitro* 血漿蛋白結合率を濃度範囲 0.02～100 µg/mL で超遠心法により測定した。また，生理学的濃度のヒト血清アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白質との結合率を検討した。

[^{14}C] サクビトリルをヒトの肝スライスとインキュベーションし，サクビトリルの代謝プロファイルを検討した。ヒト肝ミクロゾームを用いて， CYP1A2，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4，3A5 に対する阻害効果を検討した。ヒト初代培養肝細胞を用い，サクビトリル及び sacubitrilat における CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A の mRNA 発現及び酵素誘導を検討した。

Caco-2 細胞を用い， サクビトリル及び sacubitrilat の見かけの膜透過性を検討した。トランスポーターを介した相互作用については，ヒト胎児由来腎臓細胞（HEK293）を用いて，OATP1B1 及び OATP1B3 の sacubitrilat 輸送能について，また，sacubitrilat 及びバルサルタンがこれらのトランスポーターの基質であるかどうか検討した。さらに，HEK 細胞を用いて，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1（hOAT1），及び OAT3（hOAT3）の輸送活性に対する阻害作用について検討した。

1.1.2 臨床薬理試験の概観

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。参考資料として，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 試験を添付した。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「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。臨床薬理に関する臨床試験一覧を Table 1-1 に，臨床薬理試験の要約は 2.2 項に示す。

日本人健康男性被験者を対象に，LCZ696 を単回経口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 （A1101 試験）。また，外国在住日本人を対象として LCZ696 を 1 日 1 回反復投与時の薬物動態について検討した（B2122 試験）。

外国人健康被験者を対象に，LCZ696 を経口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（A2101 試験， A2103 試験， B2107 試験， A2102 試験， B2105 試験，及び B2115 試験）。また，特別な試験として，LCZ696 の QT 間隔に対する影響（QT/QTc 評価試験，B2123 試験）及び CSF 中のアミロイドβ濃度（A2126 試験）を検討した。

特別な集団における LCZ696 の薬物動態については，性別及び年齢の影響 （B2109 試験），肝機能障害 （B2203 試験） 及び腎機能障害の影響（A2204 試験， A2205 試験）を検討した。

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。

また，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象として，LCZ696 を投与したときの，eGFR と sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中トラフ値との関連を検討した（A1304 試験）。高血圧患者を対象に LCZ696 の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した試験（A1306 試験）では，血漿中トラフ値を測定し，薬物動態を検討した。

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 種類の薬剤との薬物間相互作用試験を実施した。薬物間相互作用を検討した薬剤を Table 1-2 に示す。

薬力学（PD）については，NEP 阻害作用を検討するため，血漿中 cGMP 濃度，尿中 cGMP 量，血漿中 ANP 濃度，及び尿中 ANP 量を検討した。AT_1 受容体拮抗作用として，血漿中レニン活性（PRA），血漿中レニン濃度（PRC），血漿中アンジオテンシン II（Ang II）濃度及び血漿中アルドステロン濃度を検討した。また，心保護作用に関連するバイオマーカーとして，血漿中 BNP 濃度，血漿中 NT-proBNP 濃度，及び尿中 NT-proBNP 量を，ナトリウム（Na）排泄に関連するバ

イオマーカーとして尿中 Na 量及び Na 排泄率を検討した。これらの主要な薬力学を検討した試験を Table 1-3 に示す。

また， 薬物動態について，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，日本人，白人，ヒスパニック等の民族差について検討した。その他の試験として，高血圧患者を対象とした VNP489A2102 試験（5.3.5.4-3）及び健康被験者を対象とした VNP489A2103 試験（5.3.5.4-4）を「2.7.6 個々の試験のまとめ」 に詳細を記載した。

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	治験薬/投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
単回投与	A1101	第 I 相試験 PK/安全性，食事の影響	PK	国内	LCZ696 20 mg, 80 mg，200 mg（空腹時，食後），400 mg, 600 mg，プラセボ/単回	日本人健康被験者	5.3.3.1-1	評価
	A2101	第 I 相試験 PK/安全性	PK	外国	第 1 期: LCZ696 5 mg, 20 mg，80 mg，プラセボ/単回 第 2 期: VAL 40 mg，プラセボ/単回	健康被験者	5.3.3.1-2	参考
	B2114	生物学的同等性（BE）	PK	外国	LCZ696 50 mg（FMI, CSF）/単回	健康被験者	5.3.1.2-2	参考
	B2126	ミニタブレットとの相対的 BA，食事の影響	PK	外国	LCZ696 200 mg, ミニタブレット（LCZ696 3.125 mg）/単回（空腹時，食後，高脂肪食後）	健康被験者	5.3.1.2-3	参考
	B2130 (F2130)	液剤（ミニタブレット懸濁液）との相対的 BA	PK	外国	LCZ696 200 mg, ミニタブレット（LCZ696 3.125 mg）/単回	健康被験者	5.3.1.2-4	参考
	A2103	バルサルタンとの相対的 BA	PK	外国	LCZ696 400 mg, VAL 320 mg/単回	健康被験者	5.3.1.2-1	参考
反復投与	A2102	単回，反復投与 用量比例性	PK/PD	外国	単回投与期: LCZ696 200 mg, 600 mg，900 mg, 1200 mg，プラセボ/単回 反復投与期: LCZ696 50 mg, 200 mg，600 mg, 900 mg，プラセボ/qd	健康被験者	5.3.4.1-2	参考
食事の影響	B2107	食事の影響 高脂肪食/低脂肪食	PK	外国	LCZ696 400 mg/単回（空腹時，低脂肪食後，高脂肪食後）	健康被験者	5.3.1.1-1	評価
ADME	B2105	[^{14}C]-標識体を用いたマスバランスの検討	PK	外国	LCZ696 200 mg/単回	健康被験者	5.3.3.1-3	参考

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	治験薬/投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
患者における PK/PD	B2223	利尿及び尿中ナトリウム量の検討	PK/PD	外国	LCZ696 200 mg/bid, VAL 160 mg/bid	心不全患者	5.3.4.2-1	参考
					LCZ696 400 mg/qd, VAL 320 mg/qd	高血圧患者		
	A2117	慢性心不全患者における検討	PK/PD	外国	朝・夜 (食後) bid 漸増期： LCZ696 50→100 mg bid, 100 mg bid 維持期： LCZ696 200 mg bid	心不全患者	5.3.4.2-4	参考
	B2207	インスリン感受性及び脂質代謝への影響	PK/PD	外国	LCZ696 400 mg, AML 10 mg/qd	高血圧患者	5.3.4.2-2	参考
	A2222	食塩感受性患者における検討	PK/PD	外国	LCZ696 400 mg, VAL 320 mg/qd	高血圧患者	5.3.4.2-3	参考
内因性要因の検討	B2109	高齢者と非高齢者の比較及び性差	PK	外国	LCZ696 400 mg/単回	健康被験者 (高齢者/非高齢者)	5.3.3.3-4	評価
	B2203	健康被験者と肝機能障害患者の比較	PK	外国	LCZ696 200 mg/単回	健康被験者及び肝機能障害患者	5.3.3.3-3	評価
	A2204	健康被験者と腎機能障害患者（軽度及び中等度）の比較	PK	外国	LCZ696 400 mg/qd	健康被験者及び腎機能障害患者	5.3.3.3-1	評価
	A2205	健康被験者と腎機能障害患者（重度）の比較	PK	外国	LCZ696 400 mg/qd	健康被験者及び腎機能障害患者	5.3.3.3-2	評価

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	治験薬/投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
薬物間相互作用	B2122	メトホルミンとの薬物間相互作用 日本人の反復投与	PK	外国	試験期 1: メトホルミン 1000 mg/qd 試験期 2: LCZ696 400 mg/qd 試験期 3: LCZ696 400 mg+メトホルミン 1000 mg/qd	日本人健康被験者	5.3.3.4-1	評価
	A2119	アムロジピンとの薬物間相互作用	PK	外国	試験期 1: LCZ696 400 mg/ qd 試験期 2: AML 10 mg/ qd 試験期 3: LCZ696 400 mg+AML 10 mg/ qd	健康被験者	5.3.3.4-3	参考
	A2120	ヒドロクロロチアジド (HCTZ) との薬物間相互作用	PK	外国	試験期 1: HCTZ 25 mg/ qd 試験期 2: LCZ696 400 mg/qd 試験期 3: LCZ696 400 mg+HCTZ 25 mg/ qd	健康被験者	5.3.3.4-4	参考
	A2124	経口避妊薬との薬物間相互作用	PK	外国	試験期 1: COC/単回 試験期 2: LCZ696 400 mg/qd 試験期 3: LCZ696 400 mg+COC/単回	健康被験者	5.3.3.4-10	参考
	B2111	ジゴキシンとの薬物間相互作用	PK	外国	第 1 期: LCZ696 200 mg/bid 第 2 期: ジゴキシン 0.25 mg/qd（Day 11~14 は LCZ696 200 mg/bid+ジゴキシン 0.25 mg/qd）	健康被験者	5.3.3.4-5	参考
	B2112	ワルファリンとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	LCZ696 200 mg 又はプラセボ/bid+ワルファリン 25 mg/単回（5 日目）	健康被験者	5.3.3.4-6	参考

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	治験薬/投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
	B2113	オメプラゾールとの薬物間相互作用	PK	外国	試験期 1: LCZ696 400 mg/単回/ 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）/qd	健康被験者	5.3.3.4-7	参考
	B2115	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	PK	外国	Part I: LCZ696 50 mg, 100 mg，200 mg, 400 mg/単回 Part II: 試験期 1: LCZ696 200 mg/bid 試験期 2: アトルバスタチン 80 mg/qd 試験期 3: LCZ696 200 mg/bid+アトルバスタチン 80 mg/qd	健康被験者	5.3.3.4-2	参考
	B2125	カルベジロールとの薬物間相互作用	PK	外国	試験期 1: LCZ696 400 mg/qd 試験期 2: カルベジロール 12.5 mg→25 mg/bid 試験期 3: LCZ696 400 mg/qd+カルベジロール 25 mg/bid	健康被験者	5.3.3.4-8	参考
	B2225	シルデナフィルとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	試験期 1: シルデナフィル 50 mg/単回 試験期 2: LCZ696 400 mg/qd 試験期 3: LCZ696 400 mg+シルデナフィル 50 mg/単回	高血圧患者	5.3.3.4-9	参考
	B2116	フロセミドとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	試験期 1: フロセミド 40 mg 単回 試験期 2: LCZ696 200 mg/bid+フロセミド 40 mg/単回	健康被験者	5.3.3.4-12	参考

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	測定項目	実施場所	治験薬/投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
	B2132	シンバスタチンとの薬物間相互作用	PK/PD	外国	試験期 1: シンバスタチン 40 mg/単回 試験期 2: LCZ696 200 mg/bid 試験期 3: LCZ696 200 mg/bid+シンバスタチン 1h,40 mg /単回 試験期 4: LCZ696 200 mg/bid+2h,40 mg /単回 試験期 5: LCZ696 200 mgbid+シンバスタチン 40 mg /単回	健康被験者	5.3.3.4-11	参考
特別な試験	B2123	QT 間隔に対する影響	PK	外国	LCZ696 400 mg, 1200 mg，モキシフロキサシン 400 mg，プラセボ/単回	健康被験者	5.3.4.1-1	評価
	A2126	CSF 中のアミロイドβ濃度の検討	PK/PD	外国	LCZ696 400 mg, プラセボ/qd	健康被験者	5.3.4.1-3	参考

bid：1 日 2 回，qd：1 日 1 回

VAL：バルサルタン，AML：アムロジピン，HCTZ：ヒドロクロロチアジド

Table 1-2　　薬物間相互作用を検討した試験

目的	併用薬剤
併用の可能性がある薬剤	アムロジピン，カルベジロール， HCTZ，メトホルミン，フロセミド，経口避妊薬
トランスポーター又は CYP 代謝に対して影響を及ぼす薬剤	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，シンバスタチン

Table 1-3　　主要な薬力学を検討した試験

	PD 項目	試験番号
NEP 阻害作用	血漿中 cGMP 濃度	A2102，A2219，A2201，B2225，A2117
	尿中 cGMP 量	B2223，B2225，B1301，A2117
	血漿中 ANP 濃度	A2102，A2201，B2225，A2117
	尿中 ANP 量	B2225，A2117
AT_1受容体拮抗作用	血漿中 Ang II 濃度	A2102，A2117
	血漿中レニン濃度（PRC）	A2102，A2201，A2222，A2117

	PD 項目	試験番号
	血漿中レニン活性（PRA）	A2102，A2117
	血漿中アルドステロン濃度	A2201，B2223，A2222，B1301，A2117
心保護作用に関連するバイオマーカー	血漿中 BNP 濃度	A2219，B2223，A2117
	血漿中 NT-pro BNP 濃度	A1306，A2219，B2223，A2222，B1301，A2117
	尿中 NT-pro BNP 量	A2117
ナトリウム排泄に関連するバイオマーカー	尿中 Na 量	B2223，A2222
	Na 排泄率	B2223

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については，「2.6.4 薬物動態試験の概要文」及び「2.6.5 薬物動態試験の概要表」に詳細を記載した。ここでは要約を記載する。

2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において，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。ヒトにおけるサクビトリル及び sacubitrilat の主要結合蛋白は血清アルブミンであった。また，*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。

バルサルタンのヒト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。

2.1.2 代謝

サクビトリルの *in vitro* 代謝をヒトの肝スライスを用いて検討した。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 が主に生成した。sacubitrilat は肝スライスとのインキュベーションにより，代謝をほとんど受けなかった。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代謝酵素は CYP2C9 であった。

2.1.3 薬物間相互作用

2.1.3.1 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 に対して阻害作用をほとんど示さず（IC_{50}：>100 μM），CYP2C8（IC_{50}：15 μM）及び CYP2C19（IC_{50}：20 μM）に対して弱い阻害作用を示した。また，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（IC_{50}：>100 μM），CYP2C9（IC_{50}：40 μM）に対して弱い阻害作用を示した。

バルサルタンは CYP1A2，2A6，2C19，2D6，2E1 及び 3A4 に対して有意な阻害作用を示さず，CYP2C9 に対する Ki 値は 135 μM であった。

2.1.3.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を用いた試験で，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，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。

2.1.3.3 *In vitro* 膜透過性評価及びトランスポーターを介した相互作用

サクビトリル及び sacubitrilat の Caco-2 細胞での膜透過性を評価した試験において，サクビトリルは P-gp 基質であることが示唆された。サクビトリルは P-gp を介して排出されるが，同時に中程度の膜透過性を示すことから，サクビトリルの吸収に大きな影響は生じないと予想された。

OATP1B1 及び OATP1B3 による能動輸送が sacubitrilat の肝臓への取り込み及び全身クリアランスに関与することが示唆された。

HEK 細胞を用いた sacubitrilat の能動輸送への関与を検討した *in vitro* 試験の結果，sacubitrilat は OAT3 の基質であり，バルサルタンは OAT1 及び OAT3 の基質であった。

MDCKII 細胞を用いた *in vitro* 試験において，バルサルタンは OATP1B1，OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが示された。

2.1.3.4 *In vitro* トランスポーター阻害

サクビトリルは BCRP，P-gp 及び MRP2 を阻害せず，sacubitrilat も P-gp 及び BCRP をほとんど阻害しなかった（IC_{50}：> 50 μM）。

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。

また，LCZ696（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 の阻害剤（それぞれ IC_{50}：0.795 μM 及び 15.2 μM）であり，バルサルタンは OAT1（IC_{50}：14.8 μM）及び OAT3（IC_{50}：1.11 μM）の阻害剤であった。

2.2 健康被験者における試験

2.2.1 単回投与試験

2.2.1.1 日本人健康男性被験者を対象とした単回投与試験（投与量：20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg，A1101 試験）

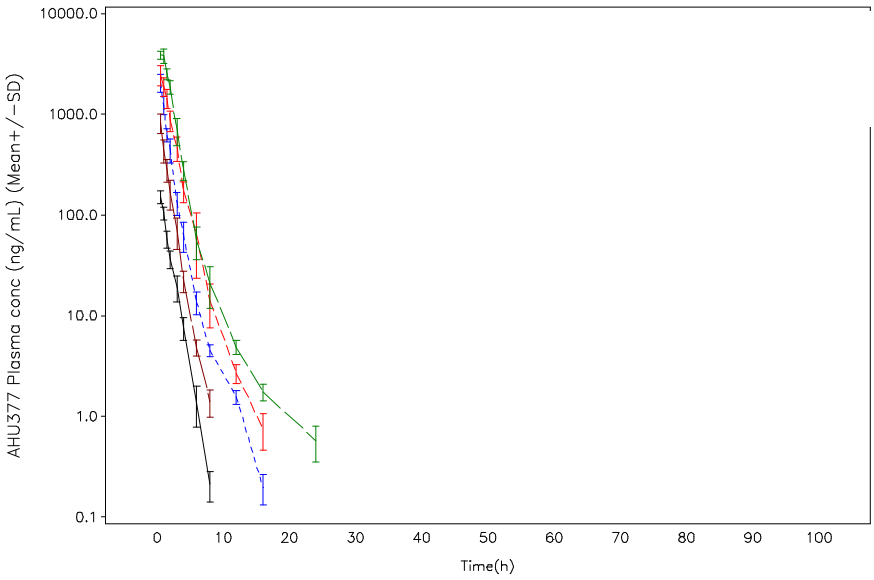
日本人健康男性被験者 50 名（LCZ696 群各 8 名，プラセボ群各 2 名）を対象に，LCZ696 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態，及び探索的に食事の影響（200 mg 投与）について検討した。本試験はプラセボを対照とした用量漸増試験であった。

（1）薬物動態

LCZ696 20～600 mg を単回投与したときの LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の平均血漿中濃度推移を Figure 2-1 に，PK パラメータを Table 2-1 に示す。

Figure 2-1 日本人健康男性被験者に LCZ696 を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（A1101 試験）

サクビトリル

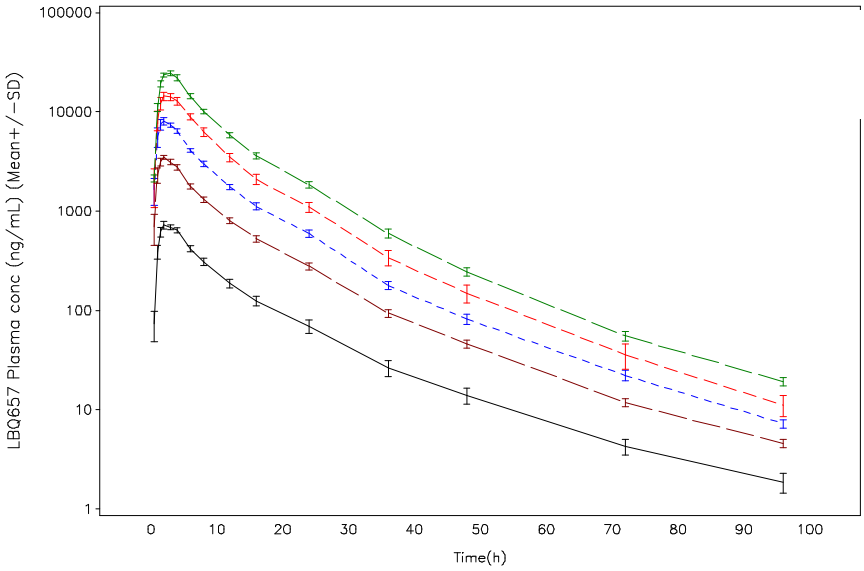


Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-1.1.1～14.2-1.1.3

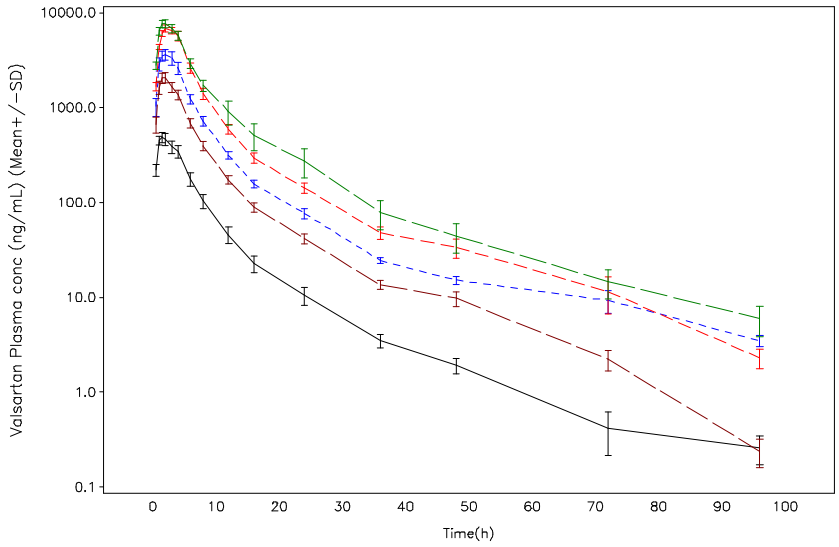
平均値＋標準偏差 (ng/mL)，n=8

—（黒実線）：LCZ696 20 mg，— —（茶点線）：LCZ696 80 mg，----（青点線）：LCZ696 200 mg（空腹時投与），- -（赤点線）：LCZ696 400 mg，— —（緑点線）：LCZ696 600 mg

Sacubitrilat



バルサルタン



Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-1.1.1～14.2-1.1.3

平均値＋標準偏差 (ng/mL)， n=8

—（黒実線）：LCZ696 20 mg，——（茶点線）：LCZ696 80 mg，----（青点線）：LCZ696 200 mg（空腹時投与），- -（赤点線）：LCZ696 400 mg，——（緑点線）：LCZ696 600 mg

Table 2-1 日本人健康男性被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（A1101 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）					
	20	80	200（空腹時）	200（食後）	400	600
n	8	8	8	8	8	8
サクビトリル						
Cmax (ng/mL)	157 ± 52.0	1012 ± 351	2471 ± 923	664 ± 168	3110± 1350	4430 ± 1060
AUCinf (ng·h/mL)	218 ± 67.6	1017 ± 178	2581± 325	2060 ± 354	4470 ± 1117	7850 ± 990
T1/2 (h)	0.850 ± 0.104	1.04 ± 0.249	1.94 ± 1.02	1.55 ± 0.348	2.04 ± 0.841	3.39 ± 1.83
Tmax* (h)	0.50	0.50	0.50	2.00	0.75	1.00
CL/F (L/h)	49.1 ± 18.3	39.6 ± 9.740	38.1 ± 4.87	48.4 ± 9.35	45.4 ± 9.95	37.7 ± 5.47
Vz/F (L)	59.7 ± 20.5	59.7 ± 20.9	109 ± 60.3	106 ± 19.8	126.3 ± 39.7	193 ± 137
fe (%)	0.756 ± 0.518	1.48 ± 0.416	1.25 ± 0.507	1.28 ± 0.441	1.15 ± 0.598	0.845 ± 0.320
Sacubitrilat						
Cmax (ng/mL)	778 ± 128	3660 ± 515	8483 ± 1542	6181 ± 781	16225 ± 3159	25400 ± 4080
AUCinf (ng·h/mL))	7440 ± 1610	32000 ± 4500	71800 ± 13100	66100 ± 10600	138000 ± 26834	228000 ± 30800
T1/2 (h)	15.9 ± 1.98	14.2 ± 2.73	13.4 ± 0.975	12.2 ± 0.713	12.1 ± 0.608	12.1 ± 0.99
Tmax* (h)	2.00	2.00	2.00	4.00	3.00	2.50
CL/F (L/h)	1.26 ± 0.245	1.15 ± 0.172	1.29 ± 0.194	1.39 ± 0.194	1.35 ± 0.245	1.20 ± 0.146
Vz/F (L)	28.9 ± 7.18	23.7 ± 6.65	25.1 ± 4.77	24.6 ± 3.53	23.6 ± 3.76	21.1 ± 3.64
fe (%)	52.4 ± 3.96	57.5 ± 5.52	54.6± 7.17	53.1 ± 7.25	54.7 ± 3.55	54.0± 4.25
バルサルタン						
Cmax (ng/mL)	525 ± 187	2220± 704	3980 ± 1390	1950 ± 686	7400 ± 1490	8050± 2040
AUCinf (ng·h/mL)	3020 ± 1140	12000 ± 3270	22200 ± 6670	13300 ± 4000	42900 ± 11200	52300 ± 18000
T1/2 (h)	11.0 ± 4.65	12.7 ± 4.06	18.9 ± 7.36	15.0 ± 3.86	12.6 ± 2.61	15.6 ± 2.80
Tmax* (h)	1.25	1.50	1.50	4.00	2.00	1.75
CL/F (L/h)	3.82 ± 1.31	3.80 ± 1.64	5.10 ± 1.77	8.35 ± 2.37	5.12 ± 1.50	6.55 ± 2.35
Vz/F (L)	64.0 ± 48.8	65.8 ± 22.2	140 ± 83.0	178 ± 60.8	93.0 ± 30.7	146 ± 55.8
fe (%)	15.7 ± 4.58	16.4 ± 6.40	10.9 ± 3.07	8.62 ± 2.79	11.0 ± 2.04	8.19 ± 2.90

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.1～14.2-1.1.3

平均値 ± 標準偏差，*：中央値

fe：尿中排泄率（LCZ696 中の各成分の投与量に対する未変化体の尿中排泄量の割合）

（2）食事の影響

16 名の健康被験者を対象として，LCZ696 200 mg を空腹時及び食後に単回投与し，食事の影響を検討した。食後投与では，10 時間以上絶食した後，日本食（約 500 kcal， 20%～25% 脂質）摂取開始から 30 分後に LCZ696 200 mg を単回投与した。空腹時投与では，投与前に少なくとも 10 時間以上絶食した後，LCZ696 200 mg 単回投与し，投与 4 時間後まで絶食した。

Sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータを Table 2-2 にそれぞれ示す。サクビトリルは速やかに sacubitrilat に代謝されることから，本試験ではサクビトリルの食事の影響は検討しなかった。食後投与時における sacubitrilat の Cmax は空腹時投与に比べ減少し，Tmax の中央値は空腹時投与の 2 時間から 4 時間に延長したが，AUCinf に食事の影響は認められなかった。食後投与ではバルサルタンの Cmax 及び AUCinf は空腹時投与に比べそれぞれ 51%及び 40%減少した。Tmax の中央値は空腹時投与の 1.5 時間に比べ，食後投与では 4 時間であり，食後投与で延長する傾向がみられた。

Table 2-2 LCZ696 200 mg を単回投与（空腹時又は食後）したときの PK パラメータ（A1101 試験）

投与条件	空腹時	食後（日本食）	幾何平均値の比*
n	8	8	[90%信頼区間]
Sacubitrilat			
Cmax (ng/mL)	8360	6140	0.73 [0.70, 0.77]
AUClast (ng·h/mL)	70700	65300	0.92 [0.90, 0.95]
AUCinf(ng·h/mL)	70900	65400	0.92 [0.90, 0.95]
バルサルタン			
Cmax (ng/mL)	3730	1840	0.49 [0.34, 0.71]
AUClast (ng·h/mL)	21100	12700	0.60 [0.46, 0.79]
AUCinf(ng·h/mL)	21200	12800	0.60 [0.46, 0.79]

Source: 5.3.3.1-1-A1101 試験- Table 14.2-1.5.1，Table 14.2-1.5.3
幾何平均値，*：食後／空腹時

2.2.1.2 外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（投与量： 5 mg，20 mg，及び 80 mg，A2101 試験）

外国人健康被験者 31 名（LCZ696 群各 8 名，プラセボ群各 2 名，LCZ696 20 mg 群のみ 9 名）を対象に，LCZ696 5 mg，20 mg，及び 80 mg を空腹時に単回経口投与したときの LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態について検討した。

（1）薬物動態

LCZ696 5 ～80 mg を単回投与したときの PK パラメータを Table 2-3 に示す。LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の曝露量は用量とともに増加した。

Table 2-3 外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの LCZ696 の PK パラメータ（A2101 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）		
	5	20	80
n	8	9	8
サクビトリル			
Cmax (ng/mL)	44.0 ± 12.3	215 ± 73.7	803 ± 281
AUCinf(ng·h/mL)	62.9 ± 21.5	191 ± 62.3	904 ± 149
T1/2 (h)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.0	1.1 ± 0.3
Sacubitrilat			
Cmax (ng/mL)	165 ± 26.5	745 ± 98.3	3110 ± 793
AUCinf(ng·h/mL)	2190 ± 286	7820 ± 912	30100 ± 9270
T1/2 (h)	16.1 ± 1.2	14.0 ± 0.9	12.2 ± 1.1
バルサルタン			
Cmax (ng/mL)	157 ± 52	477 ± 113	1840 ± 563
AUCinf(ng·h/mL)	1010 ± 298	3020 ± 642	10600 ± 3410
T1/2 (h)	9.4 ± 2.5	15.2 ± 4.7	14.3 ± 4.5

Source：5.3.3.1-2-A2101 試験-Table 11-3
平均値 ± 標準偏差

2.2.1.3 外国人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティの検討（投与量：400 mg，A2103 試験）

外国人健康被験者 56 名を対象に，LCZ696 400 mg（バルサルタンとして 206 mg 含有）又は外国市販製剤バルサルタン 320 mg を空腹時にそれぞれ単回経口投与し，2×2 クロスオーバー法でバルサルタンとの相対的バイオアベイラビリティ（BA）を検討した。バルサルタンの PK パラメータ及び相対的 BA については「2.7.1-2.2.1 項」及び 「2.7.1-3.3 項」に詳細を記述した。Cmax 及び AUC に関して，外国市販製剤バルサルタン 320 mg に対する LCZ696 400 mg 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%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

2.2.2 反復投与試験

2.2.2.1 日本人健康被験者を対象とした 1 日 1 回反復投与時の薬物動態（投与量：400 mg, B2122 試験）

外国在住の日本人健康被験者 27 名を対象に，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間，反復経口投与したときの薬物動態，及びメトホルミン 1000 mg との薬物間相互作用について検討した。

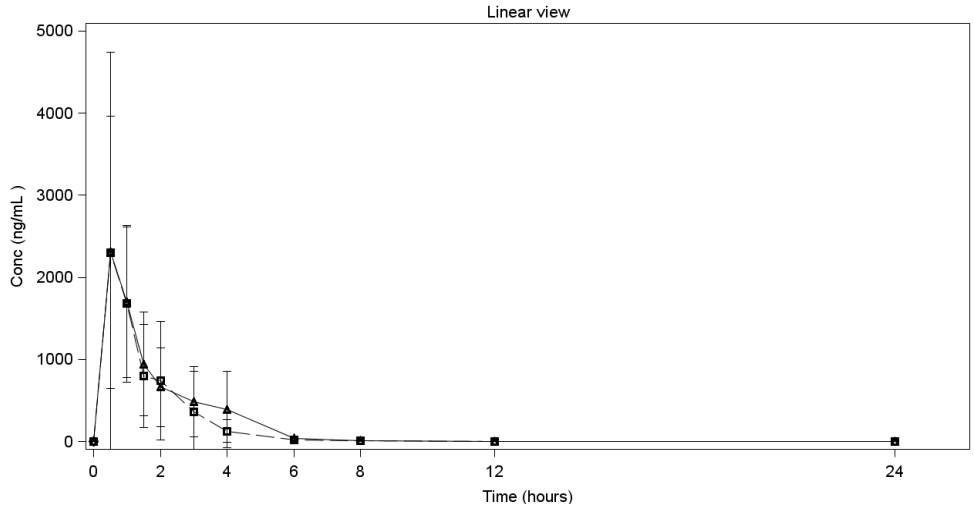
（1）薬物動態

初回投与及び反復投与時における LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の平均血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-4 に示す。

サクビトリルは投与後 4～5 日，sacubitrilat 及びバルサルタンは投与後 3～5 日で定常状態に達した。

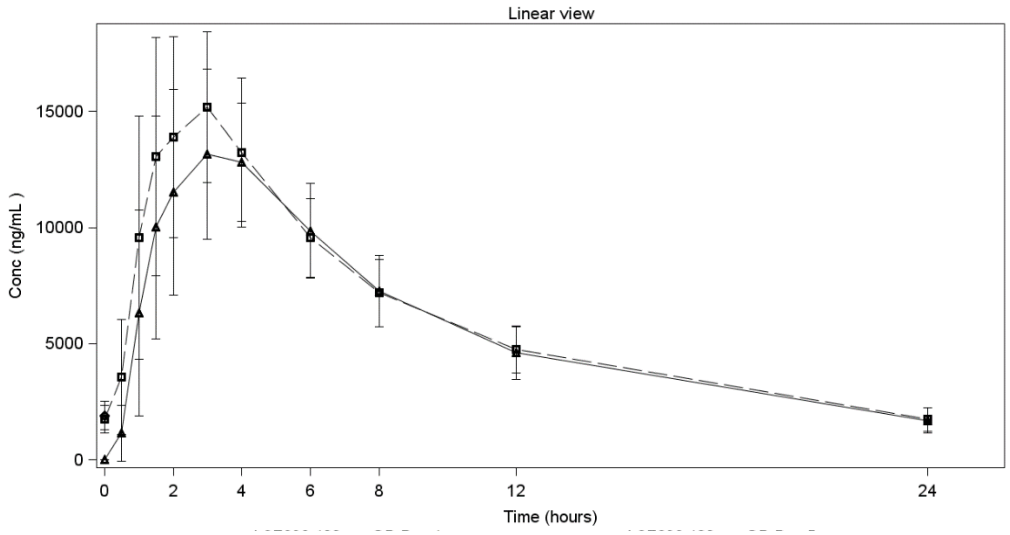
Figure 2-2 日本人健康被験者に LCZ696 400 mg を初回及び反復投与したときの平均血漿中濃度推移（B2122 試験）

サクビトリル

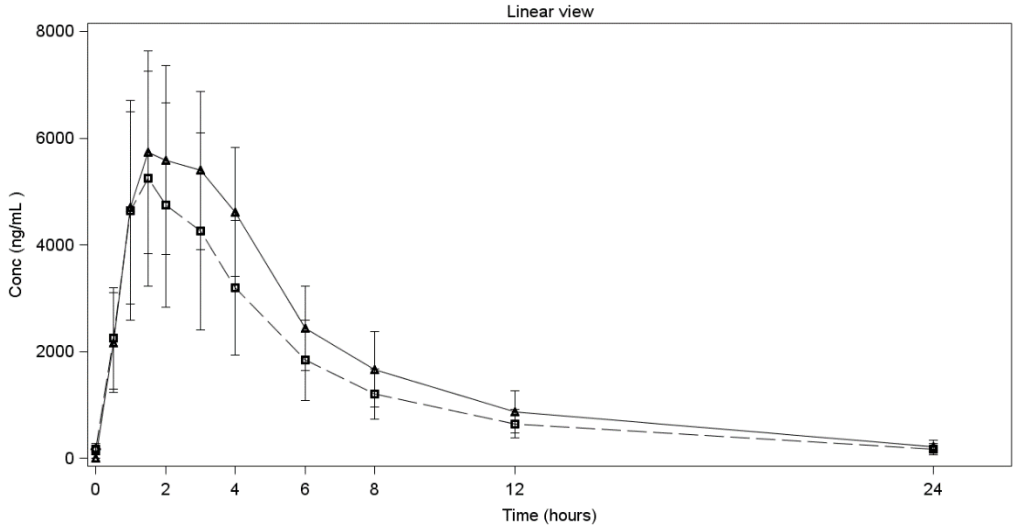


Source：5.3.3.4-1-B2122 試験-Figure 14.2-1.1 , Δ :Day 1，□ :Day 5
平均値 ± 標準偏差

Sacubitrilat



バルサルタン



Source：5.3.3.4-1-B2122 試験-Figure 14.2-1.1, Δ :Day 1, □ :Day 5
平均値 ± 標準偏差

Table 2-4　日本人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの PK パラメータ（B2122 試験）

PK パラメータ	初回投与 Day1	反復投与 Day 5
n	26	26
サクビトリル		
Cmax (ng/mL)	3000 ± 2120	3010 ± 1180
AUCtau(ng·h/mL)	4200 ± 1140	3600 ± 992
Tmax* (h)	1.00	0.500
Racc	—	0.864 ± 0.147
Sacubitrilat		
Cmax (ng/mL)	15000 ± 2730	16500 ± 3080
AUCtau(ng·h/mL)	138000 ± 25900	148000 ± 27900
Tmax* (h)	3.00	3.00
Racc	—	1.07 ± 0.0785
バルサルタン		
Cmax (ng/mL)	6390 ± 1590 [a]	5580 ± 2090
AUCtau(ng·h/mL)	40800 ± 11700 [a]	32200 ± 11500
Tmax* (h)	1.50 [a]	1.50
Racc	—	0.776 ± 0.170

Source：5.3.3.4-1-B2122 試験-Table 14.2-1.2
平均値 ± 標準偏差，*：中央値，－：該当なし，a: n=25

（2）メトホルミンとの薬物間相互作用

試験期 1 ではメトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与し，試験期 2 では LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した。試験期 3 では LCZ696 400 mg 及びメトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間反復併用投与した。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びメトホルミンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。

メトホルミンが LCZ696（sacubitrilat 及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-5 に示す。Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びメトホルミンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 3 時間であった。メトホルミンと併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 8%及び 9%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びメトホルミンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 1.5 時間であった。メトホルミンと併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，バルサルタンの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はいずれも 2%減少）。

LCZ696 がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-6 に示す。メトホルミンの定常状態における Tmax,ss はメトホルミンの単独投与及び LCZ696 との併用投与でそれぞれ 3 時間及び 1.5 時間であった。LCZ696 を併用投与したとき，メトホルミン単独投与と比較してメトホルミンの曝露量は減少したが，いずれも変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はいずれも 23%減少，CV%：29%及び 30%）。

Table 2-5　　メトホルミンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2122 試験）

PK パラメータ	メトホルミン 非併用時	メトホルミン 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	26	26		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	16500 ± 3080	17700 ± 3180	1.08	1.01～1.15
AUCtau, ss (ng·h/mL)	148000 ± 27900	162000 ± 38100	1.09	1.04～1.13
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	5580 ± 2090	5660 ± 2390	0.98	0.80～1.20
AUCtau, ss (ng·h/mL)	32200 ± 11500	32800 ± 15400	0.98	0.82～1.17

Source：5.3.3.4-1-B2122 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（メトホルミン 1000 mg + LCZ696 400 mg）/ LCZ696 400 mg
AUCtau,ss: AUC0-24h

Table 2-6　　LCZ696 がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響（B2122 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比 [a] （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	26		
Cmax, ss (ng/mL)	2520 ± 717	1920 ± 479	0.77	0.70～0.84
AUCtau, ss (ng·h/mL)	15100 ± 3930	11800 ± 3510	0.77	0.71～0.82

Source：5.3.3.4-1-B2122 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + メトホルミン 1000 mg）/ メトホルミン 1000 mg
AUCtau,ss: AUC0-24h，a: n=26

2.2.2.2　外国人健康被験者を対象とした単回投与及び 1 日 1 回反復投与時の薬物動態（投与量：50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg，A2102 試験）

外国人健康被験者 81 名（LCZ696 群各 8 名，プラセボ群各 2 名，LCZ696 600 mg 群のみ 9 名）を対象に，LCZ696 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を空腹時に単回経口投与したときの LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態を検討した。また，50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg を，1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態並びに薬力学について検討した。

（1）薬物動態

LCZ696 200～1200 mg を単回投与及び反復投与したときの PK パラメータを Table 2-7 並びに Table 2-8 に示す。

LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したとき，サクビトリル及びバルサルタンにはほとんど累積は認められなかったが，sacubitrilat の累積係数（Day 1 に対する Day 14 の AUC 及び Cmax から算出）はいずれの用量でも 1.2 であった。

Table 2-7　外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（A2102 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）			
	200	600	900	1200
	n=8	n=8	n=8	n=8
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	1660 ± 822	4210 ± 1690	5500 ± 1710	4480 ± 1870
AUC0-t(ng·h/mL)	1680 ± 502	6110 ± 1250	8850 ± 2250	10400 ± 4390
T1/2 (h)	1.1 ± 0.2	3.6 ± 1.8	3.4 ± 2.0	2.9 ± 1.2
Tmax* (h)	0.5	0.5	0.7	1.0
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	7130 ± 1410	18700 ± 3780	23500 ± 4800	30100 ± 5500
AUC0-t(ng·h/mL)	70100 ± 14300	182000 ± 24300	256000 ± 64100	343000 ± 75300
T1/2 (h)	11.1 ± 1.8	9.9 ± 2.4	10.7 ± 1.3	10.0 ± 1.0
Tmax* (h)	2.1	2.0	2.0	4.0
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	3310 ± 598	7270 ± 3000	8370 ± 3190	7450± 2800
AUC0-t(ng·h/mL)	18200 ± 2660	45400 ± 13500	59800 ± 18500	69200 ± 33400
T1/2 (h)	11.7 ± 6.9	16.6 ± 11.3	14.9 ± 5.9	8.9 ± 1.8
Tmax* (h)	2.0	2.0	2.0	2.0

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 37～ Table 48

平均値 ± 標準偏差，*：中央値

Table 2-8 外国人健康被験者に LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの PK パラメータ（A2102 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）			
	50	200	600	900
	n=8	n=8	n=8	n=8
サクビトリル				
Day1				
Cmax (ng/mL)	429 ± 185	1670 ± 571	3900 ± 1090 [a]	5350 ± 1780
AUC0-t(ng·h/mL)	546 ± 140	1980 ± 637	6640 ± 1750 [a]	8990 ± 1950
T1/2 (h)	1.9 ± 2.7	1.9 ± 0.9	3.7 ± 2.8 [a]	2.6 ± 1.2
Tmax* (h)	0.8	0.5	0.5 [a]	0.5
Day 14				
Cmax,ss (ng/mL)	508 ± 179	1974 ± 678	4310 ± 1690	6520 ± 2050 [b]
AUCtau,ss (ng·h/mL)	527 ± 104	2087 ± 803	6860 ± 1850	10000 ± 2210 [b]
T1/2 (h)	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.9	2.2 ± 0.6	3.3 ± 1.3 [b]
Tmax,ss* (h)	0.5	0.5	0.5	0.5 [b]
Sacubitrilat				
Day1				
Cmax (ng/mL)	1610 ± 364	7280 ± 1240	19900 ± 2140 [a]	31100 ± 4250
AUC0-t(ng·h/mL)	14200 ± 3390	60900 ± 9490	178000 ± 20400 [a]	263000 ± 48200
T1/2 (h)	8.4 ± 1.8	7.2 ± 0.7	8.1 ± 1.0 [a]	7.5 ± 1.1
Tmax* (h)	2.0	2.0	2.0 [a]	2.0
Day 14				
Cmax,ss (ng/mL)	2090 ± 448	8530 ± 1660	23500 ± 3180	38300 ± 9620 [b]
AUCtau,ss (ng·h/mL)	18800 ± 4870	70400 ± 12600	215000 ± 22600	327000 ± 71000 [b]
T1/2 (h)	14.7 ± 2.9	13.0 ± 3.0	12.9 ± 3.8	12.3 ± 1.8 [b]
Tmax,ss* (h)	2.0	2.0	2.1	2.0 [b]
バルサルタン				
Day1				
Cmax (ng/mL)	1210 ± 600	3890 ± 990	7300 ± 2760 [a]	8720 ± 2530
AUC0-t(ng·h/mL)	6710 ± 3520	19300 ± 6110	47700 ± 21500 [a]	45200 ± 11100
T1/2 (h)	4.9 ± 0.9	6.1 ± 1.8	8.0 ± 3.6 [a]	6.8 ± 2.5
Tmax* (h)	2.0	1.1	2.0 [a]	2.0
Day 14				
Cmax,ss (ng/mL)	1230 ± 325	3990 ± 685	8560 ± 2650	8960 ± 3010 [b]
AUCtau,ss (ng·h/mL)	6930 ± 1940	21100 ± 4090	58900 ± 34200	54900 ± 16000 [b]
T1/2 (h)	15.2 ± 9.4	22.1 ± 16.5	22.6 ± 21.8	15.0 ± 5.6 [b]
Tmax,ss* (h)	2.0	2.0	2.1	2.0 [b]

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 49～Table 72

AUC0-t: AUC0-24h, AUCtau, ss: AUC0-24h，平均値 ± 標準偏差，*：中央値，a: n=9，b: n=7

（2）薬力学

1）血漿中 cGMP 濃度

LCZ696 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを 1 日 1 回反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の投与後 24 時間の平均血漿中 cGMP 濃度の変化率のプラセボとの比較を Table 2-9 に示す。LCZ696 を投与したときの 24 時間平均血漿中 cGMP 濃度は，いずれの用量でもプラセボと比べて増加した。最も変化率の差が大きかったのは，LCZ696 200 mg 群の Day 6 であり，ベースラインからの変化率はプラセボと比べて 52%高かった。投与後 24 時間にはいずれもベースラインに戻る傾向が認められた。

Table 2-9　24 時間平均血漿中 cGMP 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ696 / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ696 50 mg	1.25	1.05～1.49	0.0142
LCZ696 200 mg	1.52	1.25～1.84	<0.0001
LCZ696 600 mg [a]	1.48	1.25～1.77	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	1.45	1.21～1.74	0.0002
Day 12			
LCZ696 50 mg	1.23	1.02～1.48	0.0309
LCZ696 200 mg	1.40	1.14～1.71	0.0018
LCZ696 600 mg	1.29	1.06～1.56	0.0107
LCZ696 900 mg [b]	1.35	1.12～1.64	0.0029

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.3

N=8，a : N=9，b : N=7，共分散分析

2）血漿中 ANP 濃度

測定時点ごとの平均血漿中 ANP 濃度のベースラインからの変化率に一定の傾向は認められなかった。

3）血漿中 Ang II 濃度

LCZ696 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを 1 日 1 回反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の 24 時間平均血漿中 Ang II 濃度の変化率のプラセボとの比較を Table 2-10 に示す。LCZ696 を投与したときの 24 時間平均血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率は用量依存的であり，Day 12 でプラセボと比べて約 3～13 倍に増加した。

Table 2-10　24 時間平均血漿中 Ang II 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ696 / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ696 50 mg	3.06	1.59～5.89	0.0014
LCZ696 200 mg	5.36	2.81～10.2	<0.0001
LCZ696 600 mg [a]	6.56	3.48～12.4	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	11.9	5.95～23.6	<0.0001
Day 12			
LCZ696 50 mg	3.41	1.47～7.93	0.0056
LCZ696 200 mg	4.72	2.05～10.9	0.0006
LCZ696 600 mg	9.46	4.07～22.0	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	12.9	5.30～31.3	<0.0001

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.3

N=8，a : N=9，b : N=7，共分散分析

4）血漿中レニン濃度（PRC）

LCZ696 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを 1 日 1 回反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の 24 時間平均 PRC の変化率のプラセボとの比較を Table 2-11 に示す。LCZ696 を投与したときの 24 時間平均 PRC のベースラインからの変化率は用量依存的であり，Day 12 でプラセボと比べて約 2～7 倍に増加した。

Table 2-11　24 時間平均 PRC（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ696 / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ696 50 mg	1.84	0.97～3.52	0.0630
LCZ696 200 mg	4.58	2.43～8.66	<0.0001
LCZ696 600 mg [a]	4.80	2.60～8.89	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	7.95	4.08～15.5	<0.0001
Day 12			
LCZ696 50 mg	1.93	0.85～4.36	0.1102
LCZ696 200 mg	4.14	1.86～9.22	0.0010
LCZ696 600 mg	6.28	2.82～14.0	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	7.34	3.17～17.0	<0.0001

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.3

N=8，a : N=9，b : N=7，共分散分析

5）血漿中レニン活性（PRA）

LCZ696 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを 1 日 1 回反復投与したときの 24 時間平均 PRA の変化率のプラセボとの比較を Table 2-12 に示す。LCZ696 を投与したときの 24 時間平均血漿中 PRA のベースラインからの変化率は用量依存的であり，Day 12 でプラセボと比べて約 4～19 倍に増加した。

Table 2-12　24 時間平均 PRA（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ696 / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ696 50 mg	4.18	1.91～9.18	0.0007
LCZ696 200 mg	8.66	3.98～18.9	<0.0001
LCZ696 600 mg [a]	13.5	6.18～29.4	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	17.9	7.93～40.3	<0.0001
Day 12			
LCZ696 50 mg	3.80	1.27～11.4	0.0184
LCZ696 200 mg	5.86	1.98～17.3	0.0022
LCZ696 600 mg	18.7	5.97～58.5	<0.0001
LCZ696 900 mg [b]	17.7	5.71～54.9	<0.0001

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験-Table 14.2-2.3

N=8，a : N=9，b : N=7，共分散分析

2.2.2.3　中国人健康被験者を対象とした単回投与及び 1 日 2 回反復投与時の薬物動態（投与量：50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg，B2115 試験）

中国人健康被験者 40 名（各投与量 10 名）を対象に，LCZ696 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態を検討した。また，中国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間，反復投与したときの薬物動態，及びアトルバスタチン 80 mg との薬物間相互作用について検討した。

（1）薬物動態

LCZ696 50～400 mg を単回投与したときの PK パラメータを Table 2-13 に，LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの PK パラメータを Table 2-14 に示す。

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。

Table 2-13 中国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK パラメータ（B2115 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）			
	50	100	200	400
	n=10	n=10	n=10	n=10
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	545 ± 248	1060 ± 526	2130 ± 1130	3050 ± 1620
AUC0-t(ng·h/mL)	494 ± 111	1260 ± 435	2540 ± 623	4390 ± 951
T1/2 (h)	0.922 ± 0.129	0.891 ± 0.118	1.01 ± 0.212	1.35 ± 0.316 [a]
Tmax* (h)	0.500	1.25	0.500	1.01
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	2260 ± 393	4790 ± 1010	8930 ± 1240	16300 ± 2710
AUC0-t(ng·h/mL)	20900 ± 1860	43800 ± 7440	86500 ± 11200	162000 ± 23200
T1/2 (h)	8.57 ± 0.977	9.24 ± 1.05	9.07 ± 0.919	8.94 ± 1.14
Tmax* (h)	2.00	3.00	2.00	3.00
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	1210 ± 479	2530 ± 676	4450 ± 1220	5550 ± 1520
AUC0-t(ng·h/mL)	6600 ± 2310	15300 ± 5180	27600 ± 7410	37600 ± 9670
T1/2 (h)	5.33 ± 1.31	6.35 ± 1.96	6.60 ± 0.751	7.91 ± 1.44
Tmax* (h)	1.50	1.50	1.98	2.50

Source：5.3.3.4-2-B2115 試験-Table 14.2-1.2a

平均値 ± 標準偏差，*：中央値，a: n=9

Table 2-14 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の PK パラメータ（B2115 試験）

PK パラメータ	初回投与 Day1	反復投与 Day 5
n	28	28
サクビトリル		
Cmax (ng/mL)	2030 ± 1270	2320 ± 1300
AUCtau(ng·h/mL)	2420 ± 658	2620 ± 728
Racc	—	1.10 ± 0.191
Sacubitrilat		
Cmax (ng/mL)	8750 ± 1600	12600 ± 1900
AUCtau(ng·h/mL)	58900 ± 8890	94200 ± 15700
Racc	—	1.61 ± 0.196
バルサルタン		
Cmax (ng/mL)	4270 ± 1040	5180 ± 1440
AUCtau(ng·h/mL)	21900 ± 6720	27700 ± 8090
Racc	—	1.30 ± 0.281

Source：5.3.3.4-2-B2115 試験-Table 14.2-1.2b

平均値 ± 標準偏差，AUCtau: AUC0-12h，－：該当なし

（2）アトルバスタチンとの薬物間相互作用

試験期 1 では LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 4 日間反復投与し，Day 5 の朝に LCZ696 200 mg を投与した。試験期 2 ではアトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した。試験期 3 では LCZ696 200 mg 1 日 2 回及びアトルバスタチン 80 mg 1 日 1 回を 4 日間反復併用投与後，Day 5 の朝に LCZ696 200 mg 及びアトルバスタチン 80 mg を併用投与した。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びアトルバスタチンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。

アトルバスタチンが LCZ696（sacubitrilat 及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-15 に示す。Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びアトルバスタチンとの併用投与で類似しており，sacubitrilat の Tmax,ss（中央値）は，LCZ696 単独投与で 2.47 時間，アトルバスタチンとの併用投与で 2.00 時間であった。アトルバスタチンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 8%及び 2%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びアトルバスタチンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 1.5 時間であった。アトルバスタチンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 9%及び 19%減少， CV%：41%及び 42%）。

LCZ696 がアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン，並びに ρ-ヒドロキシアトルバスタチン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-16 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，アトルバスタチン単独投与と比較して，アトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の曝露量は増加した（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 68%～108%及び 22%～34%増加）。

Table 2-15　　アトルバスタチンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2115 試験）

PK パラメータ	アトルバスタチン 非併用時	アトルバスタチン 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	28	27		
Sacubitrilat				
Cmax,ss (ng/mL)	12600 ± 1900	13700 ± 2490	1.08	1.01～1.16
AUCtau,ss(ng·h/mL)	94200 ± 15700	96800 ± 18600	1.02	0.99～1.06
バルサルタン				
Cmax,ss (ng/mL)	5180 ± 1440	4950 ± 2030	0.91	0.79～1.04
AUCtau,ss(ng·h/mL)	27700 ± 8090	23900 ± 10000	0.81	0.71～0.92

Source：5.3.3.4-2-B2115 試験-Table 14.2-1.2b, Table 14.2-1.3b

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + アトルバスタチン 80 mg）/ LCZ696 200 mg

AUCtau,ss: AUC0-12h

Table 2-16 LCZ696 がアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の薬物動態に及ぼす影響（B2115 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	27		
アトルバスタチン				
Cmax,ss (ng/mL)	52.7 ± 24.8	98.2 ± 60.5	1.74	1.49～2.02
AUCtau,ss(ng·h/mL)	204 ± 81.2	282 ± 133	1.34	1.23～1.45
Tmax*(h)	1.00	1.00	―	―
***o*-ヒドロキシアトルバスタチン**				
Cmax,ss (ng/mL)	43.5 ± 17.9	74.9 ± 38.4	1.68	1.49～1.91
AUCtau,ss(ng·h/mL)	256 ± 92.6	318 ± 140	1.22	1.12～1.32
Tmax*(h)	1.55	1.50	―	―
***ρ*-ヒドロキシアトルバスタチン**				
Cmax,ss (ng/mL)	4.98 ± 3.52	10.5 ± 7.07	2.08	1.75～2.49
AUCtau,ss(ng·h/mL)	46.0 ± 22.0	59.2 ± 30.0	1.26	1.15～1.39
Tmax*(h)	4.00	2.00	―	―

Source：5.3.3.4-2-B2115 試験-Table 14.2-1.2b, Table 14.2-1.4b
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + アトルバスタチン 80 mg）/ アトルバスタチン 80 mg
AUCtau,ss: AUC0-24h，*：中央値，－：該当なし

2.2.3 食事の影響

2.2.3.1 外国人健康被験者を対象とした食事の影響（投与量：400 mg，B2107 試験）

外国人健康被験者 36 名を対象に，LCZ696 400 mg を投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。薬物動態に及ぼす食事の影響については 「2.7.1-2.2.3 項」及び「2.7.1-3.4 項」に詳細を記述した。Sacubitrilat の 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の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。

2.2.4 マスバランスの検討

2.2.4.1 外国人健康男性被験者を対象としたマスバランスの検討（投与量：[^{14}C] LCZ696 200 mg，B2105 試験）

外国人健康男性被験者 4 名を対象に，[^{14}C] LCZ696 200 mg を単回経口投与したときの LCZ696 のマスバランスを検討した。なお，バルサルタン部分は ^{14}C で標識されないため，本項ではサクビトリルと sacubitrilat の結果のみを示す。

[^{14}C] LCZ696 200 mg を単回投与したときの放射能の曝露量は，血液中に比べて血漿中で高かった(Table 2-17）。

サクビトリルの全身曝露量は，総放射能の 2.6 ± 1.2%（平均値 ± 標準偏差）であり，範囲は 1.7%～4.3%であった。

Sacubitrilat の全身曝露量は，総放射能の 76.8 ± 4.9%，範囲は 69.7%～80.8%であった。

投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率（平均値）は，尿中で約 60.7%，便中は約 41.8%であった。推定代謝経路及び代謝物の詳細については，3.1.3 項に記載する。

また，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。

Table 2-17 [^{14}C] LCZ696 200 mg を単回投与したときの PK パラメータ（B2105 試験）

PK パラメータ	未変化体	血液中放射能	血漿中放射能
サクビトリル			
AUCinf* (ng·h/mL)	2560 ± 1710	44500± 9770	93800± 16400
AUClast* (ng·h/mL)	2560 ± 1700	43400 ± 10000	92300± 15800
Cmax** (ng/mL)	2120 ± 1300	5230 ± 985	10800 ± 1730
Tmax[a] (h)	0.5	2	2
T1/2 (h)	1.31 ± 0.52	10.1 ± 2.29	8.11 ± 1.04
Sacubitrilat			
AUCinf* (ng·h/mL)	71400 ± 7400	—	—
AUClast* (ng·h/mL)	71200 ± 7440	—	—
Cmax** (ng/mL)	8620 ± 1510	—	—
Tmax[a] (h)	2.0	—	—
T1/2 (h)	12.0 ± 1.88	—	—
バルサルタン			
AUCinf* (ng·h/mL)	26900 ± 9740	—	—
AUClast* (ng·h/mL)	26900 ± 9720	—	—
Cmax** (ng/mL)	5360 ± 2160	—	—
Tmax[a] (h)	1.5	—	—
T1/2 (h)	20.8 ± 18.4	—	—

Source： 5.3.3.1-3-B2105 試験- Table 14.2-1.3～Table 14.2-1.5, Clinical study report amendment Table 12-2, Table 12-3
平均値 ± 標準偏差，a: 中央値，n=4
*：放射能の単位（ng eq·h/mL），**：放射能の単位（ng eq/mL），－：該当なし

2.3 患者における試験

2.3.1 日本人患者における検討

2.3.1.1 日本人 HFrEF 患者を対象とした薬物動態の検討（投与量：50 mg, 100 mg 及び 200 mg bid, B1301 試験, PARALLEL-HF）

NYHA 心機能分類が II～IV 度，NT-proBNP が高値の日本人 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。定常状態にあると予測される被験者（同じ用量レベルの治験薬を 1 週間以上にわたって処方どおりに規則正しく服用）を対象に，トラフ時及び少数点サンプリング（投与後 0.5～2 時間 及び 3～5 時間に採血）により血漿中薬物濃度を測定し，母集団薬物動態解析を行った（3.1.8 項）。

日本人 HFrEF 患者の予測曝露量を Table 2-18 に示す。

Table 2-18 母集団 PK 解析の対象被験者における日本人 HFrEF 患者の予測曝露量

	サクビトリル			Sacubitrilat			バルサルタン		
	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	AUC,ss (ng·h/mL)	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	AUC,ss (ng·h/mL)	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	AUC,ss (ng·h/mL)
日本人 HFrEF 患者 N=112									
中央値	10	2288	3354	10155	13185	141643	2093	4495	37401
CV%	331	46	85	38	33	35	57	38	44
最小値	1.7	490	1744	4239	6246	63782	575	1391	12322
最大値	2729	5989	33091	26218	28984	334636	7766	9670	106205

Source：5.3.3.5-3-母集団 PK 解析- Table 5-18

2.3.1.2 日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした薬物動態の検討（投与量：200 mg 及び 400 mg qd, A1306 試験）

日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象として，LCZ696 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性をオルメサルタン（OLM） 20 mg と比較評価した。本試験では，ランダム化された 1161 名（LCZ696 200 mg 群 387 名，400 mg 群 385 名，及び OLM 20 mg 群 389 名，以後同順）のうち，1105 名（371 名，371 名，及び 363 名）が試験を完了した。

（1）薬物動態

LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの日本人高血圧患者 219 名（LCZ696 200 mg: 109 名，LCZ696 400 mg: 110 名）の投与 8 週目の薬物動態（Ctrough）について検討した（Table 2-19）。

LCZ696 200 及び 400 mg の投与で， sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中トラフ値は用量とともに増加した。

Table 2-19　各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1306 試験）

PK パラメータ	LCZ696 200 mg	LCZ696 400 mg
n	109	110
サクビトリル		
Ctrough (ng/mL)	0.042 ± 0.252	33.2 ± 249
Sacubitrilat		
Ctrough (ng/mL)	2160 ± 1740	4420 ± 3030
バルサルタン		
Ctrough (ng/mL)	260 ± 381	543 ± 865

Source： 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-9.1
平均値 ± 標準偏差

（2）薬力学

血漿中 NT-pro BNP 濃度

最終評価時の血漿中 NT-pro BNP 濃度は，LCZ696 200 mg 群及び 400 mg 群で同程度に減少し（それぞれ，−38.6%，−39.4%），それぞれの減少の程度は OLM 20 mg 群（−25.6%）に比べて大きかった （5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-8.1）。

2.3.1.3　腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象とした薬物動態の検討（投与量：100 mg，200 mg，及び 400 mg qd，A1304 試験 ）

腎機能障害（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 未満）を伴う日本人高血圧患者を対象に，LCZ696 の安全性，忍容性，及び有効性を評価した。本試験は，スクリーニング期，観察期（既治療被験者：3〜5 週間，未治療被験者：1〜2 週間），及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された，多施設共同の非盲検試験であった。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，治療期に LCZ696 100 mg から投与を開始した。Week 2 以降，定められた目標血圧値に達しない場合，安全性及び有効性の基準に従い問題がなければ 200 mg，次いで 400 mg に増量した。

本試験の治療期には，32 名が組み入れられ，うち 31 名が試験を完了した。

（1）薬物動態

本試験において，LCZ696 100 mg を初回用量（200 mg 及び 400 mg へは段階的に漸増）とし，1 日 1 回 8 週間反復投与したときの LCZ696 の薬物動態（Ctrough）について検討した。本試験は，LCZ696 100〜400 mg の用量範囲で， sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中トラフ値は用量とともに増加した（Table 2-20）。また，eGFR と血漿中トラフ値との関係から，eGFR の低下に伴い sacubitrilat の血漿中トラフ値が増加する傾向がみられた（Figure 2-3）。

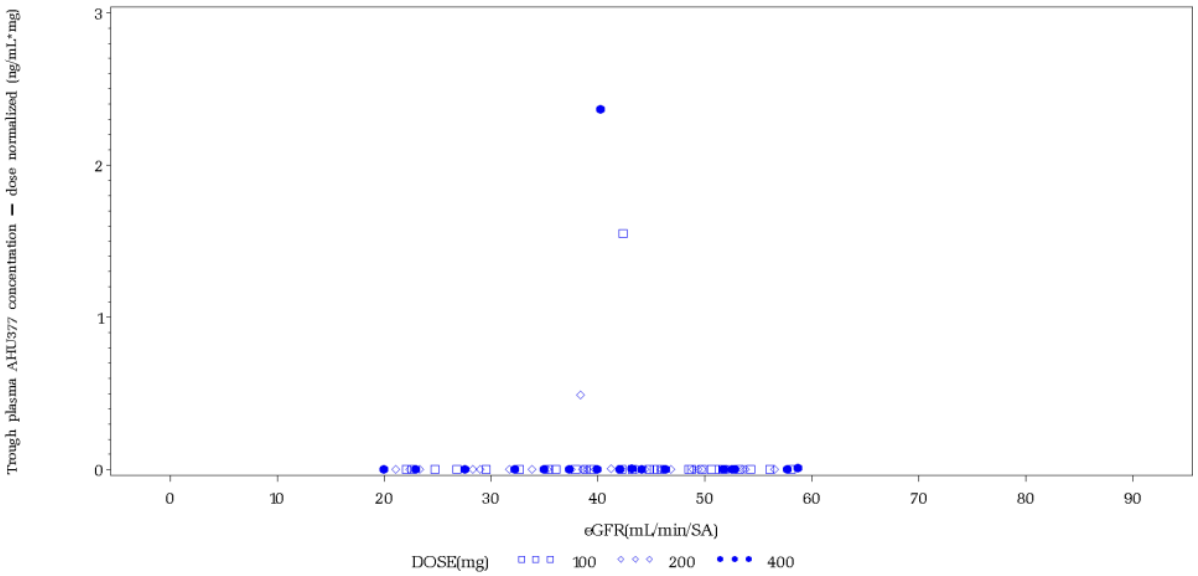
Table 2-20 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1304 試験）

PK パラメータ	投与量 (mg)		
	100	200	400
n	5	8	18
サクビトリル			
Ctrough (ng/mL)	ND	0.128 ± 0.361	53.1 ± 223
Sacubitrilat			
Ctrough (ng/mL)	2160 ±624	6400 ± 4830	8570 ± 5150
バルサルタン			
Ctrough (ng/mL)	141 ± 63.6	548 ± 759	591 ± 808

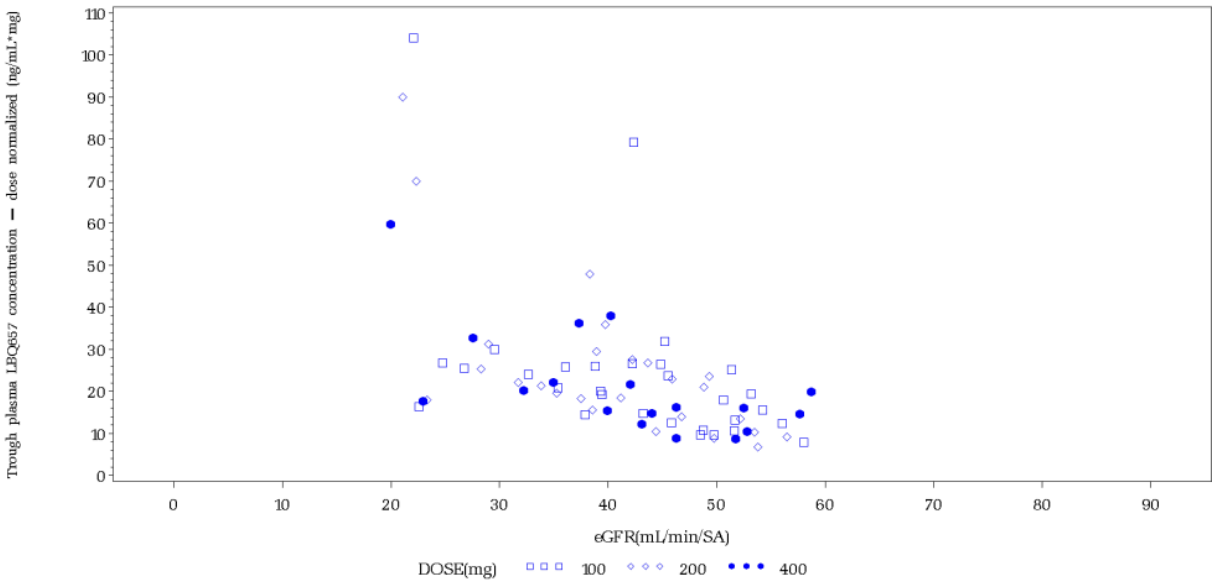
Source：5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-4.1
n は各評価時の前日まで当該投与量を服薬していた被験者の数
平均値 ± 標準偏差，ND：定量限界以下

Figure 2-3　各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの eGFR と血漿中トラフ値（A1304 試験）

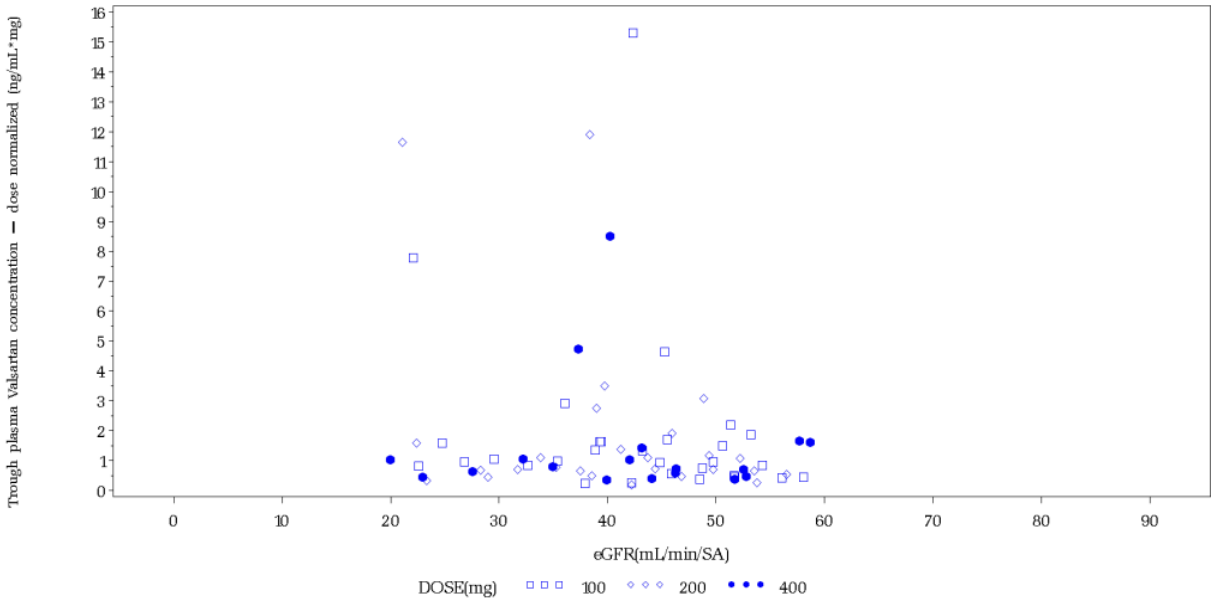
サクビトリル



Sacubitrilat



バルサルタン



Source： 5.3.5.2-2-A1304 試験-Figure 14.2-4.2

2.3.1.4 日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした薬力学の検討（投与量：100 mg，200 mg，及び 400 mg，A2219 試験 ）

A2219 試験は，日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に LCZ696 の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg，1 日 1 回投与）を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験である。本試験に登録された 457 名のうち 389 名がランダム化され（LCZ696 100 mg 群 100 名，200 mg 群 101 名，400 mg 群 96 名，及びプラセボ群 92 名），すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 362 名（93.1%）が試験を完了した。

（1）薬物動態

本試験では評価していない。

（2）薬力学

1）血漿中 cGMP 濃度

最終評価時の血漿中 cGMP 濃度は，LCZ696 100 mg 及び 200 mg 群，並びにプラセボ群ではベースラインから低下し，LCZ696 400 mg 群ではわずかに上昇したが，いずれも有意な変動ではなかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-7.1）。

2）血漿中 BNP 濃度

最終評価時の血漿中 BNP 濃度は，いずれの LCZ696 投与群においてもベースラインから有意に低下した（95%CI よりいずれも $p < 0.05$）。プラセボ群でも低下したが，有意な変動ではなかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-7.1）。

3）血漿中 NT-pro BNP 濃度

最終評価時の血漿中 NT-pro BNP 濃度は，いずれの LCZ696 投与群においてもベースラインから有意に低下した（95%CI よりいずれも $p < 0.05$）。プラセボ群でも低下したが，有意な変動ではなかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-7.1）。

2.3.2 外国人患者における検討

2.3.2.1 外国人慢性心不全患者における検討（投与量：100 mg 及び 200 mg bid, A2117 試験）

症状の安定した慢性心不全患者を対象に，LCZ696 100 mg 又は LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。本試験は，非盲検，非ランダム化試験である。試験に組み入れられた 30 名が LCZ696 100 mg（1 日 2 回 7 日間）を投与する漸増期を完了し，LCZ696 200 mg（1 日 2 回 14 日間）を投与する維持期に移行した。このうち 27 名が維持期を完了した。

（1）薬物動態

慢性心不全患者に LCZ696 100 mg 又は LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での PK パラメータを Table 2-21 に示す。

Table 2-21 慢性心不全患者に LCZ696 を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での PK パラメータ（A2117 試験）

PK パラメータ	LCZ696 100 mg Day 7	LCZ696 200 mg Day 21
n	30	27
サクビトリル		
Cmax,ss (ng/mL)	1230 ± 621	2410 ± 1360
AUCtau,ss(ng·h/mL)	1540 ± 731	3150 ± 1380
Tmax,ss* (h)	0.500	0.567
Sacubitrilat		
Cmax,ss (ng/mL)	9100 ± 3170	16300 ± 4700
AUCtau,ss(ng·h/mL)	82600 ± 33700	147000 ± 51800
Tmax,ss* (h)	2.49	2.07
バルサルタン		
Cmax,ss (ng/mL)	3810 ± 1500	6040 ± 2500
AUCtau,ss(ng·h/mL)	25900 ± 12100	38800 ± 18100
Tmax,ss* (h)	2.00	2.00

Source：5.3.4.2-4-A2117 試験- Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-12h，*：中央値

（2）薬力学

1）血漿中 cGMP 濃度

LCZ696 100 mg bid 7 日間投与（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid 14 日間投与（Day 21）の血漿中 cGMP 濃度はいずれもベースラインと比べ上昇した。血漿中 cGMP 濃度のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 1.24（1.06，1.45）及び 1.38 (1.16, 1.65)であった。Day 7 及び Day 21 の投与後 24 時間ではそれぞれ 1.19（1.00，1.42）及び 1.12（0.92，1.35）であり，ベースラインへ戻る傾向が認められた。

2）尿中 cGMP 量

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の尿中 cGMP 量はいずれもベースラインと比べ上昇した。尿中 cGMP 量のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 1.17（0.97，1.40）及び 1.22（1.01，1.47）であった。

3）血漿中 ANP 濃度

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の血漿中 ANP 濃度は，いずれもベースラインと比べ明確な差は認められなかった。血漿中 ANP 濃度のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.92（0.80，1.05）及び 1.00 (0.80, 1.26)であった。

4）尿中 ANP 量

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の尿中 ANP 量は，いずれもベースラインと比べ明らかに上昇した。尿中 ANP 量のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 1.69（1.40，2.03）及び 1.82（1.54，2.17）であった。

5）血漿中レニン濃度（PRC）

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の PRC はいずれもベースラインと比べ明らかに上昇した。PRC のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 4.30（2.78, 6.64）及び 3.50（2.13, 5.76）であった。

6）血漿中レニン活性（PRA）

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の PRA はいずれもベースラインと比べ明らかに上昇した。PRA のベースラインに対する比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 3.94（2.27， 6.87）及び 2.27（1.20，4.32）であった。

7）血漿中アルドステロン濃度

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の血漿中アルドステロン濃度はいずれもベースラインと比べ明らかな低下を示した。血漿中アルドステロン濃度のベースラインに対する比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.93（0.76，1.14）及び 0.79（0.65, 0.95）であった。

8) 血漿中 BNP 濃度

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の血漿中 BNP 濃度はいずれもベースラインと比べ明らかな低下を示した。血漿中 BNP 濃度のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.75（0.63，0.89）及び 0.79（0.63，0.98）であった。

9) 血漿中 NT-pro BNP 濃度

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の血漿中 NT-pro BNP 濃度はいずれもベースラインと比べ明らかな低下を示した。血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.53（0.45，0.62）及び 0.56（0.45, 0.70）であった。

10) 尿中 NT-pro BNP 量

LCZ696 100 mg bid（Day 7）及び LCZ696 200 mg bid（Day 21）の尿中 NT-pro BNP 量はいずれもベースラインと比べ明らかな低下を示した。尿中 NT-proBNP 量のベースラインに対するトラフ時の比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.68（0.55，0.83）及び 0.74（0.59，0.94）であった。

2.3.2.2 外国人の軽症及び中等症高血圧患者における薬力学の検討（投与量：100 mg，200 mg，及び 400 mg，A2201 試験）

本態性高血圧患者を対象に LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性をバルサルタン 80 mg，160 mg，及び 320 mg，サクビトリル 200 mg，及びプラセボ投与群と比較検討した。本試験は多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較，用量設定試験である。

本試験に登録された被験者のうち，1328 名がランダム化され（各投与群 156～173 名），二重盲検の治療期に組み入れられた。試験を完了した被験者は全体で 1215 名（91.5%）であった。

（1）薬物動態

LCZ696 投与群（LCZ696 200 mg 及び 400 mg）とサクビトリル 200 mg 群において，サクビトリルの血漿中トラフ値を比較したとき，サクビトリル 200 mg 群において 1 名のはずれ値が認められたため，幾何平均が高値を示した（p = 0.06 及び 0.08，ANOVA）。Sacubitrilat の血漿中トラフ値を比較したとき，有意差は認められなかった（それぞれ p = 0.82 及び 0.50，ANOVA）。

LCZ696 投与群（LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg）のバルサルタンの血漿中トラフ値を比較したとき，それぞれ対応するバルサルタン投与群（バルサルタン 80 mg，160 mg，及び 320 mg）と比較して，有意な差は認められなかった（それぞれ p = 0.35，0.20，及び 0.89，ANOVA）（5.3.5.1-2-A2201 試験- Table 14.2-6.1）。

（2）薬力学

1）血漿中 cGMP 濃度

最終評価時の血漿中 cGMP 濃度（幾何平均）は，バルサルタン投与群ではベースラインから低下する傾向を示したのに対し，LCZ696 投与群及びサクビトリル 200 mg 群では増加した。なお，プラセボ群では，血漿中 cGMP 濃度の変化はみられなかった。血漿中 cGMP 濃度の変化量（幾何平均）の投与群間比（LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与群／それぞれ対応するバルサルタン 80，160，及び 320 mg 投与群）は，LCZ696 のすべての投与群で 1 を超えており，いずれも群間に有意な差がみられた（p < 0.05，ANCOVA）。また，LCZ696 投与群とプラセボ群との比較では，いずれも有意な差がみられた（p < 0.05，ANCOVA）（5.3.5.1-2-A2201 試験 Table 14.2-5.4）。

2）血漿中 ANP 濃度

最終評価時の血漿中 ANP 濃度（幾何平均）は，バルサルタン投与群ではベースラインから低下したのに対し，LCZ696 投与群及びサクビトリル 200 mg 群 では増加した。なお，プラセボ群では，血漿中 ANP 濃度の変化はみられなかった。血漿中 ANP 濃度の変化量（幾何平均）の投与群間比（投与群／バルサルタン投与群）は LCZ696 のすべての投与群で 1 を超えており，いずれも群間に有意な差がみられた（$p < 0.05$，ANCOVA）。また，LCZ696 200 mg 及び 400 mg 群では，プラセボ群に対して有意な差がみられた（$p < 0.05$，ANCOVA）（5.3.5.1-2-A2201 試験 Table 14.2-5.4）。

3）血漿中レニン濃度（PRC）

最終評価時の PRC は LCZ696 投与群及びバルサルタン投与群においてベースラインから大きく上昇した。PRC の上昇の程度は最高量の LCZ696 400 mg 群及びバルサルタン 320 mg 群で高かった（5.3.5.1-2-A2201 試験 Table 14.2-5.5）。

4）血漿中アルドステロン濃度

最終評価時の血漿中アルドステロン濃度は，LCZ696， バルサルタン，及びプラセボ群のいずれの投与群においてもベースラインからほとんど変化せず，用量依存性もみられなかった（5.3.5.1-2-A2201 試験 Table 14.2-5.5）。

2.3.2.3 外国人高血圧患者又は心不全患者における利尿及び尿中ナトリウム量排泄亢進の検討（投与量：200 mg，400 mg，B2223 試験）

心不全患者（16 名）を対象に LCZ696 400 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与，及び高血圧患者（16 名）を対象に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの 24 時間尿中ナトリウム（Na）量をバルサルタン 160 mg 及び 320 mg と比較検討した。

被験者は試験期 1 の導入期（Day −7）より試験終了時検査までの試験期間中は実施医療機関に滞在し，この期間を通して食事中の Na は 8.6 g／日，カリウムは 5 g／日に制限され，12 時間ごとに尿を採取した。各被験者に対照薬（バルサルタン 160 mg 及び 320 mg）と被験薬（LCZ696 200 mg 及び 400 mg）を 2 期のクロスオーバー法で投与した。

（1）薬物動態

LCZ696 200 mg 及び 400 mg を反復投与したときの定常状態の LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の PK パラメータを Table 2-22 に示す。

なお， バルサルタン 160 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 6720 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 49700 ng·h/mL であった。

バルサルタン 320 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における Tmax,ss の中央値は 4 時間，Cmax,ss の平均値は 6330 ng/mL 及び AUCtau,ss の平均値は 50200 ng·h/mL であった。

Table 2-22　　LCZ696 を反復投与したときの定常状態の PK パラメータ（B2223 試験）

PK パラメータ	心不全患者 Day 7 200 mg bid	高血圧患者 Day 7 400 mg qd
N	16	15
サクビトリル		
Cmax,ss (ng/mL)	2440 ± 1240	3600 ± 2370
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3420 ± 1030	5110 ± 1380
Tmax,ss*	0.500	1.00
Sacubitrilat		
Cmax,ss (ng/mL)	16800 ± 3830	19100 ± 4340
AUCtau,ss (ng·h/mL)	159000 ± 47600	229000 ± 62600 [a]
Tmax,ss*	2.00	2.00
バルサルタン		
Cmax,ss (ng/mL)	6340 ± 2460	6230 ± 1920
AUCtau,ss (ng·h/mL)	45700 ± 21800	44900 ± 15000
Tmax,ss*	2.00	2.00

Source：5.3.4.2-1-B2223 試験-Table 14.2-1.1.HTN，Table 14.2-1.1.HF
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-12h（心不全患者），AUC0-24h（高血圧患者） *：中央値，a: n=14
bid: 1 日 2 回，qd: 1 日 1 回

（2）薬力学

1）尿中 cGMP 量

心不全患者において，尿中 cGMP 量の幾何平均値は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ 70.5 nmol/L 及び 66.8 nmol/L であった。LCZ696 群の 24 時間尿中 cGMP 量は，Day 1 及び Day 7 のいずれにおいても，ベースライン及びバルサルタン群と比べ約 2 倍になった。LCZ696 群とバルサルタン群の差はいずれの時点でも有意であった（$p < 0.001$～$p = 0.004$，混合効果モデル）。

高血圧患者において，尿中 cGMP 尿中量の幾何平均値は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ 72.2 nmol/L 及び 62.0 nmol/L であった。LCZ696 群とバルサルタン群の差はいずれの時点でも有意であった（$p < 0.001$～$p = 0.001$，混合効果モデル）。

いずれの患者においても，バルサルタン群における尿中 cGMP 量は， Day 1 と Day 7 の比較で明らかな差はなかった。

2）血漿中アルドステロン濃度

心不全患者において，血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は，Day 1 の投与後 6 時間及び 12 時間に LCZ696 群でバルサルタン群より高く，このうち，6 時間後の差は有意

であった（p = 0.001，混合効果モデル）。Day 7 のすべての測定時点で両群間に明らかな差は認められなかった。

高血圧患者において，血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は，Day 1 及び Day 7 のいずれにおいても両群間の差はほとんど認められなかった。

3）血漿中 BNP 濃度

心不全患者において，Day 1 では血漿中 BNP 濃度は LCZ696 群で増加が認められ，ベースラインからの変化率のバルサルタン群との差は，Day 1 の投与後 4 時間で 51.9%（p = 0.001，混合効果モデル）であり，バルサルタン群と比較して LCZ696 群で有意に高値を示した。Day 7 では，LCZ696 群とバルサルタン群の両群間に明らかな差は認められなかった。

高血圧患者において，Day 1 では血漿中 BNP 濃度は LCZ696 群で増加が認められ，ベースラインからの変化率のバルサルタン群との差は，Day 1 の投与後 2 時間及び 4 時間で，それぞれ 31.5%（p = 0.046，混合効果モデル）及び 27.8%（p = 0.047）であり，バルサルタン群と比較して LCZ696 群で有意に高値を示した。Day 7 では，LCZ696 群とバルサルタン群の両群間に明らかな差は認められなかった。

4）血漿中 NT-proBNP 濃度

心不全患者において，Day 1 では，LCZ696 群の血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率はバルサルタン群と比較し，投与後 4，6，及び 12 時間で低かった（それぞれ，p = 0.017，p = 0.003，及び p = 0.042，混合効果モデル）。両群間の有意な差は，投与後 24 時間（p < 0.001，混合効果モデル）及び Day 7 のすべての測定時点で認められ，効果の持続が示された（p = 0.014～p = 0.041，混合効果モデル）。

高血圧患者の血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率は，両群間に有意な差は認められなかった（p = 0.127～0.577，混合効果モデル）。

5）尿中 Na 量

a. 24 時間尿中 Na 量及び 7 日間累積尿中 Na 量

心不全患者において，24 時間尿中 Na 量は LCZ696 群及びバルサルタン群ともベースラインと比べ Day 1 で増加した。Day 1 では，LCZ696 群の 24 時間尿中 Na 量はバルサルタン群と比べ 11%増加したが，この増加は有意ではなかった（p ＝ 0.443，混合効果モデル）。LCZ696 群とバルサルタン群で，投与後 7 日間の累積尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

高血圧患者において，24 時間尿中 Na 量は，LCZ696 群及びバルサルタン群ともベースラインと比べ Day 1 で増加した。Day 1 では，LCZ696 群の 24 時間尿中 Na 量はバルサルタン群と比べ 21%増加したが，この増加は有意な差ではなかった（p=0.068，混合効果モデル）。LCZ696 群とバルサルタン群で，投与後 7 日間の累積尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

b. Day 1 及び Day 7 における蓄尿期間ごとの尿中 Na 量

心不全患者において，Day 1 における投与 12 時間後までの蓄尿時間ごとの Na 量は，LCZ 群でバルサルタン群と比べ 17%～90%大きく，投与 2～4 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.90，p = 0.025，混合効果モデル）及び 4～6 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.72，p = 0.030，混合効果モデル）で，両群間の差は有意であった。Day 7 における蓄尿時間ごとの Na 量を LCZ696 群とバルサルタン群で比較したが，有意な差は認められなかった。

高血圧患者において，Day 1 における蓄尿時間ごとの Na 量は，LCZ696 群ではバルサルタン群と比べ 14%～108%増加し，投与 2～4 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 2.08，p = 0.005，混合効果モデル），4～6 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.53，p = 0.003，混合効果モデル），0～6 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.49，p = 0.003），及び 6～12 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.42，p = 0.040，混合効果モデル）で，両群間の差は有意であった。Day 7 における蓄尿時間ごとの Na 量を LCZ696 群とバルサルタン群で比較したが，有意な差は認められなかった。

c. Na 排泄率

心不全患者において，Day 1 の投与 6 時間後までは，Na 排泄率は LCZ696 群でバルサルタン群より高い傾向があったが，投与 4 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.56，p = 0.063，混合効果モデル）及び 6 時間後（LCZ 群／バルサルタン群比 = 1.34，p = 0.183，混合効果モデル）であり，有意な差ではなかった。Day 7 では，両群間に明らかな差はなかった。

高血圧患者において，Day 1 の投与 12 時間後までは，Na 排泄率は LCZ696 群でバルサルタン群より高く，投与 4 時間後（LCZ696 群／バルサルタン群比 = 1.37，p = 0.014，混合効果モデル）及び 6 時間後（LCZ 群／バルサルタン群比 = 1.50，p = 0.004，混合効果モデル）では，LCZ696 群でバルサルタン群と比べ有意に高かった。Day 7 では，両群間に明らかな差はなかった。

2.3.2.4 肥満高血圧患者におけるインスリン感受性及び脂質代謝への影響（投与量：400 mg，B2207 試験）

肥満を伴う高血圧患者を対象として，LCZ696 400 mg あるいはアムロジピン（AML）10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときのインスリン感受性への影響を高インスリン正常血糖クランプ（HEGC）法を用いて検討した。なお，インスリン感受性及び脂質代謝については「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験報告書に示した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態の LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の Ctrough を Table 2-23 に示す。サクビトリルは半減期が短いため，多くの被験者で Ctrough は定量下限未満（1.00 ng/mL）であった。

Table 2-23 肥満を伴う高血圧患者に LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの Ctrough（B2207 試験）

Ctrough (ng/mL)	サクビトリル	Sacubitrilat	バルサルタン
N	46	46	46
平均値 ± 標準偏差	0.0761 ± 0.362	2730 ± 1530	273 ± 231

Source：5.3.4.2-2-B2207 試験-Table 14.2-17.1

2.3.2.5 食塩感受性高血圧患者における検討（投与量：400 mg, A2222 試験 ）

アジア人の食塩感受性高血圧患者を対象に，LCZ696 400 mg を投与したときの尿中 Na 量への影響をバルサルタン 320 mg と比較検討した。

スクリーニング並びにウォッシュアウト期では，被験者は Na 含量 150～200 mmol/日の食事を摂取した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態の LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat, 及びバルサルタン）の PK パラメータを Table 2-24 に示す。

なお， バルサルタン 320 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるバルサルタンの Tmax,ss の中央値は約 2 時間であった。バルサルタンの Cmax,ss の平均値は 4560 ng/mL 及び AUCtau,ss の平均値は 35300 ng·h/mL であった。

Table 2-24 LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態の PK パラメータ（A2222 試験）

PK パラメータ	Day 1[#]	Day 28
N	70	69
サクビトリル		
Cmax,ss (ng/mL)	4470 ± 1910	4640 ± 1880
AUCtau,ss (ng·h/mL)	5200 ± 1560[a]	5340 ± 1810
Tmax,ss*	0.500	0.500
Sacubitrilat		
Cmax,ss (ng/mL)	16200 ± 3810	18900 ± 4450
AUCtau,ss (ng·h/mL)	142000 ± 29000	177000 ± 46100
Tmax,ss*	2.00	2.00
バルサルタン		
Cmax,ss (ng/mL)	5060 ± 2830	5060 ± 2430
AUCtau,ss (ng·h/mL)	26900 ± 14200	27600 ± 14200
Tmax,ss*	1.50	1.50

Source：5.3.4.2-3- A2222 試験-Table 14.2-1.2

平均値 ± 標準偏差，AUCtau: AUC0-24h，*：中央値，#: 初回投与（Cmax, AUtau, Tmax），a: n=69

（2）薬力学

1）血漿中レニン濃度（PRC）

食塩感受性高血圧患者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 4 週間反復投与したとき，Day1 と比べ Day29 で PRC が約 2.8 倍増加した（$p < 0.001$，混合効果モデル）。バルサルタン群においても，Day1 と比べ Day29 で PRC が約 2.7 倍増加した（$p < 0.001$，混合効果モデル）。

2）血漿中アルドステロン濃度

LCZ696 投与群では Day1 と比べ Day29 で血漿中アルドステロン濃度が 25%減少した（$p < 0.001$，混合効果モデル）。バルサルタン群においても，Day1 と比べ Day29 で血漿中アルドステロン濃度が 24%減少した（$p = 0.003$，混合効果モデル）。

3）血漿中 NT-proBNP 濃度

LCZ696 投与群では Day1 と比べ Day29 で血漿中 NT-proBNP 濃度が有意に 41%減少した（$p < 0.001$，混合効果モデル）。バルサルタン群においても，Day1 と比べ Day29 で 28%の NT-proBNP 濃度の減少が認められた（$p < 0.001$，混合効果モデル）。Day 29 では，LCZ696 群と比べ，バルサルタン群の血漿中 NT-proBNP 濃度は有意に高かった（$p = 0.001$，混合効果モデル）。

4）尿中 Na 量

Day 1 の LCZ696 投与及びバルサルタン投与の尿中 Na 量のベースラインからの変化量（平均値）は，6 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 22.46 mmol 及び 1.87 mmol，24 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 38.65 mmol 及び−5.32 mmol であり，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が大きく増加した。1 日 1 回 28 日間反復投与したときの尿中 Na 量は，両投与ともベースラインと同程度であった。Day 28 の 6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量のいずれも，LCZ696 投与とバルサルタン投与の間に有意な差は認められなかった。

2.4 内因性要因の検討

2.4.1 特別な集団における薬物動態

2.4.1.1 高齢者における薬物動態及び性差の検討（投与量：400 mg，B2109 試験）

外国人非高齢者 18 名（30～46 歳）及び外国人高齢者 18 名（67～79 歳）を対象に，LCZ696 を単回経口投与したときの，PK パラメータに対する年齢の影響を検討した。非高齢者と高齢者は性別，体重，及び人種でマッチングさせた。

LCZ696 400 mg を非高齢者及び高齢者に単回投与したときの PK パラメータを Table 2-25 に，平均血漿中濃度推移を Figure 2-4 に示す。

非高齢者及び高齢者に 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，及び AUClast は非高齢者と比べ高齢者でいずれも約 1.4 倍に増加した。バルサルタンの Cmax，AUCinf，及び AUClast は，非高齢者と比べ高齢者でそれぞれ約 1.2 倍，約 1.3 倍，及び約 1.3 倍に増加した。

LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータを男女別に Table 2-26 に示す。

男性及び女性に LCZ696 400 mg を単回投与したとき，sacubitrilat 及びバルサルタンの Cmax 及び AUC は男性と女性でほとんど差は認められず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

Table 2-25　非高齢者及び高齢者に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータ，並びに PK パラメータの比（高齢者/非高齢者）とその比の 90%信頼区間（B2109 試験）

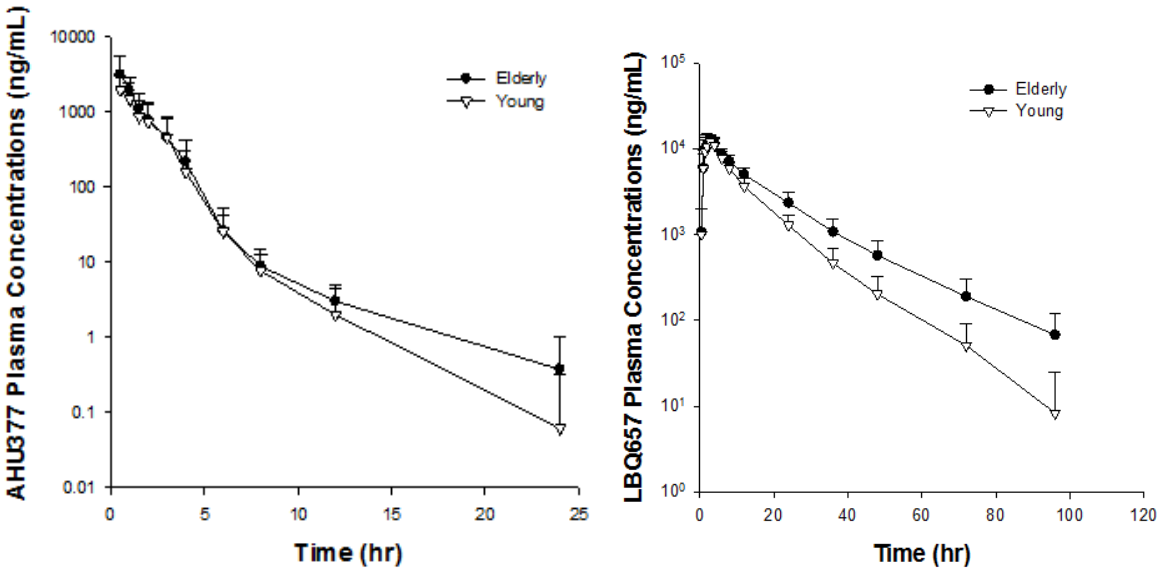
PK パラメータ	非高齢者	高齢者	幾何平均値の比 (高齢者/非高齢者)	比の 90% 信頼区間
年齢（歳）	30～46	67～79		
N	18	17		
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	2250 ± 966	3380 ± 2180	—	—
AUCinf (ng·h/mL)	3410 ± 1130	4430 ± 1040	—	—
AUClast (ng·h/mL)	3400 ± 1130	4420 ± 1040	—	—
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	12800 ± 2810	13300 ± 2840	1.04	(0.92～1.18)
AUCinf (ng·h/mL)	130000 ± 29000	184000 ± 41000	1.42	(1.24～1.61)
AUClast (ng·h/mL)	129000 ± 28900	183000 ± 40300	1.41	(1.24～1.61)
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	5620 ± 1710	7070 ± 2260	1.24	(1.01～1.51)
AUCinf (ng·h/mL)	39000 ± 10300	51400 ± 16300	1.30	(1.08～1.55)
AUClast (ng·h/mL)	38500 ± 10300	51100 ± 15800	1.31	(1.10～1.56)

Source : 5.3.3.3-4-B2109 試験-Table 14.2-1.7, Table 14.2-1.1

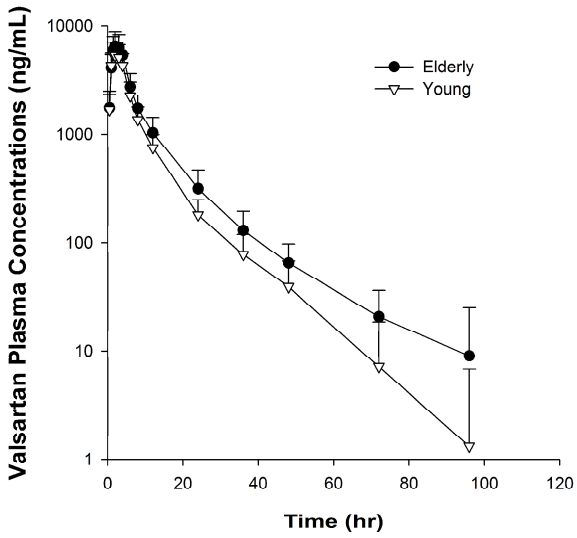
平均値 ± 標準偏差，— ：評価せず

Figure 2-4 LCZ696 400 mg を単回投与したときの高齢者及び非高齢者の平均血漿中濃度推移（B2109 試験）

サクビトリル **Sacubitrilat**



バルサルタン



Source : 5.3.3.3-4- B2109 試験-Table 14.2.1.4 より作成

平均値 + 標準偏差

Table 2-26 男性及び女性に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータ，並びに PK パラメータの比（男性/女性）とその比の 90%信頼区間（B2109 試験）

PK パラメータ	男性	女性	幾何平均値の比	比の 90%
N	19	17	(男性/女性)	信頼区間
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	2750 ± 1640	2890 ± 1930	—	—
AUCinf (ng·h/mL)	3800 ± 1230	4040 ± 1170	—	—
AUClast (ng·h/mL)	3800 ± 1230	4040 ± 1170	—	—
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	12400 ± 2620	13700 ± 2890	0.90	(0.80～1.02)
AUCinf (ng·h/mL)	155000 ± 46800	159000 ± 43500	0.99	(0.87～1.13)
AUClast (ng·h/mL)	154000 ± 45900	158000 ± 42900	0.99	(0.87～1.12)
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	6240 ± 1910	6470 ± 2370	0.99	(0.81～1.22)
AUCinf (ng·h/mL)	45300 ± 14300	44800 ± 15700	1.02	(0.85～1.22)
AUClast (ng·h/mL)	44900 ± 14300	44800 ± 15400	1.02	(0.86～1.22)

Source : 5.3.3.3-4-B2109 試験-Table 14.2-1.6, Table 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差，— ：評価せず

2.4.1.2 肝機能障害患者における薬物動態（投与量：200 mg，B2203 試験）

外国人肝機能障害患者 16 名（Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽度 8 名：スコア 5～6，中等度 8 名：スコア 7～9 と分類した）を対象に，LCZ696 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態について，性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせた正常な肝機能を有する外国人健康被験者 16 名と比較検討した。

LCZ696 200 mg を軽度及び中等度肝機能障害患者，並びに健康被験者に単回投与したときの PK パラメータを Table 2-27 に，肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 200 mg を単回投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間を Table 2-28 に示す。

サクビトリルの Cmax，AUCinf，及び AUClast は，健康被験者と比べ軽度肝機能障害患者でそれぞれ約 1.6 倍，約 1.5 倍，及び約 1.5 倍に増加し，中等度肝機能障害患者では約 3.1 倍，約 3.4 倍，約 3.5 倍に増加した。sacubitrilat の Cmax は健康被験者と軽度肝機能障害患者でほとんど変わらなかったが， AUCinf，及び AUClast は健康被験者と比べ軽度肝機能障害患者でいずれも約 1.5 倍に増加し，中等度肝機能障害患者でも Cmax は健康被験者と比べてほとんど変わらなかったが，AUCinf，及び AUClast は健康被験者と比べ中等度肝機能障害患者でそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.8 倍に増加した。

バルサルタンの Cmax は健康被験者と軽度肝機能障害患者でほとんど変わらなかったが，AUCinf，及び AUClast はいずれも約 1.2 倍に増加した。中等度肝機能障害患者でも Cmax は健康

被験者と比べてほとんど変わらなかったが， AUCinf，及び AUClast はそれぞれ約 2.1 倍及び約 2.2 倍に増加した。

Table 2-27 肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 200 mg を単回投与したときの PK パラメータ（B2203 試験）

PK パラメータ	肝機能障害患者 N=16		健康被験者 N=16	
	軽度	中等度	軽度*	中等度*
n	8	8	8	8
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	2530 ± 1400	4430 ± 1760	1510 ± 585	1410 ± 445
AUCinf (ng·h/mL)	2540 ± 1010	6200 ± 2980	1590 ± 390	1740 ± 519
AUClast (ng·h/mL)	2540 ± 1010	6200 ± 2970	1580 ± 390	1740 ± 520
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	7730 ± 1470	6690 ± 917	7450 ± 1320	6770 ± 1710
AUCinf (ng·h/mL)	121000 ± 41000	187000 ± 124000	78500 ± 14700	84100 ± 14800
AUClast (ng·h/mL)	118000 ± 37000	173000 ± 99900	77900 ± 14700	83100 ± 14700
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	4000 ± 2310	4180 ± 2340	3880 ± 1490	3730 ± 1540
AUCinf (ng·h/mL)	28800 ± 16900	65600 ± 50100	21900 ± 5950	26500 ± 12400
AUClast (ng·h/mL)	28500 ± 16900	63800 ± 48700	21600 ± 5980	25300 ± 11800

Source：5.3.3.3-3-B2203 試験-Table 14.2-1.4

平均値 ± 標準偏差
肝機能障害患者：Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽度 (スコア 5～6)，及び中等度 (スコア 7～9)に分類
*健康被験者：Child-Pugh スコアで軽度及び中等度に分類した肝機能障害患者に対して，健康被験者を性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせて程度別に分類

Table 2-28 肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を単回投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（B2203 試験）

肝機能の程度	軽度		中等度	
PK パラメータ	幾何平均値の比（肝機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間	幾何平均値の比（肝機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	1.57	1.09～2.28	3.10	2.33～4.13
AUCinf (ng·h/mL)	1.53	1.13～2.07	3.44	2.53～4.69
AUClast (ng·h/mL)	1.53	1.13～2.07	3.45	2.53～4.70
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	1.03	0.94～1.14	1.01	0.84～1.21
AUCinf (ng·h/mL)	1.48	1.16～1.89	1.90	1.27～2.85
AUClast (ng·h/mL)	1.46	1.16～1.84	1.84	1.27～2.67
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	0.96	0.61～1.50	1.05	0.65～1.69
AUCinf (ng·h/mL)	1.19	0.80～1.78	2.09	1.23～3.54
AUClast (ng·h/mL)	1.19	0.79～1.78	2.16	1.31～3.55

Source：5.3.3.3-3- B2203 試験-Table 14.2-1.1
肝機能障害患者：Child-Pugh スコアで肝機能障害を軽度 (スコア 5～6)，及び中等度 (スコア 7～9)に分類
健康被験者：Child-Pugh スコアで軽度及び中等度に分類した肝機能障害患者に対して，健康被験者を性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせて程度別に分類

2.4.1.3 軽度又は中等度の腎機能障害患者における薬物動態（投与量：400 mg，A2204 試験 ）

外国人腎機能障害患者 16 名（クレアチニンクリアランスにより，軽度 8 名：50～80 mL/min，中等度 8 名：30～50 mL/min 未満と分類した）を対象に，LCZ696 400 mg を単回投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態について，性別，年齢，及び BMI をマッチングさせた外国人健康被験者 16 名と比較検討した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg を軽度，及び中等度腎機能障害患者，並びに健康被験者に 1 日 1 回反復投与したときの初回（単回）投与及び反復投与における PK パラメータを Table 2-29 に示す。

初回投与及び反復投与における LCZ696 の PK パラメータの幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）の解析結果を Table 2-30 に示す。

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき，サクビトリルの Cmax 及び AUCtau は，健康被験者と比べ軽度腎機能障害患者でそれぞれ 1.27 倍及び 1.05 倍増加し，中等度腎機能障害患者ではそれぞれ 1.1 倍に増加及び 0.9 倍に減少した。

Sacubitrilat の Cmax 及び AUCtau は，健康被験者と比べ軽度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.1 倍に増加し，中等度腎機能障害患者ではそれぞれ約 1.5 倍及び約 2.2 倍に増加した。

バルサルタンの Cmax は健康被験者と軽度腎機能障害患者でほとんど変わらなかったが，AUCtau は約 1.4 倍に増加した。中等度腎機能障害患者では Cmax 及び AUCtau は健康被験者とほとんど変わらなかった。

Table 2-29 腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの PK パラメータ（A2204 試験）

PK パラメータ	腎機能障害者		健康被験者	
	軽度 a)	中等度 a)	軽度 b)	中等度 b)
n	8	8	8	8
Day 1				
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	4220 ± 1510	3540 ± 1410	4000 ± 1370	3740 ± 1490
AUClast (ng·h/mL)	5680 ± 1860	5360 ± 2290	5400 ± 1200	5960 ± 2560
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	17600 ± 3500	18200 ± 3210	15200 ± 2960	16000 ± 2450
AUClast (ng·h/mL)	226000 ± 49800	144000 ± 15500	262000 ± 52100	155000 ± 31500
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	7210 ± 3610	6180 ± 2580	6220 ± 1590	7980 ± 2060
AUClast (ng·h/mL)	62400 ± 43800	47100 ± 21600	40700 ± 11400	50200 ± 19700
Day 5				
サクビトリル				
Cmax,ss (ng/mL)	3900 ± 1780	4110 ± 1740	3130 ± 1730	3760 ± 1640
AUCtau, ss (ng·h/mL)	5660 ± 1860	5280 ± 2270	5220 ± 1160	5720 ± 1850
Sacubitrilat				
Cmax,ss (ng/mL)	27200 ± 6450	29000 ± 7860	16800 ± 3060	18400 ± 3220
AUCtau, ss (ng·h/mL)	371000 ± 99300	437000 ± 147000	172000 ± 21900	191000 ± 44500
バルサルタン				
Cmax,ss (ng/mL)	6870 ± 4350	7670 ± 2610	6280 ± 2240	8000 ± 3900
AUCtau, ss (ng·h/mL)	59200 ± 50700	51800 ± 19000	39500 ± 17200	56500 ± 31400

Source：5.3.3.3-1-A2204 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3

平均値 ± 標準偏差，AUClast, AUCtau,ss : AUC0-24h

a) Ccr により，軽度：50 mL/min 以上 80 mL/min 以下，中等度：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満に分類

b) 軽度及び中等度の腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI でマッチングさせた健康被験者

Table 2-30 腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（A2204 試験）

PK パラメータ	軽度		中等度	
	幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間	幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
Day 1				
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	1.05	0.79～1.39	0.92	0.69～1.21
AUClast (ng·h/mL)	1.02	0.75～1.39	0.90	0.66～1.23
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	1.16	0.99～1.35	1.13	0.97～1.32
AUClast (ng·h/mL)	1.54	1.31～1.82	1.70	1.44～2.00
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	1.06	0.73～1.54	0.72	0.49～1.04
AUClast (ng·h/mL)	1.30	0.82～2.05	0.88	0.55～1.39
Day 5				
サクビトリル				
Cmax,ss (ng/mL)	1.27	0.88～1.83	1.10	0.76～1.60
AUCtau, ss (ng·h/mL)	1.05	0.77～1.43	0.90	0.66～1.23
Sacubitrilat				
Cmax,ss (ng/mL)	1.60	1.33～1.92	1.54	1.29～1.85
AUCtau, ss (ng·h/mL)	2.10	1.67～2.65	2.24	1.78～2.82
バルサルタン				
Cmax,ss (ng/mL)	1.03	0.68～1.56	1.01	0.67～1.54
AUCtau, ss (ng·h/mL)	1.37	0.82～2.30	1.01	0.61～1.69

Source：5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.2-1.7
AUClast, AUCtau,ss : AUC0-24h

（2）薬力学

1）24 時間尿中 Na 量

24 時間尿中 Na 量は，ほとんどの測定時点で中等症腎機能障害患者では健康被験者よりも低かった。

2）24 時間尿中クレアチニン量

24 時間尿中クレアチニン量は，腎機能障害患者ではほとんど変化がなく，健康被験者ではわずかに増加した。

2.4.1.4 重度の腎機能障害患者における薬物動態（投与量：400 mg，A2205 試験）

外国人腎機能障害患者 6 名（クレアチニンクリアランスにより，重度：< 30 mL/min と分類した）を対象に，LCZ696 400 mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態について，性別，年齢，及び BMI をマッチングさせた外国人健康被験者 6 名と比較検討した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg を重度腎機能障害患者，並びに健康被験者に 1 日 1 回反復投与したときの初回（単回）投与及び反復投与における PK パラメータを Table 2-31 に示す。

単回投与及び反復投与における LCZ696 の PK パラメータの幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）の解析結果を Table 2-32 に示す。

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき，サクビトリルの Cmax 及び AUCtau は，健康被験者と比べ重度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.1 倍に増加した。

Sacubitrilat の Cmax 及び AUCtau は，健康被験者と比べ重度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.7 倍に増加した。バルサルタンの Cmax は，健康被験者と比べ重度腎機能障害患者で 12%減少したが，AUCtau は約 1.3 倍に増加した。

Table 2-31 重度腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（Day 5）したときの PK パラメータ（A2205 試験）

PK パラメータ	腎機能障害患者 a)	健康被験者 b)
n	6	6
Day 1		
サクビトリル		
Cmax (ng/mL)	5220 ± 3220	2810 ± 861
AUClast (ng·h/mL)	5920 ± 3430	4101 ± 815
Sacubitrilat		
Cmax (ng/mL)	16000 ± 3380	14600 ± 2230
AUClast (ng·h/mL)	254000 ± 72600	146000 ± 17300
バルサルタン		
Cmax (ng/mL)	5940 ± 2190	4990 ± 1090
AUClast (ng·h/mL)	40600 ± 11300	29900 ± 8760
Day 5		
サクビトリル		
Cmax,ss (ng/mL)	4960 ± 3430	3410 ± 1780
AUCtau, ss (ng·h/mL)	5500 ± 2890	4340 ± 746
Sacubitrilat		
Cmax,ss (ng/mL)	30600 ± 11500	18230 ± 1970
AUCtau, ss (ng·h/mL)	538000 ± 269000	186000 ± 29800
バルサルタン		
Cmax,ss (ng/mL)	5850 ± 3310	5670 ± 1310
AUCtau, ss (ng·h/mL)	51100 ± 33800	32500 ± 8690

Source：5.3.3.3-2-A2205 試験- Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.3

平均値 ± 標準偏差，AUClast, AUCtau,ss : AUC0-24h

a) Ccr により，30 mL/min 未満に分類

b) 重度の腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI でマッチングさせた健康被験者

Table 2-32 重度腎機能障害患者及び健康被験者に LCZ696 400 mg を初回（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（Day 5）したときの PK パラメータの比とその比の 90%信頼区間（A2205 試験）

PK パラメータ	重度	
	幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
Day 1		
サクビトリル		
Cmax (ng/mL)	1.74	1.11～2.71
AUClast (ng·h/mL)	1.30	0.85～2.00
Sacubitrilat		
Cmax (ng/mL)	1.08	0.90～1.30
AUClast (ng·h/mL)	1.70	1.38～2.10
バルサルタン		
Cmax (ng/mL)	1.16	0.90～1.49
AUClast (ng·h/mL)	1.36	1.01～1.84
Day 5		
サクビトリル		
Cmax,ss (ng/mL)	1.36	0.65～2.86
AUCtau, ss (ng·h/mL)	1.14	0.72～1.79
Sacubitrilat		
Cmax,ss (ng/mL)	1.61	1.28～2.04
AUCtau, ss (ng·h/mL)	2.70	2.04～3.57
バルサルタン		
Cmax,ss (ng/mL)	0.88	0.46～1.67
AUCtau, ss (ng·h/mL)	1.27	0.60～2.68

Source：5.3.3.3-2-A2205 試験-Table 14.2-1.7
AUClast, AUCtau,ss : AUC0-24h

2.5 外因性要因の検討

2.5.1 薬物間相互作用

2.5.1.1 併用の可能性がある薬剤

（1）アムロジピン（LCZ696 投与量：400 mg，A2119 試験）

外国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びアムロジピン（AML）10 mg をそれぞれ単独投与，又は LCZ696 及び AML 10 mg を併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 では LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し，試験期 2 では AML 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した。試験期 3 では LCZ696 400 mg 及び AML 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復併用投与した。

AML が LCZ696（sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-33 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び AML との併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）は 0.5 時間及び 1 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び AML との併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 3 時間であった。AML を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の範囲内（0.8～1.25）であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 3%減少及び変動せず）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び AML との併用投与で類似しており，Tmax,ss は 1.5 及び 2 時間であった。AML を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は増加したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 17%及び 21%増加，CV%：45%及び 43%）。

LCZ696 が AML の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-34 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，AML 単独投与と比較して，AML の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 10%及び 9%増加）。

Table 2-33　AML が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2119 試験）

PK パラメータ	AML 非併用時	AML 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	28	27		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	19700 ± 3940	18900 ± 3470	0.97	0.93～1.02
AUCtau,ss(ng·h/mL)	179000 ± 45500	175000 ± 40800	1.00	0.98～1.02
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	6360 ± 2890	7140 ± 2920	1.17	1.02～1.35
AUCtau,ss(ng·h/mL)	35000 ± 15200	41100 ± 17300	1.21	1.07～1.36

Source：5.3.3.4-3-A2119 試験- Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + AML 10 mg）/ LCZ696 400 mg

Table 2-34　LCZ696 が AML の薬物動態に及ぼす影響（A2119 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	27		
Cmax, ss (ng/mL)	25.9 ± 6.19	28.8 ± 7.67	1.10	1.06～1.15
AUCtau,ss(ng·h/mL)	496 ± 123	545 ± 145	1.09	1.06～1.13

Source：5.3.3.4-3-A2119 試験- Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + AML 10 mg）/ AML 10 mg

（2）カルベジロール（LCZ696 投与量：400 mg，B2125 試験）

外国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びカルベジロール 12.5 mg 並びに 25 mg を単独投与，又は LCZ696 及びカルベジロール 25 mg を併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 は LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し，試験期 2 はカルベジロール 12.5 mg を 1 日 2 回 2 日間反復投与後，25 mg を 1 日 2 回 4 日間反復投与した。試験期 3 は LCZ696 400 mg を 1 日 1 回及びカルベジロール 25 mg を 1 日 2 回 5 日間反復併用投与した。

カルベジロールが LCZ696（Sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-35 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びカルベジロールとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）は 0.5 時間及び 1 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びカルベジロールとの併用投与で類似しており，Tmax,ss は 2 時間及び 3 時間であった。カルベジロールを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 3%減少及び 4%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びカルベジロールとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 2 時間であった。カルベジロールを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量はやや減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 12%及び 9%減少，CV%：42%及び 40%）。

LCZ696 がカルベジロールの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-36 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，カルベジロール単独投与と比較して，カルベジロールの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（R-カルベジロール：Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 12%減少及び 6%増加，S-カルベジロール：Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 6%減少及び 10%増加）。

Table 2-35　　カルベジロールが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2125 試験）

PK パラメータ	カルベジロール非併用時	カルベジロール併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90%信頼区間
n	28	28		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	20100 ± 4820	19400 ± 4570	0.97	0.93～1.02
AUCtau,ss(ng·h/mL)	173000 ± 45200	181000 ± 54500	1.04	1.02～1.06
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	6310 ± 2660	5360 ± 1690	0.88	0.78～0.98
AUCtau,ss(ng·h/mL)	39500 ± 16100	35600 ± 14100	0.91	0.82～1.01

Source： 5.3.3.4-8-B2125 試験- Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.2
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + カルベジロール 25 mg）/ LCZ696 400 mg

Table 2-36 LCZ696 がカルベジロールの薬物動態に及ぼす影響（B2125 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	28	28		
R-カルベジロール				
Cmax, ss (ng/mL)	54.8 ± 27.6	48.2 ± 23.8	0.88	0.81～0.95
AUCtau,ss(ng·h/mL)	214 ± 121	227 ± 125	1.06	1.02～1.10
S-カルベジロール				
Cmax, ss (ng/mL)	23.6 ± 10.8	22.1 ± 9.34	0.94	0.88～1.01
AUCtau,ss(ng·h/mL)	108 ± 47.2	117 ± 46.9	1.10	1.05～1.14

Source：5.3.3.4-8-B2125 試験- Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.2
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + カルベジロール 25 mg）/ カルベジロール 25 mg

（3）ヒドロクロロチアジド（LCZ696 投与量：400 mg，A2120 試験）

外国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）25 mg を単独投与，又は LCZ696 及び HCTZ を併用投与し，薬物間相互作用を検討した。3 期の試験期（試験期 1，試験期 2，試験期 3）で構成され，試験期 1 では HCTZ 25 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した。試験期 2 では LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した。試験期 3 では LCZ696 400 mg 及び HCTZ 25 mg を 1 日 1 回 4 日間反復併用投与した。

HCTZ が LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-37 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び HCTZ との併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。HCTZ を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，サクビトリルの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 5%及び 7%増加）。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び HCTZ との併用投与で類似しており，Tmax,ss は 2 時間及び 3 時間であった。HCTZ を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して sacubitrilat の曝露量は増加したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 19%及び 20%増加，CV%：42%及び 22%）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び HCTZ との併用投与で類似しており，Tmax,ss は 2 時間及び 1.5 時間であった。HCTZ を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は増加したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 16%及び 14%増加，CV%：いずれも 45%）。

LCZ696 が HCTZ の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-38 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，HCTZ 単独投与と比較して HCTZ の曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 26%及び 16%減少，CV%：いずれも 28%）。

Table 2-37 HCTZ が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2120 試験）

PK パラメータ	HCTZ 非併用時	HCTZ 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	27		
サクビトリル				
Cmax, ss (ng/mL)	3140 ± 1510	3290 ± 1400	1.05	0.94～1.17
AUCtau,ss(ng·h/mL)	3910 ± 1090	4170 ± 1150	1.07	1.02～1.11
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	17400 ± 2460	21400 ± 9000	1.19	1.10～1.28
AUCtau,ss(ng·h/mL)	152000 ± 31100	183000 ± 40100	1.20	1.17～1.23
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	4650 ± 2110	5110 ± 1840	1.16	0.98～1.37
AUCtau,ss(ng·h/mL)	28700 ± 13000	32300 ± 13900	1.14	1.00～1.29

Source： 5.3.3.4-4-A2120 試験- Table 14.2-1.4， Table 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差， AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + HCTZ25 mg） / LCZ696 400 mg

Table 2-38 LCZ696 が HCTZ の薬物動態に及ぼす影響（A2120 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	27		
Cmax, ss (ng/mL)	202 ± 57.5	149 ± 39.3	0.74	0.70～0.78
AUCtau,ss(ng·h/mL)	1380 ± 347	1180 ± 333	0.84	0.82～0.87

Source：5.3.3.4-4-A2120 試験- Table 14.2-1.4， Table 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差， AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + HCTZ25 mg） / HCTZ25 mg

（4）メトホルミン（LCZ696 投与量：400 mg，B2122 試験）

日本人健康被験者 27 名を対象に，LCZ696 及びメトホルミンを単独投与，又は LCZ696 及びメトホルミンを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。2.2.2.1 項に詳細を記述した。

（5）フロセミド（LCZ696 投与量：200 mg，B2116 試験）

外国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びフロセミドを単独投与，又は LCZ696 及びフロセミドを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 はフロセミド 40 mg を単回投与し，

試験期 2 は LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与し（Day 3~7），Day 8 の朝に LCZ696 200 mg とフロセミド 40 mg を併用投与した。

フロセミドが sacubitrilat 及びバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-39 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びフロセミドとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びフロセミドとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 2 時間であった。フロセミドを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はいずれも 8%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びフロセミドとの併用投与で類似しており，Tmax,ss は 1.75 時間及び 1.5 時間であった。フロセミドを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量はやや上昇したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はいずれも 16%上昇，CV%：36%及び 35%）。

LCZ696 がフロセミドの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-40 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，フロセミドの AUClast 及び Cmax は，フロセミド単独投与に比べてそれぞれ 31%及び 50%減少した（CV%：28%及び 37%）。

Table 2-39　フロセミドが sacubitrilat 及びバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響（B2116 試験）

PK パラメータ	フロセミド 非併用時	フロセミド 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
N	28	28		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	11800 ± 2260	12700 ± 2420	1.08	1.03～1.12
AUCtau,ss(ng·h/mL)	79600 ± 16400	86100 ± 17100	1.08	1.07～1.10
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	3860 ± 1710	4250 ± 1520	1.16	1.02～1.32
AUCtau,ss(ng·h/mL)	18900 ± 8240	21000 ± 7390	1.16	1.02～1.31

Source： 5.3.3.4-12-B2116 試験-Table 14.2-1.5, Table 14.2-1.9
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-24h
幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg ＋フロセミド 40 mg）/ LCZ696 200 mg

Table 2-40 LCZ696 がフロセミドの薬物動態に及ぼす影響（B2116 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	28	28		
Cmax (ng/mL)	1060 ± 440	523 ± 194	0.50	0.45～0.56
AUClast (ng·h/mL)	2570 ± 757	1770 ± 493	0.69	0.65～0.74

Source：5.3.3.4-12-B2116 試験-Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.7
平均値 ± 標準偏差，
幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + フロセミド 40 mg）/ フロセミド 40 mg

（6）経口避妊薬（LCZ696 投与量：400 mg，A2124 試験）

外国人健康女性被験者 24 名を対象に，LCZ696 及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル合剤，EE 30 μg 及び LVG 150 μg）を単独投与，又は LCZ696 及び経口避妊薬を併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 では経口避妊薬を単回投与した。試験期 2 では LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した。試験期 3 では，Day 1 に LCZ696 400 mg 及び経口避妊薬を併用投与した。

経口避妊薬が LCZ696（sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-41 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び経口避妊薬との併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 1 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び経口避妊薬との併用投与で類似しており，Tmax,ss は 3 時間及び 2 時間であった。経口避妊薬を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 13%及び 3%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及び経口避妊薬との併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 2 時間であった。経口避妊薬を併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 16%及び 14%減少，CV%：43%及び 48%）。

LCZ696 が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-42 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，経口避妊薬の単独投与と比較して，EE の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の範囲内であった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 9%及び 10%増加）。経口避妊薬の単独投与と比較して，LVG の曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 15%及び 7%減少，CV%：38%及び 43%）。

Table 2-41 経口避妊薬が LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験）

PK パラメータ	経口避妊薬 非併用時	経口避妊薬 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	23	23		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	20300 ± 4100	22900 ± 4040	1.13	1.07～1.20
AUCtau,ss (ng·h/mL)	176000 ± 37800	181000 ± 41700	1.03	1.01～1.05
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	5510 ± 2340	4740 ± 2050	0.84	0.67～1.06
AUCtau,ss (ng·h/mL)	32000 ± 15200	27800 ± 12500	0.86	0.73～1.01

Source： 5.3.3.4-10-A2124 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.8
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + 経口避妊薬）/ LCZ696 400 mg
AUCtau: AUClast

Table 2-42 LCZ696 が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響（A2124 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	23	23		
EE				
Cmax (ng/mL)	60.0 ± 18.5	64.0 ± 16.7	1.09	0.99～1.19
AUClast (ng·h/mL)	556 ± 219	608 ± 201	1.10	1.04～1.18
LVG				
Cmax (ng/mL)	2990 ± 1050	2570 ± 982	0.85	0.78～0.93
AUClast (ng·h/mL)	35800 ± 15500	33200 ± 13200	0.93	0.87～0.99

Source：5.3.3.4-10-A2124 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.7
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + 経口避妊薬）/ 経口避妊薬

2.5.1.2 トランスポーター又は CYP に対して影響を及ぼす薬剤

（1）ワルファリン（LCZ696 投与量：200 mg，B2112 試験）

外国人健康被験者 26 名を対象に，LCZ696 及びワルファリン 25 mg を併用投与し，LCZ696 がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。LCZ696 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（12 時間ごと），10 日間反復経口投与した。Day 5 に，ワルファリン 25 mg を，LCZ696 200 mg 又はプラセボとともに単回経口投与した。

ワルファリンが LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-43 に示す。

LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときのサクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びワルファリンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。ワルファリンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，サクビトリルの曝露量は増加した（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 18%及び 2%増加）。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びワルファリンとの併用投与で類似しており，Tmax, ss はいずれも 2 時間であった。ワルファリンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はいずれも 7%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びワルファリンとの併用投与で類似しており，Tmax, ss はいずれも 1.5 時間であった。ワルファリンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，バルサルタンの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 7%及び 6%減少）。

LCZ696 がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-44 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，ワルファリン単独投与と比較して，ワルファリンの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（R-ワルファリン：Cmax 及び AUClast はそれぞれ 4%及び 1%減少，S-ワルファリン：Cmax 及び AUClast はそれぞれ 5%及び 2%減少）。

ワルファリンの PD として，PTT と PT-INR 値を測定した。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（5.3.3.4-6-B2112 試験-Table 14.2-6.1～Table 14.2-6.3）。

Table 2-43　　ワルファリンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2112 試験）

PK パラメータ	ワルファリン 非併用時	ワルファリン 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	25	25		
サクビトリル				
Cmax, ss (ng/mL)	1260 ± 708	1430 ± 591	1.18	0.94～1.46
AUCtau(ng·h/mL)	1700 ± 519	1710 ± 466	1.02	0.95～1.08
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	8340 ± 1640	8880 ± 1560	1.07	1.03～1.11
AUCtau(ng·h/mL)	56300 ± 11000	60400 ± 12700	1.07	1.05～1.09
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	3320 ± 1390	3190 ± 1410	0.93	0.82～1.05
AUCtau(ng·h/mL)	16500 ± 7200	15900 ± 7480	0.94	0.83～1.07

Source： 5.3.3.4-6-B2112 試験- Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2, Table 14.2-5.1, Table 14.2-5.2

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + ワルファリン 25 mg）/ LCZ696 400 mg

AUCtau: AUC0-12h

Table 2-44　　LCZ696 がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響（B2112 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	25	25		
R-ワルファリン				
Cmax (ng/mL)	1400 ± 234	1340 ± 249	0.96	0.91～1.03
AUClast(ng·h/mL)	61600 ± 12000	59900 ± 12400	0.99	0.97～1.01
S-ワルファリン				
Cmax (ng/mL)	1440 ± 271	1370 ± 277	0.95	0.88～1.03
AUClast(ng·h/mL)	49800 ± 18100	49200 ± 19500	0.98	0.95～1.01

Source：5.3.3.4-6-B2112 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.1 及び Table 14.2-2.2
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + ワルファリン 25 mg）/ ワルファリン 25 mg

（2）オメプラゾール（LCZ696 投与量：400 mg, B2113 試験）

外国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びオメプラゾールを単独投与，又は LCZ696 及びオメプラゾールを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 では LCZ696 400 mg を単回投与した。試験期 2 ではオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間投与し，5 日目に LCZ696 400 mg とオメプラゾール 40 mg を併用投与した。

オメプラゾールが LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-45 に示す。

サクビトリルの血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びオメプラゾールとの併用投与で類似しており，Tmax（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。オメプラゾールを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，サクビトリルの曝露量は減少した（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 7%及び 8%減少）。

Sacubitrilat の血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びオメプラゾールとの併用投与で類似しており，Tmax はいずれも 2 時間であった。オメプラゾールを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 4%及び 2%増加）。

バルサルタンの血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びオメプラゾールとの併用投与で類似しており，Tmax は 1.5 時間及び 2 時間であった。オメプラゾールを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 13%及び 10%減少，CV%：いずれも 55%）。

Table 2-45　　オメプラゾールが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2113 試験）

PK パラメータ	オメプラゾール 非併用時	オメプラゾール 併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	28	27		
サクビトリル				
Cmax (ng/mL)	3920 ± 1930	3530 ± 1730	0.93	0.77～1.13
AUClast (ng·h/mL)	4670 ± 1290	4320 ± 1300	0.92	0.87～0.97
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	17600 ± 3850	18100 ± 2940	1.04	0.98～1.11
AUClast (ng·h/mL)	178000 ± 51100	180000 ± 42600	1.02	0.99～1.06
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	5120 ± 2320	4810 ± 2630	0.87	0.69～1.09
AUClast (ng·h/mL)	32600 ± 13800	31300 ± 17000	0.90	0.75～1.08

Source： 5.3.3.4-7-B2113 試験- Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + オメプラゾール 40 mg）/ LCZ696 400 mg
AUCtau: AUClast

（3）アトルバスタチン（LCZ696 投与量：200 mg，B2115 試験）

中国人健康被験者 28 名を対象に，LCZ696 及びアトルバスタチンを単独投与，又は LCZ696 及びメアトルバスタチンを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。2.2.2.3 項に詳細を記述した。

（4）ジゴキシン（LCZ696 投与量：200 mg，B2111 試験）

外国人健康被験者 24 名を対象に，LCZ696 及びジゴキシンを単独投与，又は LCZ696 及びジゴキシンを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 では，LCZ696 200 mg を 1 日 2 回（12 時間ごと），3 日間反復経口投与した。4 日目のみ LCZ696 200 mg を朝に 1 回投与した。第 2 期では，ジゴキシン 0.25 mg を朝に 1 日 1 回，14 日間反復経口投与した。11 日目からは LCZ696 200 mg を 1 日 2 回（12 時間ごと），4 日間反復経口投与した。朝に，LCZ696 200 mg とジゴキシンの併用投与を行った。

ジゴキシンが LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-46 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びジゴキシンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 0.5 時間であった。ジゴキシンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，サクビトリルの曝露量はほとんど変動せず，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 2%及び 3%減少，CV%：50%及び 42%）。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びジゴキシンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss は 2.5 時間及び 2 時間であった。ジゴキシンを併用投与したとき，

LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 14%及び 13%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びジゴキシンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 1.5 時間であった。ジゴキシンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，バルサルタンの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 6%及び 7%増加）。

LCZ696 がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-47 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，ジゴキシン単独投与と比較して，ジゴキシンの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 4%及び 8%減少）。

Table 2-46　　ジゴキシンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2111 試験）

PK パラメータ	ジゴキシン 非併用時	ジゴキシン 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	24	23		
サクビトリル				
Cmax, ss (ng/mL)	1430 ± 661	1370 ± 694	0.98	0.75～1.27
AUCtau, ss (ng·h/mL)	1860 ± 787	1770 ± 522	0.97	0.89～1.07
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	7940 ± 1440	9080 ± 1670	1.14	1.06～1.22
AUCtau, ss (ng·h/mL)	52500 ± 9380	59800 ± 10400	1.13	1.10～1.17
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	2390 ± 982	2660 ± 1190	1.06	0.89～1.25
AUCtau, ss (ng·h/mL)	12700 ± 5440	13900 ± 6100	1.07	0.93～1.24

Source：5.3.3.4-5-B2111 試験- Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2, Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2,

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ LCZ696 200 mg

AUCtau: AUC0-12h

Table 2-47　　LCZ696 がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響（B2111 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	24	23		
Cmax, ss (ng/mL)	1.52 ± 0.328	1.52 ± 0.572	0.96	0.89～1.03
AUCtau, ss (ng·h/mL)	15.3 ± 3.35	14.2± 3.57	0.92	0.88～0.96

Source：5.3.3.4-5-B2111 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2

平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ ジゴキシン 0.25 mg

AUCtau: AUC0-24h

（5）シルデナフィル（LCZ696 投与量：400 mg，B2225 試験）

軽症又は中等症の外国人高血圧患者 28 名を対象に，LCZ696 及びシルデナフィルを単独投与，又は LCZ696 及びシルデナフィルを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 ではシルデナフィル 50 mg を単回投与し，ウォッシュアウトを 1 日間実施した。試験期 2 では LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した。試験期 3 では，LCZ696 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単回併用投与した。なお，シルデナフィルは cGMP の分解を抑制することから，併用投与時の PD への影響も検討した。

1）薬物動態

シルデナフィルが LCZ696（sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-48 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びシルデナフィルとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）は 0.5 時間及び 1 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びシルデナフィルとの併用投与で類似しており，Tmax,ss は 2 時間及び 3 時間であった。シルデナフィルを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 6%減少及び 2%増加）。

バルサルタンの定常状態において，LCZ696 の単独投与及びシルデナフィルとの併用投与したときの Tmax,ss はいずれも 2 時間であった。シルデナフィルを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量は減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 39%及び 29%減少，CV%：44%及び 40%）。

LCZ696 がシルデナフィルの薬物動態に及ぼす影響を Table 2-49 に示す。

LCZ696 を併用投与したとき，シルデナフィル単独投与と比較して，シルデナフィルの曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（シルデナフィル：Cmax 及び AUClast はそれぞれ 2%及び 6%増加）。活性代謝物の N-デスメチルシルデナフィルは，シルデナフィル単独投与と比較して曝露量が減少したが，変動の範囲内であった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 14%及び 6%減少，CV%：いずれも 46%）。

Table 2-48 シルデナフィルが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2225 試験）

PK パラメータ	シルデナフィル 非併用時	シルデナフィル 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
n	27	27		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	14900 ± 2250	14000 ± 2420	0.94	0.88～0.99
AUCtau, ss (ng·h/mL)	143000 ± 26300	147000 ± 31000	1.02	1.01～1.04
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	5300 ± 1750	3350 ± 1480	0.61	0.53～0.71
AUCtau, ss (ng·h/mL)	33000 ± 12400	23600 ± 9500	0.71	0.62～0.80

Source：5.3.3.4-9-B2225 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ696 400 mg
AUCtau,ss : AUC0-24h

Table 2-49 LCZ696 がシルデナフィルの薬物動態に及ぼす影響（B2225 試験）

シルデナフィルの PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 併用時	幾何平均値の比 （併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
N	28	27		
シルデナフィル				
Cmax (ng/mL)	185 ± 88.3	189 ± 99.6	1.02	0.87～1.19
AUClast(ng·h/mL)	587 ± 270	612 ± 297	1.06	0.95～1.18
N-デスメチルシルデナフィル				
Cmax (ng/mL)	95.1 ± 32.5	84.6 ± 39.3	0.86	0.76～0.97
AUClast(ng·h/mL)	331 ± 152	305 ± 133	0.94	0.87～1.01

Source：5.3.3.4-9-B2225 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.4
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ シルデナフィル 50 mg

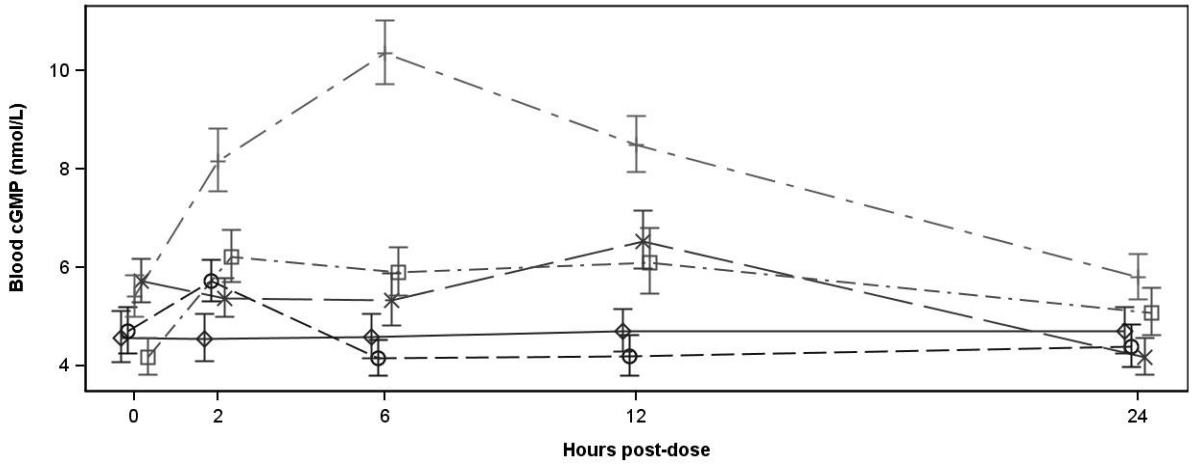
2）薬力学

a. 血漿中 cGMP 濃度

高血圧患者に LCZ696 あるいはシルデナフィルを単独，LCZ696 + シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 cGMP 濃度推移を Figure 2-5 に示す。

LCZ696 単独の初回投与（Day 3）では，血漿中 cGMP 濃度は著明に増加し，投与後 6 時間に最高値に達した。1 日 1 回反復投与（Day 7）では，投与後 12 時間までに血漿中 cGMP 濃度は経時的に増加したが，初回投与後に比べその増加は緩やかであった。LCZ696 + シルデナフィル併用時（Day 8）においても，血漿中 cGMP 濃度は投与後 12 時間まで増加した。シルデナフィル単独（Day 1）の血漿中 cGMP は，投与後 2 時間にわずかに増加したが，6 時間後には投与前値に戻った。

Figure 2-5　高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 cGMP 濃度推移（B2225 試験）



Source：5.3.3.4-9-B2225 試験-Figure 14.2-2.1.1

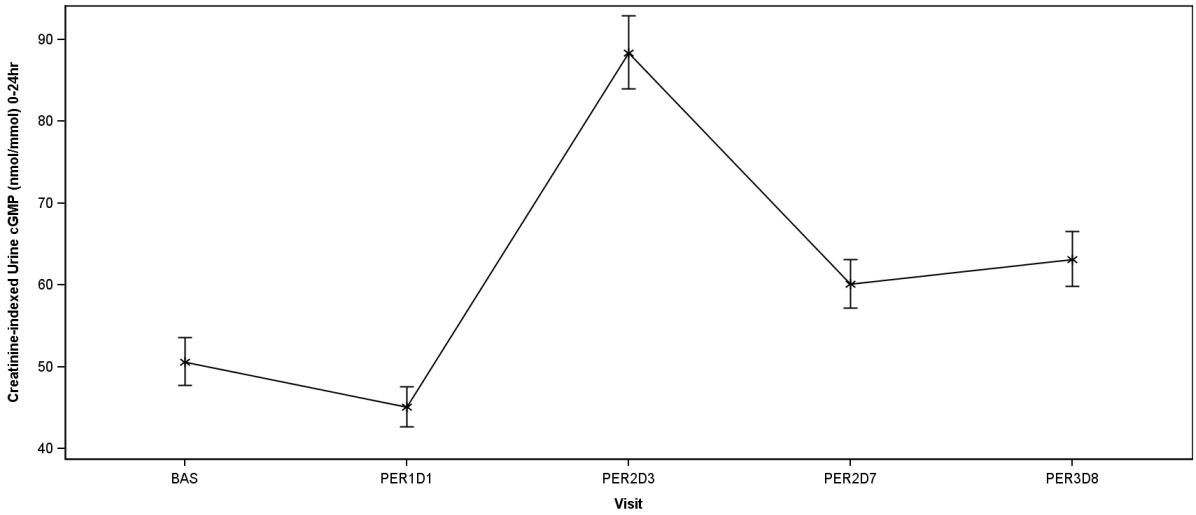
幾何平均値 ± 標準誤差
◇：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ696 400 mg（初回投与），×：LCZ696 400 mg（反復投与），□：LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg

b. 尿中 cGMP 量

高血圧患者に LCZ696 あるいはシルデナフィルを単独，LCZ696 + シルデナフィルを併用投与したときのクレアチニン補正した尿中 cGMP 量を Figure 2-6 に示す。

LCZ696 単独の初回投与（PER2D3）では，尿中 cGMP 量はベースラインと比べて，著明に増加した。LCZ696 単独の 1 日 1 回反復投与（PER2D7）及び LCZ696 + シルデナフィル併用時（PER3D8）においても，尿中 cGMP 量はベースラインよりも高かった。シルデナフィル単独（PER1D1）の尿中 cGMP 量は，ベースラインからわずかに低下した。

Figure 2-6 高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの尿中クレアチニン補正した尿中 cGMP 量（B2225 試験）



Source：5.3.3.4-9-B2225 試験-Figure 14.2-2.2.1

幾何平均値 ± 標準誤差

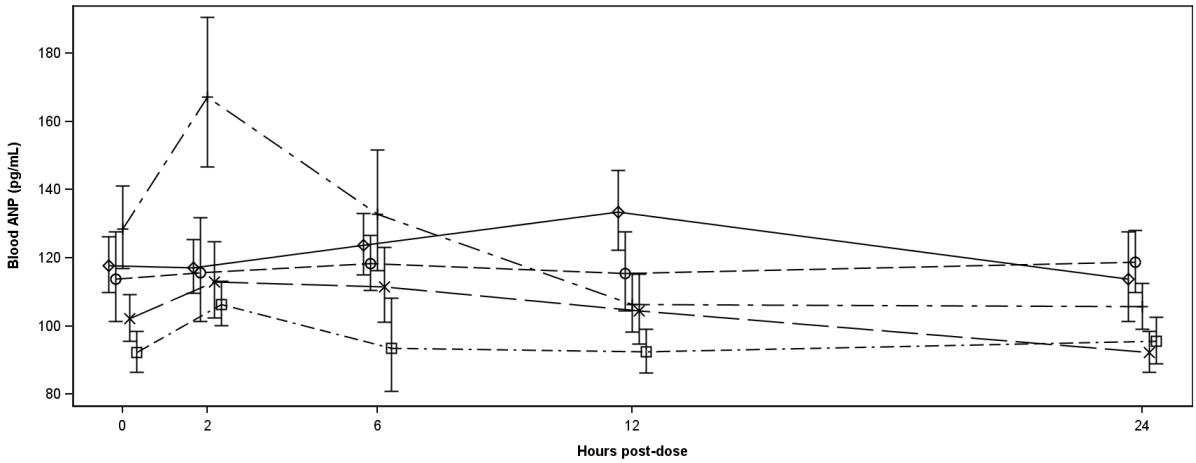
BAS：ベースライン，PER1D1：シルデナフィル 50 mg，PER2D3：LCZ696 400 mg（初回投与），PER2D7：LCZ696 400 mg（反復投与），PER3D8：LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg

c. 血漿中 ANP 濃度

高血圧患者に LCZ696 あるいはシルデナフィルを単独，LCZ696 + シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 ANP 濃度推移を Figure 2-7 に示す。

LCZ696 単独の初回投与（Day 3）では，血漿中 ANP 濃度は著明に増加し，投与後 2 時間に最高値に達した。LCZ696 単独の 1 日 1 回反復投与（Day 7）及び LCZ696 + シルデナフィル併用時（Day 8）においても，血漿中 ANP 濃度は増加したものの，初回投与後に比べ緩やかな推移を示した。シルデナフィル単独（Day 1）の血漿中 ANP 濃度はほとんど変動しなかった。

Figure 2-7　高血圧患者に LCZ696 又はシルデナフィルを単独，LCZ696+シルデナフィルを併用投与したときの平均血漿中 ANP 濃度推移



Source：5.3.3.4-9-B2225 試験-Figure 14.2-2.1.1

幾何平均値 ± 標準誤差

◇：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ696 400 mg（初回投与），×：LCZ696 400 mg（反復投与），□：LCZ696 400 mg + シルデナフィル 50 mg

d. 尿中 ANP 量

LCZ696 単独の初回投与（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（Day 5）では，尿中 ANP 量はベースラインと比べて著明に増加した。

e. 24 時間血圧測定（ABPM）

24 時間血圧測定におけるベースラインからの血圧の変化量を Table 2-50 に示す。

LCZ696 とシルデナフィルの併用では，自由行動下測定による平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量は，昼間（朝 6～夜 10 時），夜間（夜 10～朝 6 時）及び 24 時間でいずれも LCZ696 単独投与より低下した。同様に，平均拡張期血圧（maDBP）及び平均動脈圧（MAP）のベースラインからの変化量も，LCZ696 単独投与と比べよりシルデナフィルの併用投与で低下した。

Table 2-50 24 時間血圧測定時におけるベースラインからの変化量

	投与	n	ベースラインからの変化量 ABPM (mmHg)		
			maSBP	maDBP	MAP
昼間	LCZ696 単独	27	-15.4	-7.10	-9.49
	シルデナフィル単独	27	-3.54	-1.07	-2.06
	LCZ696+シルデナフィル併用	27	-21.8	-11.4	-14.6
夜間	LCZ696 単独	27	-25.1	-13.5	-16.3
	シルデナフィル単独	27	-10.6	-5.86	-6.25
	LCZ696+シルデナフィル併用	27	-27.4	-16.3	-18.8
24 時間	LCZ696 単独	27	-16.9	-8.04	-10.6
	シルデナフィル単独	27	-5.28	-2.01	-3.03
	LCZ696+シルデナフィル併用	27	-22.3	-11.8	-15.0

Source：5.3.3.4-9-B2225 試験-Table14.2-2.3.3

（6）シンバスタチン（LCZ696 投与量：200 mg，B2132 試験）

外国人健康被験者 26 名を対象に，LCZ696 及びシンバスタチンを単独投与，又は LCZ696 及びシンバスタチンを併用投与し，薬物間相互作用を検討した。試験期 1 はシンバスタチン 40 mg を単回投与し，試験期 2 は LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与し（Day 3~7），試験期 3（Day 8～9）は Day 8 の朝に LCZ696 200 mg を投与後 2 時間にシンバスタチン 40 mg を単回投与，試験期 4（Day 10～11）は Day 10 の朝に LCZ696 200 mg を投与後 1 時間にシンバスタチン 40 mg を単回投与，試験期 5（Day 12～13）は Day 12 の朝に LCZ696 200 mg とシンバスタチン 40 mg を併用投与した。

シンバスタチンが LCZ696（Sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-51 に示す。

サクビトリルの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びシンバスタチンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss（中央値）はいずれも 1.5 時間であった。

Sacubitrilat の定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びシンバスタチンとの併用投与で類似しており，いずれも Tmax,ss は 3 時間であった。シンバスタチンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較して，sacubitrilat の曝露量はほとんど変動せず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 3%減少及び 1%増加）。

バルサルタンの定常状態における血漿中濃度推移は，LCZ696 の単独投与及びシンバスタチンとの併用投与で類似しており，Tmax,ss はいずれも 3 時間であった。シンバスタチンを併用投与したとき，LCZ696 単独投与と比較してバルサルタンの曝露量はやや減少したが，変動の範囲内であった（Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 11%及び 2%減少，CV%：91%及び 78%）。

LCZ696 がシンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-52 に示す。LCZ696 を併用投与したとき，シンバスタチン単独投与と比較して，シンバスタチンの曝露量はほとんど変動せず，変動の範囲内であった（シンバスタチン：Cmax 及び AUClast はそれぞれ 7%減少及び 7%増加，シンバスタチン酸：Cmax 及び AUClast はそれぞれ 13%減少及び 11%減少，CV%：91%及び 78%）。

Table 2-51　　シンバスタチンが LCZ696 の薬物動態に及ぼす影響（B2132 試験）

PK パラメータ	シンバスタチン非併用時	シンバスタチン併用時	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90%信頼区間
N	25	25		
Sacubitrilat				
Cmax, ss (ng/mL)	10900 ± 1630	10600 ± 1930	0.97	0.92～1.01
AUCtau,ss(ng·h/mL)	72100 ± 10800	72800±12000	1.01	0.99～1.03
バルサルタン				
Cmax, ss (ng/mL)	3020 ± 1350	2850 ± 2590	0.89	0.75～1.05
AUCtau,ss(ng·h/mL)	14600 ± 7580	14700 ± 11500	0.98	0.86～1.11

Source： 5.3.3.4-11-B2132 試験- Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.5
平均値 ± 標準偏差，AUCtau,ss: AUC0-12h
幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg）/ LCZ696 200 mg

Table 2-52 LCZ696 がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響（B2132 試験）

PK パラメータ	LCZ696 非併用時	LCZ696 + シンバスタチン 2h	LCZ696 + シンバスタチン 1h	LCZ696 + シンバスタチン 0h	幾何平均値の比（併用時/非併用時）	比の 90% 信頼区間
N	26	25	25	25		
シンバスタチン						
Cmax (ng/mL)	11.5 ± 6.68	7.47 ± 4.27	9.83 ± 6.20	10.4 ± 5.62	0.93	0.79～1.10
AUClast (ng·h/mL)	26.5 ± 16.4	20.7 ± 9.96	24.5 ± 14.3	26.3 ± 12.9	1.07	0.96～1.19
シンバスタチン酸						
Cmax (ng/mL)	4.26 ± 3.48	5.49 ± 5.65	4.07 ± 3.21	3.55 ± 2.61	0.87	0.75～1.01
AUClast (ng·h/mL)	30.7 ± 29.3	33.6 ± 37.0	26.4 ± 22.0	25.8 ± 20.1	0.89	0.77～1.02

Source：5.3.3.4-11- B2132 試験- Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.4
平均値 ± 標準偏差，幾何平均値の比 =（LCZ696 200 mg + シンバスタチン 0h）/ シンバスタチン 0h
LCZ696 + シンバスタチン 2h: LCZ696 を朝投与後 2 時間にシンバスタチンを投与
LCZ696 + シンバスタチン 1h: LCZ696 を朝投与後 1 時間にシンバスタチンを投与
LCZ696 + シンバスタチン 0h: LCZ696 を朝投与時にシンバスタチンを投与

2.6 特別な試験

2.6.1 外国人健康被験者を対象とした QT 間隔に対する LCZ696 の影響の検討（投与量：400 mg，1200 mg， B2123 試験）

外国人健康被験者 84 名を対象に， QT 間隔に対する LCZ696 の単回経口投与の影響を検討した。本試験は，二重盲検のプラセボ及び非盲検の実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照試験として実施した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときの LCZ696 の PK パラメータを Table 2-53 に示す。

サクビトリルの AUC は，ほぼ LCZ696 の用量の増加に比例して増加した。sacubitrilat の Cmax 及び AUC は，ほぼ LCZ696 の用量の増加に比例して増加した。バルサルタンの Cmax 及び AUC は，LCZ696 の用量の増加に伴い増加したが，用量比を下回った。

Table 2-53 外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの LCZ696 の PK パラメータ（B2123 試験）

PK パラメータ	投与量（mg）	
	400	1200
N	82	82
サクビトリル		
Cmax (ng/mL)	3210 ± 1690	7780 ± 3830
AUClast(ng·h/mL)	4390 ± 1760	13100 ± 4640
AUC0-24h (ng·h/mL)	4400 ± 1780 [a]	13200 ± 4640
Tmax* (h)	0.517	1.05
Sacubitrilat		
Cmax (ng/mL)	13700 ± 2490	40700 ± 6990
AUClast(ng·h/mL)	121000 ± 22200	364000 ± 62400
AUC0-24h (ng·h/mL)	122000 ± 19700 [a]	364000 ± 62300
Tmax* (h)	2.07	3.05
バルサルタン		
Cmax (ng/mL)	4690 ± 2210	9360 ± 3790
AUClast(ng·h/mL)	30300 ± 14500	66000 ± 25400
AUC0-24h (ng·h/mL)	30500 ± 14500 [a]	66000 ± 25400
Tmax* (h)	2.07	2.07

Source：5.3.4.1-2-B2123 試験-Table 14.2-1.2

平均値 ± 標準偏差，*：中央値，a : n = 81

（2）薬力学

LCZ696 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときの QTcF 間隔（QTcF，Fridericia 式から算出した補正値）のベースラインからの平均変化量とプラセボ群との差（ΔΔQTcF）と 90%信頼区間の時間推移を Figure 2-8 に示す。

LCZ696 400 mg 群及び 1200 mg 群のΔΔQTcF は，いずれの時点もプラセボ群との間に有意な差はみられず，QT 間隔の延長は認められなかった。

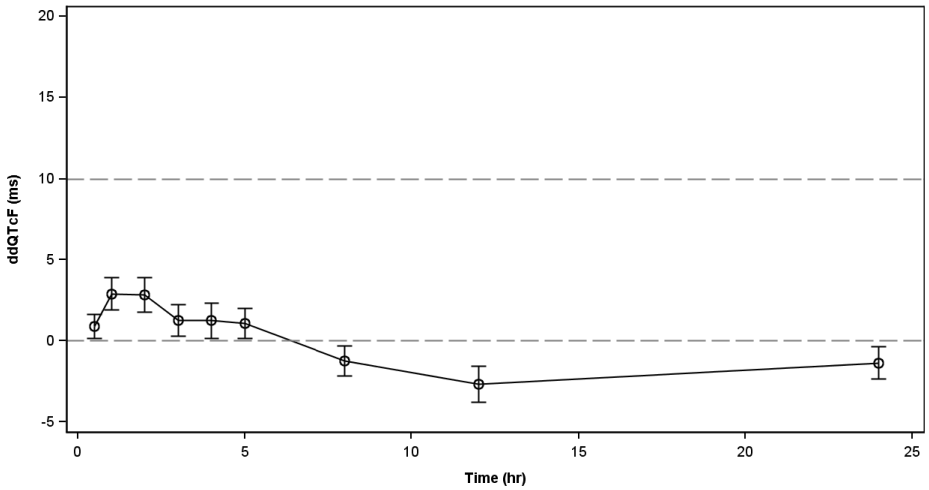
Sacubitrilat 及びバルサルタン濃度との関連性では，ΔΔQTcF 平均変化量の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった。したがって，QTc 延長は認められず，心再分極への影響は認められなかった。

一方，陽性対照であるモキシフロキサシン群の QTc 間隔はΔΔQTcF 平均変化量の両側 90%信頼区間の下限値は 10 ms より大きく，プラセボ群と比べて有意に延長した（$p < 0.0125$，ANOVA）。

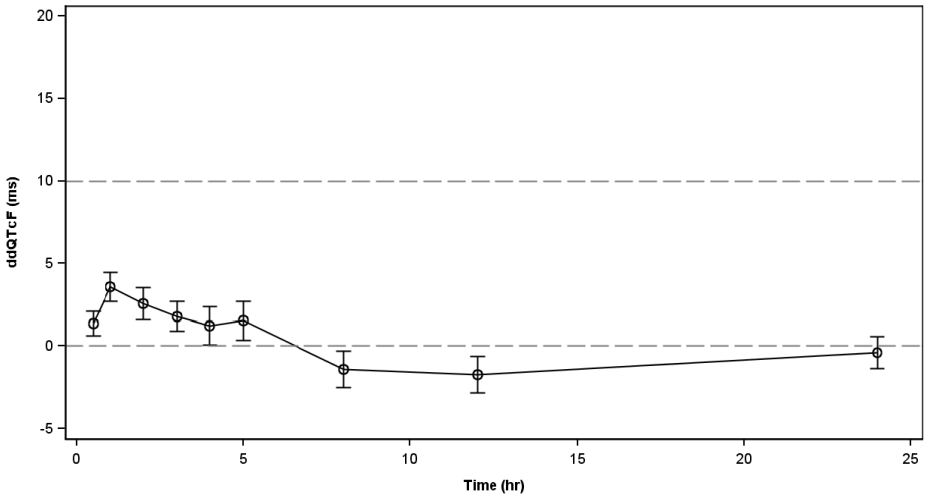
また，房室伝導時間（PR 間隔），心室興奮時間（QRS 間隔），心拍数のカテゴリカル解析，及び心電図波形の分析から，LCZ696 投与に関連した変化は認められなかった。

Figure 2-8 LCZ696 を単回投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量とプラセボ群との差と 90%信頼区間の時間推移（B2123 試験）

400 mg



1200 mg



Source：5.3.4.1-2-B2123 試験-Figure 14.2-2.3.1
ベースライン：投与前 1 時間，35 分及び 15 分の平均値

2.6.2 外国人健康被験者を対象とした CSF 中アミロイドベータ濃度に対する LCZ696 の影響の検討（投与量：400 mg，A2126 試験）

外国人健康被験者 43 名を対象として，LCZ696 400 mg あるいはプラセボ を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態並びに脳脊髄液（CSF）中アミロイド β 濃度の影響を検討した。本試験は，二重盲検のプラセボ対照試験として実施した。

（1）薬物動態

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中及び CSF 中の PK パラメータを Table 2-54 に示す。

Sacubitrilat の CSF/血漿比（AUCtau,ss）は 0.002825 であった。

Table 2-54　外国人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの PK パラメータ（A2126 試験）

PK パラメータ	血漿中 n=19	CSF 中 n=17
サクビトリル		
Cmax, ss (ng/mL)	1710 ± 682	―
AUCtau, ss (ng·h/mL)	3220 ± 1530	―
Sacubitrilat		
Cmax, ss (ng/mL)	14100 ± 3600	19.2 ± 11.3
AUCtau, ss (ng·h/mL)	137000 ± 39400	387 ± 261[a]
バルサルタン		
Cmax, ss (ng/mL)	3910 ± 2100	―
AUCtau, ss (ng·h/mL)	21300 ± 11200	―

Source：5.3.4.1-3-A2126 試験- Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.4

平均値 ± 標準偏差，a: n=16，－：該当なし

（2）薬力学

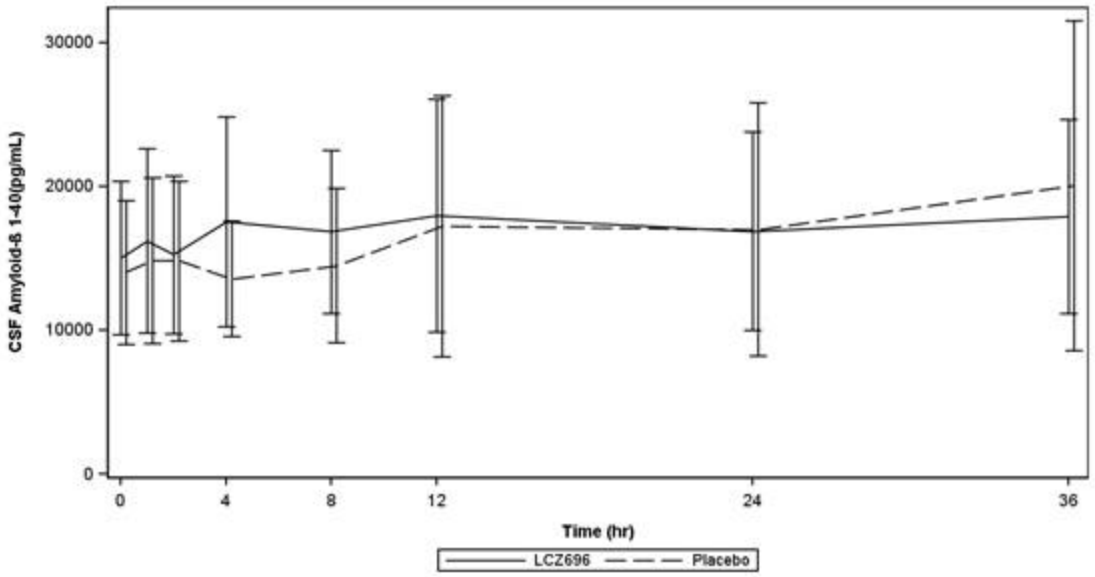
1）アミロイドβ濃度

LCZ696 を反復投与したときの CSF 中アミロイドβ濃度の推移を Figure 2-9 に示す。

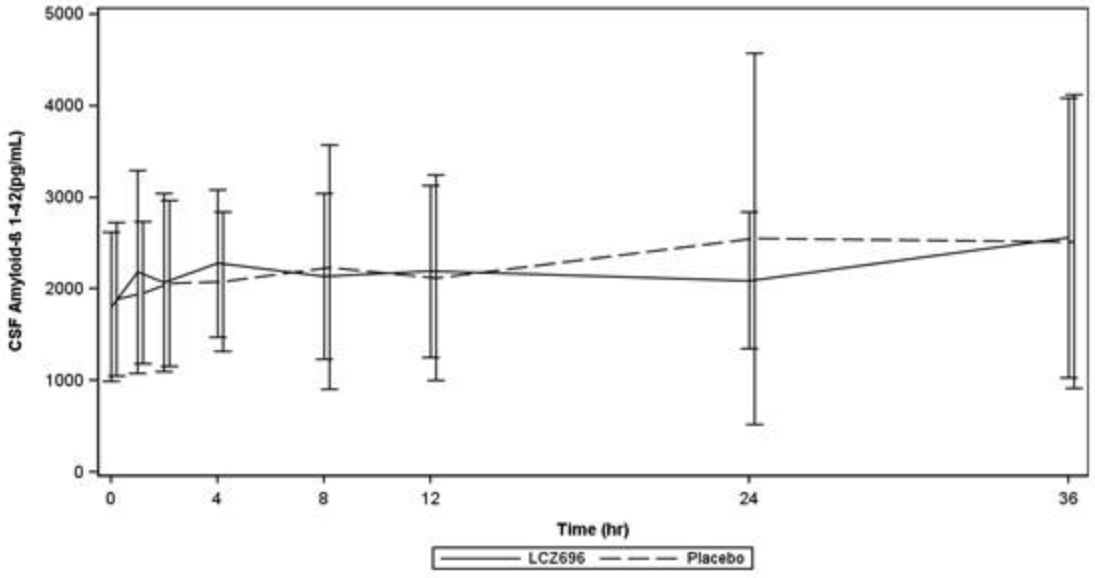
CSF 中アミロイドβ 1-40 及びβ 1-42 濃度の曲線下面積（AUEC0-24h 及び AUEC0-36h）のベースラインからの変化量にプラセボ群と LCZ696 群で違いはみられなかった。CSF 中アミロイドβ 1-38 の AUEC0-24h のベースラインからの変化量は，プラセボ群よりも LCZ696 群の方が大きかった。AUEC0-36h のベースラインからの変化量は，LCZ696 群，プラセボ群ともに増加傾向がみられ，プラセボ群よりも LCZ696 群の方が大きかった。

Figure 2-9 LCZ696 を反復投与したときの CSF 中アミロイド濃度の推移（A2126 試験）

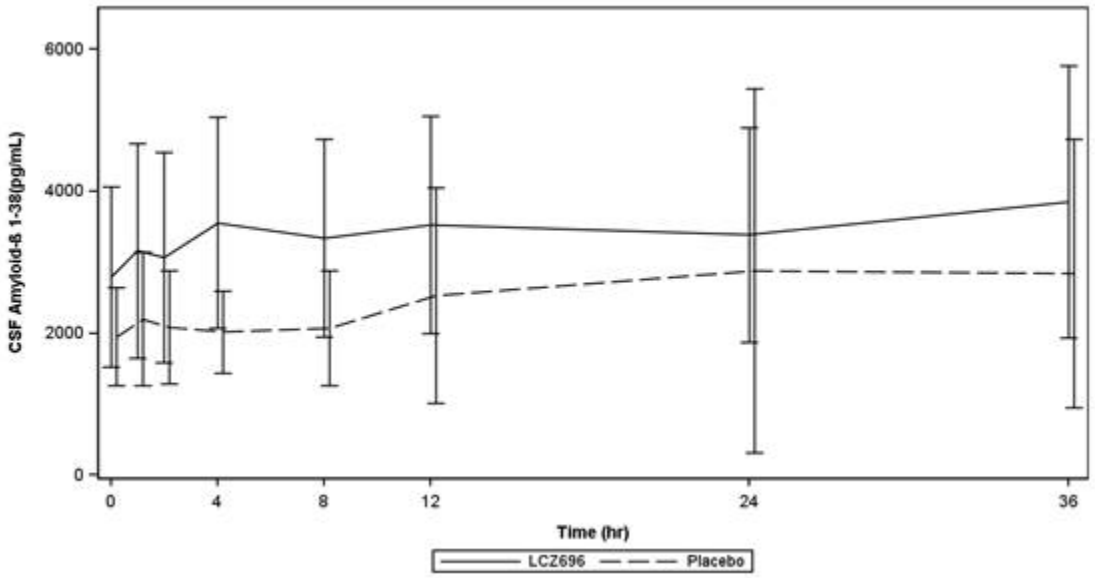
アミロイドβ1-40



アミロイドβ1-42



アミロイドβ 1-38



Source：5.3.4.1-3-A2126 試験- Figure 14.2-2.1，Figure 14.2-3.1，Figure 14.2-4.1

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

3.1.1.1 バイオアベイラビリティ

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

3.1.1.2 相対的バイオアベイラビリティ

相対バイオアベイラビリティについては「2.7.1-3.3 項」に記載した。バルサルタンは国内外で製剤処方が異なっており，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）と国内バルサルタン 80 mg を単回投与時の用量補正した 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。このことから，同用量（バルサルタン 103 mg に換算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。

3.1.2 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（2.1.1 項）。

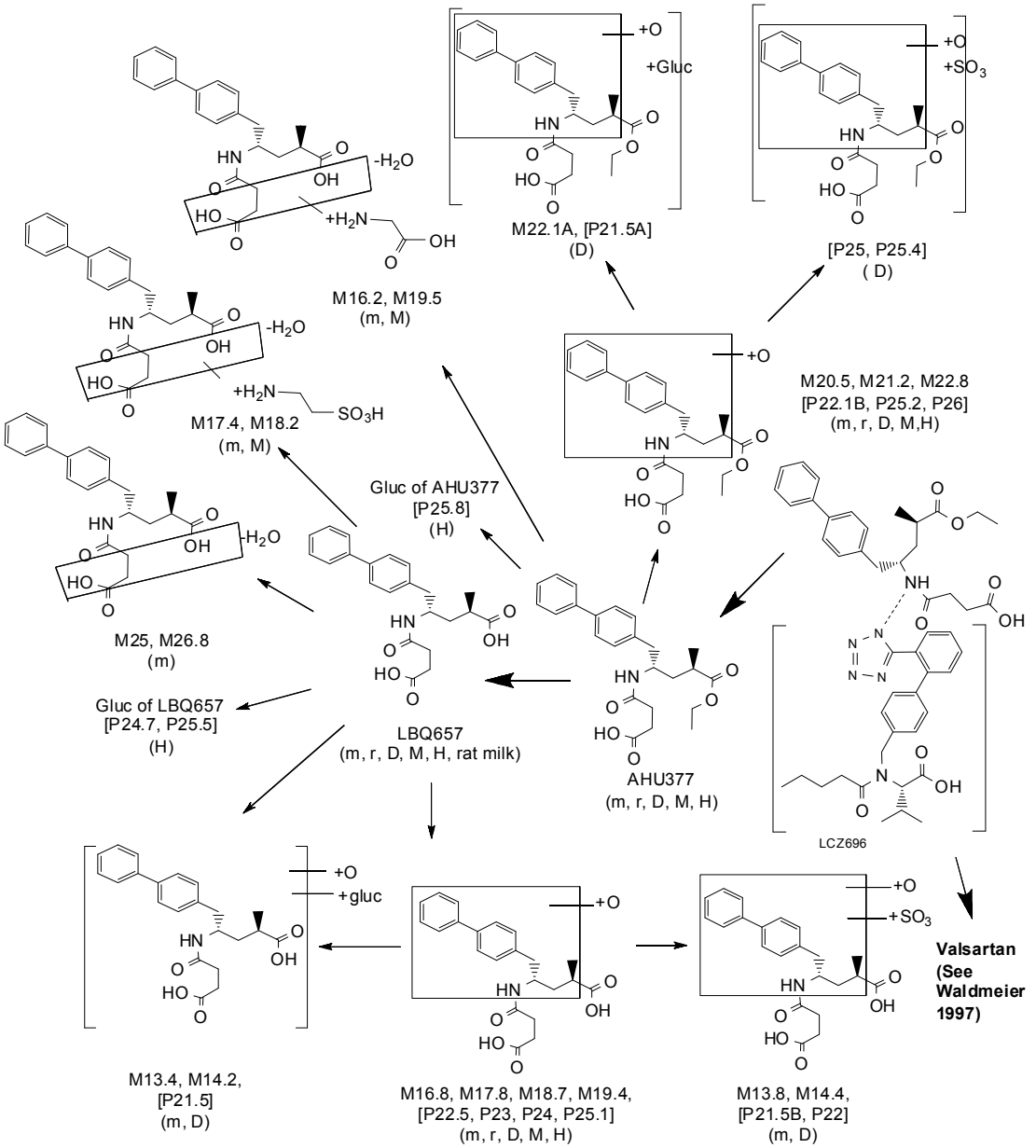
外国人健康被験者を対象に，[^{14}C] LCZ696 200 mg（サクビトリル部分を標識）を単回経口投与したとき（B2105 試験 2.2.4 項），サクビトリルの見かけの分布容積（Vz/F）は 82.7 L，バルサルタンの Vz/F は 101 L であった。

3.1.3 代謝

[^{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。各動物種の血漿試料中で検出されたその他数種の微量代謝物を Figure 3-1 に示す。ヒトに特異的な代謝物は検出されなかった。

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。

Figure 3-1 LCZ696 の推定代謝経路



略号 m，r，R，D，M 及び H はそれぞれ，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトでの結果を示す。

代謝物の識別番号として，P に続いて過去の報告書（R0300247-1, R0301244, CLCZ696B2105）に記載されている HPLC 保持時間を付与するか， M に続いて最近の報告書（R1200673, R1200428, R1200729, R1200622）に記載されている HPLC 保持時間を付与する。

Source：2.6.4-5.4 項 Table 5-2

3.1.4 排泄

日本人健康男性被験者に，LCZ696 20～600 mg を単回経口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 2.2.1.1 項）。

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）を単回経口投与したときの sacubitrilat のマスバランスを検討した（B2105 試験 2.2.4 項）。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。外国人健康男性被験者を対象に，[^{14}C] バルサルタン 80 mg を単回経口投与したとき，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（Waldmeier F et al. 1997）。

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。

3.1.5 用量比例性

3.1.5.1 日本人健康男性被験者における用量比例性

日本人健康男性被験者を対象とした単回経口投与試験を，20～600 mg の投与量で実施した（2.2.1.1 項）ときの LCZ696 の用量比例性を Table 3-1 に示す。

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，20～600 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。一方，Cmax についてはパワーモデルを適用できなかったことから，用量比例性に関する統計解析は行わなかった。

Sacubitrilat については 20～600 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC（AUCinf 及び AUClast）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 については用量比を下回ったものの，用量とともに増加した。日本人高血圧患者のトラフ値においても，400 mg を投与したときの sacubitrila 及びバルサルタン曝露量は，200 mg のほぼ 2 倍であった（2.3.1.2 項）。

Table 3-1 LCZ696 を単回投与したときの用量比例性（A1101 試験）

	N	パワーモデルの指数パラメータ a)		
		推定値	90%信頼区間	p 値 b)
サクビトリル				
AUCinf	40	1.04	(0.99-1.09)	0.186
AUClast	40	1.04	(0.99-1.09)	0.149
Sacubitrilat				
Cmax	40	1.01	(0.97-1.05)	0.648
AUCinf	40	0.99	(0.95-1.02)	0.584
AUClast	40	0.99	(0.95-1.03)	0.630
バルサルタン				
Cmax	40	0.82	(0.74-0.90)	<0.001
AUCinf	40	0.85	(0.77-0.92)	<0.001
AUClast	40	0.85	(0.77-0.92)	0.001

Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 14.2-1.4.1
a) パワーモデルの指数パラメータは対数変換した投与量を共変量，PK パラメータの対数変換値を目的変数とする線形混合効果モデルから算出，b) p 値は，帰無仮説（指数パラメータ β = 1）の検定結果

3.1.5.2 併合解析による用量比例性

国内外 4 試験（A1101 試験 2.2.1.1 項，A2101 試験 2.2.1.2 項， A2102 試験 2.2.2.2 項，及び B2115 試験 2.2.2.3 項）のデータを併合し，日本人及び外国人健康被験者に LCZ696 を単回投与したときの LCZ696 の用量比例性をパワーモデルで解析した結果を Table 3-2 に，LCZ696 を単回投与したときの投与量と AUC との関係を Figure 3-2 に示す。

LCZ696 80～600 mg の用量範囲で，サクビトリルの 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 80～600 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC（AUCinf 及び AUClast）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，統計学的には用量比例性が認められなかったものの，検討した用量範囲で用量とともに増加した（Figure 3-2）。

併合解析で検討した用量比例性と日本人健康男性被験者のみで検討した用量比例性（3.1.5.1 項）は，同様の結果を示した。

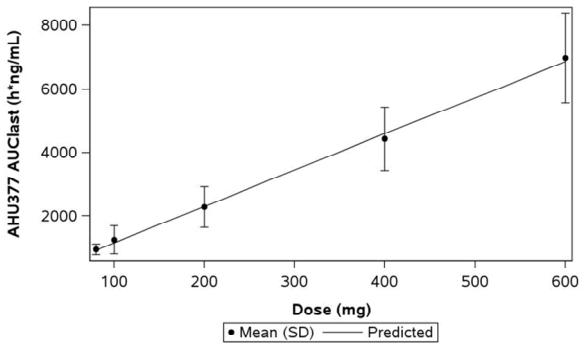
Table 3-2 LCZ696 を単回投与したときの用量比例性（4 試験併合解析）

パワーモデルの指数パラメータ	サクビトリル	Sacubitrilat	バルサルタン
AUCinf	0.97 (0.90 – 1.05)	0.93 (0.87 – 0.99)	0.73 (0.64 – 0.82)
AUClast	0.97 (0.89 – 1.05)	0.93 (0.88 – 0.99)	0.73 (0.63 – 0.82)
Cmax	0.77 (0.63 – 0.91)	0.92 (0.86 – 0.98)	0.66 (0.57 – 0.76)

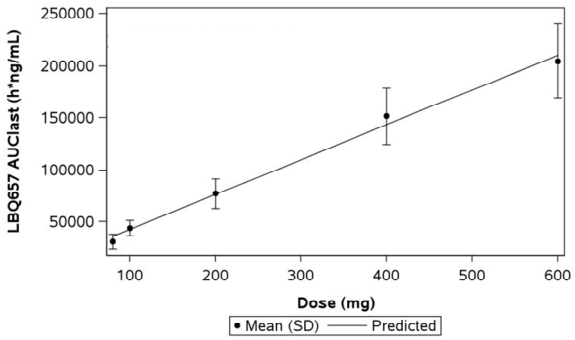
Source：A1101 試験，A2101 試験， A2102 試験，及び B2115 試験併合解析

Figure 3-2　　LCZ696 を単回投与したときの投与量と AUC との関係（4 試験併合解析）

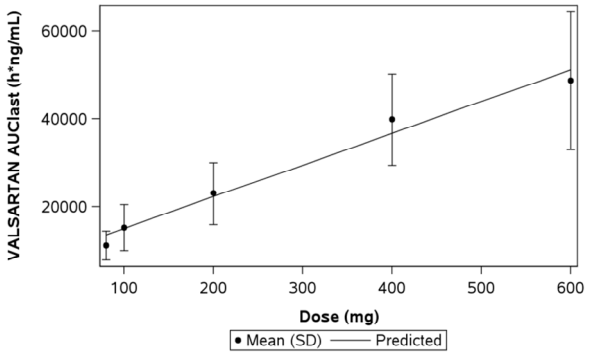
サクビトリル



Sacubitrilat



バルサルタン



Source：A1101 試験，A2101 試験，A2102 試験，及び B2115 試験の併合解析

3.1.6　　反復投与

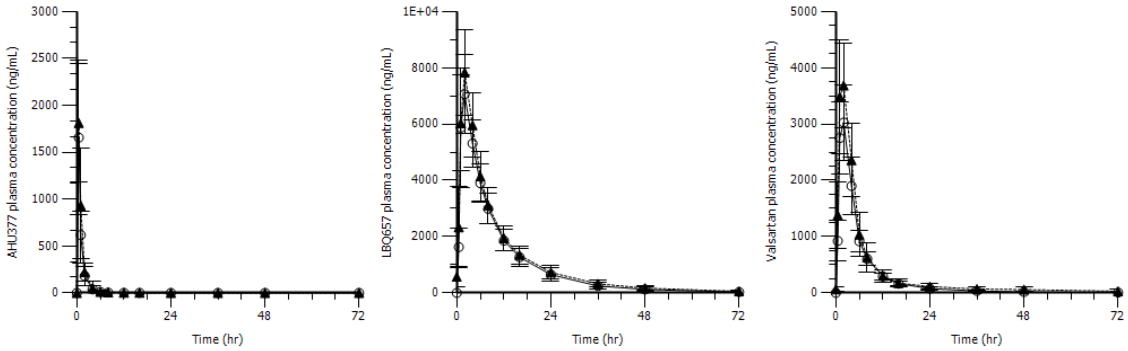
中国人健康被験者に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回 5 日間，反復投与したとき，サクビトリル及びバルサルタンについて顕著な累積は認められなかったが，sacubitrilat の累積係数（Racc：Day 1 に対する Day 5 の AUC から算出）は 1.6 であった（B2115 試験 2.2.2.3 項）。

外国在住の日本人健康被験者を対象に，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血漿中薬物濃度の累積性について検討した（B2122 試験 2.2.2.1 項）。Sacubitrilat 及びバルサルタンのいずれも投与後 3～5 日で定常状態に達し，単回投与時と比べて累積は認められなかった。

外国人健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの血漿中薬物濃度の累積傾向について検討した（A2102 試験 2.2.2.2 項）。LCZ696 200 mg を経口投与したときの初回及び定常状態の平均血漿中濃度推移を Figure 3-3 に示す。サクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンは投与後 3～5 日で定常状態に達し，サクビトリル及びバルサルタンの単回（初回）投与時と 1 日 1 回反復投与時の曝露量は類似していたが，sacubitrilat でやや反復投与時の曝露量が高く累積比は 1.2 であった。

Figure 3-3　LCZ696 200 mg を経口投与したときの初回及び定常状態の平均血漿中濃度推移（A2102 試験）

サクビトリル　　Sacubitrilat　　バルサルタン



○: Day 1 ▲: Day14

Source：5.3.4.1-2-A2102 試験- Appendix 16.2.5 - Table 19～Table 24 より作成

3.1.7　薬力学的指標の評価

3.1.7.1　NEP 阻害

1）血漿中 cGMP 濃度

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 cGMP 濃度が増加し，投与後 24 時間ではベースラインへ戻る傾向が認められた（A2117 試験 2.3.2.1 項）。

高血圧患者に LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，血漿中 cGMP 濃度が増加する傾向が認められた（A2201 試験 2.3.2.2 項， B2225 試験 2.5.1.2 項（5））。

同様に，健康被験者に LCZ696 50～900 mg を投与したときの 24 時間平均血漿中 cGMP 濃度は，いずれの用量でもプラセボと比べて有意に（$p < 0.05$，ANCOVA）増加した（A2102 試験 2.2.2.2 項）。

2）尿中 cGMP 量

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，尿中 cGMP 量が増加した（A2117 試験 2.3.2.1 項，B2223 試験 2.3.2.3 項）。PARALLEL-HF（B1301 試験）において，LCZ696 投与群の尿中 cGMP 量が増加した（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

高血圧患者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，クレアチニン補正した尿中 cGMP 量は増加する傾向が認められた（B2225 試験 2.5.1.2 項（5））。

3）血漿中 ANP 濃度

高血圧患者に LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，血漿中 ANP 濃度が増加する傾向が認められた（A2201 試験 2.3.2.2 項，B2225 試験 2.5.1.2 項（5））。

4）尿中 ANP 量

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，尿中 ANP 量が増加した（A2117 試験，2.3.2.1 項）。

高血圧患者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，尿中 ANP 量が増加する傾向が認められた（B2225 試験 2.5.1.2 項（5））。

3.1.7.2 AT_1 受容体拮抗作用

1）血漿中 Ang II 濃度

健康被験者に LCZ696 50 ～900 mg を投与したときの 24 時間平均血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率は，Day 12 でプラセボと比べて約 3～13 倍に増加した（A2102 試験 2.2.2.2 項）。

2）血漿中レニン濃度（PRC）

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，PRC はベースラインと比べ明らかに上昇した（A2117 試験 2.3.2.1 項）。

高血圧患者に LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，PRC はベースラインと比べて明らかに上昇した（A2201 試験 2.3.2.2 項，A2222 試験 2.3.2.5 項）。

同様に，健康被験者に LCZ696 50 ～900 mg を投与したときの 24 時間平均 PRC のベースラインからの変化率は Day 12 でプラセボと比べて約 2～7 倍に増加した（A2102 試験 2.2.2.2 項）。

3）血漿中レニン活性（PRA）

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，PRA はベースラインと比べ明らかに上昇した（A2117 試験 2.3.2.1 項項）。

健康被験者に LCZ696 50～900 mg を投与したときの 24 時間平均血漿中 PRA のベースラインからの変化率は，Day 12 でプラセボと比べて約 4～19 倍に増加した（A2102 試験 2.2.2.2 項）。

4）血漿中アルドステロン濃度

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，血漿中アルドステロン濃度はベースラインと比べ低下した（A2117 試験 2.3.2.1 項）。

PARALLEL-HF（B1301 試験）において，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，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 8%～9%小さかった（2.7.3-3.2.1.3.4 項）。

食塩感受性高血圧患者において， LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，ベースラインから低下する傾向がみられた（A2222 試験 2.3.2.5 項）。

3.1.7.3 心保護作用に関連するバイオマーカー

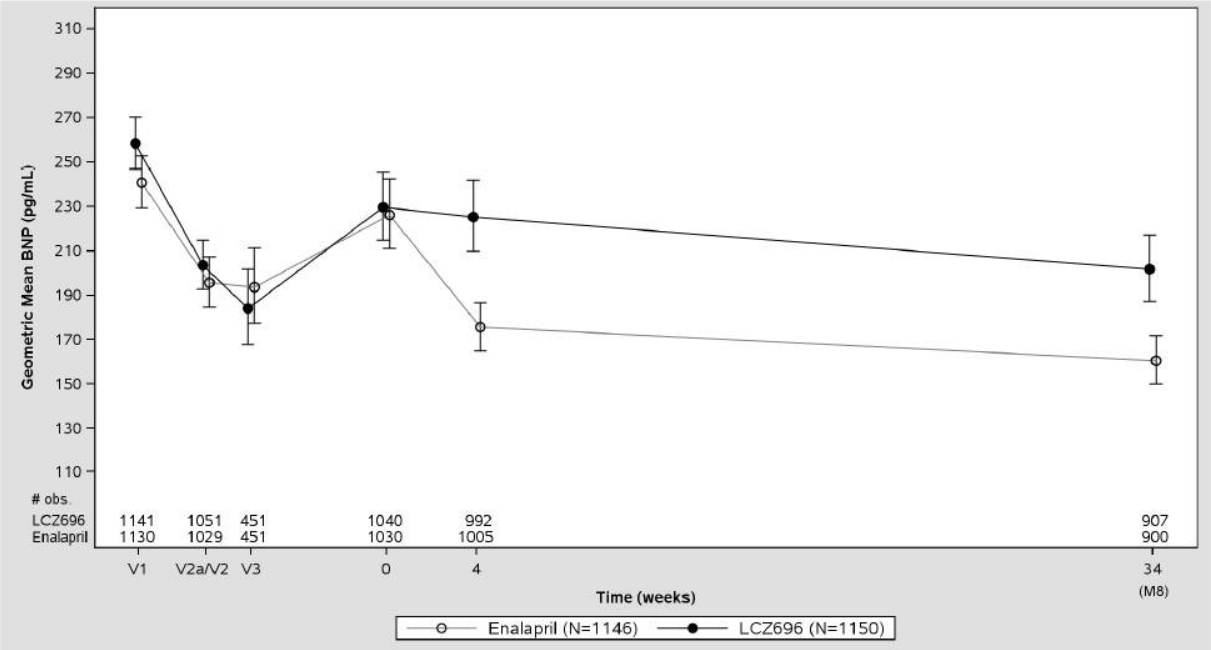
1) 血漿中 BNP 濃度

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 BNP 濃度はベースラインと比べ明らかに低下した（A2117 試験 2.3.2.1 項）。

高血圧患者に LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき血漿中 BNP 濃度はベースラインから低下した（A2219 試験 2.3.1.4 項）。

慢性心不全患者を対象とした PARADIGM-HF（B2314 試験）において，LCZ696 200 mg 又はエナラプリル 10 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中 BNP 濃度は一時的に上昇した後，エナラプリル群と比較して緩徐に低下した（Figure 3-4）。

Figure 3-4 慢性心不全患者における血漿中 BNP 濃度推移



Source：5.3.5.1.2-B2314 試験- Figure 14.2.3.1.1
幾何平均値（95%信頼区間）

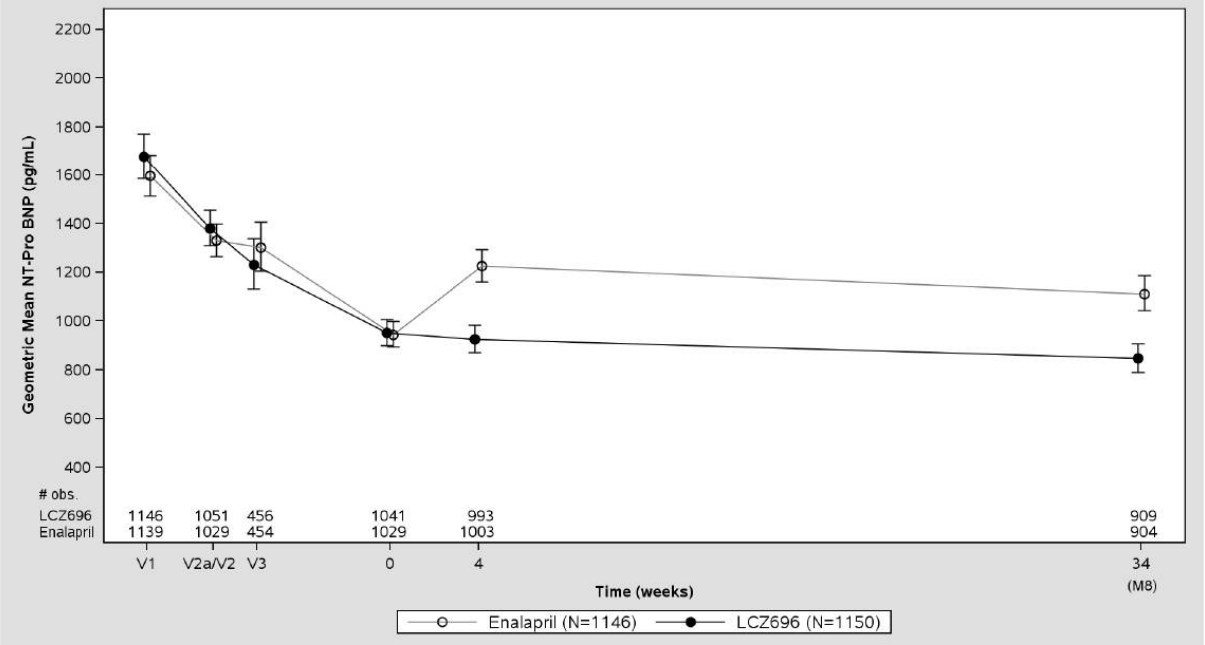
2) 血漿中 NT-pro BNP 濃度

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 NT-pro BNP 濃度はベースラインと比べ明らかに低下した（A2117 試験 2.3.2.1 項，B2223 試験 2.3.2.3 項）。

高血圧患者に LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，血漿中 NT-pro BNP 濃度はベースラインから低下した（A2219 試験 2.3.1.4 項，A2222 試験 2.3.2.5 項）。

慢性心不全患者を対象とした PARADIGM-HF（B2314 試験）において，LCZ696 200 mg 又はエナラプリル 10 mg 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中 NT-pro BNP 濃度はエナラプリル群と比較して低値を維持した（Figure 3-5）。

Figure 3-5　　慢性心不全患者における血漿中 NT-pro BNP 濃度推移



Source：5.3.5.1.2-B2314 試験- Figure 14.2.3.1.5
幾何平均値（95%信頼区間）

2) 尿中 NT-pro BNP 量

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，尿中 NT-pro BNP 量はベースラインと比べ明らかに低下した（A2117 試験 2.3.2.1 項）。

高血圧患者に LCZ696 を LCZ696 100～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，尿中 NT-pro BNP 量はベースラインから低下した（A2219 試験 2.3.1.4 項）。

3.1.7.4　ナトリウム排泄に関連するバイオマーカー

1) 尿中 Na 量

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 量が増加する傾向が認められた（B2223 試験 2.3.2.3 項）。

高血圧患者に LCZ696 400 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 量が増加する傾向が認められた（B2223 試験 2.3.2.3 項，A2222 試験 2.3.2.5 項）

2) Na 排泄率

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 Na 排泄率が高くなる傾向が認められた（B2223 試験 2.3.2.3 項）

高血圧患者に LCZ696 400 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 Na 排泄率が高くなる傾向が認められた（B2223 試験 2.3.2.3 項）

3.1.8 母集団薬物動態

個々の臨床試験からの薬物動態（PK）解析に加えて，健康被験者及び HFrEF 患者を対象とした試験成績を統合し母集団 PK 解析を実施した。

母集団 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。

（5.3.3.5-3-母集団 PK 解析-Table 3-1）。本解析には 670 名（453 名の HFrEF 患者，うち日本人患者 112 名，179 名の健康被験者うち日本人健康被験者 40 名，肝機能障害患者 16 名及び腎機能障害患者 22 名）からの 6693 点の LCZ696 濃度データが含まれた。日本人健康被験者を対象とした食事の影響に関する試験（A1101 試験）については，空腹時条件下でのデータのみを用いた。

健康被験者と HFrEF 患者における経口投与後のバルサルタン及びサクビトリルの PK は，一次速度過程の吸収及び消失を伴う線形の 2 コンパートメントモデルによって記述した。Sacubitrilat の PK はサクビトリルからの代謝生成を考慮した PMET （Parent-Metabolite model）モデルで記述した。Sacubitrilat のパラメータ推定は，まずサクビトリルのパラメータ値を求めたのち，その個別値を経験的ベイズ推定値に固定して行った。サクビトリルから sacubitrilat へ代謝される割合，すなわち fraction of metabolism (*fm*) は 0.95 に固定した。

共変量に関しては，年齢，性別，体重，BMI，人種，健康被験者／患者，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（New York Heart Association; NYHA）による心機能分類クラス，腎機能障害及び肝機能障害と関連する臨床検査値等を因子として，因子とパラメータの個体間変動に関する相関図（診断図）や目的関数値等に基づき探索的に検討した。なお，サクビトリルからの scubitrilat への代謝が速やかであることから，サクビトリルのモデルでは共変量を含めなかった。

検討の結果，バルサルタンの最終モデルでは，クリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V2）又は吸収速度定数（KA）の共変量として，以下のように年齢（AGE），腎機能（eGFR），肝機能（総ビリルビン，TBIL），心機能分類クラス（NYHA），体重（WGT）が含まれた。

- CL~AGE0+eGFR+TBIL+NYHA+WGT
- V2~WGT
- KA~AGE0+NYHA

Sacubitrilat の最終モデルでは，クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（V3M）の共変量として，年齢（AGE），腎機能（eGFR），心機能分類クラス（NYHA），体重（WGT）が含まれた。

- CLM~AGE0+eGFR+TBIL+NYHA+WGT
- V3M~WGT

また最終モデルを用い，LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，共変量の NYHA，体重，年齢，性別，並びに臨床検査値（腎機能及び肝機能）が，バルサルタン，サクビトリル及び sacubitrilat の PK に対する影響をシミュレーションした。また，日本人と非日本人健康被験者，並びに，日本人と非日本人 HFrEF 患者の Cmin ss，Cmax ss 及び AUC ss をシミュレートし比較した。

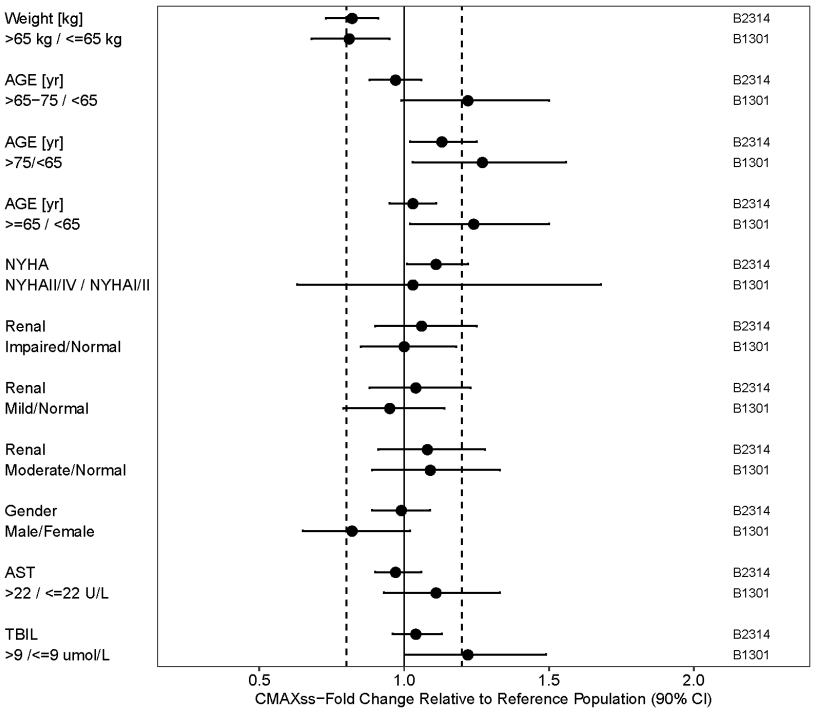
検討の結果，性別及び人種は LCZ6966 の PK パラメータに対して臨床的に意味のある影響を示さなかったが，疾患（健康被験者 vs 患者），年齢，体重，腎機能及び肝機能の影響を受けることが示された（5.3.3.5-3-母集団 PK 解析-Table 5.27～Table 5-33）。

日本人 HFrEF 患者と外国人 HFrEF 患者の比較

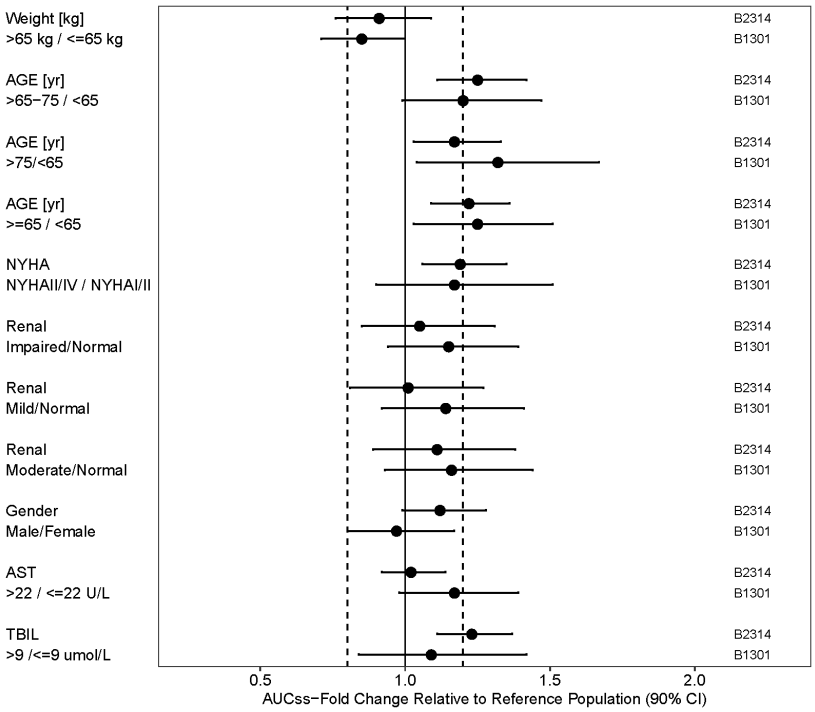
また日本人患者（B1301 試験）及び外国人患者（B2314 試験）での定常状態における LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の Cmax 及び AUC に関して，患者背景因子ごとに比較した（Figure 3-6）が，背景因子にかかわらず患者の PK パラメータは類似していた。

Figure 3-6　　LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの HFrEF 患者の比較（B1301 試験及び B2314 試験）

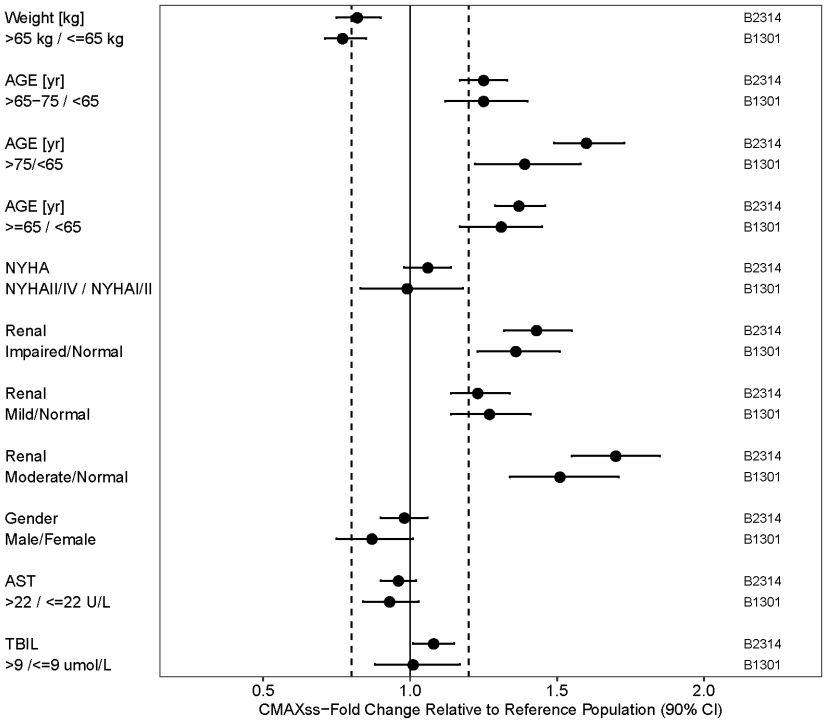
サクビトリル：Cmax,ss



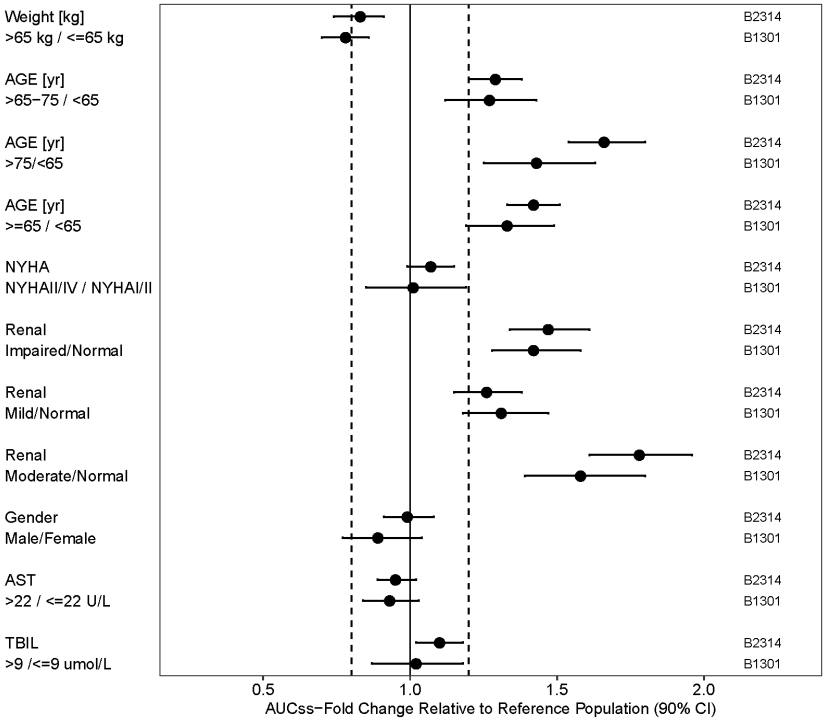
サクビトリル：AUC,ss



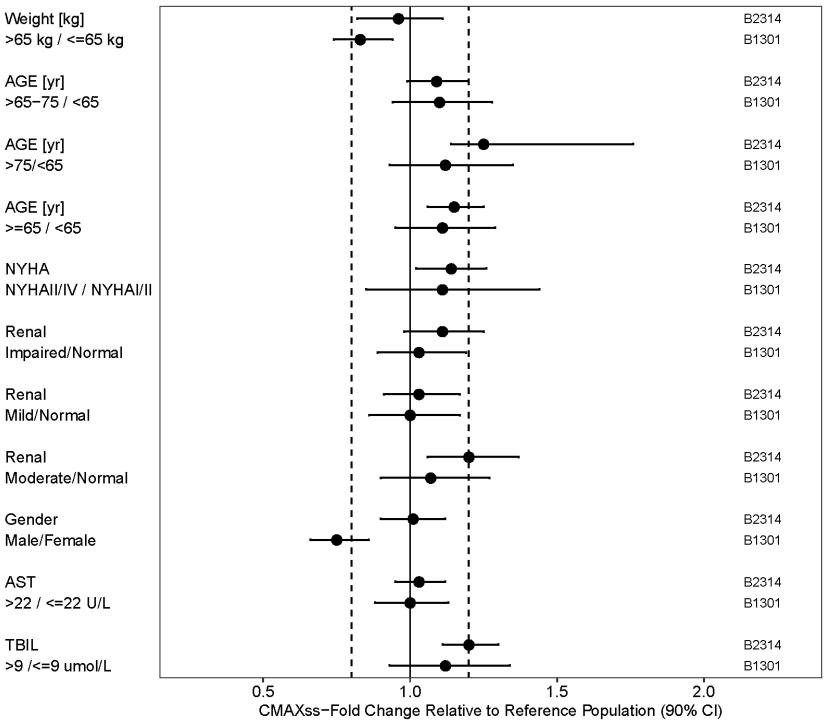
Sacubitrilat: Cmax,ss



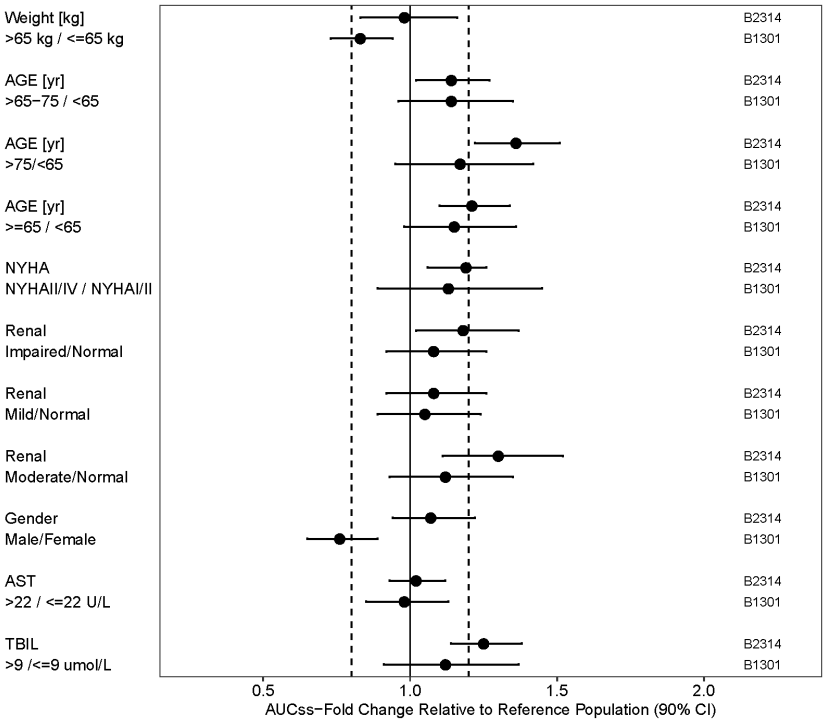
Sacubitrilat: Auc,ss



バルサルタン：Cmax,ss



バルサルタン：AUC,ss



Source： 5.3.3.5-3-母集団 PK 解析- Figure 5-29~Figure 5-31

3.1.9 薬物動態と薬力学の関係

3.1.9.1 NEP 阻害

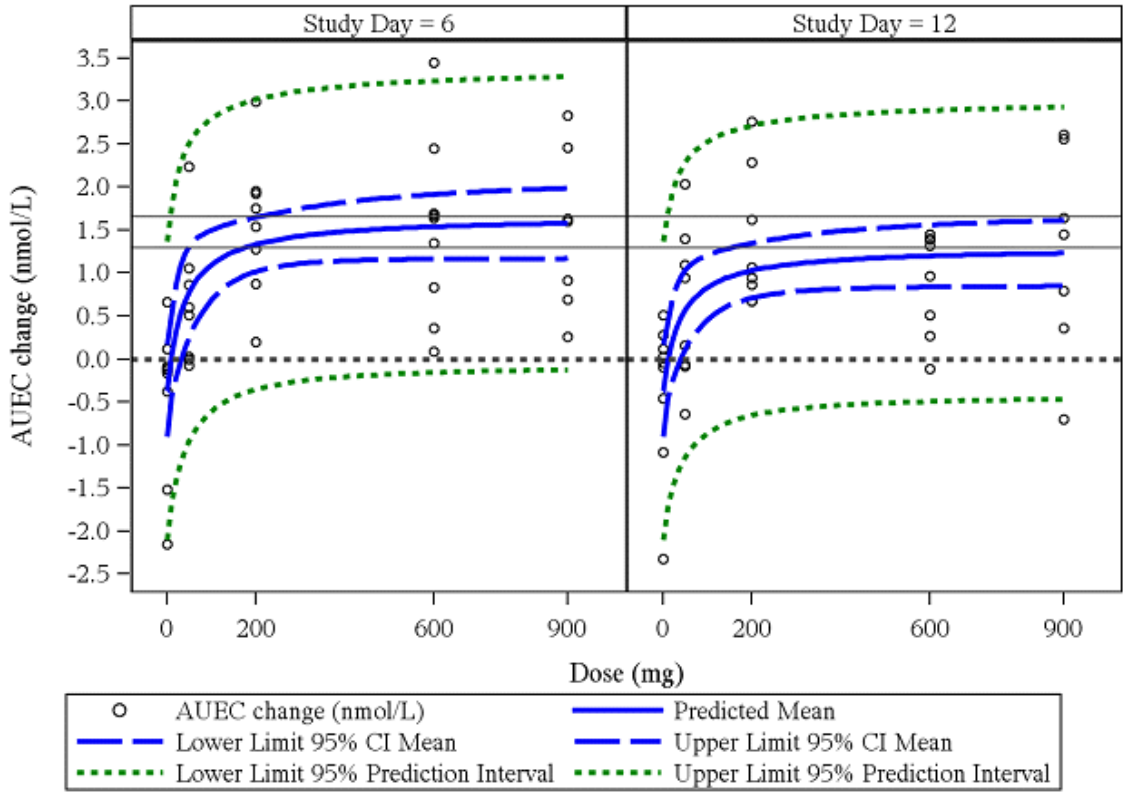
健康被験者に LCZ696 50～900 mg を，1 日 1 回 14 日間反復投与した試験（A2102 試験）のデータを元に LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中 cGMP の効果-曲線下面積（AUEC）のベースラインからの変化率と投与量の関係を検討した（Figure 3-7）。

AUEC の変化量は個体間変動が大きく， ED_{50} は Day 6 及び Day 12 のいずれのモデルにおいても 38.76 mg であった。

PK が定常状態（Day 12）になった時点で，LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与時の血漿中 cGMP のベースラインからの変化率（95%信頼区間）はそれぞれ Emax の 72%（43，100），84%（64，100），及び 91%（80，100）であった。

以上より，LCZ696 200 mg まで血漿中 cGMP のベースラインからの変化率は用量依存的に上昇した。

Figure 3-7 血漿中 cGMP の AUEC のベースラインからの変化量と投与量の関係



Source：5.3.3.5-1-Figure 5-3

3.1.9.2 AT_1 受容体拮抗作用

A2102 試験のデータを元に，LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときの PRA の AUEC と投与量の関係について線形モデルを用いて検討した。

AUEC の変化量は個体間変動が大きく，LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg における，Day 6 の AUEC（95%信頼区間）はそれぞれ 11.5 ng/mL/h（8.7, 14.3），23.3 ng/mL/h（17.4, 29.1），及び 46.7 ng/mL/h （34.7, 58.7）であった。Day 12 においては，それぞれ 15.1 ng/mL/h（11.3, 18.9）， 30.5 ng/mL/h（22.9， 38.1）， 及び 61.3 ng/mL/h（45.8, 76.7）であった。

LCZ696 100 mg ～400 mg 投与において，PRA の AUEC は用量依存的に増大し，400 mg の AUEC は 200 mg のほぼ 2 倍と推定された。

3.2 部分集団における薬物動態及び薬力学の比較

3.2.1 患者と健康被験者

3.2.1.1 慢性心不全患者

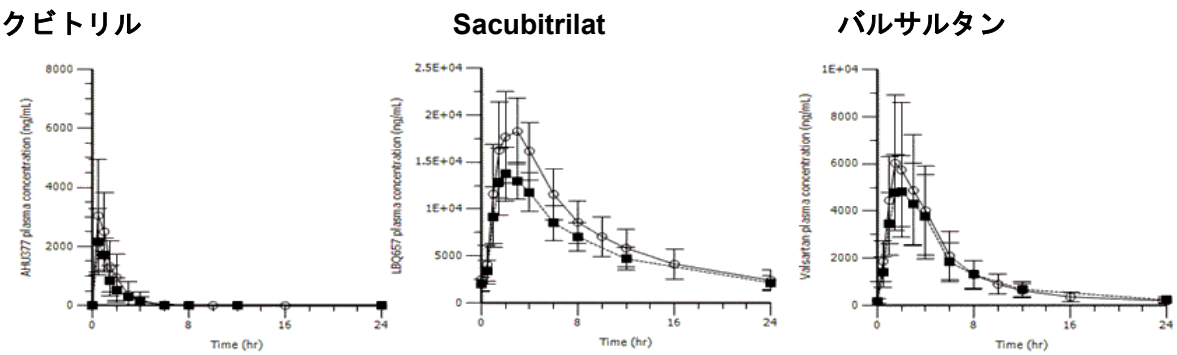
母集団 PK 解析結果から，HFrEF 患者のサクビトリル，sacubitrilat ，並びにバルサルタンの Cmax,ss 及び AUC,ss が，健康被験者と比べ高くなることが示唆された。非 HFrEF 患者と比較したとき，HFrEF 患者のサクビトリル，sacubitrilat ，並びにバルサルタンの推定 Cmax,ss 及び AUC,ss の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.29（1.22，1.37）及び 1.67（1.57，1.79），1.29（1.23，1.36）及び 1.61（1.52，1.71），並びに 1.08（1.02，1.14）及び 1.60（1.50，1.70）であった（3.1.8 項）。

3.2.1.2 高血圧患者

外国人健康被験者とした A2119 試験（2.5.1.1 項（1））及び高血圧患者を対象とした B2225 試験 2.5.1.2 項（5））の薬物動態を比較した。LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与したときの健康被験者及び高血圧患者における定常状態の平均血漿中濃度推移を Figure 3-8 に，PK パラメータを Table 3-3 に示す。

健康被験者及び高血圧患者におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量は健康被験者で高い傾向がみられるものの，その違いは個体間変動（CV%：45%）の範囲内であり，概ね類似していると考える。

Figure 3-8 LCZ696 400 mg を投与したときの健康被験者及び高血圧患者における定常状態の平均血漿中濃度推移



○: 健康被験者（A2119 試験）, ■:高血圧患者（B2225 試験）

Source：5.3.3.4-3-A2119 試験-Table 14.2-1.3，5.3.3.4-9-B2225 試験-Table 14.2-1.1 より作成

Table 3-3 LCZ696 400 mg を投与したときの高血圧患者及び健康被験者における PK パラメータ

	サクビトリル		Sacubitrilat		バルサルタン	
	HTN/ B2225	HV/ A2119	HTN/ B2225	HV/ A2119	HTN/ B2225	HV/ A2119
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3400 ± 1000	4820 ± 1550	143000 ± 26300	179000 ± 45500	33000 ± 12400	35000 ± 15200
Cmax,ss (ng/mL)	2470 ± 865	3740 ± 1590	14900 ± 2250	19700 ± 3940	5300 ± 1750	6360 ± 2890
Tmax* (h)	0.5 (0.5, 3.0)	0.5 (0.5, 2.0)	2.0 (1.5, 4.0)	3.0 (1.0, 4.1)	2.0 (1.5, 4.1)	1.5 (1.0, 3.0)

Source：5.3.3.4-3-A2119 試験-Table 14.2-1.4，5.3.3.4-9-B2225 試験- Table 14.2-1.2

HV：健康被験者，HTN：高血圧患者，*中央値（範囲）

3.2.2 性別

外国人健康被験者を対象に LCZ696 の薬物動態に対する性別の影響を検討した（B2109 試験 2.4.1.1 項）。Sacubitrilat の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比［男性 / 女性（比の 90%信頼区間）］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%信頼区間は，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。

3.2.3 体重

母集団 PK 解析結果から，体重は sacubitrilat とバルサルタンの Cmax,ss 及び AUC,ss に影響を及ぼすことが示された。PARALLEL-HF（B1301 試験）において，体重 65 kg 以下の HFrEF 患者と比較したとき，体重 65 kg 超の HFrEF 患者のサクビトリル，sacubitrilat ，並びにバルサルタンの

推定 Cmax,ss 及び AUC,ss の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 0.81（0.68，0.95）及び 0.85（0.71，1.00），0.77（0.71，0.85）及び 0.78（0.70，0.86），並びに 0.83（0.74，0.94）及び 0.83（0.73，0.94）であった（3.1.8 項）。体重範囲に対しての曝露量への影響が小さいことから，体重による用量の調節の必要はないと考えられた。

3.2.4 腎機能障害

軽度又は重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，軽度：50～80 mL/min，中等度：30～49 mL/min，重度：< 30 mL/min に分類］を対象に，LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に対する腎機能障害の影響について，性別，人種，年齢，及び BMI をマッチングさせた腎機能が正常な健康被験者と比較検討した（A2204 試験 2.4.1.3 項及び A2205 試験 2.4.1.4 項）。軽度～中等度の腎機能障害患者の定常状態において 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。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。中等度又は重度の腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象とした臨床試験（A1304 試験）では， eGFR の低下に伴い sacubitrilat の血漿中トラフ値が増加する傾向がみられた。

軽度～中等度の腎機能障害患者の定常状態においてバルサルタンの 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では，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。

サクビトリル及びバルサルタンの Cmax 並び AUC の幾何平均値の比は変動の範囲内であり，臨床的に問題となる差は認められなかった。

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。

3.2.5 肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害患者（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）を対象に，LCZ696（sacubitrilat，及びバルサルタン）の薬物動態に対する肝機能障害の影響について，性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせた正常肝機能を有する健康被験者と比較検討した（B2203 試験 2.4.1.2 項）。

健康被験者と比べ肝機能障害患者では，sacubitrilat の曝露量は約 1.5～1.9 倍に増加し， バルサルタンの曝露量は約 1.2 倍～2.2 倍に増加した。

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。

3.2.6 年齢

外国人健康被験者を対象に LCZ696 の薬物動態に対する年齢の影響を検討した（B2109 試験 2.4.1.1 項）。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。

高齢者では，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，高齢患者に 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。

3.2.7 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，日本人及び外国人健康被験者に LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 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（Table 3-4 及び Figure 3-9）。いずれのパラメータにおいても民族間でほとんど差はみられず，LCZ696 を 1 日 1 回反復投与したときのばらつき（CV%）も民族間で類似していた。

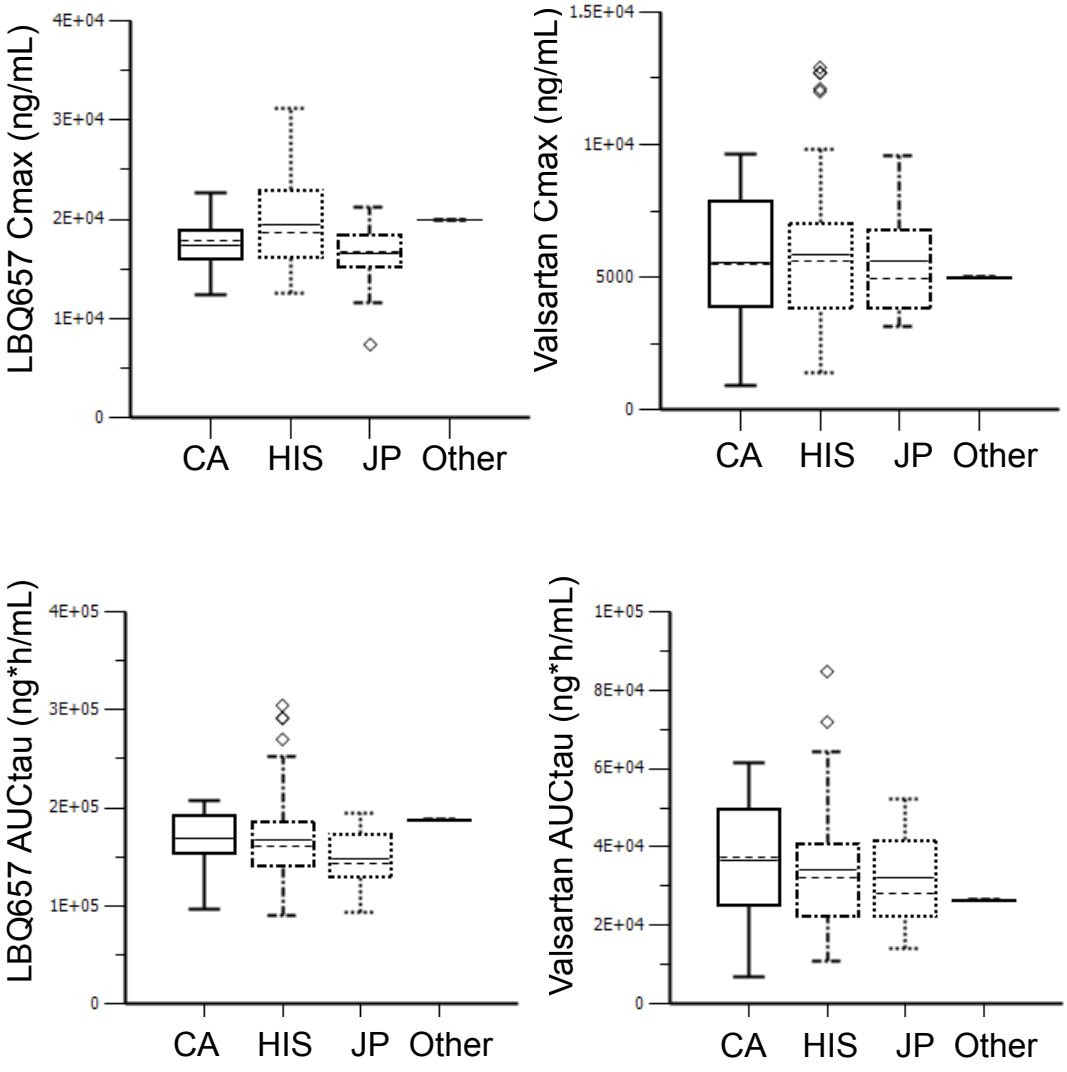
Table 3-4 LCZ696 400 mg 投与したときの日本人及び外国人における定常状態の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータの比較

PK パラメータ	日本人	白人	ヒスパニック	その他
n	26	14	68	1
Sacubitrilat				
Cmax (ng/mL)	16500 ± 3080	17300 ± 270	19400 ± 4180	20000
CV%	18.7	15.6	21.6	—
AUCtau(ng·h/mL)	148000 ± 27900	169000 ± 30000	168000 ± 44800	188000
CV%	18.9	17.8	26.7	—
Tmax* (h)	3.0 (1.5, 6.0)	2.0 (1.5, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	3.0
バルサルタン				
Cmax (ng/mL)	5580 ± 2090	5580 ± 2710	5840 ± 2700	5030
CV%	37.4	48.6	46.2	—
AUCtau(ng·h/mL)	32200 ± 11500	36400 ± 16700	34200 ± 15200	26700
CV%	35.6	46.0	44.4	—
Tmax* (h)	1.5 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	1.5

Source：5.3.5.3-2-Appendix Table 7-1

平均値 ± 標準偏差，*：中央値（最小値，最大値），—: 算出せず

Figure 3-9　日本人及び外国人における定常状態の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータの比較



Source：5.3.5.3-2-Appendix Figure 7-1

CA: 白人, HIS: ヒスパニック, JP: 日本人, Other: その他

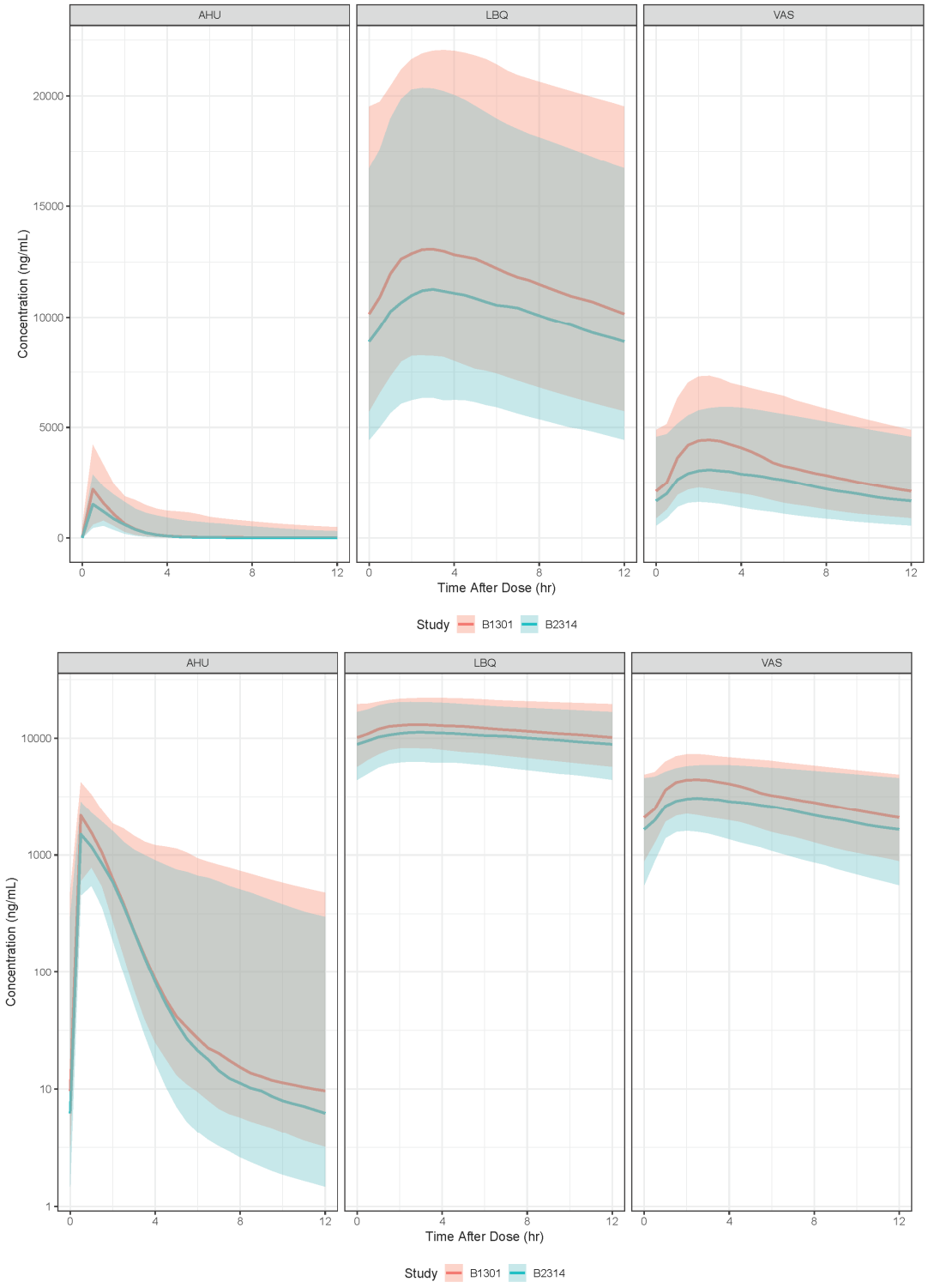
Box 内の破線：中央値，Box 内の実線：平均値，Box の下端：第 1 四分位数（25%点），Box の上端：第 3 四分位数（75%点），ひげの下端：Box の下端から−1.5 四分位範囲内の最小値，ひげの上端：Box の上端から 1.5 四分位範囲内の最大値，◊：はずれ値

LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの日本人 HFrEF 患者（PARALLEL-HF，B1301 試験）及び外国人 HFrEF 患者（PARADIGM-HF，B2314 試験）において，母集団 PK モデルで推定された定常状態のサクビトリル（AHU），sacubitrilat（LBQ），及びバルサルタン（VAS）の血漿中濃度推移（中央値）を Figure 3-10 に示す。日本人 HFrEF 患者の血漿中濃度の中央値は外国

人 HFrEF 患者の濃度の中央値よりもやや高かったが，90%信頼区間は重なっており，臨床的に問題とならない差であると考えられた。

以上のことから，外国人において評価された LCZ696 の薬物動態的特性は，日本人においても外挿可能であると考える。

Figure 3-10　　母集団 PK モデルで推定された定常状態の血漿中濃度推移



Source： 5.3.3.5-3-母集団 PK 解析- Figure 5-27
中央値（90%信頼区間）

3.3 医薬品の相互作用

3.3.1 *In vitro* 試験

3.3.1.1 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，CYP2C9，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 に対して阻害作用をほとんど示さず，CYP2C8 及び CYP2C19 に対して弱い阻害作用を示した。慢性心不全患者に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのサクビトリルの Cmax,ss（2421 ng/mL: 約 5.5 μM）に基づくと，サクビトリルと併用薬間で 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られた（A2117 試験及び B2223 試験，5.3.5.3-10-併合解析）。

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（2.5.1.2 項（1））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 の基質）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 阻害剤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 CYP3A4 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。

3.3.1.2 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（2.1.3.2 項）。

3.3.1.3 *In vitro* 膜透過性評価及びトランスポーターを介した相互作用

サクビトリルは P-gp 基質であることが示唆されたが，サクビトリルの P-gp に対する K_m 値は 100 μM を超えることから，臨床での薬物間相互作用を示す可能性は低いと考えられた。サクビトリルは P-gp を介して排出されるが，同時に中程度の膜透過性を示すことから，サクビトリルの吸収に大きな影響は生じないと予想された。

また，OATP1B1 及び OATP1B3 による能動輸送が sacubitrilat の肝臓への取り込み及び全身クリアランスに関与していることから，これらのトランスポーターを阻害する薬剤を併用したときに，sacubitrilat のクリアランスが変化する可能性が示唆された。*In vitro* 試験で sacubitrilat の能動輸送

への関与を検討した結果，sacubitrilat が OAT3 の基質であることが示され，*in vivo* で OAT3 阻害剤と併用したとき，sacubitrilat の分布及び消失に影響が生じる可能性があると考えられた。

バルサルタンは OAT1 及び OAT3 の基質であることから，*in vivo* で OAT1 及び OAT3 阻害剤と併用したとき，バルサルタンの分布及び消失に影響が生じる可能性が示唆された。バルサルタンは OATP1B1，OATP1B3 及び MRP2 の基質であることから，これらの取り込みトランスポーター又は排出トランスポーターを阻害する薬剤と併用したとき，バルサルタンの全身曝露量が増加する可能性が示唆された。

3.3.1.4 *In vitro* トランスポーター阻害

サクビトリルは MRP2 及び P-gp を阻害せず，BCRP に対する阻害作用も弱いことから，これらのトランスポーターに対し臨床的に問題となる薬物間相互作用を示す可能性は低いと考える。Sacubitrilat の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用は認められず，これらのトランスポーターの基質となる薬剤との薬物間相互作用を示す可能性は低いと考える。

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ときのサクビトリルの Cmax,ss は 2421 ng/mL（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 16531 ng/mL:（約 43 µM）であったことから，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，LCZ696（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 の阻害剤であることから，OAT3 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。バルサルタンは OAT1 及び OAT3 の阻害剤であり，OAT1 又は OAT3 の基質となる併用薬の腎排泄に影響する可能性が示唆された。しかしながら，日本人健康男性被験者に LCZ696 200 mg を単回経口投与したとき，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（A1101 試験 2.2.1.1 項），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。

3.3.2 *In vivo* 試験

LCZ696 と併用される可能性が高い薬剤，及びトランスポーター並びに CYP に影響を及ぼす薬剤を対象に，12 種類の薬剤に関して薬物間相互作用試験を実施した。

LCZ696 との相互作用を検討した薬剤（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個体間変動（CV%）の範囲内であり，LCZ696 はこれらの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個体間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。

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，単独投与と比較してフロセミドの 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 2.5.1.1 項（5））。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（5.3.5.1-2- Table 14.3-1.27）。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 倍に増加した。ρ-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 2.1 倍及び約 1.3 倍に増加した。LCZ696 の薬物動態に大きな変化はみられなかった（B2115 試験 2.2.2.3 項）。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併用することにより，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 HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性が示唆されたことから，これらの薬剤と併用する場合には 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， PTT と PT-INR 値を検討したが，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 2.5.1.2 項（1））。

シルデナフィルとの薬物間相互作用試験（B2225 試験 2.5.1.2 項（5））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。

4 特別な試験

4.1 QT/QTc 間隔への影響

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 2.6.1 項）。LCZ696 の曝露量に人種差がないこと（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。

4.2 CSF 中アミロイドベータ濃度への影響

外国人健康被験者 43 名を対象として，LCZ696 400 mg あるいはプラセボ を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの CSF 中アミロイドβ濃度の影響を検討した（A2126 試験 2.6.2 項）。

LCZ696 群では CSF 中に sacubitrilat が検出され，CSF 中のアミロイドβ1-38 は増加したものの，β1-40 及び β1-42 濃度の変動に一定の傾向は認められず，LCZ696 群とプラセボ群のベースラインからの変化量にほとんど差はみられなかった。

なお，サルを用いた非臨床探索的試験において CSF 中のアミロイドβ濃度の増加がみられたものの，脳中のアミロイド β 濃度の増加はみられなかった。サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験においても，脳にアミロイドβの沈着またはアミロイド斑形成は認められなかった。

ヒトとサルの種差は不明であるが，ヒトでの CSF 中のアミロイド β の消失には，ACE やエンドセリン変換酵素，インスリン分解酵素等の酵素をはじめ，NEP 以外の分解，輸送機序が補完的役割を果たしていると考えられる。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 6
略号一覧 8
用語の定義一覧 12
1 背景及び概観 13
1.1 有効性評価の計画 13
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 15
1.2 有効性の評価方法 25
1.2.1 評価項目 25
1.2.2 解析対象集団 31
1.2.3 統計解析方法 31
1.2.4 部分集団の検討 40
2 個々の試験結果の要約 41
3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 試験対象集団 42
3.1.1 選択・除外基準の比較 42
3.1.2 被験者の内訳 43
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 50
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 62
3.2.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF） 62
3.2.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF） 88
3.2.3 外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF，HFrEF） 105
3.2.4 外国第 II 相試験（PARAMOUNT，HFpEF） 110
3.3 部分集団における結果の比較 115
3.3.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF） 115
3.3.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF） 117
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 122
4.1 用法・用量の検討 122
4.1.1 用量-反応関係 122
4.1.2 推奨用法・用量の検討 123
4.1.3 血中濃度-反応関係 128
4.1.4 特別な患者集団及び部分集団での検討 128
5 効果の持続，耐薬性 130
5.1 効果の持続 130

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 130
6 付録 131

表一覧

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験の一覧 15
Table 1-2 有効性評価対象とした臨床試験の主な有効性評価項目の一覧 25
Table 1-3 解析対象集団の定義 31
Table 1-4 検討した部分集団（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF） 40
Table 3-1 有効性を評価した臨床試験の主な選択基準 43
Table 3-2 被験者の内訳（PARALLEL-HF，SCR） 44
Table 3-3 単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，ENR） 45
Table 3-4 二重盲検治療期に治験薬投与を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，RAN） 45
Table 3-5 被験者の内訳（PARADIGM-HF，SCR） 46
Table 3-6 単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARADIGM-HF，ENR） 47
Table 3-7 二重盲検治療期に投与中止した被験者の主な中止理由（PARADIGM-HF，RAN） 48
Table 3-8 被験者の内訳（PIONEER-HF，All patients） 49
Table 3-9 被験者の内訳（PARAMOUNT，RAN 及び EES） 50
Table 3-10 主な人口統計学的及び疾患特性（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，RAN） 52
Table 3-11 主な人口統計学的及び疾患特性（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN） 55
Table 3-12 主な人口統計学的及び疾患特性（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS） 58
Table 3-13 主な人口統計学的及び疾患特性（PARAMOUNT，二重盲検治療期，RAN） 60
Table 3-14 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主要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） 63
Table 3-15 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主要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：MAGGIC リスクスコアを共変量として加えた事後解析（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 65
Table 3-16 PARALLEL-HF の主要評価項目（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）に関するハザード比の事後要約統計量（FAS） 67

Table 3-17 LCZ696 群での NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（100 mg 投与時と 200 mg 投与時の群内比較）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 68
Table 3-18 NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 69
Table 3-19 NT-proBNP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 70
Table 3-20 心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化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） 72
Table 3-21 二重盲検治療期の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 74
Table 3-22 二重盲検治療期の NYHA 心機能分類に対する治療効果の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 75
Table 3-23 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（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 76
Table 3-24 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の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 78
Table 3-25 全死亡の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 80
Table 3-26 NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化量（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 81
Table 3-27 尿中 cGMP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 82
Table 3-28 尿中 cGMP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 83
Table 3-29 血漿中アルドステロンのランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 84
Table 3-30 hsTnT のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 85
Table 3-31 PINP，PIIINP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 86
Table 3-32 Clinical composite assessment の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 87
Table 3-33 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） 88
Table 3-34 全死亡の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 92
Table 3-35 8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score 及びドメインスコアのベースラインからの変化量の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 94

Table 3-36 バイオマーカーの単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 96
Table 3-37 NT-proBNP，BNP の単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時からの変化量（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 99
Table 3-38 Clinical composite assessment の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 100
Table 3-39 Clinical composite assessment に対する治療効果の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 101
Table 3-40 8 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化の群間比較：死亡例の死亡後の欠測値を悪化として補完した事後解析（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 102
Table 3-41 二重盲検治療期の NYHA 心機能分類に対する治療効果の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 102
Table 3-42 初回入院までの時間（すべての入院，原因別）の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 104
Table 3-43 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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS） 106
Table 3-44 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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS） 107
Table 3-45 BNP/NT-proBNP 比，尿中 cGMP，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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS） 108
Table 3-46 12 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）の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，FAS） 110
Table 3-47 36 週時の主な心エコーパラメータのベースラインからの変化量（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES） 112
Table 3-48 36 週時の clinical composite assessment（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES） 113
Table 3-49 36 週時の KCCQ のベースラインからの変化量の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES） 114
Table 3-50 バイオマーカーのベースラインからの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，FAS，EES） 115
Table 6-1 死亡の評価基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF） 131
Table 6-2 心不全による入院の評価基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF） 133
Table 6-3 選択基準（PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF） 134
Table 6-4 主な除外基準（PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF） 135
Table 6-5 CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 137

Table 6-6 8 週時及び 6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score 及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 139
Table 6-7 6 ヵ月時の clinical composite assessment の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 141
Table 6-8 8 ヵ月時の clinical composite assessment の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 142

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（PARALLEL-HF，主要パート） 16
Figure 1-2 試験デザイン（PARADIGM-HF） 20
Figure 1-3 試験デザイン（PIONEER-HF，HFrEF） 23
Figure 1-4 試験デザイン（PARAMOUNT） 24
Figure 3-1 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累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 64
Figure 3-2 国別の，主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 66
Figure 3-3 6 ヵ月時までの NT-proBNP の対ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）比の幾何平均の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 70
Figure 3-4 6 ヵ月時までの NT-proBNP の対ベースライン（ランダム化時）比の幾何平均の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 71
Figure 3-5 心血管死，心不全による入院，及び心不全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累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 73
Figure 3-6 6 ヵ月時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 81
Figure 3-7 6 ヵ月時までの尿中 cGMP（幾何平均）の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 84
Figure 3-8 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累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 89
Figure 3-9 心血管死の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 90
Figure 3-10 心不全による初回入院の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 91
Figure 3-11 全死亡の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 92

Figure 3-12 8 ヵ月時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 97
Figure 3-13 8 ヵ月時までの BNP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 98
Figure 3-14 8 ヵ月時までの尿中 cGMP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 98
Figure 3-15 12 週時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検投与期，FAS） 106
Figure 3-16 36 週時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES） 111
Figure 3-17 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群間比較：部分集団別（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS） 116
Figure 3-18 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群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 118
Figure 3-19 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群間比較：事後解析した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 120
Figure 3-20 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群間比較：事後解析したスクリーニング時の LVEF（三分位値）別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 121
Figure 6-1 国別の，心血管死のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 137
Figure 6-2 国別の，心不全による初回入院のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 138
Figure 6-3 国別の，全死亡のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 139
Figure 6-4 心血管死の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 143
Figure 6-5 心不全による初回入院の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 144
Figure 6-6 全死亡の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS） 146

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
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
ENA	enalapril	エナラプリル
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
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
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAL	valsaltan	バルサルタン
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
推算糸球体濾過量（eGFR）	eGFR は以下の計算式に基づき算出した。PARALLEL-HF は日本人の GFR 推算式，PARADIGM-HF は Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）簡易式を使用した。 PARALLEL-HF • 男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × (血清クレアチニン)$^{-1.094}$ × (年齢)$^{-0.287}$ • 女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × (血清クレアチニン) $^{-1.094}$ × (年齢) $^{-0.287}$ × 0.739 PARADIGM-HF • 男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値／88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ • 女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値／88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 0.742 • 黒人：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値／88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 1.212（女性の場合はさらに× 0.742）

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

慢性心不全患者に対する本剤の有効性は，左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に日本で実施した第 III 相検証試験（B1301 試験，以下 PARALLEL-HF）及び外国で実施した第 III 相検証試験（B2314 試験，以下 PARADIGM-HF）を評価資料とし，その試験成績に基づき評価した。PARALLEL-HF 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，本承認申請時点で非盲検継続投与パートが進行中である。臨床的有効性（以下，本書）では，主要パートの概略及び結果を示した。また，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF は 1 年以上の LCZ696 投与が想定された試験であり，長期投与時の有効性の評価にも用いた。

この他に，本承認申請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 患者を対象に外国で実施した第 IIIb/IV 相試験（BUS01 試験，以下 PIONEER-HF），及び LVEF の保たれた慢性心不全（HFpEF）患者を対象に外国で実施した第 II 相試験（B2214 試験，以下 PARAMOUNT）を参考資料とし，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF で組み入れなかった患者集団での有効性の評価に用いた。PIONEER-HF は約半数の被験者がアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）無治療であった。

検証試験である PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要な目的は，HFrEF 患者を対象に，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を指標として，LCZ696 の効果を実薬対照であるエナラプリルと比較することである。試験デザインはいずれもランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験とした。いずれの試験も二重盲検治療期の LCZ696 の目標用量を 200 mg 1 日 2 回（bid）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，事前に計画された中間解析を有効性は計 3 回，安全性は年 2 回実施する計画とし，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早期終了する計画とした。PARALLEL-HF は中間解析を計画しなかった。

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 患者を対象に，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（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/ベースライン比）を指標として，LCZ696 の効果を実薬対照であるエナラプリルと比較することを主要な目的とした。PARAMOUNT では，HFpEF 患者を対象に，NT-proBNP のベースラインからの変化（12 週時/ベースライン比）を指標として，LCZ696 の効果を実薬対照であるバルサルタンと比較することを主要な目的とした。試験デザインはいずれもランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試

験とした。いずれの試験も二重盲検治療期の LCZ696 の目標用量を 200 mg bid とし，漸増期間を含めた投与期間を PIONEER-HF は 12 週間，PARAMOUNT は 36 週間とした。

本書では，日本人患者を対象に国内の「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じて計画・実施した PARALLEL-HF の結果，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 LCZ696 の有効性を評価した PARADIGM-HF の結果を中心に述べる。PIONEER-HF 及び PARAMOUNT については主な結果を示す。

また，本承認申請後に，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（D2301 試験，以下 PARAGON-HF）の結果が得られたため，試験の概略及び主な結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し，その他の詳細を第 5 部の試験総括報告書に示した。PARAGON-HF の主要な目的は，HFpEF 患者を対象に，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率を指標として，LCZ696 の効果を実薬対照であるバルサルタンと比較することである。日本人集団の結果は，全体集団の結果と併せて「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

さらに，本承認申請後に，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が得られたため，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に主な結果を示し，その他の結果を第 5 部の試験総括報告書に示した。

有効性を評価した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

試験番号 /資料区分	試験の相	試験目的	試験デザイン	目標用量 / 投与方法	被験者数 (名)[a)]	対象	試験期間
B1301 試験: PARALLEL-HF (国内) /評価	III	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	LCZ696 200 mg ENA 10 mg / 経口 bid 投与	合計: 225 LCZ696 群: 112 ENA 群: 113	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か，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の時点まで
B2314 試験: PARADIGM-HF (外国) /評価	III	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	LCZ696 200 mg ENA 10 mg / 経口 bid 投与	合計: 8442 LCZ696 群: 4209 ENA 群: 4233	HFrEF 患者 (LVEF ≤ 35%)[b)]	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
BUS01 試験: PIONEER-HF (外国) /参考	IIIb/ IV	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	LCZ696 200 mg ENA 10 mg / 経口 bid 投与	合計: 887 LCZ696 群: 443 ENA 群: 444	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[c)]
B2214 試験: PARAMOUNT (外国) /参考	II	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	LCZ696 200 mg VAL 160 mg / 経口 bid 投与	合計: 301 LCZ696 群: 149 VAL 群: 152	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）
D2301 試験: PARAGON-HF (国際共同) /評価	III	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	LCZ696 200 mg VAL 160 mg / 経口 bid 投与	合計: 4822 LCZ 群: 2419 VAL 群: 2403	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

ENA：エナラプリル，VAL：バルサルタン
a) ランダム化集団
b) 試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更
c) 二重盲検治療期でエナラプリルが投与された被験者は LCZ696 に切り替えた。

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

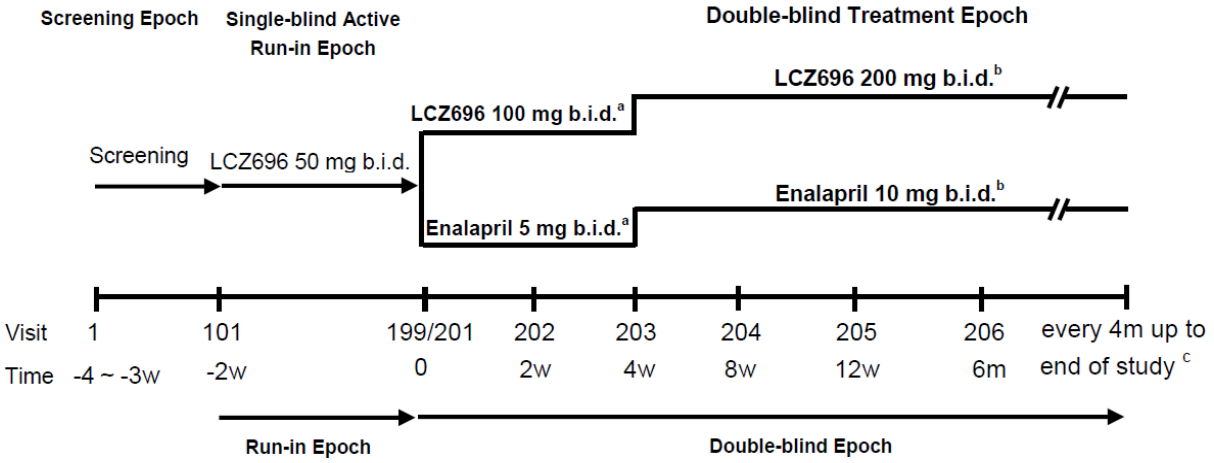
有効性の評価対象とした 4 試験はいずれも実薬対照比較試験である。4 試験の概略を，HFrEF 患者を対象に実施した国内第 III 相試験（PARALLEL-HF），外国第 III 相試験（PARADIGM-HF），外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF），HFpEF 患者を対象に実施した外国第 II 相試験（PARAMOUNT）の順に以下に示す。試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

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

PARALLEL-HF は，日本人 HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）を対象に，LCZ696 200 mg bid 投与の有効性及び安全性をエナラプリル 10 mg bid 投与と比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。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，本承認申請時点で非盲検継続投与パートが進行中である。本項では主要パートの概要を示す。

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），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。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1　　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。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，単盲検実薬投与観察期の開始前にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を中止し，これら以外の心不全の基礎治療を継続した。

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。治験薬投与は単盲検実薬投与観察期の開始時来院（Visit 101）の翌日に開始し，治験薬に対する忍容性が不良な被験者については観察期脱落例とみなし，試験を中止した。

単盲検実薬投与観察期の終了時（Visit 199）に治験実施計画書で規定した安全性モニタリング基準を満たし，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（Visit 201）。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。

二重盲検治療期の治験薬投与は Visit 201 の翌日に開始した。LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid を 4 週間投与し，忍容でなかった場合は低用量（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。忍容性が良好な被験者は，それぞれ目標用量の LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid に増量した。治験担当医師の判断で LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid を継続することも可とした。治験薬の目標用量に対して忍容でない場合は，疾患修飾作用を持たない併用薬を減量又は中止し，併用する疾患修飾薬が特定の有害事象の原因になっていると考えられた場合はその疾患修飾薬の減量又は中止を可とした。併用薬の用量調節又は投与中止が不可能であるか，併用薬の用量調節又は投与中止を行っても懸念される副作用が回避されない場合は，治験薬の段階的な減量，さらに中断を可とした。治験薬の減量は，LCZ696 は 50 mg bid 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 mg bid 又は 5 mg bid とした。被験者の状態が安定した後，治験実施計画書で規定した手順に従い，治験薬を再増量又は再投与し，被験者が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できるよう試みた。

本試験の主要パートでは，ACE 阻害薬とネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11，NEP）阻害作用を有する LCZ696 の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は単盲検実薬投与観察期の開始前の ACE 阻害薬又は ARB の中止後から LCZ696 投与開始まで，2 回目は単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までであり，それぞれ 36～48 時間とした。

1.1.1.1.1 PARALLEL-HF で用いた用法・用量の設定根拠

PARADIGM-HF では LCZ696 200 mg bid が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を遅らせ，エナラプリル 10 mg bid に対する優越性が検証された。また，PARADIGM-HF での LCZ696 200 mg bid の忍容性は良好であり，有害事象の発現率はエナラプリルと同程度であった。PARALLEL-HF は，PARADIGM-HF で認められた LCZ696 の有効性と同様の傾向が日本人患者で認められるかを総合的に評価すること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 LCZ696 の目標用量・用法を用いることが望ましいと考え，試験計画時にその適切性を検討した。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がなかったこと，また，国内外の承認用量の違いにより日本人患者の ACE 阻害薬及び ARB の用量は外国に比べて低い傾向にあることから，日本人 HFrEF 患者に対する LCZ696 200 mg bid 投与の適切性は，日本人高血圧患者での LCZ696 の安全性プロファイル，及び HFrEF 患者を対象とし，組み入れた被験者の半数が ACE 阻害薬又は ARB 低用量［エナラプリル 10 mg/日相当量以下，無治療（= 0 mg/日）を含む］の患者であった外国第

II 相試験（B2228 試験，以下 TITRATION）の試験成績に基づき総合的に検討した。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）をランダム化の層別因子としており，ACE 阻害薬又は ARB の用量別の検討が可能である。

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 1 日 1 回（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大きな違いがないことが示されていた。TITRATION では，200 mg bid までの増量成功率は 2 種類の用量漸増法（50 mg bid から 200 mg bid まで 3 週間又は 6 週間で漸増）のいずれでも約 8 割と高く，200 mg bid まで安全に投与できることが示されていた。一方で，ACE 阻害薬又は ARB の用量別では，高用量層の被験者では漸増法による増量成功率の違いはなかったものの，低用量層の被験者では 3 週間漸増群（73.6%）よりも 6 週間漸増群（84.9%）で増量成功率が高かった。これらの結果から，日本人慢性心不全患者での LCZ696 投与経験はないものの，6 週間かけて漸増することで ACE 阻害剤又は ARB の用量が低い日本人患者でもより安全に 200 mg bid まで増量可能と考えた。

以上を踏まえ，PARALLEL-HF では日本人慢性心不全患者での投与経験がないことから LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与する単盲検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た。二重盲検治療期の最低用量である 50 mg bid に対する忍容性，安全性をランダム化前に確認することで，ランダム化後の長期にわたる追跡期間での脱落を減らすことも可能となると考えた。ランダム化後は，LCZ696 の異なる 2 用量を投与したときの薬物動態，バイオマーカー，及び症状等の変化，並びに安全性，忍容性の情報収集を可能にするため，LCZ696 100 mg bid を 4 週間投与した後に 200 mg bid に漸増することとし，計 6 週間で 50 mg bid から目標用量の 200 mg bid まで漸増する試験デザインとした。

1.1.1.1.2 PARALLEL-HF で用いた対照薬の設定根拠

PARALLEL-HF は PARADIGM-HF で認められた LCZ696 の有効性と同様の傾向が日本人患者で認められるかを総合的に評価することを目的とした試験であり，結果を適切に解釈するためには 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，試験計画時の国内の慢性心不全治療ガイドライン [2009 年度合同研究班 2010] で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，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害の標準治療として確立されていた。なかでも，エナラプリルは心不全患者での十分な検討がされており，国内でも 1991 年に慢性心不全の効能・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，試験計画時の国内の慢性心不全治療ガイドラインで忍容性がある限り増量を試みることが推奨され[2009 年度合同研究班 2010],

また，国内での承認用量決定に用いられた日本人患者を対象としたエナラプリルの臨床試験では，20 mg/日までの忍容性が示唆された[新谷 他 1988，新谷 他 1989]。

以上を踏まえ，PARALLEL-HF では，日本人慢性心不全患者に対する安全性を確保するためにエナラプリル群の投与開始用量を 5 mg bid として 4 週間投与した後，忍容性及び安全性に問題がない被験者では 10 mg bid に増量するが，試験期間中に 10 mg bid，5 mg bid，2.5 mg bid の 3 段階の用量調節を可能とする試験デザインとした。その上で，エナラプリルの目標用量を外国で生命予後の改善効果が示されている 10 mg bid とすることで，日本人慢性心不全患者での死亡率及び罹患率に対する LCZ696 の潜在的な効果をエナラプリルと比較することが可能と考えた。

1.1.1.1.3 PARALLEL-HF の被験者数の設定根拠

目標被験者数は，主に実施可能性を考慮して設定した。本試験と PARADIGM-HF の結果の一貫性を示すため，エナラプリルに対する LCZ696 のハザード比が 80%以上の確率で 1 未満となるように被験者数を設定した。PARADIGM-HF の結果に基づき，主要評価項目（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）のイベントのエナラプリル群での年間発現率を 13%，エナラプリルに対する LCZ696 のハザード減少率を 20%と予測した。組入れ期間を 22 ヵ月，追跡調査期間を 18 ヵ月以上と仮定した場合に，ハザード比が 80%以上の確率で 1 未満となるのに必要なイベント数は約 57 件，被験者数は 220 名と見積もった。

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

PARADIGM-HF は，HFrEF 患者（試験開始時は LVEF≤40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF≤35%に変更）を対象に，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を評価指標として LCZ696 200 mg bid 投与のエナラプリル 10 mg bid 投与に対する優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。

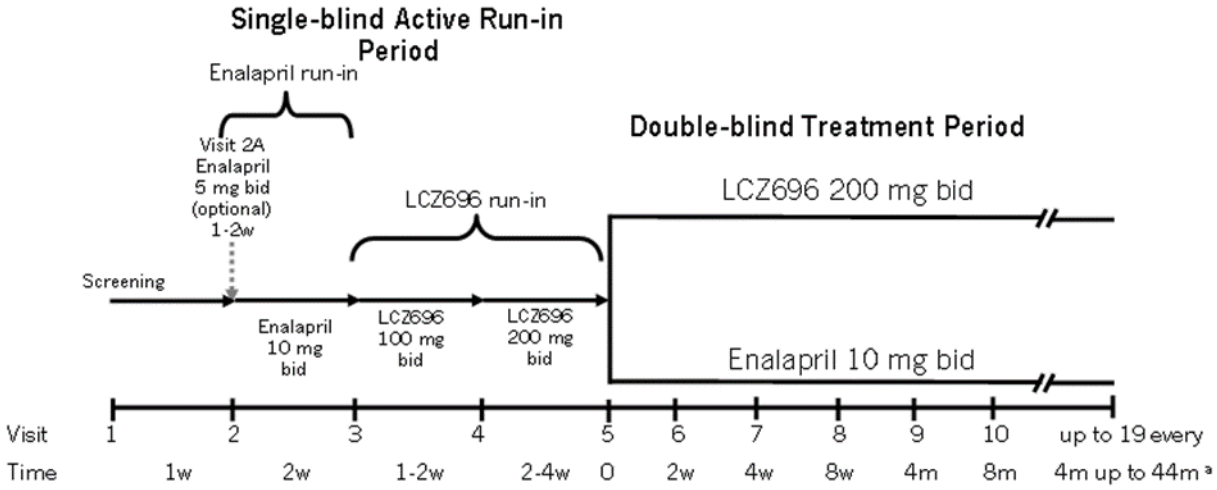
本試験はスクリーニング期（1 週間），単盲検実薬投与観察期（計 5～10 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。本試験の投与期間は event-driven とし，主要評価項目である心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントに該当するイベントを発現した被験者が予定の数（2410 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで，又は試験が早期終了するまで（事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで），観察及びデータ収集を継続することとした。試験デザインを Figure 1-2 に示す。

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［主要評価項目の複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）を発現した被験者数が予定数（2410 名）の約 1/3（804 名），1/2（1205 名），2/3（1607 名）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。安全性の解析には各被験者の最終 visit までの全データを用いることとした。

また，本試験では，試験開始 1 年後，約 1285 名の被験者がランダム化された時点で治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書改訂 1），LVEF の選択基準を≤40%から≤35%に変更した。その理由は，心不全患者を対象としたエプレレノンのランダム化試験 EMPHASIS-HF の結果が公表されたことにより，心不全患者でのミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）使用率が増加し，イベント発現率が減少することが予測されたためである。想定した追跡期間中に主要複合エンドポイントを発現した被験者数が目標数に達するよう，イベント発現率減少の影響を相殺するため，LVEF の規定を≤40%よりも低い≤35%に変更した。

Figure 1-2　　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。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，単盲検実薬投与観察期の開始前に ACE 阻害薬又は ARB を中止し，これら以外の心不全の基礎治療を継続した。

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。治験薬をエナラプリル 10 mg bid から LCZ696 100 mg bid に切り替える Visit 3 では来院の翌日から LCZ696 100 mg を投与し，LCZ696 100 mg bid から 200 mg bid に増量する Visit 4 では来院当日に LCZ696 200 mg に切り替えた。なお，ARB で治療されており ACE 阻害薬の投与経験がない被験者，治験実施計画書で規定した ACE 阻害薬又は ARB の最低用量で治療されておりエナ

ラプリル 10 mg bid に直接切り替えるにあたり忍容性に懸念があると治験担当医師が判断した被験者では，エナラプリルの投与を 5 mg bid（1～2 週間投与）から開始してもよいこととした。また，LCZ696 200 mg bid に忍容でない被験者では LCZ696 100 mg bid への減量を可としたが，減量後に LCZ696 200 mg bid に再度増量し 2 週間以上の継続投与での忍容性を確認した。いずれの場合でも，単盲検実薬投与観察期は計 10 週間を超えないこととした。LCZ696 200 mg bid に対する忍容性が不良な被験者については観察期脱落例とみなし，試験を中止した。

単盲検実薬投与観察期のエナラプリル 10 mg bid の投与終了時（Visit 3）及び LCZ696 200 mg bid の投与終了時（Visit 5）に安全性モニタリング基準を満たし，各薬剤の目標用量の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（Visit 5）。

二重盲検治療期では，目標用量の LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid を投与した。治験薬の投与は Visit 5 の翌日に開始した。目標用量に対して忍容でない場合は，疾患修飾作用を持たない併用薬を減量し，併用する疾患修飾薬が特定の有害事象の原因になっていると考えられた場合はその疾患修飾薬の減量を可とした。併用薬の用量調節又は投与中止が不可能であるか，併用薬の用量調節又は投与中止を行っても懸念される副作用が回避されない場合は，治験薬の段階的な減量，さらに中断を可とした。被験者の状態が安定した後，治験実施計画書で規定した手順に従い，治験薬を再増量又は再投与し，被験者が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できるよう試みた。治験薬の減量は，LCZ696 は 50 又は 100 mg bid，エナラプリルは 2.5 又は 5 mg bid とした。

本試験では，ACE 阻害薬と NEP 阻害作用を有する LCZ696 の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル 10 mg bid 投与終了後から LCZ696 100 mg bid 投与開始までの約 36 時間，2 回目は，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 200 mg bid 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までの約 36 時間とした。

1.1.1.2.1 PARADIGM-HF で用いた用法・用量の設定根拠

PARADIGM-HF の LCZ696 の用法・目標用量である 200 mg bid は，主に以下の 3 つの理由から設定した。

- LCZ696 400 mg 投与により，外国での心不全治療ガイドラインの推奨用量である外国市販製剤バルサルタン 320 mg と同程度のバルサルタンの曝露量が得られる（2.7.1-2.2.1 項）。
- NEP 阻害を示唆するバイオマーカーである血漿中環状グアノシン一リン酸（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（2.7.2-3.1.9.1 項）
- 高血圧患者に対する LCZ696 のプログラムは qd 投与で行われたが，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

持続的かつ確実な NEP 阻害効果が期待できる。また，bid 投与により，心不全患者（特に高齢者）での投与後の低血圧のリスクを減少させることが可能と考えた。

PARADIGM-HF では，単盲検実薬投与観察期を設定し，エナラプリル 10 mg bid を 2 週間，LCZ696 100 mg bid を 1～2 週間，200 mg bid を 2～4 週間の順に投与するデザインとし，ランダム化前に目標用量（LCZ696 200 mg bid，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にランダム化した。ランダム化後の二重盲検治療期には，忍容性及び安全性に問題のある場合は減量（LCZ696 は 100 mg bid 又は 50 mg bid，エナラプリルは 5 mg bid 又は 2.5 mg bid）又は投与中断を許容する試験デザインとし，用量調節のガイダンスをあらかじめ規定した。

1.1.1.2.2 PARADIGM-HF で用いた対照薬の設定根拠

ACE 阻害薬は，試験計画時の外国の治療ガイドライン [McMurray et al. 2012，Yancy et al. 2013] で不耐容を除きすべての HFrEF 患者に使用するべきであるとされ，標準治療として確立されていた。特にエナラプリルは CONSENSUS [CONSENSUS Trial Study Group 1987]，SOLVD-Treatment [SOLVD Investigators 1991]，SOLVD-Prevention [SOLVD Investigators 1992]，OVERTURE [Packer et al. 2002]等，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。SOLVD-Treatment [SOLVD Investigators 1991]では，エナラプリル 10 mg bid（1 日平均投与量 16.6 mg）が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ことから，本試験では ACE 阻害薬のエナラプリル 10 mg bid を対照として試験を実施した。

1.1.1.2.3 PARADIGM-HF の被験者数の設定根拠

目標被験者数の算出では，ランダム化比を 1：1，有効性の 3 回の中間解析で消費する有意水準を差し引いた最終解析の有意水準を片側 0.02314 とした。被験者数は，主要評価項目の複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）のコンポーネントの一つである「心血管死」をベースに定めた。過去の臨床試験（CHARM-Added）の結果に基づき，エナラプリル群の心血管死の年間発現率を 7%，LCZ696 のエナラプリルに対するハザードの減少率を 15%と予測した。組入れ期間を 18～22 ヵ月，追跡調査期間を 21 ヵ月以上，検出力を 80%と想定した場合に，log-rank 検定を用いた群間比較で必要となる心血管死のイベント数は 1229 件，被験者数は 7980 名と見積もった。

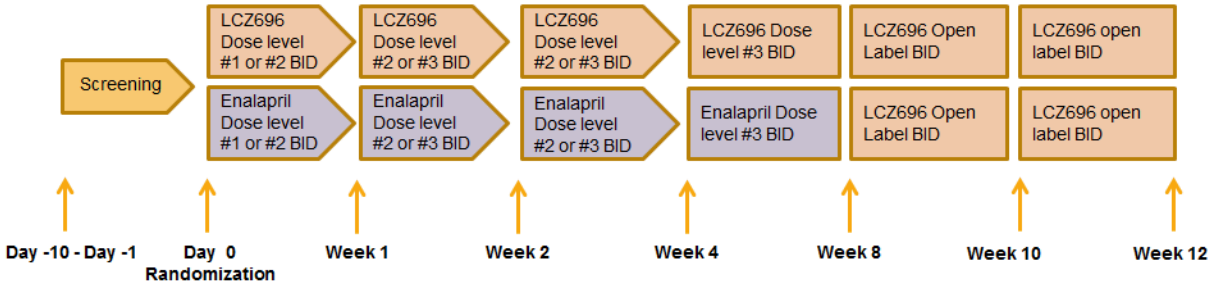
「心不全による入院」も加味した主要複合エンドポイントに関しては，ハザード減少率，組入れ期間，追跡調査期間，有意水準を「心血管死」の場合と同様に設定し，上記と同じ過去の臨床試験の結果から，エナラプリル群の主要複合エンドポイントの年間発現率を 14.5%と見積もった。この場合，7980 名のうち 2410 名に主要複合エンドポイントのイベントが発現し，検出力は 97%を上回ると予想した。

1.1.1.3 外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF，HFrEF）

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 HFrEF 患者（LVEF ≤ 40%）を対象に，入院中に LCZ696 又はエナラプリルの投与を開始したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験は，約半数の被験者が ACE 阻害薬及び ARB 無治療であった。

本試験はスクリーニング期（1～10 日間），二重盲検治療期（8 週間），及び非盲検投与期（4 週間）の 3 期で構成された（Figure 1-3）。本書では二重盲検治療期の概要及び結果を示し，非盲検治療期の概要及び結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

Figure 1-3 試験デザイン（PIONEER-HF，HFrEF）



Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Figure 9-1
Dose level #1 = LCZ696 50 mg bid，エナラプリル 2.5 mg bid
Dose level #2 = LCZ696 100 mg bid, エナラプリル 5 mg bid
Dose level #3 = LCZ696 200 mg bid，エナラプリル 10 mg bid
治験薬の用量は各来院時の SBP に基づき決定し，安全性又は忍容性に問題がある場合は用量の調整を可とした。

急性非代償性心不全により入院し適格性が確認された被験者を，入院から 24 時間以降 10 日以内かつ入院中に，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。症状の安定は以下のとおり定義した。

- ランダム化前 6 時間以内の収縮期血圧（SBP）が 100 mmHg 以上，かつ症候性低血圧の発現なし
- ランダム化前 6 時間以内の利尿薬（静脈内投与）の増量なし
- ランダム化前 24 時間以内の強心薬の静脈内投与なし
- ランダム化前 6 時間以内の血管拡張薬（硝酸薬を含む）の静脈内投与なし

治験薬投与はランダム化直後に開始した。前治療の ACE 阻害薬はスクリーニング時（ランダム化前 24 時間以前）に中止し，中止から LCZ696 投与開始までに 36 時間のウォッシュアウト期間を設けるため，LCZ696 群では初回（ランダム化直後）及び 2 回目（12 時間後）はプラセボを投与し，3 回目（24 時間後）から LCZ696 を投与した。LCZ696 の実薬初回投与を入院中に実施するため，また，盲検性確保のため，すべての被験者で 3 回目の治験薬投与の 6 時間後まで入院を継続した。

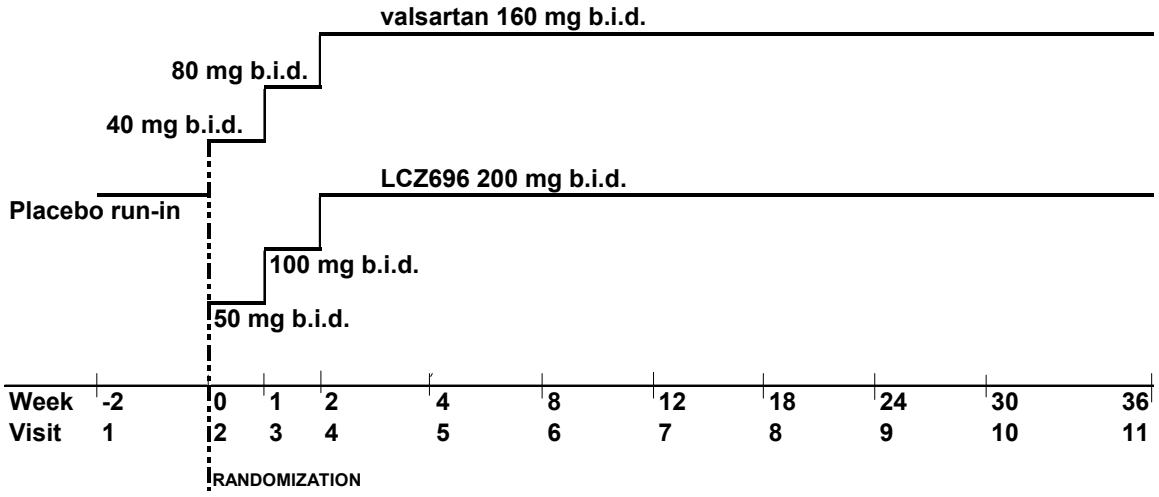
治験薬の開始用量はランダム化時の SBP に基づき決定した。各来院時に SBP に基づき漸増し，目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）まで増量した。治験実施計画書で事前に規定した安全性及び忍容性の基準に該当，又は治験担当医師が必要と判断した場合は，用量調節を可とした。

1.1.1.4 外国第 II 相試験（PARAMOUNT，HFpEF）

PARAMOUNT は，HFpEF 患者（LVEF≥45%）を対象に，LCZ696 200 mg bid 投与の有効性及び安全性をバルサルタン 160 mg bid 投与と比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。

本試験は単盲検プラセボ投与観察期（1～2 週間）及び二重盲検治療期（コア期間：12 週間，継続投与期間：24 週間，計 36 週間）の 2 期で構成された。試験デザインを Figure 1-4 に示す。

Figure 1-4 試験デザイン（PARAMOUNT）



Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Figure 9-1

単盲検プラセボ投与観察期では，スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者にプラセボを単盲検で 1 週間又は 2 週間投与した。ACE 阻害薬又は ARB はランダム化（Visit 2）の 24 時間前までに投与を中止し，その他の心不全の基礎治療は，試験期間を通して継続又は用量調節を可とした。

単盲検プラセボ投与観察期を完了し，二重盲検治療期開始時（Visit 2）にすべての組入れ基準を満たした被験者を，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。ランダム化では，スクリーニング時の ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無を層別因子とした。

二重盲検治療期では，LCZ696 又はバルサルタンを，主要評価項目の評価時点（12 週時）までの 12 週間（コア期間）及びその後の継続投与期間である 24 週間（継続投与期間）の計 36 週間

投与した。治験薬投与は，LCZ696 は 50 mg bid，バルサルタンは 40 mg bid で開始した。1 週間投与後に LCZ696 は 100 mg bid，バルサルタンは 80 mg bid に強制増量し，さらに 1 週間投与後に目標用量である LCZ696 200 mg bid，バルサルタン 160 mg bid に強制増量し，その後は試験終了まで目標用量を維持することとした。なお，LCZ696 の 50 mg bid，100 mg bid 及びバルサルタンの 40 mg bid，80 mg bid の投与期間は治験担当医師の判断により各 1 週間の延長を可とした。また，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することとした。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。

1.2 有効性の評価方法

本項では主に，評価資料とした PARALLEL-HF，PARADIGM-HF の有効性評価方法を示す。参考資料とした PIONEER-HF，PARAMOUNT については，本書又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に結果を提示した有効性評価項目の一覧を示し，詳細は各試験総括報告書に示す。

1.2.1 評価項目

有効性評価対象とした臨床試験の主な有効性評価項目の一覧を Table 1-2 に示す。

本承認申請の有効性評価では，PARALLEL-HF で得られた結果が PARADIGM-HF で示された有効性と同じ傾向であるかを総合的に検討した。そのため，本書では PARALLEL-HF の結果を中心に提示する。本書で提示する PARADIGM-HF の結果は，PARALLEL-HF と同じ評価項目，及び PARADIGM-HF のみで評価し LCZ696 の有効性評価に有用と考えた評価項目の結果とした。その他の結果は「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。PIONEER-HF については主要評価項目，副次評価項目，及び主な探索的評価項目の結果，PARAMOUNT については主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を提示した。

Table 1-2 有効性評価対象とした臨床試験の主な有効性評価項目の一覧

	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	PIONEER-HF	PARAMOUNT
本書に提示				
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	◎[a]	◎	—	—
心血管死までの時間	—	○[b]	—	—
心不全による初回入院までの時間	—	○[c]	—	—
NT-proBNP の変化				
LCZ696 100 mg 投与時及び 200 mg 投与時の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群内比較	○ (主要な副次)	—	—	—
単盲検実薬投与観察期開始時及びランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較	○ (W4, 8, M6) (主要な副次)	● (W4, M8)	—	—
ランダム化時からの変化（4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比）の群間比較	—	—	◎	—

	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	PIONEER-HF	PARAMOUNT
ランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較	—	—	○(W8) ●(W1, 2)	◎(W12) ○(W36)
心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化[d]からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間	○[a), e)] (主要な副次)	—	—	—
心不全悪化に対する治療の強化までの時間[d]	○	●	—	—
ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類のベースラインからの変化	○ (主要な副次) (W4, 8, M6)	● (M8)[f]	—	○ (W12, 36)
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量	○ (主要な副次) (W8, M6)	○ (M8)	—	○ (W12, 36)
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，エンドポイント判定委員会（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	○	●	—	—
退院後 30 日以内の心不全による再入院回数・率	—	●	—	—
全死亡までの時間	○	○	—	—
NT-proBNP 以外のバイオマーカーの変化（対ベースライン比）				
脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	—	● (W4, M8)	○[g)] (W4, 8)[h)]	○ (W12, 36)
尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）	○ (W4, 8, M6)	● (W4, M8)	○ (W4, 8)[h)]	—
血漿中 cGMP	—	—	—	○ (W12, 36)
血漿中アルドステロン	○ (W4, 8, M6)	● (W4, M8)	—	○ (W12, 36)
高感度トロポニン T（hsTnT）	○ (W4, 8, M6)	● (W4, M8)	○ (W4, 8)[h)]	—
I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PINP）	○ (M18)	—	—	—
III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PIIINP）	○ (M18)	—	—	—
尿中アルブミン/クレアチニン比	○ (W4, 8, M6)	—	—	—
シスタチン C	○ (W4, 8, M6)	—	—	—
被験者による global assessment 及び NYHA 心機能分類に基づく clinical composite assessment	○ (M6)	● (M8)	—	○ (W12, 36)
心エコーパラメータのベースラインからの変化量				
LVEF，左室心筋重量係数，左房径，左房容積，左房容積係数，心拡張機能［僧帽弁輪移動速度（e'波）側壁側及び E/e'比］	—	—	—	○ (W36)
以下 5 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間 1) 心血管死，2) 心不全による入院，3) 非致死性心筋梗塞，4) 非致死性脳卒中，5) 心停止からの蘇生	—	—[i)]	—	—
心停止からの蘇生	—	●[j)]	—	—
初回入院までの時間（すべての入院，原因別[k)]）	—	●	—	—
EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire© （EQ-5D）の変化量	—	●	—	—

	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	PIONEER-HF	PARAMOUNT
以下 7 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間 1) 死亡，2) 心不全による再入院，3) 左心補助装置の植込み，4) 心移植待機リストへの登録，5) 利尿薬の静脈内投与を要する心不全急性増悪による規定外来院，6) 心不全治療薬の新規追加，7) 利尿薬の 50%超の増量	—	—	● [1)]	—
以下 3 つのコンポーネントからなる心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間 1) 心不全による再入院，2) 心不全による救急室利用，3) 心不全による緊急又は予定外来院	—	—	●	—
「2.7.6 個々の試験のまとめ」のみに提示				
心房細動の新規発症までの時間	—	○	—	—
以下 3 つのコンポーネント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) 推算糸球体濾過量（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	—	○	—	—
心エコーパラメータのベースラインからの変化量 本書で提示していないパラメータ	—	—	—	○ (W36)

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，●：探索的評価項目

W：ランダム化後の週時，M：ランダム化後の月時

a) CEC 判定（1.2.1.2 項）に基づくイベント，及び治験担当医師判定に基づくイベントの結果を提示した。

b) 心血管死の主な死因であった突然死及びポンプ失調による死亡までの時間についても，それぞれ開鍵後の追加解析（事後解析）の結果を提示した。また，突然死については，心停止からの蘇生との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も提示した。心停止からの蘇生は，探索的評価項目として評価した 5 つのコンポーネントからなる複合エンドポイント（1) 心血管死，2) 心不全による入院，3) 非致死性心筋梗塞，4) 非致死性脳卒中，5) 心停止からの蘇生）の一コンポーネントである。

c) ランダム化後 30 日の時点での初回発現までの時間についても，事後解析の結果を提示した。

d) PARALLEL-HF と PARADIGM-HF で定義が異なる。また，PARALLEL-HF では CEC 判定に基づく事象，PARADIGM-HF は治験担当医師報告に基づく事象を評価対象とした。

- PARALLEL-HF：心不全症状及び徴候の悪化に対する治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療の開始，4 週間以上持続するループ利尿薬の増量投与（フロセミド 20 mg 相当以上の増量），機器的補助又は循環補助の施術（人工呼吸，限外濾過，血液透析，大動脈内バルーンポンプ，心室補助装置等）
- PARADIGM-HF：心不全症状及び徴候の悪化に対する治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療，又は 1 ヵ月を超えて継続する利尿薬の増量投与（増量は試験実施計画書で定義しておらず治験担当医師判断に基づく）

e) CEC 判定に基づく心血管死，心不全によるすべての入院（初回及び再入院），及び心不全悪化に対する治療の強化（初回及び再発）からなる複合エンドポイントの発現回数・率も提示した。

f) 結果は clinical composite assessment の項に併せて提示した。

g) BNP/NT-proBNP 比

h) 4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比

i) 複合エンドポイントの結果は試験総括報告書に示した。

j) 結果は突然死との複合エンドポイントの結果と併せて心血管死の項に示した。

k) 心血管事象による入院，心血管事象以外による入院

l) 7 つのコンポーネントのうち，1) 死亡，2) 心不全による再入院，3) 左心補助装置の植込み，4) 心移植待機リストへの登録，の 4 つからなる複合エンドポイント（重篤複合エンドポイント）の解析結果も併せて提示した。また，コンポーネントの 2) 心不全による再入院を，データベース固定後に実施した CEC 判定に基づく心不全による再入院とした重篤複合エンドポイントの事後解析の結果も提示した。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目の設定根拠，及び本書又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した PARALLELL-HF 及び PARADIGM-HF の有効性評価項目の詳細を以下に

示す。PIONEER-HF 及び PARAMOUNT の評価項目の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

1.2.1.1 PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目の設定根拠

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主要複合エンドポイントの初回発現までの時間とした。

慢性心不全の主な治療目標は症状改善のほか，本疾患での重大な致死的及び非致死的な転帰（心血管死及び心不全悪化による入院）を軽減することである。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（不整脈によると推定される）又は心不全の悪化である。心不全の悪化による入院は，この患者集団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。心血管死及び心不全による入院は，治療による病態改善により是正が可能であり，ACE 阻害薬，β 遮断薬，MRA 等の薬物治療及び心臓再同期療法等の非薬物治療による改善が実証されている。以上のことから，心血管死又は心不全による入院からなる疾患特異的な複合アウトカムは，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。さらに，国内の「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0329 第 18 号，平成 23 年 3 月 29 日）では，心不全患者を対象とする臨床試験の主要評価項目として総死亡率，心血管系罹患率，及び自覚症状が適切と考えられると記載されており，主要評価項目として心血管死及び心不全による入院の改善を評価することは，日本の臨床評価ガイドラインの主旨に沿うものである。

したがって，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目は，評価指標として妥当であると考える。

1.2.1.2 エンドポイント判定委員会による評価

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。死亡の評価基準を Table 6-1 に，心不全による入院の評価基準を Table 6-2 に示す。

- 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。

PARALLEL-HF の主要評価項目及び副次評価項目の解析には，試験のデータカットオフ日（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したと判断された日。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現し，CEC によりエンドポイントとして認定されたイベントを用いた。PARADIGM-HF は有効性の第 3 回中間解析の結果に基づく DMC の試験早期終了勧告が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，CEC によりエンドポイントとして認定された全イベントを有効性評価項目の解析に用いた。いずれの試験でも，データカットオフ日以降に発現した事象は，CEC による判定を実施せず，有効性の解析には用いなかった。

1.2.1.3 バイオマーカー

いずれの試験でも，バイオマーカーは中央検査機関で測定した。

PARALLEL-HF では，NT-proBNP，尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP），血漿中アルドステロン，高感度トロポニン T（hsTnT），I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PINP），III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PIIINP），尿中アルブミン/クレアチニン比，及びシスタチン C をすべての被験者を対象に測定した。NT-proBNP に対する LCZ696 の 2 用量（100 mg bid，200 mg bid）の効果を評価するため，主要な副次評価項目の一つとして 100 mg bid 投与時（4 週時）と 200 mg bid 投与時（8 週時）の NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比，以下同様）を群内で比較した。また，NT-proBNP を含む 6 つのバイオマーカーについて，単盲検実薬投与観察期開始時及びランダム化時からの変化を群間で比較した。

PARADIGM-HF では，NT-proBNP，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），尿中 cGMP，血漿中アルドステロン，hsTnT を一部の実施医療機関の被験者を対象に測定した。これら 5 つのバイオマーカーについて，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時からの変化を群間で比較した。

1.2.1.4 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）

KCCQ は，身体的機能，臨床症状，社会的機能，自己効力及び知識，及び生活の質に関する 23 項目の質問からなる自記式質問票であり，各質問には，制限，頻度，煩わしさ，状態の変化，理解，喜び，及び満足度に関する Likert スケールを用いて回答する。各ドメイン，clinical summary score，及び overall summary score について 0～100 のスコアが算出され，スコアが高いほど心不全に伴う症状と身体的制限が少ないことを示す。スコアに 5 ポイント以上の変化（投与群の平均値の変化又は被験者内の変化）があれば臨床的に意味のある変化と考えられる（5.3.5.3-5-KCCQ Evidence Dossier）。KCCQ は，慢性心不全患者の健康状態に対して反応性がよく，信頼性の高い

評価方法であり，心血管疾患の臨床研究，患者管理及び定性的評価において臨床的に意味のあるアウトカム指標と考えられる [Green et al. 2000]。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，clinical summary score を副次評価項目の 1 つとした。Clinical summary score は，慢性心不全増悪後の改善と最も良好な相関を示す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した（5.3.5.3-5-KCCQ Evidence Dossier）。

1.2.1.5 Clinical composite assessment

Clinical composite assessment では，被験者による疾患活動性の global assessment 及びニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類を用いて症状改善に対する効果を評価する。被験者による global assessment は，7 段階（Markedly improved，Moderately improved，Slightly improved，Unchanged，Slightly worsened，Moderately worsened，Markedly worsened）の自己評価スケールである。被験者は，各評価時点でランダム化時（ベースライン）と比較した自身の状態を評価した。この評価を，心不全患者の機能的状態を評価する最も信頼性の高い指標の 1 つである NYHA 心機能分類，並びに CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院の発現と組み合わせることにより，あらかじめ規定した期間の経過後に患者の状態が改善しているのか，悪化しているのか，若しくは不変であるのかを総合的に評価する [Packer 2001]。

Clinical composite assessment の改善，悪化，不変は以下のとおり定義した。

改善	当該評価時点で NYHA 心機能分類が改善，global assessment の悪化（「Markedly worsened」又は「Moderately worsened」）なし，かつ，当該評価時点までに CEC 判定に基づく心血管死又は心不全による入院の発現なし 又は 当該評価時点で global assessment が改善（「Markedly improved」又は「Moderately improved」），NYHA 心機能分類の悪化なし，かつ，当該評価時点までに CEC 判定に基づく心血管死又は心不全による入院の発現なし
悪化	当該評価時点で NYHA 心機能分類が悪化 又は 当該評価時点で global assessment が悪化（「Markedly worsened」又は「Moderately worsened」） 又は 当該評価時点までに CEC 判定に基づく心血管死又は心不全による入院の発現あり
不変	改善及び悪化のいずれにも該当せず

1.2.1.6 EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire（EQ-5D）

EQ-5D は健康状態を評価する自記式質問票であり，5 つのドメイン及び 1 つのビジュアルアナログスケール（VAS）スケールで構成される。PARADIGM-HF では，評価来院時に被験者が EQ-5D を用いて当日の健康状態を評価した。本書では，0（最悪）～100（最良）の VAS スケールの結果を示す。

1.2.1.7 医療資源利用

医療資源消費量パラメータに対する LCZ696 投与の影響を評価するため，いずれの試験でも医療資源消費量を評価するための情報（入院の頻度及び期間，入退院の主な理由等）を収集した。

いずれの試験でも， 入院（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，集中治療室（ICU）滞在日数，12 ヵ月時までの院外生存日数を評価し，PARADIGM-HF では併せて退院後 30 日以内の心不全による再入院も評価した。

1.2.2 解析対象集団

有効性の評価対象とした 4 試験の解析対象集団の定義を Table 1-3 に示す。いずれの試験も有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

Table 1-3 解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
スクリーニング集団（SCR）	PARALLEL-HF, PARADIGM-HF, PARAMOUNT	同意説明文書に署名したすべての被験者。
登録集団（ENR）	PARALLEL-HF, PARADIGM-HF	単盲検実薬投与観察期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
ランダム化集団（RAN）	PARALLEL-HF, PARADIGM-HF, PIONEER-HF, PARAMOUNT	ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。治験薬投与の有無は問わない。
最大の解析対象集団（FAS）	PARALLEL-HF, PARADIGM-HF, PIONEER-HF	ランダム化されたすべての被験者。Intent-to-treat（ITT）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。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，治験薬投与を受けなかった被験者は，FAS から除外した。
	PARAMOUNT	ランダム化されたすべての被験者のうちベースライン値を有し，かつ二重盲検治療期に 1 回以上，投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。ITT の原則に従い，ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。
継続投与期間解析対象集団（EES）	PARAMOUNT	ランダム化されたすべての被験者のうちベースライン値を有し，かつ継続投与期間に 1 回以上，有効性評価が行われたすべての被験者。ITT の原則に従い，ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。

1.2.3 統計解析方法

本項では，日本人の推奨用法・用量を決定するための主要な試験である PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目及び一部の副次評価項目の統計解析手法を示す。その他の統計解析手法の詳細は，各試験の試験総括報告書に示す。

1.2.3.1 データの取扱い

1.2.3.1.1 イベント回数及び time to event の評価項目での打切り

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF のイベント回数及び time to event の評価項目については，イベントを発現していない被験者の打切り日を以下のとおり定義し，最初に生じた日を適用した。

- 全死亡：被験者が同意を撤回した日，最後に被験者の生存が確認された日
- 心血管死：被験者が同意を撤回した日，最後に被験者の生存が確認された日，心血管以外の原因による死亡日
- 非致死性エンドポイント，単独エンドポイント：被験者が同意を撤回した日，最終追跡調査日，死亡日
- 複合エンドポイント：構成するコンポーネントのうち最も早く生じたコンポーネントの打切り日

1.2.3.2 評価項目の解析

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

主要評価項目並びに time to event 及びイベント回数の副次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単盲検実薬投与観察期開始時及びランダム化時とした。

主要評価項目

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は，投与群及び層別因子であるスクリーニング時に双方向ウェブ自動応答システム（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。エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比に対し，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，ハザード比及びその両側信頼区間（CI）を算出して，2 群の効果を比較した。ここで，λ_1，λ_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片側 2.5%とした。ハザード比の点推定値が 1 未満の場合に主要目的が達成されたと判断した。

また，Kaplan-Meier 法を用いて生存関数を投与群別に推定し，Kaplan-Meier 曲線を示した。複合エンドポイントの各コンポーネントについても主要評価項目と同様に，投与群及びスクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

主要評価項目について，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。

主要な副次評価項目

1) NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）

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共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）からあらかじめ規定した時点にかけての対数変換値の変化を解析した。ANCOVA モデルから得られた投与群間の最小二乗平均値に基づく幾何平均値の比を指標とする治療効果の推定値，及びそれぞれに対応する両側 95% CI を算出した。解析は FAS における利用可能なすべてのデータを用いて，欠測はランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

LCZ696 100 mg bid 投与時と 200 mg bid 投与時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）の群内比較は，群間比較と同じ反復測定 ANCOVA モデルを用いて，LCZ696 投与群の 100 mg bid 投与時（4 週後）と 200 mg bid 投与時（8 週後）の NT-proBNP の対数変換値のベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）に対する比の推定値を算出し，t 検定を用いてそれぞれの用量ごとに比較した。

2) 心血管死，心不全による入院，及び心不全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

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。複合エンドポイントの各コンポーネントについても同様に解析した。また，心血管死，心不全によるすべての入院（初回及び再入院），及び心不全悪化に対するすべての治療の強化（初回及び再発）からなる複合エンドポイントの発現回数を，計数データを従属変数，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，log（二重盲検治療期間）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて解析した。モデルにより推定したイベント発現率（強度/リスク率）及びその 95% CI を投与群別に提示した。投与群間の比較は，推定したリスク率の比に基づいて行った。

3) NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

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 に基づくコクラン・マンテル・ヘンツェル（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。

4) KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量

各評価時点での KCCQ に基づく clinical summary score 及び各ドメインの群間比較は，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，ベースラインの測定値を共変量に含めた。解析は，利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施した。また，clinical summary score の被験者内での変動を評価するため，レスポンダー解析を実施した。各評価時点で clinical summary score がベースラインから 5 以上の増加を示した被験者の割合の群間比較を，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 visit と投与群の交互作用項を固定効果，ベースラインを共変量とした一般化混合モデルを用いて解析した。6 ヵ月時の clinical summary score がベースラインから 5 以上の低下を示した被験者の割合も同じモデルを用いて解析した。

その他の副次評価項目

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）からなる複合エンドポイントの発現回数

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）からなる複合エンドポイントの回数は，計数データを従属変数，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，log（二重盲検治療期間）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて解析した。モデルにより推定したイベント発現率（強度/リスク率）及びその 95% CI を投与群別に提示した。投与群間の比較は，推定したリスク率の比に基づいて行った。

2) 全死亡までの時間

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。

3) 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，ICU 滞在日数・率（原因を問わない）を，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と同じ負の二項モデルを用いて解析した。

12 ヵ月時までの院外生存日数は，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）を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

4) バイオマーカーの変化（対ベースライン比）の群間比較

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，ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）からあらかじめ規定した時点にかけての対数変換値の変化を解析した。ANCOVA モデルから得られた投与群間の最小二乗平均値に基づく幾何平均値の比を指標とする治療効果の推定値，及びそれぞれに対応する両側 95% CI を算出した。解析は FAS における利用可能なすべてのデータを用いて，欠測はランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

5) Clinical composite assessment

NYHA 心機能分類と被験者による global assessment の両方が測定されるすべての時点で，clinical composite assessment について，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。Clinical composite assessment を構成する各コンポーネント（NYHA 心機能分類，被験者による global assessment，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院の発現）についても同様に解析した。また，clinical composite assessment の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，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。解析は利用可能なすべてのデータを用いて，死亡以外の欠測にはランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

開鍵後の追加解析

主要評価項目の結果を詳細に分析するために，開鍵後に追加解析（事後解析）を実施した。

1) ベースライン時の生命予後リスクにより調整した主要解析

3 年間の死亡率を予測する Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure（MAGGIC）リスクスコアを投与群別に算出し，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解析を実施した。

2) PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データを用いた，国別ハザード比の funnel plot

PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF の試験データを用いて，主要評価項目に対する国別のハザード比（LCZ696 群/エナラプリル群）を推定し funnel plot を作成した。主要複合エンドポイントの各コンポーネント（心血管死，心不全による入院），並びに副次評価項目の一つである全死亡に対しても同様の funnel plot を作成した。

3) PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データを用いた，ベイズ流アプローチに基づく日本人での治療効果の推定

PARALLEL-HF 試験は有意差を検証することを目的に計画された試験ではないため，症例数が少なく利用可能な情報は限定的である。このような状況で，日本人における LCZ696 の有効性を精度高く推定するための一つの方法として，PARADIGM 試験データを借用することが挙げられる。PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の試験デザインが類似していること，また，PARADIGM-HF の部分集団解析の結果，いずれの部分集団でも LCZ696 を目標用量 200 mg bid で投与したときの一貫した治療効果がみられたことから，PARALLEL-HF における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に対する LCZ696 の有効性を推定するために PARADIGM-HF データを借用することは妥当であると考えた。一方，PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の間に潜在的な不均一性が存在するリスクを考慮し，PARADIGM-HF データの情報量を適切に割り引きながら借用するために，頑健なベイズ流 meta-analytical predictive（MAP）アプローチ [Neuenschwander et al. 2010] を利用した。

各国における，ランダム化日から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（イベント発現）までの期間のエナラプリル群に対する LCZ696 群の対数ハザード比を $Y_h(h = 1, 2, \ldots, H)$とし，$Y_h|\theta_h \sim N(\theta_h, 4/n_h)$とする。ここで，$n_h$ は国 h における発現イベント数とする。また，$\theta_h|\mu,\tau \sim N(\mu,\tau^2)$とする。ここで，μ は平均 0，標準偏差 2 の正規分布に，試験間分散 τ は位置パラメータ 0，スケールパラメータ 0.5 の半正規分布に従うとする。このモデルの下で，PARADIGM-HF データを用いて導出された予測分布を PARADIGM-HF の情報を借用した事前分布（ヒストリカルコンポーネント）とした。発現イベント数が少ないことにより生じるバラツキを減らすため，予測分布の算出には，PARADIGM-HF にてイベント数が 5 以上発現した国のデータを用いた。

さらに，日本人と外国人に対する LCZ696 の治療効果が大きく異なるリスクを考慮し，ヒストリカルコンポーネントと無情報コンポーネント（平均 0，標準偏差 2 の正規分布）の混合分布を最終的な事前分布として用いた。無情報コンポーネントの重みを 0%から 50%まで 10%刻みで変化させ，それぞれの重みの下で日本人における治療効果の事後要約統計量を算出した。

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

主要評価項目並びに time to event 及びイベント回数の副次・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，その他の副次及び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いずれも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単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時とした。

主要評価項目

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は，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，ハザード比及びその両側 CI を算出して検証した。ここで，λ_1，λ_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，主要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。

また，Kaplan-Meier 法を用いて生存関数を投与群別に推定し，Kaplan-Meier 曲線を示した。主要複合エンドポイントの各コンポーネントについても主要評価項目と同様に，投与群と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。

主要評価項目について，中間解析を含む各解析の時点までにイベント（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」の少なくとも一つ以上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，データカットオフ日以前の最終来院日とした。

副次評価項目

1) KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化

各評価時点での KCCQ に基づく clinical summary score 及び各ドメインの変化量の群間比較は，共分散行列に無構造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，地域，visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。FAS に対する解析は，8 ヵ月時までのすべてのデータを対象とし，欠測値はランダムな欠測を仮定した。なお，死亡例では死亡後のデータはスコア 0（最悪値）とした。

2) 全死亡までの時間

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。

探索的評価項目

1) 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，ICU 滞在日数・率，の群間比較は，カウントデータを従属変数，投与群及び地域を固定効果，log（追跡調査期間）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて解析した。

12 ヵ月時までの院外生存日数の群間比較は，分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。モデルには投与群を含めた。

退院後 30 日以内の心不全による再入院回数・率の群間比較は，投与群及び地域を固定効果，log（追跡調査期間）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて解析した。

2) 初回入院（すべての入院，原因別）までの時間

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。

3) バイオマーカーのベースラインからの変化（対ベースライン比）

投与群，地域，visit，及び投与群と 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，ベースライン（単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時）から 4 週時及び 8 ヵ月時にかけての対数変換値の変化を解析した。ANCOVA モデルから得られた投与群間の最小二乗平均に基づく幾何平均の比を指標とする治療効果の推定値，及びそれぞれに対応する両側 95% CI を算出した。解析は FAS における利用可能なすべてのデータを用いて，欠測についてはランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

4) Clinical composite assessment

NYHA 心機能分類と被験者による global assessment の両方が測定されるすべての時点で，clinical composite assessment について，地域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。Clinical composite assessment を構成する各コンポーネント（NYHA 心機能分類，被験者による global assessment，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院の発現）についても同様に解析した。また，clinical composite assessment 及び NYHA 機能分類の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（NYHA 心機能分類の解析のみ），地域，投与群，visit（データのあるランダム化後の規定 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。

5) EQ-5D

二重盲検治療期中の EQ-5D の変化量の群間比較を，KCCQ に基づく clinical summary score と同じ反復測定 ANCOVA モデルを用いて行った。解析は FAS のすべてのデータを対象とし，欠測値はランダムな欠測を仮定して尤度に基づく方法により実施した。

検定の多重性の調整

PARADIGM-HF では，主要評価項目及び 4 つの副次評価項目について検定の多重性を調整した。Table 1-2 に示した 4 つの副次評価項目について，LCZ696 とエナラプリルの有効性に差はないという帰無仮説に対し，LCZ696 の有効性はエナラプリルより優れるという対立仮説を設定した。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。

探索的評価項目については，検定の多重性を調整しなかった。

開鍵後の追加解析

PARADIGM-HF では，以下の主要評価項目及び副次評価項目の結果を詳細に検討するために，開鍵後に追加解析（事後解析）を実施した。本書で結果を提示した事後解析の解析手法を以下に示す。

1) 主要評価項目

(1) 主要複合エンドポイント：治験薬投与開始後の SBP の影響

治験薬の SBP に対する効果が主要複合エンドポイントに与える影響を評価するため，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を，投与群及び地域を固定効果とし，治験薬投与開始後の SBP を時間依存共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

(2) 主要複合エンドポイントの各コンポーネント

心血管死：CEC 判定に基づく死因別（突然死，ポンプ失調による死亡）

CEC 判定に基づく心血管死の内訳のうち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評価するため，それぞれの発現までの時間を，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。なお，突然死については，突然死及び心停止からの蘇生からなる複合エンドポイントのコンポーネントとして解析し，複合エンドポイントの結果も併せて提示した。

心不全による初回入院：ランダム化後 30 日の時点での心不全による入院

投与開始後早期での LCZ696 の治療効果を評価するため，ランダム化後 30 日の時点での心不全による初回入院までの時間を，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。

2) 副次評価項目

(1) KCCQ に基づく clinical summary score

死亡例の死亡後のデータを missing として扱った追加解析

死亡例の死亡後のデータの扱いの影響を評価するため，8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の変化量の群間比較を，死亡例の死亡後のデータを missing として，開鍵前に実施した解析と同じ ANCOVA モデルを用いて行った。欠測についてはランダムな欠測を仮定した。

Clinical summary score のレスポンダー解析

Clinical summary score の被験者内での変動を評価するため，レスポンダー解析を実施した。8 ヵ月時の clinical summary score がベースラインから 5 以上の増加を示した被験者の割合の群間比較を，投与群及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて行った。8 ヵ月時の clinical summary score がベースラインから 5 以上の低下を示した被験者の割合も同じモデルを用いて解析した。

心不全症状別（疲労，息切れ）のレスポンダー解析

心不全の特徴的な症状である疲労及び息切れについて，その頻度及び身体的負担の被験者内での変動を評価するため，レスポンダー解析を実施した。疲労の頻度及び息切れの頻度は 7 ポイント，疲労の身体的負担，息切れの身体的負担は 5 ポイントのスケールで評価され，レスポンダーはこれらのスコアのベースラインでの標準偏差を上回る値として 2 以上の低下（悪化）と定義した（5.3.5.3-5-KCCQ Evidence Dossier）。8 ヵ月時の各スコアについて，ベースラインから 2 以上の低下（悪化）を示した被験者の割合の群間比較を，modified ridit assessment に対し，地域及びベースラインのスコアを層化調整因子とする CMH 法を用いて行った。

1.2.4 部分集団の検討

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目（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，全体集団の主要解析と同じ手法を用いて以下の部分集団解析を行った。

また，PARADIGM-HF では，主要複合エンドポイントの各コンポーネント（心血管死，心不全による入院）及び全死亡についても，全体集団の主要解析と同じ手法を用いて以下の部分集団解析を行った。

部分集団別の検討結果は 3.3 項に示す。

Table 1-4 検討した部分集団（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）

部分集団	評価時点	カテゴリー	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
年齢	スクリーニング	65 歳未満，65 歳以上	○	○
	スクリーニング	75 歳未満，75 歳以上	○	○
性別	スクリーニング	男性，女性	○	○
人種	スクリーニング	白人，黒人，アジア人，Native American，Pacific Icelander，その他	—	○
地域	スクリーニング	北米，中南米，西欧，中欧，アジア太平洋及びその他	—	○
NYHA 心機能分類	ランダム化	I 又は II 度，III 又は IV 度	○	○
糖尿病の合併	スクリーニング	あり，なし	○	—
	ランダム化	あり，なし	—	○
高血圧の合併	スクリーニング	あり，なし	○	○
心房細動の既往	スクリーニング	あり，なし	○	—
	ランダム化	あり，なし	—	○
心不全の診断後の期間	スクリーニング	1 年以下，1 年超 5 年以下，5 年超	○	○
心不全の主な背景疾患	スクリーニング	虚血性，非虚血性	○	—
心不全による入院歴	スクリーニング	あり，なし	○	○
ベースラインの腎機能［eGFR (mL/min/1.73 m^2)］	ランダム化	60 未満，60 以上	○	○
	ランダム化	60 未満，60 以上 90 未満，90 以上	○	○ [a)]
ベースラインの SBP (mmHg)	ランダム化	中央値以下，中央値超	○	○

部分集団	評価時点	カテゴリー	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
ベースラインの LVEF (%)	スクリーニング	中央値以下，中央値超	○	○
	スクリーニング	30%以下，30%超	○	—
	スクリーニング	35%以下，35%超	—	○
	スクリーニング	T1 未満，T1 以上 T2 未満，T2 以上	—	○ a)
ベースラインの NT-proBNP (pg/mL)	スクリーニング	1600 pg/mL 未満，1600 pg/mL 以上	○	—
	スクリーニング	中央値以下，中央値超	○	○
ACE 阻害薬の使用歴	スクリーニング	あり，なし	○	○
ARB の使用歴	スクリーニング	あり，なし	○	○
MRA 使用	ランダム化	あり，なし	○	○
β 遮断薬使用	ランダム化	あり，なし	—	○ a)
利尿薬使用	ランダム化	あり，なし	—	○ a)
ジゴキシン使用	ランダム化	あり，なし	—	○ a)
BMI	ランダム化	中央値以下，中央値超	○	—

T1：第 1 三分位値，T2：第 2 三分位値

a) 事後解析。本書では主要評価項目の結果を示した。

2 個々の試験結果の要約

有効性の評価対象とした 4 試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，HFrEF 患者を対象に実施した国内第 III 相試験（PARALLEL-HF），外国第 III 相試験（PARADIGM-HF），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 患者を対象に実施した外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF），及び HFpEF 患者を対象に実施した外国第 II 相試験（PARAMOUNT）の結果を示す。

本承認申請の有効性評価では，PARALLEL-HF で得られた結果が PARADIGM-HF で示された有効性と同じ傾向であるかを総合的に検討した。試験間の比較は「2.5 臨床に関する概括評価」の 4 章に示し，本項では両試験の結果を試験ごとに示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性の評価対象とした 4 試験の主な選択基準を Table 3-1 に，評価資料とした PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の選択基準の一覧を Table 6-3 に，主な除外基準の一覧を Table 6-4 に示し，以下に PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主な選択・除外基準について詳述する。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF は，いずれも NYHA 心機能分類が II～IV 度の HFrEF 患者を対象とした。いずれの試験も，スクリーニング時（Visit 1）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）の患者を組み入れた。なお，PARADIGM-HF では BNP の基準として，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）も設けた。PARADIGM-HF では，LVEF 40%以下の患者を対象に試験を開始したが，試験開始後（治験実施計画書改訂 1）に LVEF 35%以下に基準を変更した。PARALLEL-HF では，試験開始時から LVEF 35%以下の患者を対象とした。

前治療薬については，いずれの試験もスクリーニング（Visit 1）前の 4 週間以上にわたり一定の用量で ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けている患者としたが，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海外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。また，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。

いずれの試験も，低血圧のリスクを避けるため，症候性低血圧を有する患者，スクリーニング時の SBP が 100 mmHg 未満，あるいは二重盲検治療期開始前の規定時点の SBP が 95 mmHg 未満の患者を除外した。また，腎障害のリスクを避けるため，スクリーニング時又は二重盲検治療期開始前の規定時点の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満，あるいはスクリーニング時から二重盲検治療期開始前の規定時点までの eGFR 低下率が 35%を上回る患者を除外した。

さらに，高カリウム血症のリスクを避けるため，スクリーニング時の血清カリウム値が 5.2 mmol/L を超える，あるいは二重盲検治療期開始前の規定時点の血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える患者を除外した。

肝機能検査値は，PARADIGM-HF では，スクリーニング時の AST 又は ALT が正常上限値（ULN）の 2 倍を超える患者を除外したが，PARALLEL-HF では，スクリーニング時の AST 又は ALT が ULN の 3 倍を超える，あるいはスクリーニング時のビリルビン値が ULN の 1.5 倍を超える患者を除外した。

Table 3-1　有効性を評価した臨床試験の主な選択基準

	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	PIONEER-HF	PARAMOUNT
対象	日本人 HFrEF 患者	外国人 HFrEF 患者	外国人 HFrEF 患者	外国人 HFpEF 患者
	LVEF ≤ 35%	LVEF ≤ 35% [a)]	LVEF ≤ 40%	LVEF ≥ 45%
	NYHA 心機能分類 II～IV 度	NYHA 心機能分類 II～IV 度	—	NYHA 心機能分類 II～IV 度
	NT-proBNP 600 pg/mL 以上	NT-proBNP 600 pg/mL 以上 又は BNP 150 pg/mL 以上	NT-proBNP 1600 pg/mL 以上 又は BNP 400 pg/mL 以上	NT-proBNP 400 pg/mL 超
	外来患者	外来患者	急性非代償性心不全により入院し症状が安定した患者	外来患者
心不全の基礎治療	4 週間以上にわたる一定量の ACE 阻害薬又は ARB（用量を問わない）	4 週間以上にわたる一定量の ACE 阻害薬又は ARB（エナラプリル 10 mg/日相当以上）	—	ACE 阻害薬又は ARB が投与されている場合は，1 ヵ月前から用量が一定
	4 週間以上にわたる一定量の β 遮断薬（禁忌又は忍容性が不良な場合を除く）	4 週間以上にわたる一定量の β 遮断薬（禁忌又は忍容性が不良な場合を除く）	—	β 遮断薬が投与されている場合は，1 ヵ月前から用量が一定
	4 週間以上にわたる一定量の MRA（必要に応じて）	4 週間以上にわたる一定量の MRA（必要に応じて）	—	—
	—	—	—	利尿薬（用量変更の有無は問わない）

a) 治験実施計画書改訂 1 で試験開始時の LVEF ≤ 40%から変更

3.1.2　被験者の内訳

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

PARALLEL-HF では 307 名がスクリーニングされ，236 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。225 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，11 名（4.66%）が単盲検実薬投与観察期に試験を中止した（Table 3-2）。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（Table 3-3）。

二重盲検治療期には，単盲検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であり，その割合は投与群間で同程度であった（Table 3-2）。

二重盲検治療期に 63 名が治験薬の投与を中止し，162 名が治験薬の投与を完了した。治験薬投与中止の割合は投与群間で同程度であった（26.79%，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（Table 3-4）。

Table 3-2　　被験者の内訳（PARALLEL-HF，SCR）

Disposition Reason	LCZ696 n (%)	ENA n (%)	Total n (%)
Screen set			307 (100.00)
Discontinued prior to screening epoch completion	—	—	71 (23.13)
Enrolled set			236 (100.00)
Run-in failure	—	—	11 (4.66)
Randomized	—	—	225 (95.34)
Run-in complete	—	—	225 (95.34)
Not randomized	—	—	0 (0.00)
Randomized set	112 (100.00)	113 (100.00)	225 (100.00)
Mis-randomization	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89) [a)]
Discontinued from randomized treatment epoch	21 (18.75)	19 (16.81)	40 (17.78)
Primary reason for discontinuation of randomized treatment epoch			
Adverse Event	0 (0.00)	1 (0.88)	1 (0.44)
Death	20 (17.86)	17 (15.04)	37 (16.44)
Technical Problems	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89) [a)]
Full analysis set [b)]	111 (99.11)	112 (99.12)	223 (99.11)
Discontinued from randomized treatment epoch	20 (17.86)	18 (15.93)	38 (16.89)
Primary reason for discontinuation of randomized treatment epoch			
Adverse Event	0 (0.00)	1 (0.88)	1 (0.44)
Death	20 (17.86)	17 (15.04)	37 (16.44)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-1.2.E

a) 2 名は誤って IWRS に登録され，いずれの被験者も二重盲検治療期の治験薬を投与されなかった。主な中止理由は技術上の問題（Technical Problems）と報告された。
b) %は RAN を分母として算出した。

Table 3-3　単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，ENR）

Disposition Reason	LCZ696 run-in N = 236 n (%)
Completed	225 (95.34)
Discontinued treatment run-in epoch	11 (4.66)
Primary reason for discontinuing treatment run-in epoch	
Adverse event	3 (1.27)
Physician decision	5 (2.12)
Protocol deviation	2 (0.85)
Subject/guardian decision	1 (0.42)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-1.3.E

Table 3-4　二重盲検治療期に治験薬投与を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，RAN）

Disposition/Reason	LCZ696 N = 112 n (%)	ENA N = 113 n (%)	Total N = 225 n (%)
Completed	82 (73.21)	80 (70.80)	162 (72.00)
Discontinued Study Treatment	30 (26.79)	33 (29.20)	63 (28.00)
Primary Reason for Discontinued Study Treatment			
Adverse Event	15 (13.39)	13 (11.50)	28 (12.44)
Death	13 (11.61)	12 (10.62)	25 (11.11)
Pregnancy	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Study Terminated By Sponsor	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Technical Problems	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Lost To Follow-Up	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Physician Decision	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Subject/Guardian Decision	0 (0.00)	6 (5.31)	6 (2.67)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-1.3.R

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

PARADIGM-HF では 18071 名がスクリーニングされ，10521 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。8437 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，2084 名（19.81%）が単盲検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）（Table 3-5）。主な中止理由は有害事象が最も多く，その割合は 2 つの実薬投与観察期で同程度であった（Table 3-6）。

二重盲検治療期には，単盲検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，単盲検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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.3）。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 名及び重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（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，追跡調査不能，被験者の判断は投与群間で同程度であった（Table 3-5）。

二重盲検治療期に 2535 名が治験薬の投与を中止し，試験終了時点で治験薬投与完了の有無が欠測の 8 名を除く 5899 名が治験薬の投与を完了した。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（28.08%，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（Table 3-7）。

Table 3-5　　被験者の内訳（PARADIGM-HF，SCR）

	LCZ696 n (%)	ENA n (%)	Total n (%)
Screen set [a)]	—	—	18071 (100)
Screen failure	—	—	7534 [b)] (41.69)
Run-in set [c)]	—	—	10521 (100)
Enalapril run-in	—	—	10513 (99.92)
Failed in enalapril run-in	—	—	1102 (10.47)
Dead	—	—	55 (0.52)
LCZ696 run-in	—	—	9419 (89.53)
Failed in LCZ696 run-in	—	—	982 (9.33)
Dead	—	—	63 (0.60)
Run-in failure	—	—	2084 (19.81)
Randomized	—	—	6 (0.06)
Run-in complete	—	—	8437 (80.19)
Not randomized	—	—	1 (0.01)
Randomized set for double-blind period	4209 (100)	4233 (100)	8442 (100)
Mis-randomized [d)]	4 (0.10)	2 (0.05)	6 (0.07)
GCP violations	18 (0.43)	19 (0.45)	37 (0.44)
Full analysis set [e)]	4187 (99.48)	4212 (99.50)	8399 (99.49)
Discontinued from double-blind period	741 (17.61)	862 (20.36)	1603 (18.99)
Dead	724 (17.20)	844 (19.94)	1568 (18.57)
Lost to follow-up	2 (0.05)	5 (0.12)	7 (0.08)
Patient’s request	15 (0.36)	13 (0.31)	28 (0.33)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.1
a) 同一被験者であっても再スクリーニング時に初回スクリーニング時と異なる被験者番号が付与された場合は，異なる被験者として集計した。
b) この他に，単盲検実薬投与観察期に来院したが治験薬を投与されなかった 16 名が run-in set から除外された。
c) 単盲検実薬投与観察期に組み入れられた被験者のうち 8 名は，エナラプリル投与を受けずに LCZ696 投与を受けた。
d) いずれの被験者も治験薬を投与されなかった。
e) %は Randomized set を分母として算出した。

Table 3-6 単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARADIGM-HF，ENR）

	Enalapril run-in N = 10513 n (%)	LCZ696 run-in N = 9419 n (%)
Primary reason for premature discontinuation		
AE(s)	591 (5.62)	551 (5.85)
Cough	49 (0.47)	15 (0.16)
Hyperkalemia	174 (1.66)	125 (1.33)
Hypotension	146 (1.39)	164 (1.74)
Renal dysfunction	181 (1.72)	174 (1.85)
Other	102 (0.97)	132 (1.40)
Abnormal laboratory value(s)	55 (0.52)	50 (0.53)
Abnormal test procedure result(s)	11 (0.10)	9 (0.10)
Unsatisfactory therapeutic effect	4 (0.04)	10 (0.11)
Patients condition no longer requires study drug	1 (0.01)	2 (0.02)
Patient withdrew consent	171 (1.63)	100 (1.06)
Lost to follow-up	39 (0.37)	26 (0.28)
Administrative problems	20 (0.19)	29 (0.31)
Death	49 (0.47)	47 (0.50)
Protocol deviation	79 (0.75)	92 (0.98)
Other	81 (0.77)	65 (0.69)
Missing treatment discontinuation information	1 (0.01)	1 (0.01)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.3a
AE = adverse event

本表の有害事象による試験中止及び死亡による試験中止は，単盲検実薬投与観察期中止時に収集した「主な中止理由」のデータに基づく。そのため，2.7.4 に示した，有害事象報告に基づく単盲検実薬投与観察期の投与中止に至った有害事象発現被験者数，エンドポイントとしての死亡の報告に基づく単盲検実薬投与観察期の死亡例数とは必ずしも一致しない。

Table 3-7　二重盲検治療期に投与中止した被験者の主な中止理由（PARADIGM-HF，RAN）

	LCZ696 N = 4209 n (%)	ENA N = 4233 n (%)	Total N = 8442 n (%)
Patients who permanently discontinued study treatment during double-blind period	1182 (28.08)	1353 (31.96)	2535 (30.03)
Primary reason for end of study treatment			
AE(s)	437 (10.38)	510 (12.05)	947 (11.22)
Abnormal laboratory value(s)	7 (0.17)	6 (0.14)	13 (0.15)
Unsatisfactory therapeutic effect	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Patient's condition no longer requires study drug	3 (0.07)	4 (0.09)	7 (0.08)
Lost to follow-up	8 (0.19)	8 (0.19)	16 (0.19)
Administrative problems	12 (0.29)	9 (0.21)	21 (0.25)
Death	430 (10.22)	512 (12.10)	942 (11.16)
Protocol deviation	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patient's request	208 (4.94)	219 (5.17)	427 (5.06)
Other	72 (1.71)	81 (1.91)	153 (1.81)
Missing end of treatment	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patients completed study treatment [a)]	3022 (71.80)	2877 (67.97)	5899 (69.88)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.3

AE = adverse event

a) 本試験終了時点で治験薬投与を継続していた被験者。

3.1.2.3　外国第 IIIb/VI 相試験（PIONEER-HF，HFrEF）

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 86.2%（380/441 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 3-8，5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.2.1）。

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，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（Table 3-8）。

Table 3-8　　被験者の内訳（PIONEER-HF，All patients）

Parameter	LCZ696	ENA	All Patients
Number of Patients			
Screened			964
Randomized	443 (100.0)	444 (100.0)	887 (100.0)
Treated	439 (99.1)	436 (98.2)	875 (98.6)
Prematurely discontinued study treatment during double-blind phase	91 (20.5)	96 (21.6)	187 (21.1)
Adverse event	51 (11.5)	45 (10.1)	96 (10.8)
Death	4 (0.9)	6 (1.4)	10 (1.1)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Investigator decision	3 (0.7)	4 (0.9)	7 (0.8)
Subject/Guardian decision	16 (3.6)	21 (4.7)	37 (4.2)
Lost to follow-up	5 (1.1)	7 (1.6)	12 (1.4)
Technical problems	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Pregnancy	0	0	0
Withdrawal of consent	6 (1.4)	5 (1.1)	11 (1.2)
Noncompliance with study treatment	5 (1.1)	6 (1.4)	11 (1.2)
Study terminated by sponsor	0	0	0

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.1-1.1

3.1.2.4　外国第 II 相試験（PARAMOUNT，HFpEF）

PARAMOUNT では 676 名がスクリーニングされ，533 名が単盲検プラセボ投与観察期に組み入れられ，308 名がランダム化された（LCZ696 群 152 名，バルサルタン群 156 名，以下同順）。このうち，1 実施医療機関で重大な GCP 違反があり，当該医療機関の 7 名（3 名，4 名）を除く 301 名（149 名，152 名）がランダム化集団（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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.1-1.1 core，Table 14.1-2.1 core，Table 14.1-1.6 core）。

RAN 301 名のうち，二重盲検治療期のコア期間に 40 名が試験を中止し，残りの 261 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（Table 3-9）。

コア期間を完了した 261 名のうち，計 9 名（二重盲検期の継続投与期間を追加した治験実施計画書改訂版に対する規制当局又は治験審査委員会での承認が間に合わなかった 8 名及び有害事象のため試験を中止した 1 名）を除く 252 名（127 名，125 名）が継続投与期間に移行し，全員が EES の対象となった（5.3.5.1-5-B2214 試験-10.1 項，Table 14.1-2.1 ext）。

EES 252 名のうち，継続投与期間に 11 名が試験を中止し，残りの 241 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（Table 3-9）。

Table 3-9　　被験者の内訳（PARAMOUNT，RAN 及び EES）

12 Weeks Randomized Set	LCZ696 N = 149 n (%)	VAL N = 152 n (%)	Total N = 301 n (%)
Completed	130 (87.2)	131 (86.2)	261 (86.7)
Discontinued	19 (12.8)	21 (13.8)	40 (13.3)
Primary reason for discontinuation			
Adverse Event(s)	9 (6.0)	11 (7.2)	20 (6.6)
Patient withdrew consent	6 (4.0)	8 (5.3)	14 (4.7)
Lost to follow-up	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
Death	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
36 Weeks Extension Efficacy Set	LCZ696 N = 127 n (%)	VAL N = 125 n (%)	Total N = 252 n (%)
Completed	121 (95.3)	120 (96.0)	241 (95.6)
Discontinued	6 (4.7)	5 (4.0)	11 (4.4)
Primary reason for discontinuation			
Adverse Event(s)	4 (3.1)	4 (3.2)	8 (3.2)
Lost to follow-up	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Protocol Deviation	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Death	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.1-1.5 core，Table 14.1-1.2 ext
RAN での割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数（ただし，重大な GCP 違反 7 名を除く）を分母とし，EES での割合（%）は各投与群の EES 総被験者数を分母として算出した。

3.1.3　人口統計学的特性及びその他の特性

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

PARALLEL-HF では，RAN の年齢の平均値は 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（Table 3-10）。

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 度が約 9 割（91.11%），III 度が約 5%であり，IV 度の被験者はいなかった。ランダム化時の SBP の平均値は 118.08 mmHg，DBP の平均値は 70.82 mmHg，NT-proBNP の中央値は 834.00 pg/mL，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。スクリーニング時に約 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（Table 3-10）。

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）使用率は約 1 割（10.67%）であった（Table 3-10）。

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く（23.88 kg/m^2，25.16 kg/m^2），BMI 25 kg/m^2 未満の被験者の割合も LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（64.29%，46.90%）。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（Table 3-10，5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.R）。

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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.F，Table 14.1-3.2.F，Table 16.1.9-10.1.F）。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%）（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.3.F）。

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）（Table 3-10，Table 3-11）。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（834.00 pg/mL，1609.77 pg/mL）が低かったものの，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），DBP の平均値（70.82 mmHg，73.60 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 よりも低く（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%）（Table 3-10，Table 3-11）。

Table 3-10 主な人口統計学的及び疾患特性（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
Age (years)			
n	112	113	225
Mean (SD)	69.08 (9.740)	66.68 (10.890)	67.88 (10.380)
Median (Min, Max)	70.00 (42.00, 89.00)	68.00 (33.00, 87.00)	69.00 (33.00, 89.00)
Age category - n (%)			
< 65 years	29 (25.89)	32 (28.32)	61 (27.11)
≥ 65 years	83 (74.11)	81 (71.68)	164 (72.89)
< 75 years	79 (70.54)	85 (75.22)	164 (72.89)
≥ 75 years	33 (29.46)	28 (24.78)	61 (27.11)
Gender - n (%)			
Male	96 (85.71)	97 (85.84)	193 (85.78)
Female	16 (14.29)	16 (14.16)	32 (14.22)
BMI at screening (kg/m^2)			
n	112	113	225
Mean (SD)	23.88 (4.074)	25.16 (4.213)	24.52 (4.184)
Median (Min, Max)	24.10 (15.30, 37.00)	25.20 (16.00, 38.90)	24.40 (15.30, 38.90)
LVEF (%) at or prior to screening			
n	112	113	225
Mean (SD)	28.54 (5.089)	27.69 (5.482)	28.11 (5.295)
Median (Min, Max)	30.05 (14.00, 35.00)	28.90 (11.00, 35.00)	29.00 (11.00, 35.00)
NYHA class at randomization - n (%)			
Class I	4 (3.57)	4 (3.54)	8 (3.56)
Class II	101 (90.18)	104 (92.04)	205 (91.11)
Class III	6 (5.36)	4 (3.54)	10 (4.44)
Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
SBP at randomization (mmHg)			
n	112	113	225
Mean (SD)	118.99 (16.256)	117.19 (15.367)	118.08 (15.806)
Median (Min, Max)	116.50 (96.00, 164.00)	115.00 (86.00, 169.00)	116.00 (86.00, 169.00)
DBP at randomization (mmHg)			
n	112	113	225
Mean (SD)	70.63 (10.994)	71.00 (11.816)	70.82 (11.390)
Median (Min, Max)	70.00 (44.00, 105.00)	69.00 (48.00, 102.00)	69.00 (44.00, 105.00)
Baseline eGFR at randomization (mL/min/1.73 m^2)			
n	112	113	225
Mean (SD)	58.35 (19.100)	58.52 (13.996)	58.44 (16.695)
Median (Min, Max)	53.90 (29.50, 119.70)	56.00 (33.50, 108.40)	55.40 (29.50, 119.70)
Baseline eGFR at randomization group - n (%)			
< 60 (mL/min/1.73 m^2)	69 (61.61)	69 (61.06)	138 (61.33)
≥ 60 (mL/min/1.73 m^2)	43 (38.39)	44 (38.94)	87 (38.67)

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
NT-proBNP group 1(b) based on the IWRS data used for the stratification - n (%)			
< 1,600 pg/mL	75 (66.96)	75 (66.37)	150 (66.67)
≥ 1,600 pg/mL	37 (33.04)	38 (33.63)	75 (33.33)
NT-proBNP at randomization (pg/mL)			
n	112	113	225
Mean (SD)	1210.24 (1070.567)	1299.76 (1358.882)	1255.20 (1221.979)
Median (Min, Max)	835.50 (113.00, 6553.00)	833.00 (163.00, 8156.00)	834.00 (113.00, 8156.00)
Hypertension at screening - n (%)			
Yes	72 (64.29)	83 (73.45)	155 (68.89)
No	39 (34.82)	29 (25.66)	68 (30.22)
Unknown	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Diabetes mellitus at screening - n (%)			
Yes	53 (47.32)	52 (46.02)	105 (46.67)
No	59 (52.68)	61 (53.98)	120 (53.33)
Time from diagnosis of chronic heart failure at screening (days)			
n	112	113	225
Mean (SD)	2585.52 (2239.276)	2039.24 (2052.057)	2311.16 (2159.907)
Median (Min, Max)	2001.00 (34.00, 8667.00)	1366.00 (34.00, 11653.00)	1714.00 (34.00, 11653.00)
Primary heart failure etiology at screening - n (%)			
Ischemic	57 (50.89)	50 (44.25)	107 (47.56)
Non-ischemic	55 (49.11)	63 (55.75)	118 (52.44)
Prior heart failure hospitalization at screening – n (%)			
Yes	81 (72.32)	83 (73.45)	164 (72.89)
No	31 (27.68)	30 (26.55)	61 (27.11)
Atrial Fibrillation at screening - n (%)			
Yes	36 (32.14)	40 (35.40)	76 (33.78)
No	76 (67.86)	73 (64.60)	149 (66.22)
Treated with ACEi at start of screening - n (%)			
Yes	71 (63.39)	70 (61.95)	141 (62.67)
No	41 (36.61)	43 (38.05)	84 (37.33)
Treated with ARB at start of screening - n (%)			
Yes	41 (36.61)	43 (38.05)	84 (37.33)
No	71 (63.39)	70 (61.95)	141 (62.67)
Treated with beta-blocker at start of randomization - n (%)			
Yes	106 (94.64)	108 (95.58)	214 (95.11)
No	6 (5.36)	5 (4.42)	11 (4.89)
Treated with diuretics at start of randomization - n (%)			
Yes	93 (83.04)	97 (85.84)	190 (84.44)
No	19 (16.96)	16 (14.16)	35 (15.56)
Treated with MRA at start of randomization - n (%)			
Yes	65 (58.04)	70 (61.95)	135 (60.00)
No	47 (41.96)	43 (38.05)	90 (40.00)

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
CRT-P at screening - n (%)			
Yes	0 (0.00)	4 (3.54)	4 (1.78)
No	112 (100.00)	109 (96.46)	221 (98.22)
CRT-D at screening - n (%)			
Yes	10 (8.93)	14 (12.39)	24 (10.67)
No	102 (91.07)	99 (87.61)	201 (89.33)
CRT/ICD at screening - n (%)			
Yes	17 (15.18)	26 (23.01)	43 (19.11)
No	95 (84.82)	87 (76.99)	182 (80.89)
ICD only at screening - n (%)			
Yes	7 (6.25)	8 (7.08)	15 (6.67)
No	105 (93.75)	105 (92.92)	210 (93.33)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.R, Table 14.1-3.2.R

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

PARADIGM-HF では，RAN の年齢の平均値は 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（Table 3-11）。

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，DBP の平均値は 73.60 mmHg，NT-proBNP の中央値は 190.28 pmol/L（1609.77 pg/mL），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。スクリーニング時に約 7 割（70.72%）の被験者が高血圧を合併し，ランダム化時に約 35%が糖尿病を合併していた（Table 3-11）。

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 使用率は 1.78%，CRT-D 使用率は 5.03%であった（Table 3-11）。

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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1f，Table 14.1-3.2f）。

Table 3-11 主な人口統計学的及び疾患特性（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 4209	ENA N = 4233	Total N = 8442
Age (years)			
n	4209	4233	8442
Mean (SD)	63.78 (11.520)	63.82 (11.250)	63.80 (11.385)
Median (Min, Max)	64.00 (18.00, 96.00)	64.00 (21.00, 96.00)	64.00 (18.00, 96.00)
Age category - n (%)			
< 65 years	2122 (50.42)	2177 (51.43)	4299 (50.92)
≥ 65 years	2087 (49.58)	2056 (48.57)	4143 (49.08)
< 75 years	3423 (81.33)	3450 (81.50)	6873 (81.41)
≥ 75 years	786 (18.67)	783 (18.50)	1569 (18.59)
Gender - n (%)			
Male	3321 (78.90)	3274 (77.34)	6595 (78.12)
Female	888 (21.10)	959 (22.66)	1847 (21.88)
Predominant race - n (%)			
Caucasian	2780 (66.05)	2799 (66.12)	5579 (66.09)
Black	213 (5.06)	215 (5.08)	428 (5.07)
Asian	760 (18.06)	750 (17.72)	1510 (17.89)
Native American	84 (2.00)	88 (2.08)	172 (2.04)
Other	372 (8.84)	380 (8.98)	752 (8.91)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic / Latino	777 (18.46)	778 (18.38)	1555 (18.42)
Chinese	242 (5.75)	251 (5.93)	493 (5.84)
Indian	335 (7.96)	333 (7.87)	668 (7.91)
Japanese	2 (0.05)	0 (0.00)	2 (0.02)
Mixed ethnicity	32 (0.76)	39 (0.92)	71 (0.84)
Other	2821 (67.02)	2832 (66.90)	5653 (66.96)
BMI (kg/m^2)			
n	4203	4229	8432
Mean (SD)	28.14 (5.528)	28.20 (5.535)	28.17 (5.531)
Median (Min, Max)	27.50 (12.90, 59.30)	27.50 (13.60, 62.50)	27.50 (12.90, 62.50)
Baseline LVEF - (%)			
n	4209	4232	8441
Mean (SD)	29.55 (6.143)	29.41 (6.287)	29.48 (6.216)
Median (Min, Max)	30.00 (5.00, 42.00)	30.00 (5.00, 41.00)	30.00 (5.00, 42.00)
Baseline LVEF group - n (%)			
≤ 35%	3736 (88.76)	3742 (88.40)	7478 (88.58)
> 35%	473 (11.24)	490 (11.58)	963 (11.41)
NYHA class at randomization - n (%)			
Class I	183 (4.35)	213 (5.03)	396 (4.69)
Class II	3007 (71.44)	2930 (69.22)	5937 (70.33)
Class III	979 (23.26)	1056 (24.95)	2035 (24.11)
Class IV	33 (0.78)	27 (0.64)	60 (0.71)

	LCZ696 N = 4209	ENA N = 4233	Total N = 8442
Baseline SBP (mmHg)			
n	4209	4233	8442
Mean (SD)	121.53 (15.211)	121.22 (15.438)	121.38 (15.325)
Median (Min, Max)	120.00 (90.00, 188.00)	120.00 (90.00, 189.00)	120.00 (90.00, 189.00)
Baseline DBP (mmHg)			
n	4209	4233	8442
Mean (SD)	73.60 (10.049)	73.60 (10.111)	73.60 (10.080)
Median (Min, Max)	72.00 (37.00, 121.00)	72.00 (44.00, 116.00)	72.00 (37.00, 121.00)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	4209	4233	8442
Mean (SD)	67.60 (19.876)	67.73 (20.329)	67.66 (20.103)
Median (Min, Max)	66.00 (21.00, 241.00)	66.00 (19.00, 348.00)	66.00 (19.00, 348.00)
Baseline eGFR group - n (%)			
< 60 (mL/min/1.73 m^2)	1552 (36.87)	1530 (36.14)	3082 (36.51)
≥ 60 (mL/min/1.73 m^2)	2657 (63.13)	2703 (63.86)	5360 (63.49)
Baseline NT-proBNP (pmol/L) [a)]			
n	4204	4224	8428
Mean (SD)	341.68 (473.070)	341.16 (466.065)	341.42 (469.544)
Median (Min, Max)	192.52 (5.43, 7626.93)	188.33 (1.18, 9953.65)	190.28 (1.18, 9953.65)
Baseline BNP (pmol/L) [a)]			
n	4183	4199	8382
Mean (SD)	120.69 (155.030)	120.60 (156.570)	120.64 (155.794)
Median (Min, Max)	73.55 (0.36, 2971.53)	72.31 (0.36, 2883.12)	73.03 (0.36, 2971.53)
Hypertension at baseline - n (%)			
Yes	2980 (70.80)	2990 (70.64)	5970 (70.72)
No	1229 (29.20)	1243 (29.36)	2472 (29.28)
Diabetic at baseline - n (%)			
Yes	1462 (34.74)	1465 (34.61)	2927 (34.67)
No	2747 (65.26)	2768 (65.39)	5515 (65.33)
Primary HF etiology - n (%)			
Ischemic	2518 (59.82)	2540 (60.00)	5058 (59.91)
Non-ischemic	1691 (40.18)	1693 (40.00)	3384 (40.09)
Prior HF hospitalization – n (%)			
No	1589 (37.75)	1554 (36.71)	3143 (37.23)
Yes	2620 (62.25)	2679 (63.29)	5299 (62.77)
Atrial fibrillation (Prior medical history) – n (%)			
No	2701 (64.17)	2663 (62.91)	5364 (63.54)
Paroxysmal	447 (10.62)	501 (11.84)	948 (11.23)
Permanent	1061 (25.21)	1069 (25.25)	2130 (25.23)
Treated with ACEi - n (%)			
No	930 (22.10)	952 (22.49)	1882 (22.29)
Yes	3279 (77.90)	3281 (77.51)	6560 (77.71)

	LCZ696 N = 4209	ENA N = 4233	Total N = 8442
Treated with ARB - n (%)			
No	3271 (77.71)	3264 (77.11)	6535 (77.41)
Yes	938 (22.29)	969 (22.89)	1907 (22.59)
Treated with beta-blocker - n (%)			
No	234 (5.56)	249 (5.88)	483 (5.72)
Yes	3975 (94.44)	3984 (94.12)	7959 (94.28)
Treated with diuretic- n (%)			
No	714 (16.96)	757 (17.88)	1471 (17.42)
Yes	3495 (83.04)	3476 (82.12)	6971 (82.58)
Treated with MRA - n (%)			
No	1805 (42.88)	1706 (40.30)	3511 (41.59)
Yes	2404 (57.12)	2527 (59.70)	4931 (58.41)
Device use - n (%)			
ICD only	331 (7.86)	338 (7.98)	669 (7.92)
CRT-D	212 (5.04)	213 (5.03)	425 (5.03)
Any ICD (including CRT-D)	624 (14.83)	622 (14.69)	1246 (14.76)
CRT-P	80 (1.90)	70 (1.65)	150 (1.78)
ICD and/or CRT	693 (16.46)	689 (16.28)	1382 (16.37)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.2.8
a) pg/mL への換算は，NT-proBNP は pmol/L × 8.46，BNP は pmol/L × 3.47

3.1.3.3 外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF，HFrEF）

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）（Table 3-12）。

Table 3-12 主な人口統計学的及び疾患特性（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）

Parameter	Double-Blind LCZ696 (N = 440)	Double-Blind ENA (N = 441)
Age (years)		
n	440	441
Mean (SD)	60.5 (14.2)	61.8 (13.8)
Median (Min, Max)	61 (19, 91)	63 (26, 92)
Age Group (years), n (%)		
< 65 years	253 (57.5)	232 (52.6)
≥ 65 years	187 (42.5)	209 (47.4)
< 75 years	370 (84.1)	363 (82.3)
≥ 75 years	70 (15.9)	78 (17.7)
Sex, n (%)		
Male	327 (74.3)	308 (69.8)
Female	113 (25.7)	133 (30.2)
Race, n (%)		
Caucasian	261 (59.3)	254 (57.6)
Black	158 (35.9)	158 (35.8)
Asian	7 (1.6)	9 (2.0)
Native American	3 (0.7)	6 (1.4)
Pacific Islander	2 (0.5)	4 (0.9)
Unknown	7 (1.6)	9 (2.0)
Other	2 (0.5)	1 (0.2)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	34 (7.7)	41 (9.3)
Not Hispanic or Latino	405 (92.0)	399 (90.5)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)
BMI (kg/m^2)		
n	434	439
Mean (SD)	32.18 (9.2)	31.97 (8.7)
Median (Min, Max)	30.49 (16.1, 72.3)	29.99 (17.0, 67.0)
Plasma NT-proBNP (pg/mL), central laboratory		
n	397	394
Mean (SD)	4961.7 (7114.3)	3999.5 (5047.6)
Median (Min, Max)	2883 (156, 66437)	2536 (76, 63456)
Plasma BNP (pg/mL), central laboratory		
n	391	379
Mean (SD)	784.7 (756.0)	672.9 (577.4)
Median (Min, Max)	547 (4, 5000)	486 (33, 3827)
Hypertension, n (%)		
No	56 (12.7)	71 (16.1)
Yes	384 (87.3)	369 (83.7)
Unknown	0	1 (0.2)

Parameter	Double-Blind LCZ696 (N = 440)	Double-Blind ENA (N = 441)
Category of prior HF medication [a], n (%)		
ACE inhibitor	162 (36.8)	158 (35.8)
Angiotensin receptor blocker	46 (10.5)	58 (13.2)
Beta Blocker	262 (59.5)	263 (59.6)
Aldosterone antagonist	48 (10.9)	40 (9.1)
Ivabradine	1 (0.2)	1 (0.2)
Hydralazine	30 (6.8)	33 (7.5)
Nitrates (long acting)	43 (9.8)	40 (9.1)
Digoxin	41 (9.3)	35 (7.9)
Diuretic	262 (59.5)	240 (54.4)
ACEi naïve, n (%)		
No	162 (36.8)	158 (35.8)
Yes	278 (63.2)	283 (64.2)
ARB naïve, n (%)		
No	46 (10.5)	58 (13.2)
Yes	394 (89.5)	383 (86.8)
ACEi/ARB naïve, n (%)		
No	208 (47.3)	214 (48.5)
Yes	232 (52.7)	227 (51.5)
History of HF prior to qualifying HF event?, n (%)		
No	141 (32.0)	162 (36.7)
Yes	298 (67.7)	278 (63.0)
Unknown	1 (0.2)	1 (0.2)
Number of hospitalizations with primary diagnosis of HF within past 12 months not including index hospitalization		
n	298	278
Mean (SD)	1.1 (1.4)	1.0 (1.3)
Median (Min, Max)	1.0 (0, 10)	1.0 (0, 9)
Total number of hospitalizations for any reason within past 12 months		
n	440	441
Mean (SD)	1.3 (1.8)	1.3 (1.7)
Median (Min, Max)	1.0 (0, 13)	1.0 (0, 12)
NYHA Classification (30 days prior to index hospitalization), n (%)		
Class I	5 (1.1)	3 (0.7)
Class II	57 (13.0)	55 (12.5)
Class III	154 (35.0)	143 (32.4)
Class IV	27 (6.1)	27 (6.1)
Unknown	55 (12.5)	50 (11.3)
Not applicable	142 (32.3)	163 (37.0)
Ejection fraction (%)		
n	439	441
Mean (SD)	24.0 (8.0)	24.0 (7.9)
Median (Min, Max)	24 (10, 42)	25 (5, 40)

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.1-2.1， Table 14.1-2.2， Table 14.1-2.3
a) 複数選択可とした

3.1.3.4 外国第 II 相試験（PARAMOUNT，HFpEF）

PARAMOUNT では，RAN の年齢の平均値は 71.0 歳，65 歳以上は約 8 割（77.4%），75 歳以上は約 4 割（37.2%）であった。性別は女性が 56.5%，人種は白人が多く（73.1%），次いでアジア人が多かった（14.6%）。BMI の平均値は 29.97 kg/m^2 であった（Table 3-13）。

ベースライン（ランダム化時）の LVEF の平均値は 58.1%であり，50%未満の被験者の割合は約 1 割（12.3%）であった。NYHA 心機能分類は II 度の割合が高く（79.4%），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。ほとんど（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（Table 3-13）。

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%）であった。前治療の ACE 阻害薬の使用率は約 5 割（54.2%），ARB は約 4 割（39.5%）であった（Table 3-13）。

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。

Table 3-13 主な人口統計学的及び疾患特性（PARAMOUNT，二重盲検治療期，RAN）

Description	LCZ696 N = 149	VAL N = 152	Total N = 301
Age (years)			
N	149	152	301
Mean (SD)	70.9 (9.38)	71.2 (8.94)	71.0 (9.15)
Median (Min, Max)	72.0 (45, 91)	71.0 (45, 86)	71.0 (45, 91)
Age group (years) - n (%)			
< 65	36 (24.2)	32 (21.1)	68 (22.6)
≥ 65	113 (75.8)	120 (78.9)	233 (77.4)
< 75	96 (64.4)	93 (61.2)	189 (62.8)
≥ 75	53 (35.6)	59 (38.8)	112 (37.2)
Gender - n (%)			
Male	64 (43.0)	67 (44.1)	131 (43.5)
Female	85 (57.0)	85 (55.9)	170 (56.5)
Race - n (%)			
Caucasian	109 (73.2)	111 (73.0)	220 (73.1)
Black	4 (2.7)	1 (0.7)	5 (1.7)
Asian	22 (14.8)	22 (14.5)	44 (14.6)
Other	14 (9.4)	18 (11.8)	32 (10.6)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	23 (15.4)	26 (17.1)	49 (16.3)
Chinese	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
Indian (Indian subcontinent)	20 (13.4)	22 (14.5)	42 (14.0)
Mixed Ethnicity	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Other	103 (69.1)	99 (65.1)	202 (67.1)
BMI (kg/m^2)			
n	148	152	300

Description	LCZ696 N = 149	VAL N = 152	Total N = 301
Mean (SD)	30.13 (5.494)	29.81 (6.050)	29.97 (5.775)
Median (Min, Max)	29.13 (16.9, 45.4)	28.92 (18.7, 48.2)	29.05 (16.9, 48.2)
Left ventricular ejection fraction (%)			
n	133	142	275
Mean (SD)	58.2 (7.32)	58.1 (8.10)	58.1 (7.72)
Median (Min, Max)	58.8 (37, 75)	58.7 (20, 78)	58.8 (20, 78)
Left ventricular ejection fraction (%) group - n (%)			
< 50	20 (13.4)	17 (11.2)	37 (12.3)
≥ 50	113 (75.8)	125 (82.2)	238 (79.1)
Missing	16 (10.7)	10 (6.6)	26 (8.6)
NYHA class - n (%)			
I	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
II	120 (80.5)	119 (78.3)	239 (79.4)
III/IV	28 (18.8)	32 (21.1)	60 (19.9)
Mean sitting systolic blood pressure (mmHg)			
n	149	152	301
Mean (SD)	135.32 (13.862)	134.75 (14.794)	135.03 (14.319)
Median (Min, Max)	134.67 (100.7, 182.7)	133.83 (99.7, 169.3)	134.67 (99.7, 182.7)
Mean sitting diastolic blood pressure (mmHg)			
n	149	152	301
Mean (SD)	78.17 (9.315)	76.36 (9.491)	77.25 (9.432)
Median (Min, Max)	79.67 (50.0, 102.7)	77.17 (42.7, 103.7)	78.33 (42.7, 103.7)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	147	150	297
Mean (SD)	66.54 (19.393)	64.27 (21.265)	65.39 (20.357)
Median (Min, Max)	64 (25, 132)	62 (23, 131)	63 (23, 132)
eGFR (mLmin/1.73 m^2) group - n (%)			
< 60	56 (37.6)	69 (45.4)	125 (41.5)
≥ 60	91 (61.1)	81 (53.3)	172 (57.1)
NT-proBNP (pg/mL)			
n	137	133	270
Mean (SD)	1224.57 (1551.731)	1231.95 (1050.851)	1228.21 (1326.370)
Median (Min, Max)	828.00 (73.0, 13533.0)	939.00 (6.5, 6222.0)	851.50 (6.5, 13533.0)
Hypertension - n (%)			
No	7 (4.7)	12 (7.9)	19 (6.3)
Yes	142 (95.3)	140 (92.1)	282 (93.7)
Diabetes mellitus - n (%)			
No	88 (59.1)	99 (65.1)	187 (62.1)
Type I	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Type II	59 (39.6)	51 (33.6)	110 (36.5)
Primary HF etiology - n (%)			
Ischemic	57 (38.3)	56 (36.8)	113 (37.5)
Non-ischemic	91 (61.1)	95 (62.5)	186 (61.8)
Missing	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

Description	LCZ696 N = 149	VAL N = 152	Total N = 301
Prior heart failure hospitalization - n (%)			
No	90 (60.4)	84 (55.3)	174 (57.8)
Yes	59 (39.6)	68 (44.7)	127 (42.2)
Atrial fibrillation (prior medical history) - n (%)			
No	89 (59.7)	87 (57.2)	176 (58.5)
Paroxysmal	22 (14.8)	23 (15.1)	45 (15.0)
Permanent	38 (25.5)	42 (27.6)	80 (26.6)
Treated with ACEi - n (%)			
No	66 (44.3)	72 (47.4)	138 (45.8)
Yes	83 (55.7)	80 (52.6)	163 (54.2)
Treated with ARB - n (%)			
No	92 (61.7)	90 (59.2)	182 (60.5)
Yes	57 (38.3)	62 (40.8)	119 (39.5)
Treated with diuretic - n (%)			
Yes	149 (100.0)	152 (100.0)	301 (100.0)
Treated with beta-blocker - n (%)			
No	32 (21.5)	31 (20.4)	63 (20.9)
Yes	117 (78.5)	121 (79.6)	238 (79.1)
Treated with MRA - n (%)			
No	121 (81.2)	117 (77.0)	238 (79.1)
Yes	28 (18.8)	35 (23.0)	63 (20.9)

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験- Table 14.1-3.1 core，Table 14.1-3.3 core，Table 14.1-3.4 core

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

FAS（N = 223）での二重盲検治療期の追跡期間（ランダム化日から二重盲検治療期の最終来院日又は被験者の生存が最後に確認された日まで）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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-2.1.F）。

安全性解析対象集団（SAF）（N = 223）での二重盲検治療期の治験薬投与期間（投与開始日から最終投与日まで。治験薬投与中断の期間を含む）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）ヵ月であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

2 週時にランダム化時の用量（LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid）が継続投与された被験者の割合は LCZ696 群で 97.30%，エナラプリル群で 98.17%（以下同順），4 週時に目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）に増量された被験者の割合は 72.48%，78.70%であった。8 週以降は，LCZ696 群では 70%以上，エナラプリル群では 80%～90%の被験者が目標用量の投与を受けた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.06.Sa）。

3.2.1.1 主要評価項目：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

3.2.1.1.1 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

FAS での 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）の発現被験者数は，LCZ696 群で 30 名（27.03%），エナラプリル群で 28 名（25.00%）であった。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 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 3-14）。

主要複合エンドポイントの累積発現率にも投与群間で明らかな違いはみられなかった（Figure 3-1，5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.1.2.F）。

Table 3-14 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主要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）

					LCZ696 vs ENA	
Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a] (95% CI)	ENA n/T (EAIR) [a] (95% CI)	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

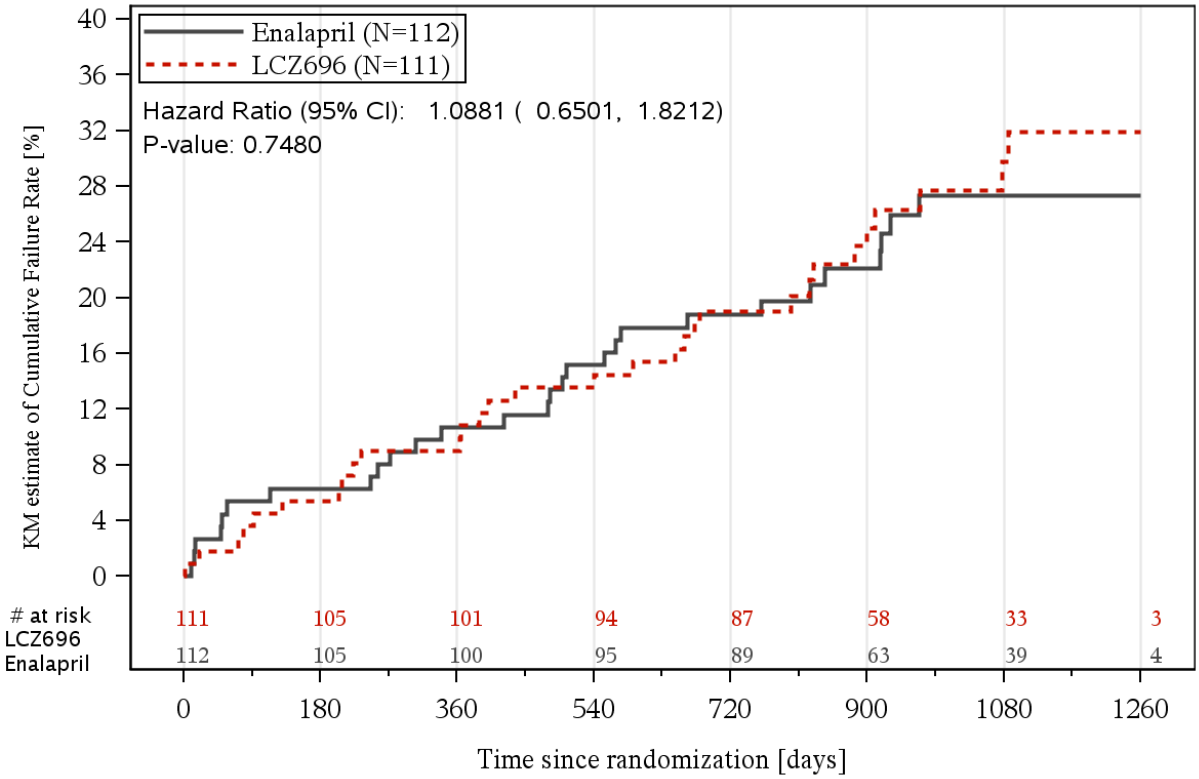
N： 解析に含まれる全被験者数

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（Table 6-5）。

Figure 3-1　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累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 11-1

ハザード比及びその 95% CI，両側 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。

治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントの発現被験者数は，LCZ696 群で 32 名（28.83%），エナラプリル群で 32 名（28.57%）であった。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 0.9816（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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.6.F）。

主要評価項目に対する事後解析

主要評価項目の結果の詳細な検討を目的に，3 つの探索的な解析を実施した。

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（3.1.3.1 項）の，主要評価項目の結果に対する影響を検討した。2 つ目及び 3 つ目の解析では，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 PARALLEL-HF 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。

これらの事後解析の結果から，PARALLEL-HF で示された有効性は PARADIGM-HF で示された有効性と大きな違いはみられず，一貫した傾向であると考える。以下に検討の詳細を示す。

1) ベースライン時の生命予後リスクにより調整した主要解析

投与群間で不均衡がみられたベースライン特性には，年齢，BMI，診断からの期間等心不全患者での死亡の予測因子が含まれた。このことから，集団としての生命予後リスクを調整因子とするのが適切と考え，13 の独立した死亡の予測因子を用いて 3 年間の死亡率を予測する MAGGIC リスクスコア [Pocock et al. 2013] を投与群別に算出し，共変量として主要解析に加えた事後解析を実施した。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 リスクスコアを共変量に追加した解析の結果，Cox 比例ハザードモデルにより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，0.9785（0.5800，1.6507）であった（Table 3-15）。

CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの主要解析，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 の幅はいずれも広く，点推定値はいずれも 1 に近い値であり（それぞれ 1.09，0.98），予後因子を考慮した解析では 1 を下回ったことから，被験者数の少なさに起因する予後因子のバラツキによる影響が考えられた。

Table 3-15 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主要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：MAGGIC リスクスコアを共変量として加えた事後解析（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

					LCZ696 vs ENA	
Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	ENA n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	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)	0.9785 (0.5800, 1.6507)	0.4675
CV death	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)	1.0801 (0.4795, 2.4330)	0.5738
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)	1.0997 (0.6042, 2.0017)	0.6221

Source：5.3.5.3-7-Table exp 6.2

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，MAGGIC リスクスコアを共変量とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。

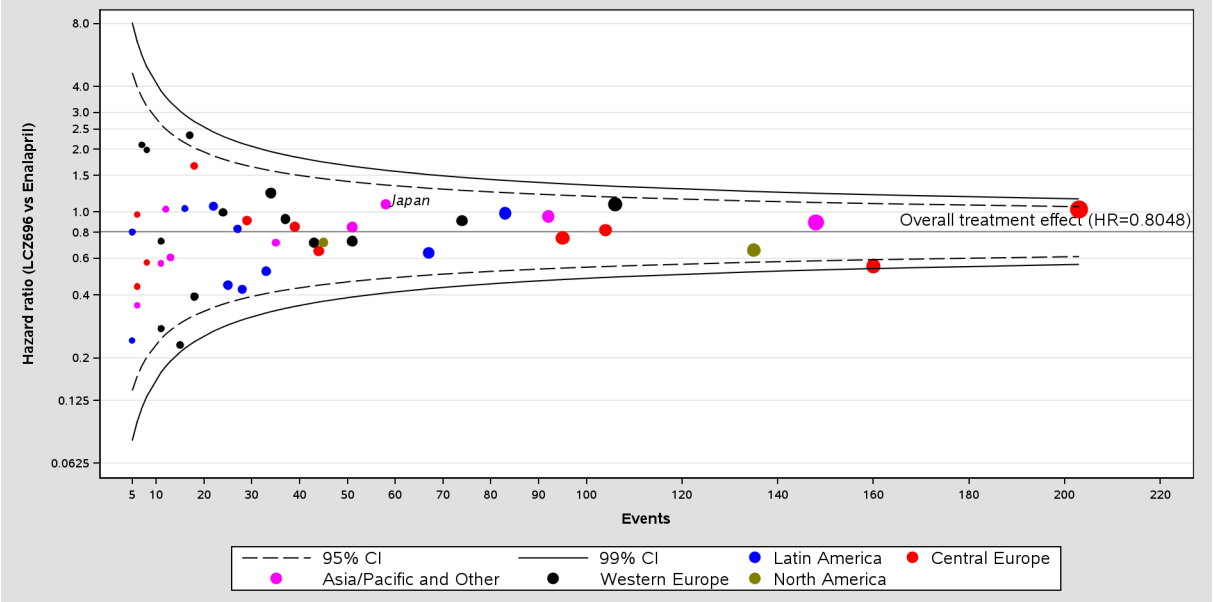
a) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 [100 人年])

2) 国別のハザード比の funnel plot

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データを用いて推定した，主要評価項目に対する国別のハザード比（LCZ696 群/エナラプリル群）の funnel plot を Figure 3-2 に示す。また，主要評価項目の各コンポーネントの funnel plot を Figure 6-1（心血管死）及び Figure 6-2（心不全による入院）に，副次評価項目である全死亡の funnel plot を Figure 6-3 に示す。

発現イベント数が 5 件以上であった国のハザード比は，両試験を統合したハザード比（0.8048）の上下で均等に分布し対称であった。PARALLEL-HF のハザード比（1.0881）は両試験を統合したハザード比の 95% CI の範囲に含まれていた（Figure 3-2）。以上より，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バラツキの範囲内にあることが示唆された。主要評価項目の各コンポーネント及び全死亡についても同様の結果であった（Figure 6-1，Figure 6-2，Figure 6-3）。

Figure 3-2　国別の，主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 1.1

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データに基づき作成。

国別のハザード比は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデル，全体の治療効果は投与群及び地域を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルにより算出。

発現イベント数が 5 件以上であった国のハザード比を提示した。

それぞれの点の大きさは当該国の被験者数に比例。

3) ベイズ流アプローチに基づく日本人での治療効果の推定

PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の試験デザインが類似していること（1.1.1 項），また，PARADIGM-HF の部分集団解析の結果，いずれの部分集団でも LCZ696 を目標用量 200 mg bid で

投与したときの一貫した治療効果がみられたこと（3.3.2 項）から，PARALLEL-HF における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に対する LCZ696 の有効性を推定するために PARADIGM-HF データを借用することは妥当であると考えた。一方，PARALLEL-HF と PARADIGM-HF の間に潜在的な不均一性が存在するリスクを考慮し，PARADIGM-HF データの情報量を適切に割り引きながら借用するために，頑健なベイズ流 MAP アプローチを利用した（1.2.3.2.1 項）。まず，日本人に対する LCZ696 の治療効果（ランダム化時から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のエナラプリル群に対する LCZ696 群の対数ハザード比）が PARADIGM-HF に参加した外国人に対する治療効果と類似していると仮定し，その仮定の下で日本人における治療効果の事前分布（ヒストリカルコンポーネント）を導出した。日本人と外国人に対する治療効果が大きく異なるリスクを考慮し，ヒストリカルコンポーネントと無情報コンポーネント（平均 0，標準偏差 2 の正規分布）の混合分布を最終的に事前分布として用いた。本解析は事後的な補助解析であるため，無情報コンポーネントの重みを 0%から 50%まで 10%刻みで変化させ，それぞれの重みの下での日本人における治療効果の事後要約統計量を算出した（Table 3-16）。

無情報コンポーネントの重みが 0%から 50%に増加するに従い，主要評価項目におけるハザード比の中央値は 0.837 から 0.858 に変化した（16%～14%の発現リスク減少）。すべての両側 95% CI は PARADIGM-HF で得られたハザード比 0.80（20%のリスク減少）を含んでいた。無情報コンポーネントの重みを 0%～50%に変化させても，ハザード比が 1 未満となる事後確率はほぼすべてで 80%を超えた。

以上より，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。

Table 3-16　PARALLEL-HF の主要評価項目（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）に関するハザード比の事後要約統計量（FAS）

無情報コンポーネントの重み (%)	事後中央値	両側 95% 信用区間	Pr (HR < 1)
0	0.837	0.673 – 1.156	0.88
10	0.839	0.672 – 1.198	0.87
20	0.842	0.672 – 1.257	0.85
30	0.846	0.671 – 1.331	0.83
40	0.851	0.671 – 1.409	0.80
50	0.858	0.67 – 1.482	0.78

Source：5.3.5.3-7-Table exp 10.1

3.2.1.2　主要な副次評価項目

3.2.1.2.1 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）

本項では，LCZ696 群での NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群内比較（100 mg 投与時と 200 mg 投与時の比較），並びに単盲検実薬投与観察期開

始時，及びランダム化時からの NT-proBNP の変化（対ベースライン比）の群間比較の結果を示す。

LCZ696 群での NT-proBNP のベースラインからの変化の群内比較

LCZ696 群の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は 4 週時が 0.7868，8 週時が 0.7998 であり，8 週時（200 mg bid への増量後 4 週）と 4 週時（100 mg bid 投与開始後 4 週）で大きな違いはなかった（Table 3-17）。

Table 3-17 LCZ696 群での NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（100 mg 投与時と 200 mg 投与時の群内比較）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	Week 4		Week 8		Week 8 vs. Week 4		
Treatment group	n	LSM of ratio: P/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: P/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: Week 8/ Week 4	(95% CI)	p-value [a)]
LCZ696 (N = 111)	111	0.7868 (0.7173,0.8631)	111	0.7998 (0.7282,0.8784)	1.0165	(0.9434 ,1.0952)	0.6651

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.5.1.F
P/B = Post-baseline/Baseline
8 週時/4 週時比及び p 値は，評価時点及び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，対数変換したベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

NT-proBNP のベースラインからの変化の群間比較

NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較を Table 3-18 に，単盲検実薬投与観察期開始時から 6 ヵ月時までの対ベースライン比の幾何平均の推移を Figure 3-3 に示す。また，NT-proBNP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較を Table 3-19 に，ランダム化時から 6 ヵ月時までの対ベースライン比の幾何平均の推移を Figure 3-4 に示す。

単盲検実薬投与観察期ではすべての被験者に 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 NT-proBNP はさらに低下した。2 週時は観察期開始時から 27%，4 週時（100 mg bid 投与時）は 23%，8 週時（200 mg bid 投与時）は 22%低下し，6 ヵ月時まで低下が維持された（31%）（Table 3-18）。

ランダム化時からの変化では，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，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 $p = 0.0017$，反復測定 ANCOVA，以下同様）。LCZ696 群の NT-proBNP は 6 ヵ月時までエナラプ

リル群よりも一貫して有意に低く維持されていた（投与群間比 0.7961，p = 0.0021）（Table 3-19）。

Table 3-18 NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 199/ End of run-in	111	0.7865 (0.7282, 0.8495)	112	0.7708 (0.7139, 0.8322)	1.0204	(0.9153, 1.1376)	0.7142
Visit 202/ Week 2	111	0.7294 (0.6715, 0.7923)	108	0.9814 (0.9029, 1.0667)	0.7432	(0.6609, 0.8359)	< 0.0001*
Visit 203/ Week 4	111	0.7672 (0.6988, 0.8423)	110	0.8862 (0.8071, 0.9731)	0.8657	(0.7585, 0.9880)	0.0326*
Visit 204/ Week 8	111	0.7798 (0.7123, 0.8537)	108	0.9134 (0.8339, 1.0004)	0.8538	(0.7509, 0.9708)	0.0161*
Visit 206/ Month 6	110	0.6947 (0.6210, 0.7771)	106	0.8564 (0.7646, 0.9592)	0.8112	(0.6916, 0.9514)	0.0104*

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.1.1.F

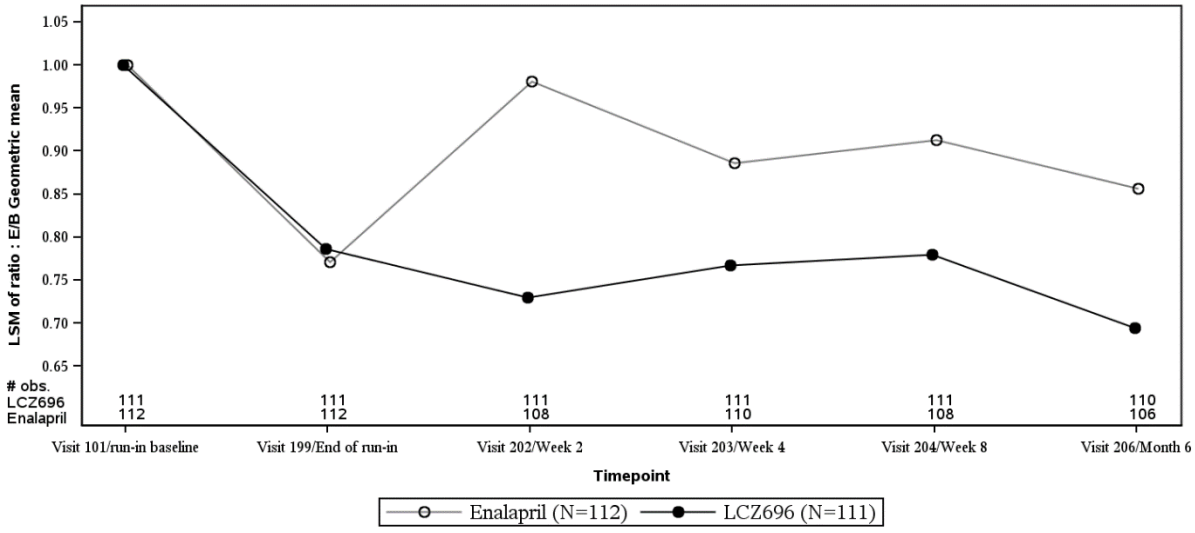
E/B = Endpoint/Baseline

LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。

幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Figure 3-3　6 ヵ月時までの NT-proBNP の対ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）比の幾何平均の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 3.1

対ベースライン比の幾何平均は反復測定 ANCOVA モデルにより推定した。

Table 3-19　NT-proBNP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 202/ Week 2	111	0.9276 (0.8634, 0.9966)	108	1.2720 (1.1829, 1.3678)	0.7293	(0.6585, 0.8076)	< 0.0001*
Visit 203/ Week 4	111	0.9756 (0.8984, 1.0595)	110	1.1486 (1.0574, 1.2477)	0.8494	(0.7557, 0.9547)	0.0064*
Visit 204/ Week 8	111	0.9917 (0.9179, 1.0714)	108	1.1838 (1.0949, 1.2800)	0.8377	(0.7505, 0.9350)	0.0017*
Visit 206/ Month 6	110	0.8836 (0.7985, 0.9777)	106	1.1099 (1.0015, 1.2300)	0.7961	(0.6892, 0.9196)	0.0021*

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.1.2.F

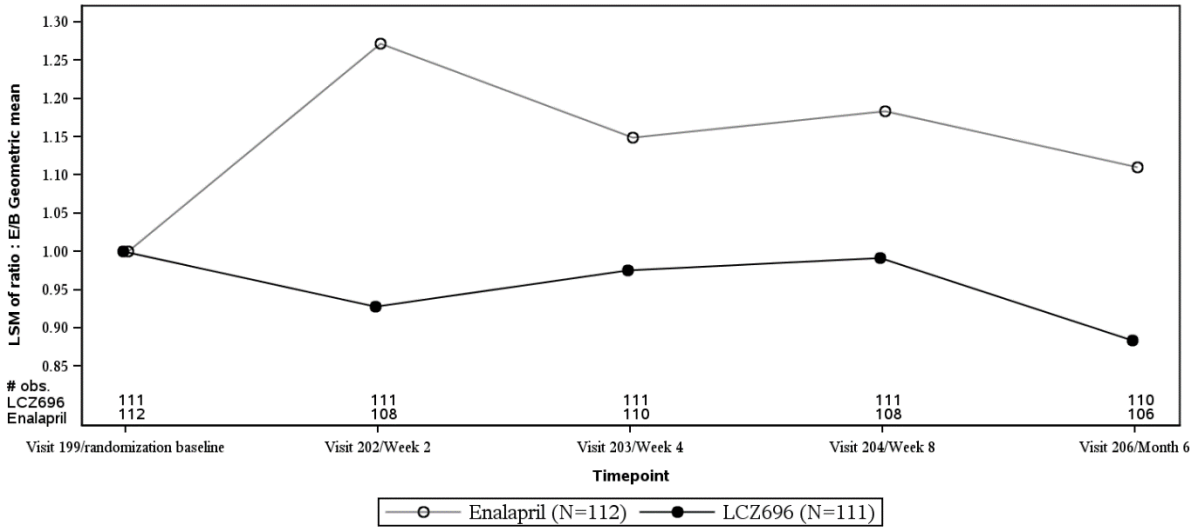
E/B = Endpoint/Baseline

LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。

幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Figure 3-4　6 ヵ月時までの NT-proBNP の対ベースライン（ランダム化時）比の幾何平均の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 3.2
対ベースライン比の幾何平均は反復測定 ANCOVA モデルにより推定した。

3.2.1.2.2 心血管死，心不全による入院，及び心不全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

CEC 判定に基づく心血管死，心不全による入院，及び心不全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発現被験者数は，LCZ696 群で 37 名（33.33%），エナラプリル群で 37 名（33.04%）であった。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 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（Table 3-20）。

心血管死，心不全による入院，及び心不全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累積発現率にも，投与群間で違いはみられなかった（Figure 3-5，5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-02.1.2.F）。

Table 3-20 心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化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）

					LCZ696 vs ENA	
Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR)(1) (95% CI)	ENA n/T (EAIR)(1) (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P-value
First triple composite endpoint	37/111 (33.33)	37/112 (33.04)	37/2.51 (14.725) (10.368, 20.297)	37/2.56 (14.479) (10.194, 19.957)	1.0240 (0.6492, 1.6152)	0.5406
CV death	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
1st worsening of HF in outpatient	12/111 (10.81)	14/112 (12.50)	12/2.74 (4.372) (2.259, 7.638)	14/2.75 (5.095) (2.786, 8.549)	0.8546 (0.3952, 1.8479)	0.3448

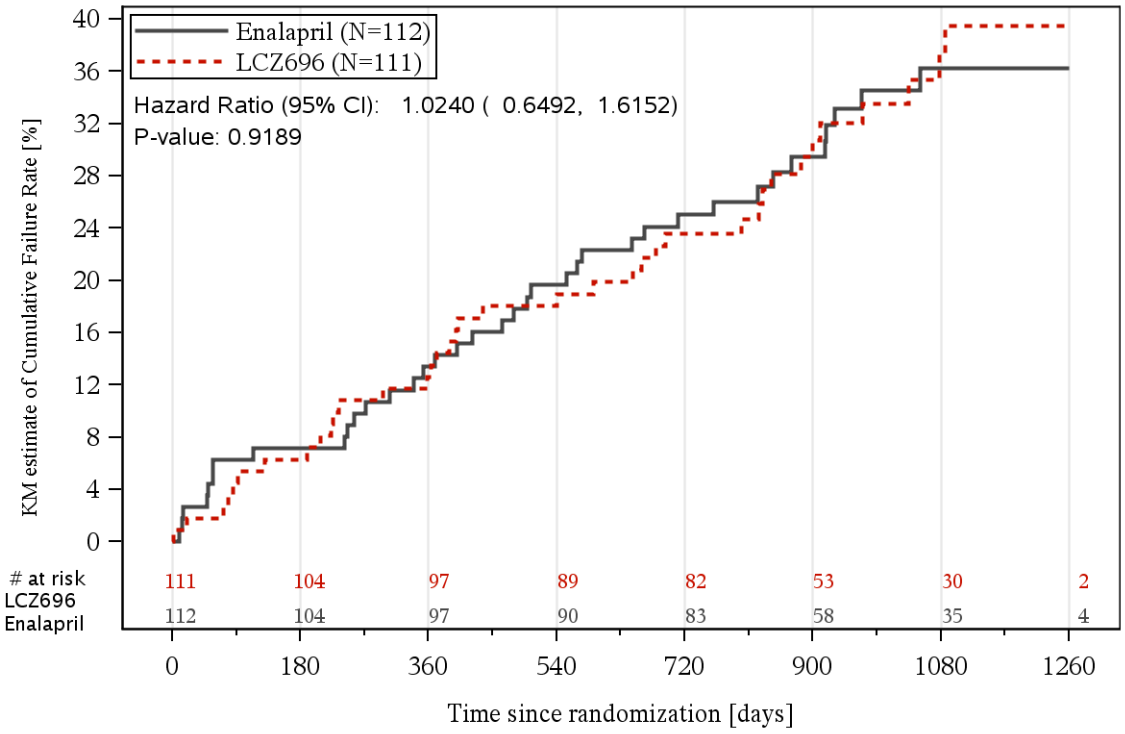
Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-02.1.1.F

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])

Figure 3-5　心血管死，心不全による入院，及び心不全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累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-02.1.1.F, Table 14.2-02.1.2.F，Figure 14.2-02.1.2.F
ハザード比及びその 95% CI，両側 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。

治験担当医師判定に基づく心血管死，心不全による入院，及び心不全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発現被験者数は，LCZ696 群で 48 名（43.24%），エナラプリル群で 46 名（41.07%）であった。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 1.0889（0.7266，1.6321）であり，発現リスクに投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-02.5.F）。

二重盲検治療期に CEC 判定に基づく心血管死，心不全によるすべての入院（初回及び再入院），及び心不全悪化に対する治療の強化（初回及び再発）からなる複合エンドポイントが 1 回以上発現した被験者の割合は，LCZ696 群で 33.33%（37/111 名），エナラプリル群で 33.04%（37/112 名）であった。複合エンドポイントの総発現回数は LCZ696 群で 62 回，エナラプリル群で 70 回，負の二項モデルにより推定した複合エンドポイントの発現率（患者年）は，LCZ696 群で 0.2327，エナラプリル群で 0.2747，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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-02.3.F）。

3.2.1.2.3 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

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 週時が LCZ696 群で 7.21%，エナラプリル群で 9.01%（以下同順），8 週時が 13.51%，10.81%，6 ヵ月時が 17.12%，16.36%であり，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高い傾向がみられた（Table 3-21）。

一方，NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者の割合は，4 週時が 0.90%，4.50%，8 週時が 0.90%，5.41%，6 ヵ月時が 0.90%，7.27%であり，いずれの評価時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低い傾向であった。

最終評価時（生存例は最終評価時，死亡例は生存していたときの最終評価時）にベースラインから改善した被験者の割合は投与群間で同程度であり，悪化した被験者の割合はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低かった。

Table 3-21 二重盲検治療期の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

Visit	Category	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	Total N = 223 n (%)	P-value [a)]
Visit 203 (Week 4)	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	0.7115
	Improved	8 (7.21)	10 (9.01)	18 (8.11)	
	Unchanged	102 (91.89)	96 (86.49)	198 (89.19)	
	Worsened	1 (0.90)	5 (4.50)	6 (2.70)	
Visit 204 (Week 8)	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	0.1752
	Improved	15 (13.51)	12 (10.81)	27 (12.16)	
	Unchanged	95 (85.59)	93 (83.78)	188 (84.68)	
	Worsened	1 (0.90)	6 (5.41)	7 (3.15)	
Visit 206 (Month 6)	# of patients with data	111 (100.00)	110 (100.00)	221 (100.00)	0.2688
	Improved	19 (17.12)	18 (16.36)	37 (16.74)	
	Unchanged	91 (81.98)	84 (76.36)	175 (79.19)	
	Worsened	1 (0.90)	8 (7.27)	9 (4.07)	
Visit 209 (Month 18)	# of patients with data	110 (100.00)	108 (100.00)	218 (100.00)	0.7599
	Improved	18 (16.36)	21 (19.44)	39 (17.89)	
	Unchanged	84 (76.36)	73 (67.59)	157 (72.02)	
	Worsened	8 (7.27)	14 (12.96)	22 (10.09)	
Visit 212 (Month 30)	# of patients with data	85 (100.00)	77 (100.00)	162 (100.00)	0.9262
	Improved	19 (22.35)	18 (23.38)	37 (22.84)	
	Unchanged	50 (58.82)	43 (55.84)	93 (57.41)	
	Worsened	16 (18.82)	16 (20.78)	32 (19.75)	
Last test	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	
	Improved	26 (23.42)	25 (22.52)	51 (22.97)	
	Unchanged	79 (71.17)	76 (68.47)	155 (69.82)	
	Worsened	6 (5.41)	10 (9.01)	16 (7.21)	

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-03.1.1.F

死亡例の死亡後のデータは悪化として含めた。各評価時点で生存している被験者の欠測値は補完しなかった。

両側 p 値は，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。

a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

NYHA 心機能分類に対する各評価時点での治療効果の投与群間差を，反復測定比例オッズモデルにより推定した（Table 3-22）。死亡例の死亡後のデータを悪化として含めた解析では，エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比は，4 週時に 1.0262，8 週時に 1.7391，6 ヵ月時に 1.7738 であり，8 週時，6 ヵ月時にはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で改善傾向がみられた。

Table 3-22　二重盲検治療期の NYHA 心機能分類に対する治療効果の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	Death considered as worsened			Treated as missing at all visits after death		
Visit	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]
Visit 203 (Week 4)	1.0262	(0.3451, 3.0515)	0.9629	1.0618	(0.2840, 3.9703)	0.9289
Visit 204 (Week 8)	1.7391	(0.5839, 5.1797)	0.3202	1.8120	(0.4894, 6.7090)	0.3733
Visit 206 (Month 6)	1.7738	(0.5963, 5.2768)	0.3027	1.4958	(0.4091, 5.4696)	0.5425
Visit 209 (Month 18)	1.1462	(0.3835, 3.4260)	0.8070	1.2148	(0.3260, 4.5271)	0.7717
Visit 212 (Month 30)	1.0138	(0.3073, 3.3447)	0.9820	1.8610	(0.4306, 8.0438)	0.4054

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-03.2.1.F，Table 14.2-03.2.2.F

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。

a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

3.2.1.2.4 8 週時，6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化

Clinical summary score の変化量

ベースラインの KCCQ の総心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインに基づく clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 88.52（15.234），エナラプリル群で 91.26（12.393）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-04.2.1.F1）。

KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，8 週時が LCZ696 群で−0.0491，エナラプリル群で−2.5946，6 ヵ月時がそれぞれ−2.2216，−3.4910 であり両群で低下（悪化）した。スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − エナラプリル群，以下同様）（95% CI）は，8 週時が 2.5455（−1.2306，6.3216），6 ヵ月時が 1.2695（−3.1715，5.7104）であり，LCZ696 群の低下量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傾向がみられた（Table 3-23）。

Clinical summary score はいずれの投与群でも経時的に低下したが，30 ヵ月時までの二重盲検治療期間を通したベースラインからの変化量は LCZ696 群で−4.6153（1.4907），エナラプリル群で−6.8558（1.4910），投与群間差（95% CI）は 2.2404（−1.5387，6.0196）であり，LCZ696 群の低下量はエナラプリル群よりも小さい傾向がみられた（Table 3-23）。

Table 3-23 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（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA	
Visit/Timepoint	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	p-value [a)]
Visit 204/Week 8	111	−0.0491 (1.3522)	111	−2.5946 (1.3504)	2.5455 (−1.2306, 6.3216)	0.1854
Visit 206/Month 6	111	−2.2216 (1.5898)	110	−3.4910 (1.5911)	1.2695 (−3.1715, 5.7104)	0.5737
Visit 209/Month 18	110	−5.5470 (2.2005)	107	−6.8536 (2.2201)	1.3066 (−4.8599, 7.4731)	0.6767
Visit 212/Month 30	85	−15.9359 (3.4513)	78	−13.9929 (3.5657)	−1.9430 (−11.7323, 7.8462)	0.6959
Overall	111	−4.6153 (1.4907)	111	−6.8558 (1.4910)	2.2404 (−1.5387, 6.0196)	0.2439

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-04.1.1.F1

LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均

解析には KCCQ のデータがある全被験者を含めた。

死亡例の死亡後のデータはスコア 0（最悪値）として含めた。

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，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。

a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Clinical summary score のレスポンダー解析

Clinical summary score の被験者内での変動を評価するため，臨床的に意味のある変動を示した被験者の割合を群間で比較した。臨床的に意味のある変動はベースラインからの 5 以上の増加（改善）又は低下（悪化）と定義した（1.2.1.4 項）。

5 以上の増加を示した被験者の割合は，8 週時が LCZ696 群で 24.55%（27/110 名），エナラプリル群で 15.74%（17/108 名），6 ヵ月時がそれぞれ 17.27%（19/110 名），13.21%（14/106 名）であり，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。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 1.4476（0.4832，4.3371），6 ヵ月時が 0.8944（0.2725，2.9354）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-T14.2-04.3.1.F1）。

5 以上の低下を示した被験者の割合は，8 週時が LCZ696 群で 12.73%（14/110 名），エナラプリル群で 19.44%（21/108 名），6 ヵ月時がそれぞれ 27.27%（30/110 名），14.15%（15/106 名）であり，8 週時にはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低く，6 ヵ月時には LCZ696 群で高かった。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 0.4534（0.1666，1.2341），6 ヵ月時が 2.7862（1.0784，7.1989）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-T14.2-04.4.1.F1）。

KCCQ のドメイン別スコアの変化量

KCCQ のドメイン別スコアは，いずれの投与群も，ほとんどのドメインでベースラインから低下（悪化）した。しかしながら，各ドメインスコアのベースラインからの低下量は，8 週時の社会的制限，6 ヵ月時の生活の質及び社会的制限を除き，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で小さく，LCZ696 群で悪化の程度がより小さい傾向がみられた（Table 6-6）。

3.2.1.3 その他の副次評価項目

3.2.1.3.1 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）からなる複合エンドポイントの発現回数

二重盲検治療期に 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）からなる複合エンドポイントが 1 回以上発現した被験者の割合は，LCZ696 群で 27.03%（30/111 名），エナラプリル群で 25.00%（28/112）であった。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，負の二項モデルにより推定した発現率（患者年）は，LCZ696 群で 0.1734，エナラプリル群で 0.1994，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がみられた（Table 3-24）。

Table 3-24 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の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	p-value [a)]
Patients with CEC confirmed cardiovascular death and hospitalizations for heart failure, classified by number of events - n (%)			
0	81 (72.97)	84 (75.00)	
1	18 (16.22)	17 (15.18)	
2	10 (9.01)	7 (6.25)	
3	2 (1.80)	0 (0.00)	
4	0 (0.00)	3 (2.68)	
>= 5	0 (0.00)	1 (0.89)	
at least one	30 (27.03)	28 (25.00)	
Number of CEC confirmed cardiovascular death and hospitalizations for heart failure per patient			
n (number of patients)	111	112	
Mean (SD)	0.40 (0.730)	0.45 (1.038)	
Median (Min, Max)	0.00 (0.00, 3.00)	0.00 (0.00, 7.00)	
Total number of CEC confirmed cardiovascular death and hospitalizations for heart failure events	44	50	
Total number of years in study exposure	295	295	
Number of CEC confirmed cardiovascular death and hospitalizations for heart failure events per-patient per year:			
- Unadjusted estimated rate	0.1493	0.1697	
- Estimated rate (95% CI) from NB model	0.1734 (0.1123, 0.2680)	0.1994 (0.1295, 0.3070)	
- Rate ratio (95% CI) of LCZ696 over Enalapril		0.8699 (0.4763, 1.5887)	0.6501

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-05.1.F

NB model = 負の二項モデル

計数データを従属変数，投与群及び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，log（二重盲検治療期間）をオフセット変数とする負の二項モデルを用いて解析した。

a) 両側 p 値

3.2.1.3.2 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）

二重盲検治療期に 1 回以上入院（原因を問わない）した被験者の割合は，LCZ696 群で 55.86%（62/111 名），エナラプリル群で 55.36%（62/112 名）であった。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，負の二項モデルにより推定した入院率（患者年）は，LCZ696 群で 0.5881，エナラプリル群で 0.5771 であった。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，原因を問わない入院率に投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-10.1.1.F）。

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上入院（CEC 判定に基づく）した被験者の割合は，LCZ696 群で 22.52%（25/111 名），エナラプリル群で 17.86%（20/112 名）であった。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，負の二項

モデルにより推定した心不全による入院率（患者年）は，LCZ696 群で 0.1154，エナラプリル群で 0.1385 であった。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，LCZ696 群の心不全による入院率はエナラプリル群と比べて低い傾向がみられた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-10.1.2.F）。

心不全による救急室利用回数・率

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上救急室を利用した被験者の割合は，LCZ696 群で 9.91%（11/111 名），エナラプリル群で 16.07%（18/112 名）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，負の二項モデルにより推定した心不全による救急室利用率（患者年）は，LCZ696 群で 0.0533，エナラプリル群で 0.1183 であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.4504（0.1902，1.0665）であり，LCZ696 群の救急室利用率はエナラプリル群と比べて低い傾向がみられた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-08.1.F）。

二重盲検治療期の ICU 滞在日数・率

二重盲検治療期の被験者あたりの ICU 滞在日数（原因を問わない）の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 1.33（4.305）日，エナラプリル群で 0.91（3.150）日であった（以下同順）。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。負の二項モデルで推定した ICU 滞在率（患者年）は 0.8542，0.7943，エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 1.0754（0.2264，5.1067）であり，投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-10.2.2.F）。

12 ヵ月時までの院外生存日数

12 ヵ月時までの院外生存日数の最小二乗平均（標準誤差）は，LCZ696 群で 349.3562（4.9559），エナラプリル群で 345.4566（4.9249）であった。投与群間差（LCZ696 群－エナラプリル群）（95% CI）は 3.8995（−9.4747，17.2738）日であり，LCZ696 群で長い傾向がみられた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-10.3.1.F）。

3.2.1.3.3 全死亡までの時間

FAS での全死亡は LCZ696 群で 19 名（17.12%），エナラプリル群で 16 名（14.29%）に認められた。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 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（Table 3-25）。

Table 3-25 全死亡の群間比較（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
all-cause mortality	19/111 (17.12)	16/112 (14.29)	19/2.95 (6.445) (3.881, 10.065)	16/2.95 (5.431) (3.104, 8.820)	1.1895 (0.6116, 2.3134)	0.6955

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-07.1.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])

3.2.1.3.4 バイオマーカー（NT-proBNP の変化量，NT-proBNP 以外のバイオマーカーの群間比較）

本項では，NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化量及び推移を示す。また，尿中 cGMP，血漿中アルドステロン，hsTnT，PINP，PIIINP，尿中アルブミン/クレアチニン比，及びシスタチン C の変化（対ベースライン比，以下同様）の群間比較の結果を示す。尿中 cGMP については単盲検実薬投与観察期開始時及びランダム化時からの変化，血漿中アルドステロン，hsTnT，尿中アルブミン/クレアチニン比，シスタチン C についてはランダム化時からの変化，PINP，PIIINP については単盲検実薬投与観察期開始時からの変化を評価した。

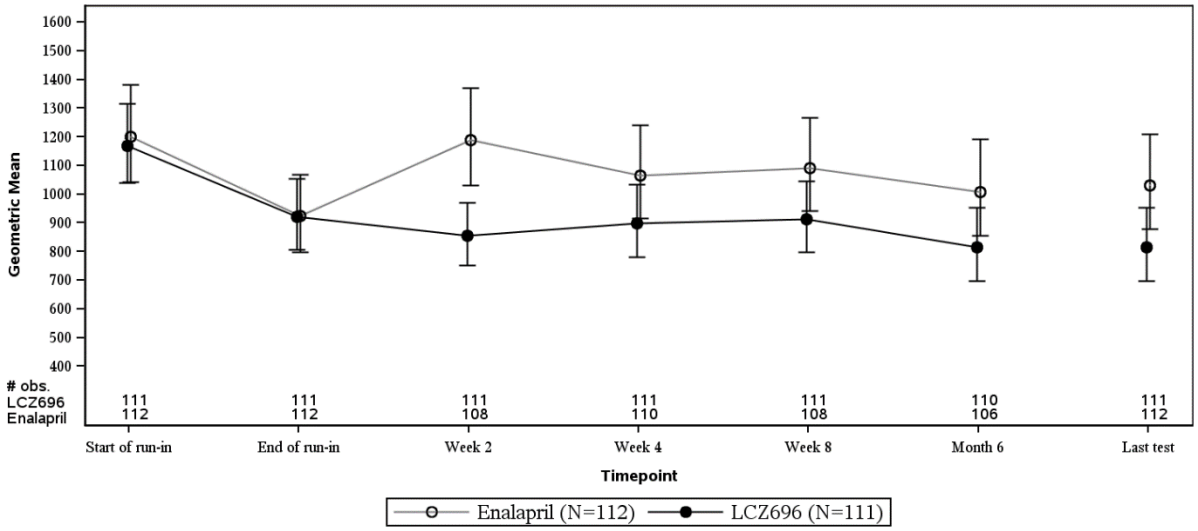
NT-proBNP の変化量

NT-proBNP の幾何平均の，単盲検実薬投与観察期の開始時から 6 ヵ月時までの推移を Figure 3-6 に，単盲検実薬投与観察期開始時からの変化量を Table 3-26 に示す。

単盲検実薬投与観察期ではすべての被験者に LCZ696 50 mg bid が投与され，NT-proBNP の幾何平均は観察期終了時に開始時と比べて低下した（Figure 3-6）。

ランダム化後，LCZ696 群の NT-proBNP の幾何平均は 6 ヵ月時まで 0 週時（End of run-in）よりも低い値又は同程度で推移した。エナラプリル群の NT-proBNP は LCZ696 50 mg bid からエナラプリル 5 mg bid に切り替え後 2 週時に増加し，6 ヵ月時までのすべての時点で 0 週時より高い値で推移した（Figure 3-6）。

Figure 3-6　6 ヵ月時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.2-09.1.F
幾何平均 ± 95% CI
単位：pg/mL

Table 3-26　NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化量（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111			ENA N = 112		
	n	Value Median (Min, Max)	Change Median (Min, Max)	n	Value Median (Min, Max)	Change Median (Min, Max)
NT-proBNP (pg/mL)						
Visit 101/ Baseline	111	1139.0 (291.0, 5864.0)	—	112	1072.5 (258.0, 19590.0)	—
Visit 199/ End of run-in	111	837.0 (113.0, 6553.0)	−195.0 (−2296.0, 3390.0)	112	841.0 (163.0, 8156.0)	−246.0 (−17172.0, 2784.0)
Visit 202/ Week 2	111	835.0 (181.0, 5580.0)	−294.0 (−2758.0, 1420.0)	108	1079.5 (173.0, 11299.0)	−9.5 (−17344.0, 8914.0)
Visit 203/ Week 4	111	824.0 (98.0, 6784.0)	−236.0 (−2955.0, 4965.0)	110	1051.0 (88.0, 9698.0)	−96.5 (−18267.0, 8606.0)
Visit 204/ Week 8	111	869.0 (129.0, 5282.0)	−216.0 (−2724.0, 1103.0)	108	1023.0 (138.0, 7501.0)	−103.0 (−17876.0, 3052.0)
Visit 206/ Month 6	110	840.0 (54.0, 4527.0)	−281.5 (−2933.0, 2355.0)	106	998.5 (42.0, 11404.0)	−105.5 (−18060.0, 8375.0)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.3.1.F

ベースラインとした Visit 101（単盲検実薬投与観察期開始時）後の各評価時点で，ベースライン及び当該評価時点の両方の値を有する被験者を解析に含めた。

尿中 cGMP

単盲検実薬投与観察期ではすべての被験者に 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 群の尿中 cGMP はさらに増加した。4 週時（100 mg bid 投与時）は観察期開始時から 66%，8 週時（200 mg bid 投与時）は 70%増加し，6 ヵ月時まで増加が維持された（54%）（Table 3-27）。

ランダム化時からの変化では，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 $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA，以下同様）。LCZ696 群の尿中 cGMP は 6 ヵ月時もエナラプリル群よりも有意に高く維持されていた（投与群間比 1.5510，$p < 0.0001$）（Table 3-28）。

Table 3-27 尿中 cGMP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 199/ End of run-in	111	1.5435 (1.3917, 1.7118)	111	1.5200 (1.3707, 1.6856)	1.0154	(0.8772, 1.1754)	0.8366
Visit 203/ Week 4	110	1.6627 (1.5047, 1.8373)	109	0.9737 (0.8810, 1.0762)	1.7076	(1.4825, 1.9669)	< 0.0001*
Visit 204/ Week 8	111	1.7011 (1.5446, 1.8734)	107	0.9496 (0.8610, 1.0472)	1.7914	(1.5614, 2.0554)	< 0.0001*
Visit 206/ Month 6	110	1.5446 (1.3854, 1.7221)	102	0.9906 (0.8856, 1.1081)	1.5593	(1.3338, 1.8228)	< 0.0001*

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.1.F

E/B = Endpoint/Baseline

LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。

幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 3-28 尿中 cGMP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 203/ Week 4	110	1.0830 (0.9887,1.1862)	109	0.6398 (0.5839,0.7010)	1.6928	(1.4878, 1.9260)	< 0.0001*
Visit 204/ Week 8	111	1.1087 (1.0021,1.2266)	107	0.6225 (0.5618,0.6897)	1.7812	(1.5423, 2.0569)	< 0.0001*
Visit 206/ Month 6	110	1.0064 (0.9020,1.1229)	102	0.6489 (0.5796,0.7264)	1.5510	(1.3252, 1.8151)	< 0.0001*

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.2.F

E/B = Endpoint/Baseline

LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。

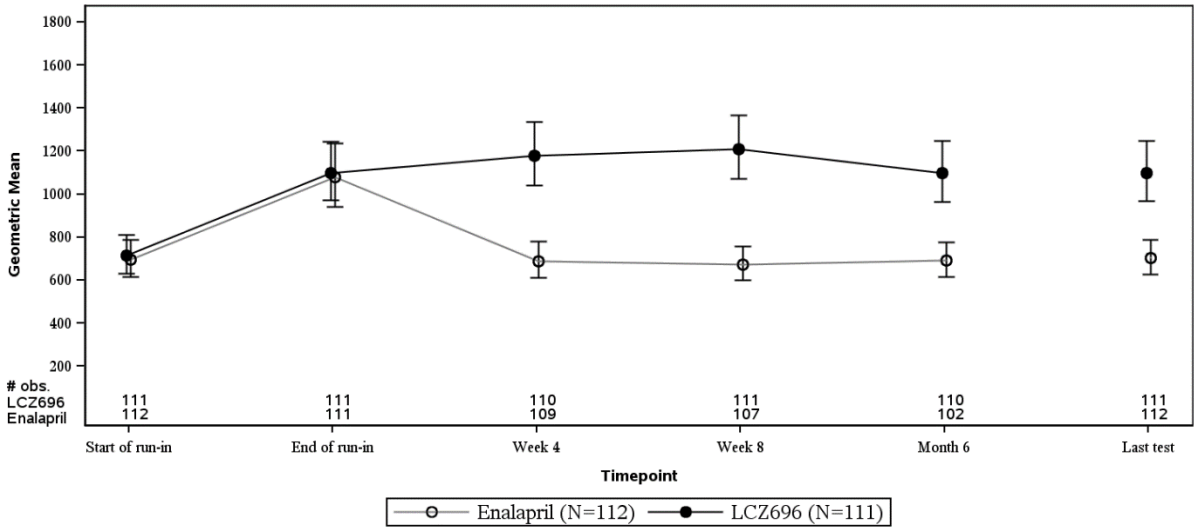
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

尿中 cGMP の幾何平均の，単盲検実薬投与観察期の開始時から 6 ヵ月時までの推移を Figure 3-7 に示す。

単盲検実薬投与観察期ではすべての被験者に LCZ696 50 mg bid が投与され，尿中 cGMP は観察期終了時に開始時と比べて増加した。ランダム化後，LCZ696 群の尿中 cGMP は 6 ヵ月時まで 0 週時（End of run-in）よりも高い値で推移したことにより，LCZ696 による持続的な NEP 阻害が示された。一方，エナラプリル群の尿中 cGMP は LCZ696 50 mg bid からエナラプリル 5 mg bid に切り替え後 4 週時に低下し，6 ヵ月時までのすべての時点で 0 週時より低い値で推移した。

Figure 3-7　6 ヵ月時までの尿中 cGMP（幾何平均）の推移（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.2-09.1.F
幾何平均 ± 95% CI
単位：nmol/L

血漿中アルドステロン

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，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 8%～9%小さかった（Table 3-29）。

Table 3-29　血漿中アルドステロンのランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 203/ Week 4	110	0.8757 (0.8220,0.9328)	110	0.9539 (0.8954,1.0161)	0.9180	(0.8395, 1.0039)	0.0607
Visit 204/ Week 8	111	0.7871 (0.7354,0.8423)	108	0.8570 (0.8003,0.9177)	0.9184	(0.8340, 1.0113)	0.0831
Visit 206/ Month 6	110	0.7721 (0.7199,0.8280)	106	0.8472 (0.7891,0.9097)	0.9113	(0.8247, 1.0069)	0.0680

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.2.F
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

高感度トロポニン T（hsTnT）

hsTnT の対ベースライン比の幾何平均は，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 5%～8%小さかった（Table 3-30）。

Table 3-30 hsTnT のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 203/ Week 4	111	0.9851 (0.9486,1.0230)	110	1.0400 (1.0013,1.0802)	0.9472	(0.8979, 0.9993)	0.0469*
Visit 204/ Week 8	111	0.9641 (0.9290,1.0006)	108	1.0125 (0.9751,1.0512)	0.9523	(0.9032, 1.0039)	0.0695
Visit 206/ Month 6	110	1.0263 (0.9682,1.0879)	106	1.1150 (1.0509,1.1830)	0.9205	(0.8471, 1.0002)	0.0505

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.2.F
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PINP），III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド（PIIINP）

PINP 及び PIIINP の 18 ヵ月時のベースラインからの変化に投与群間で差はみられなかった（Table 3-31）。

Table 3-31　PINP，PIIINP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

		LCZ696 N = 111		ENA N = 112	LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
PINP							
Visit 209/ Month 18	103	0.9162 (0.8651, 0.9703)	100	0.9750 (0.9198, 1.0335)	0.9397	(0.8658, 1.0198)	0.1353
PIIINP							
Visit 209/ Month 18	103	1.0398 (0.9869, 1.0955)	100	1.0175 (0.9650, 1.0728)	1.0219	(0.9485, 1.1011)	0.5665

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.1.F

E/B = Endpoint/Baseline

LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，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，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行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。

幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

尿中アルブミン/クレアチニン比，シスタチン C

尿中アルブミン/クレアチニン比のランダム化時からの変化（対ベースライン比の幾何平均）は，4 週時に LCZ696 群で 1.0007，エナラプリル群で 0.7562（以下同順），8 週時に 1.2115，0.7720，6 ヵ月時に 0.9883，0.7834 であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は，4 週時が 1.3234（1.0223，1.7133），8 週時が 1.5693（1.1971，2.0573），6 ヵ月時が 1.2616（0.9310，1.7095）であり，LCZ696 群の対ベースライン比はいずれの時点でもエナラプリル群と比べて大きかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.2.F）。

シスタチン C のランダム化時からの変化（対ベースライン比の幾何平均）は，4 週時に LCZ696 群で 1.0114，エナラプリル群で 1.0272（以下同順），8 週時に 1.0137，1.0233，6 ヵ月時に 1.0369，1.0817 であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は，4 週時が 0.9846（0.9585，1.0115），8 週時が 0.9906（0.9622，1.0198），6 ヵ月時が 0.9586（0.9216，0.9971）であり，いずれの時点でも投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-09.2.2.F）。

3.2.1.3.5 6 ヵ月時の clinical composite assessment

6 ヵ月時の clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は LCZ696 群で 20.91%，エナラプリル群で 19.09%（以下同順），悪化を示した被験者の割合は 8.18%，10.00%であり，いずれも投与群間で同程度であった。反復測定比例オッズモデルにより推定したオッズ比（95% CI）は 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（Table 3-32）。

Clinical composite assessment を構成する各コンポーネント（global assessment of disease activity，NYHA 心機能分類，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）の 6 ヵ月時の結果は Table 6-7 に示した。

Table 3-32 Clinical composite assessment の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

Visit	Category	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	LCZ696 vs. ENA Odds ratio (95% CI)		p-value [a)]
Visit 204 (Week 8)	# of patients with data	110	111	1.7536	(0.6484, 4.7426)	0.2680
	Improved	19 (17.27)	15 (13.51)			
	Unchanged	89 (80.91)	88 (79.28)			
	Worsened	2 (1.82)	8 (7.21)			
Visit 206 (Month 6)	# of patients with data	110	110	1.2201	(0.4512, 3.2990)	0.6946
	Improved	23 (20.91)	21 (19.09)			
	Unchanged	78 (70.91)	78 (70.91)			
	Worsened	9 (8.18)	11 (10.00)			
Visit 209 (Month 18)	# of patients with data	108	108	1.0303	(0.3781, 2.8072)	0.9534
	Improved	20 (18.52)	25 (23.15)			
	Unchanged	72 (66.67)	61 (56.48)			
	Worsened	16 (14.81)	22 (20.37)			
Visit 212 (Month 30)	# of patients with data	79	76	0.7193	(0.2350, 2.2013)	0.5631
	Improved	17 (21.52)	19 (25.00)			
	Unchanged	39 (49.37)	36 (47.37)			
	Worsened	23 (29.11)	21 (27.63)			

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-06.2.F

%は各 visit でのデータを有する被験者数を分母とした。

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，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。

解析は尤度に基づく方法により実施し，死亡以外の欠測値は，ランダムな欠測を仮定した。

3.2.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

RAN（N = 8442）での二重盲検治療期の追跡期間（ランダム化日から二重盲検治療期の最終観察日まで）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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-2.1）。

SAF（N = 8432）での二重盲検治療期の治験薬投与期間（投与開始日から最終投与日まで。治験薬投与中断の期間を含む）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）ヵ月であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

3.2.2.1 主要評価項目

3.2.2.1.1 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

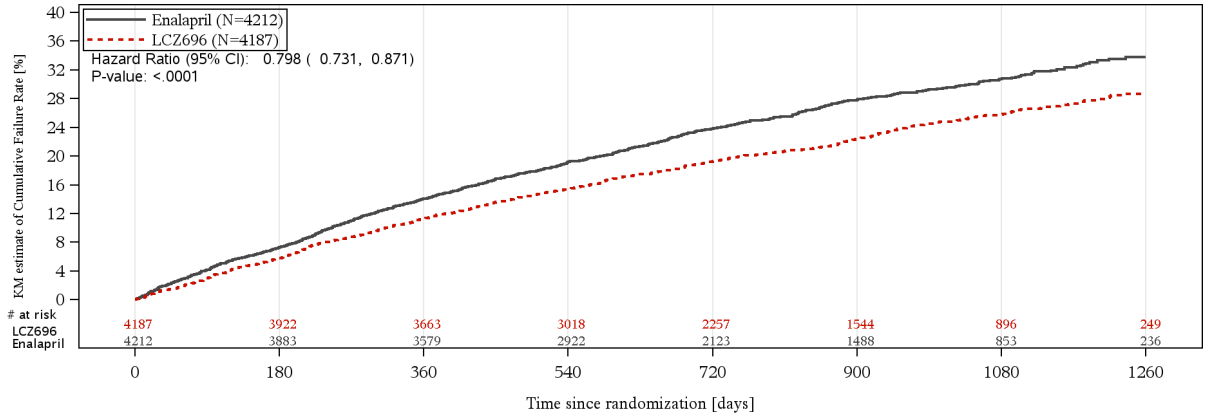
FAS（N = 8399）での CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる主要複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の発現被験者数は，LCZ696 群で 914 名（21.83%），エナラプリル群で 1117 名（26.52%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.80（0.73，0.87）であり，LCZ696 は主要複合エンドポイントの発現リスクを 20%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$）（Table 3-33）。主要複合エンドポイントの累積発現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 3-8，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.8）。

Table 3-33 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 ENA	
	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a] (95% CI)	ENA 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* [d]
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* [d]
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* [d]

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 $\alpha = 0.001$）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）。
d) 事後解析に基づく小数点以下 8 桁の p 値：主要複合エンドポイント p = 0.00000021，心血管死 p = 0.00003998，心不全による入院 p = 0.00003897（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-1.1.post.14）。

Figure 3-8　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。

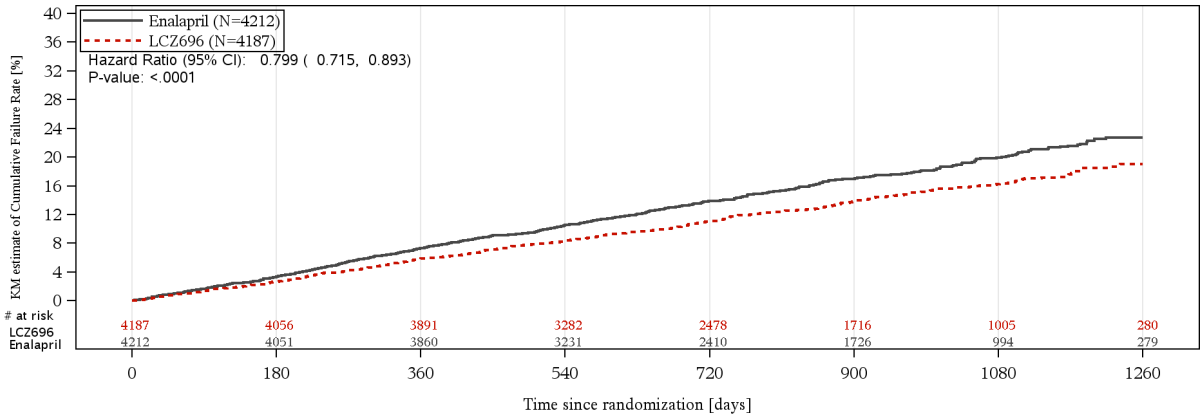
LCZ696 群では，投与開始後に SBP が低下し，二重盲検治療期を通してエナラプリル群と比べて低かった（2.7.4-4.1.1 項）。治験薬投与開始後の SBP を時間依存共変量とした事後解析の結果，Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.780（0.714，0.851）であった。主要解析と同様，LCZ696 群では主要複合エンドポイントの発現リスクは 22%減少し，LCZ696 の投与による心血管死及び心不全による入院の発現リスク減少は SBP の影響を受けないことが示唆された（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-1.1.post.11）。

3.2.2.1.2 主要複合エンドポイントを構成する各コンポーネントの初回発現までの時間

心血管死

CEC 判定に基づく心血管死の発現被験者数は，LCZ696 群で 558 名（13.33%），エナラプリル群で 693 名（16.45%）であった。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 0.80（0.71，0.89）であり，LCZ696 は心血管死の発現リスクを 20%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$）（Table 3-33）。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（Figure 3-9，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.9）。

Figure 3-9　心血管死の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.2.1
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。

PARADIGM-HF では，RAN（N＝8442）の全死亡の死因の約 80%が心血管死であった（LCZ696 群 78.43%，エナラプリル群 82.92%，以下同順）。CEC 判定に基づく心血管死の内訳のうち，最も多かったものはいずれの群でも突然死（35.15%，37.16%），次いでポンプ失調による死亡（20.59%，22.10%）が多かった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.10）。

CEC 判定に基づく突然死及びポンプ失調による死亡までの時間を，それぞれ主要評価項目と同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて事後解析した。突然死は，突然死及び心停止からの蘇生からなる複合エンドポイントのコンポーネントとして解析した。その結果，FAS（N＝8399）での CEC 判定に基づく突然死の発現被験者数は，LCZ696 群で 250 名（5.97%），エナラプリル群で 311 名（7.38%）であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.799（0.676，0.944）であり，突然死の発現リスクは 20%減少し，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0082）（5.3.5.3-3-Table 14.2-1.4）。ポンプ失調による死亡の発現被験者数は，LCZ696 群で 147 名（3.51%），エナラプリル群で 184 名（4.37%）であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.791（0.637，0.982）であり，ポンプ失調による死亡の発現リスクは 21%減少し，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0338）（5.3.5.3-3-Table 14.2-1.5）。

突然死及び心停止からの蘇生からなる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，発現被験者数は LCZ696 群で 266 名（6.35%），エナラプリル群で 338 名（8.02%）であった。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 0.781（0.665，0.917）であり，LCZ696 は突然死及び心停止からの蘇生の発現リスクを 22%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0025）（5.3.5.3-3-Table 14.2-1.4）。

なお，心停止からの蘇生は，探索的評価項目として評価した複合エンドポイント［1) 心血管死，2) 心不全による入院，3) 非致死性心筋梗塞，4) 非致死性脳卒中，5) 心停止からの蘇生，からな

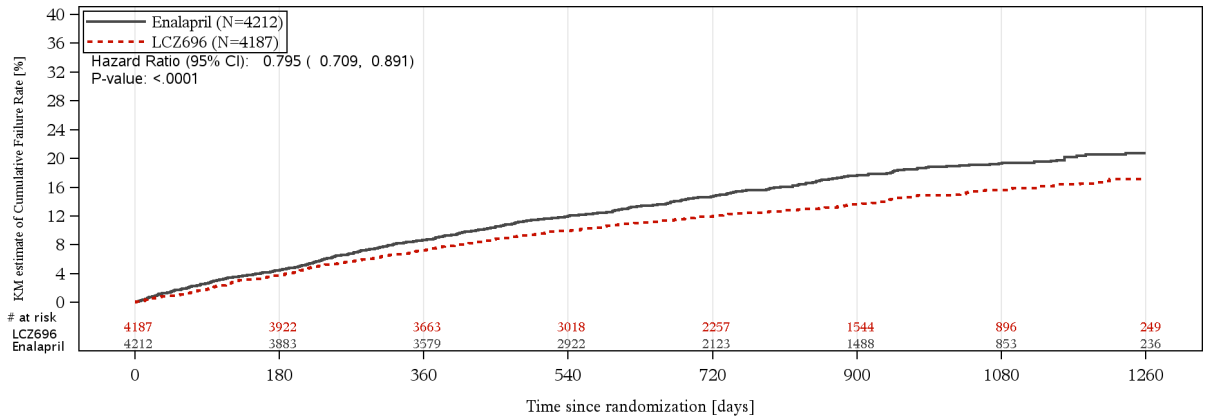
る複合エンドポイント］の一コンポーネントとして開鍵前に解析を計画していた。解析の結果，心停止からの蘇生の発現被験者数は LCZ696 群で 16 名（0.38%），エナラプリル群で 28 名（0.66%）であり，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.565（0.305, 1.044）であった（p = 0.0681，Cox 比例ハザードモデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.1）。

心不全による初回入院

CEC 判定に基づく心不全による初回入院の発現被験者数は，LCZ696 群で 537 名（12.83%），エナラプリル群で 658 名（15.62%）であった。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 0.79（0.71，0.89）であり，LCZ696 群は心不全による初回入院の発現リスクを 21%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 p < 0.0001）（Table 3-33）。

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（Figure 3-10，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.10）。事後解析として，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解析した。コンポーネントである心不全による初回入院の発現被験者数は LCZ696 群 30 名（0.72%），エナラプリル群 50 名（1.19%）であった。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 0.600（0.382，0.944）であり，発現リスクが 40%減少した（5.3.5.3-7-Table 14.2-1.1.post.9）。

Figure 3-10　心不全による初回入院の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.2.2
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。

3.2.2.2 副次評価項目

本項では，PARADIGM-HF の 4 つの副次評価項目のうち，全死亡までの時間及び KCCQ に基づく clinical summary score の変化量の結果を示す。

3.2.2.2.1 全死亡までの時間

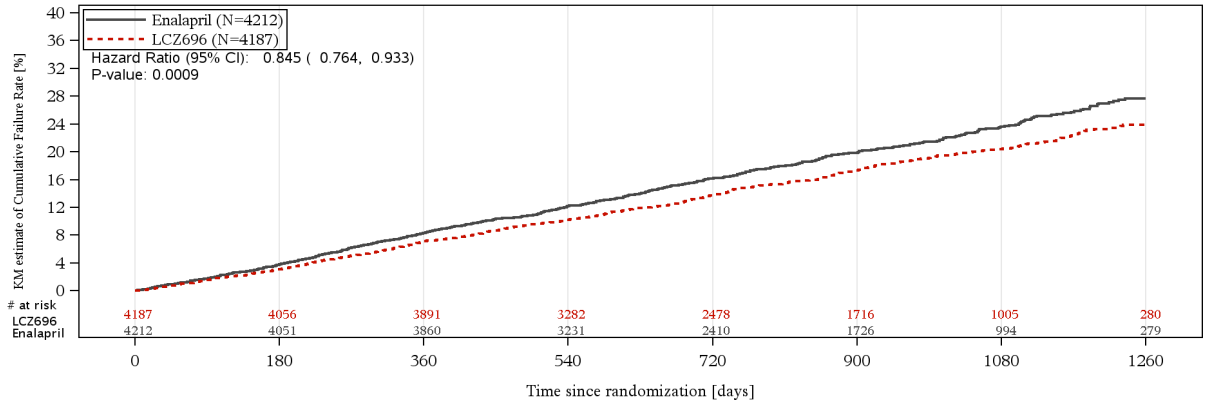
FAS での全死亡は LCZ696 群で 711 名（16.98%），エナラプリル群で 835 名（19.82%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.8445（0.7642，0.9334）であり，LCZ696 は全死亡の発現リスクを 16%減少させ，第 3 回の中間解析に割り当てられた片側 $\alpha = 0.001$ に対し逐次棄却型多重比較法により調整された有意水準（$p < 0.0008$ で有意と判定）のもとで，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p = 0.0005$）（Table 3-34）。全死亡の発現に対する LCZ696 の治療効果は試験期間を通して維持された（Figure 3-11，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.16）。

Table 3-34 全死亡の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	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)	LCZ696 vs ENA One-sided p-value [b]
All-cause death	711/4187 (16.98)	835/4212 (19.82)	711/93.08 (7.639) (7.088, 8.221)	835/92.35 (9.042) (8.439, 9.677)	0.8445 (0.7642, 0.9334)	0.0005*

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.1
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片側 $\alpha = 0.001$ に対し逐次棄却型多重比較法による調整を行った有意水準（$p \leq 0.0008$ で有意と判定）で有意であることを示す。

Figure 3-11 全死亡の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-2.3
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。

3.2.2.2.2 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

Clinical summary score の変化量

ベースラインの KCCQ の総心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインに基づく clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 76.56（19.317），エナラプリル群で 75.30（19.313）であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.20）。

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（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−2.99，エナラプリル群で−4.63 であり，clinical summary score は両群で低下（悪化）した。スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − エナラプリル群，以下同様）（95% CI）は 1.64（0.63，2.65）で，第 3 回の中間解析に割り当てられた片側 α=0.001 に対し逐次棄却型多重比較法による調整を行った有意水準（$p \leq 0.0002$ で有意と判定）では，投与群間に有意な差はみられなかった（片側 $p = 0.0007$，反復測定 ANCOVA モデル）ものの，LCZ696 群の低下量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（Table 3-35）。

なお，事前に計画した解析では，死亡例の死亡後のデータをスコア 0（最悪値）として含めたが，死亡後のデータを missing として扱った事後解析の結果では，8 ヵ月時の clinical summary score の変化量（最小二乗平均）は LCZ696 群で 0.41，エナラプリル群で−0.57 であり，clinical summary score はエナラプリル群のみで低下した。スコアの変化量の投与群間差（95% CI）は 0.98（0.30，1.66）で，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p = 0.0045$，反復測定 ANCOVA モデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.21.1）。

Clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（標準誤差）は，4 ヵ月時が LCZ696 群で−1.00（0.289），エナラプリル群で−1.98（0.288）（以下同順），8 ヵ月時が−3.13（0.365），−4.76（0.364），1 年時が−4.93（0.415），−7.09（0.415），2 年時が−11.31（0.554），−14.59（0.553），3 年時が−17.23（0.686），−20.24（0.675）であり，いずれの群でも経時的に低下したが，LCZ696 群の低下量は二重盲検治療期を通してエナラプリル群よりも小さかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.21）。

Table 3-35 8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score 及びドメインスコアのベースラインからの変化量の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 3833		ENA N = 3873		LCZ696 vs. ENA		
						p-value	
KCCQ Score	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	2-sided [a)]	1-sided
Physical limitation	3588	−2.59 (0.390)	3589	−4.13 (0.389)	1.54 (0.46, 2.62)	0.0052*	
Symptom stability	3631	−6.10 (0.401)	3632	−7.92 (0.401)	1.82 (0.71, 2.93)	0.0014*	
Symptom frequency	3637	−3.00 (0.402)	3632	−5.22 (0.402)	2.22 (1.10, 3.33)	0.0001*	
Symptom burden	3640	−3.59 (0.400)	3635	−5.29 (0.400)	1.70 (0.59, 2.81)	0.0027*	
Total symptom score	3640	−3.32 (0.390)	3635	−5.23 (0.390)	1.91 (0.83, 2.99)	0.0005*	
Self-efficacy	3638	−1.70 (0.404)	3632	−3.11 (0.404)	1.41 (0.29, 2.53)	0.0138*	
Quality of life	3635	−1.11 (0.390)	3632	−3.23 (0.390)	2.11 (1.03, 3.20)	0.0001*	
Social limitation	3448	−2.06 (0.434)	3454	−4.62 (0.433)	2.56 (1.36, 3.76)	0.0000*	
Overall summary score	3643	−2.35 (0.358)	3638	−4.27 (0.357)	1.91 (0.92, 2.91)	0.0002*	
Clinical summary score	3643	−2.99 (0.364)	3638	−4.63 (0.364)	1.64 (0.63, 2.65)	0.0014*	0.0007

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.4
LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均
解析には，8 ヵ月時までに KCCQ のデータがある全被験者を含めた。
死亡例の死亡後のデータはスコア 0（最悪値）として含めた。
共分散行列に無構造を仮定した反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。モデルには，投与群，地域，visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Clinical summary score のレスポンダー解析

Clinical summary score の被験者内での変動を評価するため，臨床的に意味のある変動を示した被験者の割合を群間で比較した。臨床的に意味のある変動はベースラインからの 5 以上の増加（改善）又は低下（悪化）と定義した（1.2.1.4 項）

8 ヵ月時に 5 以上の増加を示した被験者の割合は，LCZ696 群で 31.07%（1132/3643 名），エナラプリル群で 30.59%（1113/3638 名）であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.02（0.93，1.13）であり，投与群間に有意な差はみられなかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.23）。

8 ヵ月時に 5 以上の低下を示した被験者の割合は，LCZ696 群で 30.85%（1124/3643 名），エナラプリル群で 35.27%（1283/3638 名）であった。臨床的に意味のある悪化を示した被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群と比べて低く，LCZ696 群ではエナラプリル群と比べて心不全症状及び身体的制限の悪化が抑制されていることが示された。エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 0.82（0.74，0.90）であり，投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.0001$，ロジスティック回帰モデル，以下同様）。また，臨床的に意味のある悪化を示した被験者の割合はすべてのドメインでエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低く，いずれの項目でも投与群間に有意な差がみられた（両側 $p < 0.05$）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.24）。

心不全症状別のレスポンダー解析

心不全症状の被験者内での変動を評価するため，慢性心不全の特徴的な症状である疲労及び息切れの頻度及び身体的負担について，2 以上の低下（悪化）を示した被験者の割合を事後解析した。

8 ヵ月時に 2 以上の低下を示した被験者の割合は，疲労の頻度が LCZ696 群で 13.01%（449/3451 名），エナラプリル群で 15.49%（528/3409 名）（以下同順），疲労の身体的負担が 5.62%（194/3453 名），7.21%（246/3412 名），息切れの頻度が 11.71%（404/3450 名），15.12%（516/3413 名），息切れの身体的負担が 5.62%（194/3451 名），6.89%（235/3412 名）であり，いずれもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低く，LCZ696 群ではエナラプリル群と比べて症状悪化が抑制されていることが示唆された（5.3.5.3-7-Table 1-4，Table 1-4.1）。

KCCQ のドメイン別スコアの変化量

8 ヵ月時の，KCCQ のドメイン別スコアは両群で低下（悪化）したものの，ベースラインからの低下量はすべてのドメインでエナラプリル群に比べて LCZ696 群で有意に小さく（両側 $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA モデル），LCZ696 群で悪化の程度がより小さいことが示された（Table 3-35）。

3.2.2.3 探索的評価項目

本項では，PARADIGM-HF の探索的評価項目のうち Table 1-2 に示した項目の結果を示す。

なお，探索的評価項目は検定の第一種の過誤確率に対する調整が行われていないため，p 値の解釈には留意が必要である。

3.2.2.3.1 バイオマーカーのベースラインからの変化の群間比較

バイオマーカーのベースラインは，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時とした。

PARADIGM-HF では，FAS のうち 2296 名でバイオマーカーが評価された（Table 3-36）。

NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は，4 週時が LCZ696 群で 0.6828，エナラプリル群で 0.9257，8 ヵ月時がそれぞれ 0.6513，0.8655 であり，いずれの群でもベースラインから低下した。LCZ696 群の対ベースライン比は 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約 25%小さく，投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA，以下同様）（Table 3-36）。

BNP の対ベースライン比の幾何平均は，4 週時が LCZ696 群で 1.1169，エナラプリル群で 0.9076，8 ヵ月時がそれぞれ 1.0311，0.8414 であり，LCZ696 群では増加の傾向，エナラプリル群では低下した。LCZ696 群の対ベースライン比は 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約 23%大きく，投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$）（Table 3-36）。

尿中 cGMP の対ベースライン比の幾何平均は，4 週時が LCZ696 群で 1.6084，エナラプリル群で 0.9344，8 ヵ月時がそれぞれ 1.5286，0.9374 であり，LCZ696 群では増加し，エナラプリル群では低下した。LCZ696 群の対ベースライン比は 4 週時，8 ヵ月時でエナラプリル群と比べてそれぞれ 72%，63%大きく，投与群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$）（Table 3-36）。

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，4 週時が LCZ696 群で 0.8235，エナラプリル群で 0.8517，8 ヵ月時がそれぞれ 0.8490，0.9137 であった。LCZ696 群の対ベースライン比は，4 週時にはエナラプリル群と有意な差はみられなかったものの，8 ヵ月時にはエナラプリル群と比べて 7%小さく，投与群間に有意な差がみられた（$p = 0.0077$）（Table 3-36）。

hsTnT の対ベースライン比の幾何平均は，4 週時が LCZ696 群で 0.8947，エナラプリル群で 0.9787，8 ヵ月時がそれぞれ 0.9084，1.0202 であった。LCZ696 群の対ベースライン比は 4 週時，8 ヵ月時でエナラプリル群と比べてそれぞれ 9%，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 $p < 0.0001$）（Table 3-36）。

Table 3-36　バイオマーカーの単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 1150		ENA N = 1146		LCZ696 vs ENA	
Biomarkers	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	Ratio: LCZ696/ ENA (95% CI)	P-value [a)]
Visit 7 (Week 4)						
NT-pro BNP	971	0.6828 (0.6570, 0.7096)	971	0.9257 (0.8907, 0.9621)	0.7376 (0.6985, 0.7789)	<.0001*
BNP	970	1.1169 (1.0588, 1.1782)	974	0.9076 (0.8604, 0.9574)	1.2305 (1.1410, 1.3271)	<.0001*
Urinary cGMP	947	1.6084 (1.5419, 1.6779)	949	0.9344 (0.8957, 0.9747)	1.7215 (1.6216, 1.8275)	<.0001*
Plasma aldosterone	936	0.8235 (0.7961, 0.8519)	942	0.8517 (0.8233, 0.8811)	0.9669 (0.9216, 1.0145)	0.1694
hsTnT	953	0.8947 (0.8747, 0.9151)	954	0.9787 (0.9568, 1.0010)	0.9142 (0.8855, 0.9438)	<.0001*
Visit 10 (Month 8)						
NT-pro BNP	885	0.6513 (0.6191, 0.6851)	874	0.8655 (0.8226, 0.9108)	0.7524 (0.7003, 0.8084)	<.0001*
BNP	883	1.0311 (0.9712, 1.0947)	871	0.8414 (0.7921, 0.8937)	1.2255 (1.1257, 1.3343)	<.0001*
Urinary cGMP	844	1.5286 (1.4610, 1.5995)	846	0.9374 (0.8959, 0.9808)	1.6307 (1.5296, 1.7386)	<.0001*
Plasma aldosterone	862	0.8490 (0.8174, 0.8818)	847	0.9137 (0.8794, 0.9493)	0.9293 (0.8805, 0.9807)	0.0077*
hsTnT	877	0.9084 (0.8846, 0.9329)	859	1.0202 (0.9932, 1.0480)	0.8904 (0.8574, 0.9247)	<.0001*

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.29.post.01
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696/エナラプリル比及び p 値は，投与群，地域，visit，及び投与群と 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た ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。

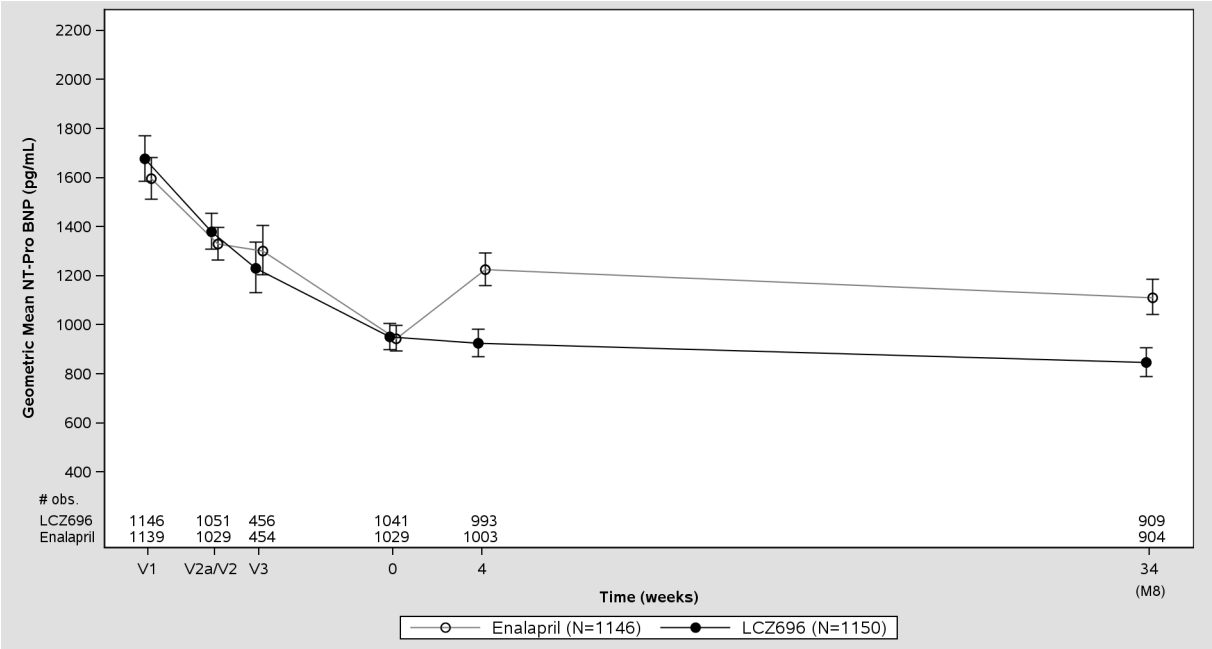
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

NT-proBNP 及び BNP の幾何平均のスクリーニングから 8 ヵ月時までの推移を Figure 3-12 及び Figure 3-13 に，尿中 cGMP の幾何平均の単盲検実薬投与観察期開始時から 8 ヵ月時までの推移を Figure 3-14 に示す。また，NT-proBNP 及び BNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化量を Table 3-37 に示す。

単盲検実薬投与観察期では，NT-proBNP はエナラプリル 10 mg bid 投与終了時（Visit 3）に観察期開始時（Visit 2）と比べて低下し，LCZ696 200 mg bid 投与終了時（0 週時）にはさらに低下した。BNP はエナラプリル 10 mg bid 投与終了時には観察期開始時と比べて低下し，LCZ696 200 mg bid 投与終了時には観察期開始時の値を超えて増加した（Figure 3-12，Figure 3-13）。

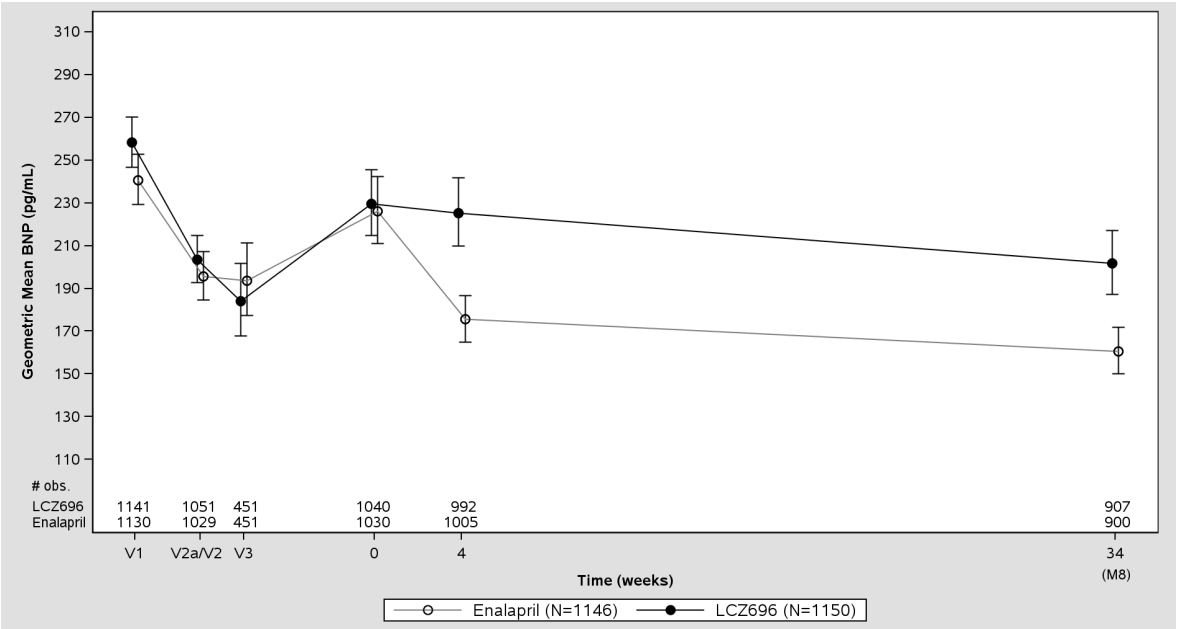
ランダム化後，LCZ696 群の NT-proBNP は 0 週時から 8 ヵ月時まで同程度で推移した。エナラプリル群の NT-proBNP は 4 週時に増加し，8 ヵ月時も 4 週時とほぼ同じ値であった（Figure 3-12）。BNP 及び尿中 cGMP は，LCZ696 群では 0 週時から 8 ヵ月時まで同程度で推移した。エナラプリル群では 4 週時に低下し，8 ヵ月時も 4 週時とほぼ同じ値であった（Figure 3-13，Figure 3-14）。

Figure 3-12　8 ヵ月時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



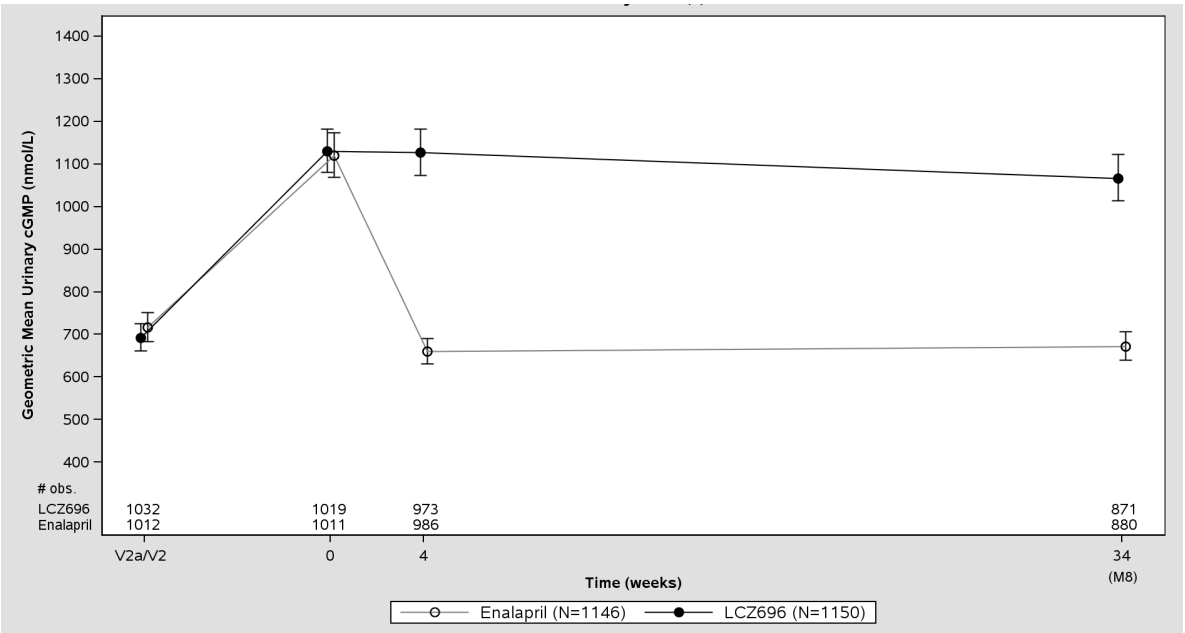
Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-3.1.5
幾何平均 ± 95% CI
V1 = スクリーニング時，V2a/V2 = 単盲検実薬投与観察期開始時，V3 = 単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時，Week 0 = 単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了時

Figure 3-13　8 ヵ月時までの BNP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-3.1.1
幾何平均 ± 95% CI
V1 = スクリーニング時，V2a/V2 = 単盲検実薬投与観察期開始時，V3 = 単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時，
Week 0 = 単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了時

Figure 3-14　8 ヵ月時までの尿中 cGMP（幾何平均）の推移（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-3.1.10
幾何平均 ± 95% CI
V2a/V2 = 単盲検実薬投与観察期開始時，Week 0 = 単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了時

Table 3-37 NT-proBNP，BNP の単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時からの変化量（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 1150			ENA N = 1146		
Biomarkers	n	Value Median (Min, Max)	Change Median (Min, Max)	n	Value Median (Min, Max)	Change Median (Min, Max)
NT-proBNP (pg/mL)						
Visit 2/2A (Baseline)	1051	1303.0 (59.0, 26519.0)	—	1029	1269.0 (111.0, 32076.0)	—
Visit 3 (End of run-in Enalapril treatment)	440	1251.0 (37.0, 20261.0)	−60.0 (−16402.0, 9441.0)	435	1276.0 (67.0, 16962.0)	−41.0 (−8196.0, 10749.0)
Visit 5 (End of run-in LCZ696 treatment)	1018	917.0 (34.0, 27123.0)	−285.5 (−16101.0, 23434.0)	997	882.0 (48.0, 31657.0)	−305.0 (−10314.0, 16866.0)
Visit 7 (Week 4)	971	938.0 (26.0, 52500.0)	−296.0 (−15236.0, 40996.0)	971	1203.0 (54.0, 21431.0)	−52.0 (−25245.0, 17960.0)
Visit 10 (Month 8)	885	859.0 (4.0, 52500.0)	−271.0 (−18790.0, 31030.0)	874	1102.5 (20.0, 52500.0)	−89.5 (−10811.0, 44940.0)
BNP (pg/mL)						
Visit 2/2A (Baseline)	1051	202.80 (1.35, 3080.80)	—	1029	197.90 (1.35, 6885.00)	—
Visit 3 (End of run-in Enalapril treatment)	440	194.30 (1.35, 2436.70)	−6.75 (−2647.00, 806.80)	433	202.30 (1.35, 1970.20)	−11.00 (−2350.30, 1013.70)
Visit 5 (End of run-in LCZ696 treatment)	1018	227.75 (1.35, 6885.00)	29.75 (−2041.00, 5851.50)	998	229.70 (1.35, 6885.00)	34.80 (−2000.10, 5948.00)
Visit 7 (Week 4)	970	234.65 (1.35, 6885.00)	36.05 (−2462.80, 6195.00)	974	181.05 (1.35, 4386.10)	−10.00 (−5630.00, 2718.00)
Visit 10 (Month 8)	883	206.30 (1.35, 6885.00)	20.60 (−2633.70, 5622.80)	871	171.10 (1.35, 4414.30)	−16.40 (−2901.40, 4005.50)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.28
ベースラインとした Visit 2/2A（単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与開始時）後の各評価時点で，ベースライン及び当該評価時点の両方の値を有する被験者を解析に含めた。

3.2.2.3.2 心不全の悪化に対する治療の強化までの時間

PARADIGM-HF では，心不全の悪化に対する治療の強化は CEC の判定対象としなかった。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は，心不全症状及び徴候の悪化に対する治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療，又は 1 ヵ月を超えて継続する利尿薬の増量投与（増量は試験実施計画書で定義しておらず治験担当医師判断に基づく）と定義した。

心不全の悪化に対する治療の強化の発現被験者数は，LCZ696 群で 520 名（12.42%），エナラプリル群で 604 名（14.34%）であった。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 0.837（0.744，0.941）であり，LCZ696 は心不全の悪化に対する治療の強化の発現リスクを 16%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0029）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.15）。

3.2.2.3.3 Clinical composite assessment

8 ヵ月時の clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群と比べて高く（LCZ696 群 40.89%，エナラプリル群 38.68%，以下同順），悪化を示した被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群と比べて低かった（14.36%，17.38%）（Table 3-38）。

反復測定比例オッズモデルにより推定したオッズ比（95% CI）は 1.28（1.10，1.49）であり，LCZ696 群でエナラプリル群と比べて改善傾向がみられ，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0012）（Table 3-39）。Clinical composite assessment を構成する各コンポーネント（global assessment of disease activity，NYHA 心機能分類，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）の 8 ヵ月時の結果は Table 6-8 に示した。

Clinical composite assessment は，いずれの投与群でも，改善を示した被験者の割合が経時的に減少し，悪化を示した被験者の割合が経時的に増加した（Table 3-38）。しかしながら，各評価時点での治療効果の投与群間差の反復測定比例オッズモデルによる推定では，改善傾向はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 28%～61%高く，経時的な増加の傾向がみられ，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 $p < 0.05$，反復測定比例オッズモデル）（Table 3-39）。

Table 3-38 Clinical composite assessment の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

Visit	Category	LCZ696 N = 4187 n (%)	ENA N = 4212 n (%)	p-value [a)]
Visit 9 (Month 4)	# of patients with data	4073 (100)	4095 (100)	0.0001*
	Improved	1723 (42.30)	1589 (38.80)	
	Unchanged	1951 (47.90)	2019 (49.30)	
	Worsened	399 (9.80)	487 (11.89)	
Visit 10 (Month 8)	# of patients with data	4025 (100)	4056 (100)	0.0017*
	Improved	1646 (40.89)	1569 (38.68)	
	Unchanged	1801 (44.75)	1782 (43.93)	
	Worsened	578 (14.36)	705 (17.38)	
Visit 11 (Year 1)	# of patients with data	3990 (100)	4007 (100)	<.0001*
	Improved	1656 (41.50)	1496 (37.33)	
	Unchanged	1604 (40.20)	1647 (41.10)	
	Worsened	730 (18.30)	864 (21.56)	
Visit 14 (Year 2)	# of patients with data	3135 (100)	3157 (100)	<.0001*
	Improved	1150 (36.68)	1030 (32.63)	
	Unchanged	1092 (34.83)	1052 (33.32)	
	Worsened	893 (28.48)	1075 (34.05)	
Visit 17 (Year 3)	# of patients with data	1810 (100)	1933 (100)	0.0004*
	Improved	521 (28.78)	486 (25.14)	
	Unchanged	497 (27.46)	494 (25.56)	
	Worsened	792 (43.76)	953 (49.30)	

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.19
%は各 visit でのデータを有する被験者数を分母とした。
p 値は modified ridit score に基づく CMH 検定を用いて算出した。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 3-39 Clinical composite assessment に対する治療効果の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

Visit	LCZ696 vs. ENA m = 4177 vs. m = 4199 Odds Ratio (95% CI)	p-value [a)]
Month 4	1.32 (1.13, 1.54)	0.0003*
Month 8	1.28 (1.10, 1.49)	0.0012*
Year 1	1.43 (1.23, 1.67)	<.0001*
Year 2	1.61 (1.37, 1.90)	<.0001*
Year 3	1.59 (1.30, 1.93)	<.0001*

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.36

m = 解析に含まれた被験者数

死亡例の死亡後の欠測値は補完なし。

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，地域，投与群，visit（データのあるランダム化後の規定 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。

a) * は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Clinical composite assessment のコンポーネントである 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 16.67%，エナラプリル群で 14.88%であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に高かった（両側 p = 0.0015，CMH 検定）（Table 6-8）。

事前に計画した clinical composite assessment の解析では，死亡例の死亡後の欠測値を補完しなかった。NYHA 心機能分類については，選択バイアスの可能性を取り除くため，死亡例の死亡後の欠測値を悪化として解析に含めた事後解析を実施した。その結果，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 群でエナラプリル群と比べて高く（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 LCZ696 群でエナラプリル群と比べて低く（10.22%，12.60%），投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0002，CMH 検定）（Table 3-40）。

NYHA 心機能分類に対する各評価時点での治療効果の投与群間差を，反復測定比例オッズモデルにより推定した（Table 3-41）。死亡例の死亡後のデータを悪化として含めた解析では，8 ヵ月時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）であった。改善傾向は 4 ヵ月時から 3 年時までエナラプリル群と比べて LCZ696 群で 26%～51%高く経時的に増加し，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 $p < 0.05$，反復測定比例オッズモデル）。

Table 3-40 8 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化の群間比較：死亡例の死亡後の欠測値を悪化として補完した事後解析（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 4187 n (%)	ENA N = 4212 n (%)	p-value [a)]
Number of patients with data	4041 (100.00)	4072 (100.00)	0.0002*
Improved	639 (15.81)	569 (13.97)	
Unchanged	2989 (73.97)	2990 (73.43)	
Worsened	413 (10.22)	513 (12.60)	

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.19.post.01

死亡例の死亡後の欠測値は悪化として補完した。各評価時点で生存している被験者の欠測値は補完しなかった。

両側 p 値は，地域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。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 3-41 二重盲検治療期の NYHA 心機能分類に対する治療効果の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

	Death considered as worsened LCZ696 vs. ENA m = 4187 vs. m = 4212			Treated as missing at all visits after death LCZ696 vs. ENA m = 4177 vs. m = 4199		
Visit	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]
Month 4	1.26	1.07, 1.49	0.0057*	1.30	1.08, 1.56	0.0047*
Month 8	1.34	1.13, 1.58	0.0006*	1.39	1.15, 1.67	0.0005*
Year 1	1.38	1.17, 1.63	0.0002*	1.38	1.14, 1.67	0.0008*
Year 2	1.47	1.23, 1.76	< 0.0001*	1.33	1.07, 1.64	0.0097*
Year 3	1.51	1.22, 1.87	0.0002*	1.31	0.98, 1.75	0.0696

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.35

m = 解析に含まれた被験者数

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，地域，投与群，visit（データのあるランダム化後の規定 visit），投与群と visit 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。

a) * は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

3.2.2.3.4 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）

二重盲検治療期に 1 回以上入院（原因を問わない）した被験者の割合は，LCZ696 群で 39.65%（1660/4187 名），エナラプリル群で 43.38%（1827/4212 名）であった。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，負の二項モデルにより推定した入院率（患者年）は，LCZ696 群で 0.419，エナラプリル群で 0.496，エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8445（0.781，0.913）であり，LCZ696 は原因を問わない入院率を 16%減

少させ，投与群間に有意な差がみられた（p＜0.0001，負の二項モデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.5）。

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上入院（CEC 判定に基づく）した被験者の割合は，LCZ696 群で 12.83%（537/4187 名），エナラプリル群で 15.62%（658/4212 名）であった。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，負の二項モデルにより推定した心不全による入院率（患者年）は，LCZ696 群で 0.105，エナラプリル群で 0.136，エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.77（0.671，0.891）であり，LCZ696 は心不全による入院率を 23%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0004，負の二項モデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.6）。

心不全による救急室利用回数・率

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上救急室を利用した被験者の割合は，LCZ696 群で 2.44%（102/4187 名），エナラプリル群で 3.56%（150/4212 名）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，負の二項モデルにより推定した心不全による救急室利用率（患者年）は，LCZ696 群で 0.018，エナラプリル群で 0.026 であった。エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.696（0.517，0.937）であり，LCZ696 は心不全による救急室利用率を 30%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0170，負の二項モデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.8）。

二重盲検治療期の ICU 滞在日数・率

二重盲検治療期の被験者あたりの ICU 滞在日数（原因を問わない）の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 1.10（4.966）日，エナラプリル群で 1.30（5.864）日であった（以下同順）。ICU 滞在の総日数（4620 日，5466 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 0.50 日，0.59 日であった。負の二項モデルで推定した ICU 滞在率（患者年）は 0.869，1.100，エナラプリル群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.791（0.629，0.993）であり，LCZ696 は ICU 滞在率を 21%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p＝0.0434，負の二項モデル）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.9）。

12 ヵ月時までの院外生存日数

12 ヵ月時までの院外生存日数の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 348.74（55.290）日，エナラプリル群で 346.02（59.516）日であった。投与群間差（LCZ696 群－エナラプリル群）（95% CI）は 2.724（0.267，5.182）日であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で有意に長かった（p＝0.0298，ANOVA）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.11）。

退院後 30 日以内の心不全による再入院回数・率

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上入院（CEC 判定に基づく）した被験者のうち，心不全による入院からの退院後 30 日以内に心不全により再入院（CEC 判定に基づく）した被験者の割合は，LCZ696 群で 7.82%（42/537 名），エナラプリル群で 9.57%（63/658 名）であった。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，負の二項モデルで推定した再入院率（患者月）は LCZ696 群で 0.005，エナラプリル群で 0.006，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，有意な差はみられなかったものの，LCZ696 は退院後 30 日以内の心不全による再入院率を 17%減少させた（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.30）。

3.2.2.3.5 初回入院までの時間（すべての入院，原因別）

原因を問わない初回入院の発現被験者数は LCZ696 群で 1660 名（39.65%），エナラプリル群で 1827 名（43.38%）であった。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 0.878（0.821，0.938）であり，LCZ696 はあらゆる入院の発現リスクを 12%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0001）（Table 3-42）。

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，エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は心血管事象による入院が 0.876（0.811，0.947），心血管事象以外による入院が 0.874（0.796，0.959）であり，LCZ696 は入院の発現リスクをそれぞれ 12%，13%減少させ，いずれも投与群間に有意な差がみられた（それぞれ p = 0.0008，p = 0.0047）（Table 3-42）。

Table 3-42 初回入院までの時間（すべての入院，原因別）の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

					LCZ696 vs ENA	
Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	ENA n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P-value [b)]
First all-cause hospitalization	1660/4187 (39.65)	1827/4212 (43.38)	1660/71.92 (23.082) (21.985, 24.220)	1827/69.13 (26.429) (25.231, 27.669)	0.878 (0.821, 0.938)	0.0001*
First CV hospitalization	1210/4187 (28.90)	1344/4212 (31.91)	1210/78.42 (15.429) (14.572, 16.323)	1344/76.15 (17.650) (16.719, 18.620)	0.876 (0.811, 0.947)	0.0008*
First Non-CV hospitalization	833/4187 (19.89)	931/4212 (22.10)	833/82.72 (10.070) (9.398, 10.778)	931/80.90 (11.508) (10.781, 12.272)	0.874 (0.796, 0.959)	0.0047*

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.2

N：解析に含まれる全被験者数

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。

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) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

3.2.2.3.6 EQ-5D

最終評価時の EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量［最小二乗平均（標準誤差）］は，LCZ696 群で 2.54（0.192），エナラプリル群で 1.75（0.193）であった。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）（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.27）。

3.2.3 外国第 IIIb/IV 相試験（PIONEER-HF，HFrEF）

本項では，PIONEER-HF の主要評価項目及び主な副次・探索的評価項目の結果を示す。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（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.1-1.1）。

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）に達した被験者の割合は，1 週時で LCZ696 群 16.5%，エナラプリル群 22.1%（以下同順），2 週時で 34.7%，38.9%，4 週時で 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）で 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（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3-1.2）。

3.2.3.1 主要評価項目：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）の群間比較

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 であった。LCZ696/エナラプリル群比（95%CI）は 0.7143（0.6315，0.8080）であり，投与群間に有意な差がみられた（p＜0.0001，ANCOVA）（Table 3-43）。

エナラプリル群の NT-proBNP は，8 週時のエナラプリルから LCZ696 への投与切り替え後に低下した（Figure 3-15）。

Table 3-43 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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 (N = 440)			ENA (N =441)			LCZ696 vs. ENA		
Bio-marker	n [a)]	Ratio: E/B Geometric Mean [b)]	95% CI	n [a)]	Ratio: E/B Geometric Mean [b)]	95% CI	Ratio: LCZ696 vs. ENA Geometric Mean [b)]	95% CI	P-Value [c)]
Plasma NT-proBNP (pg/mL)	379	0.5333	[0.4890, 0.5816]	374	0.7466	[0.6842, 0.8147]	0.7143	[0.6315, 0.8080]	<.0001

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-1.1.1

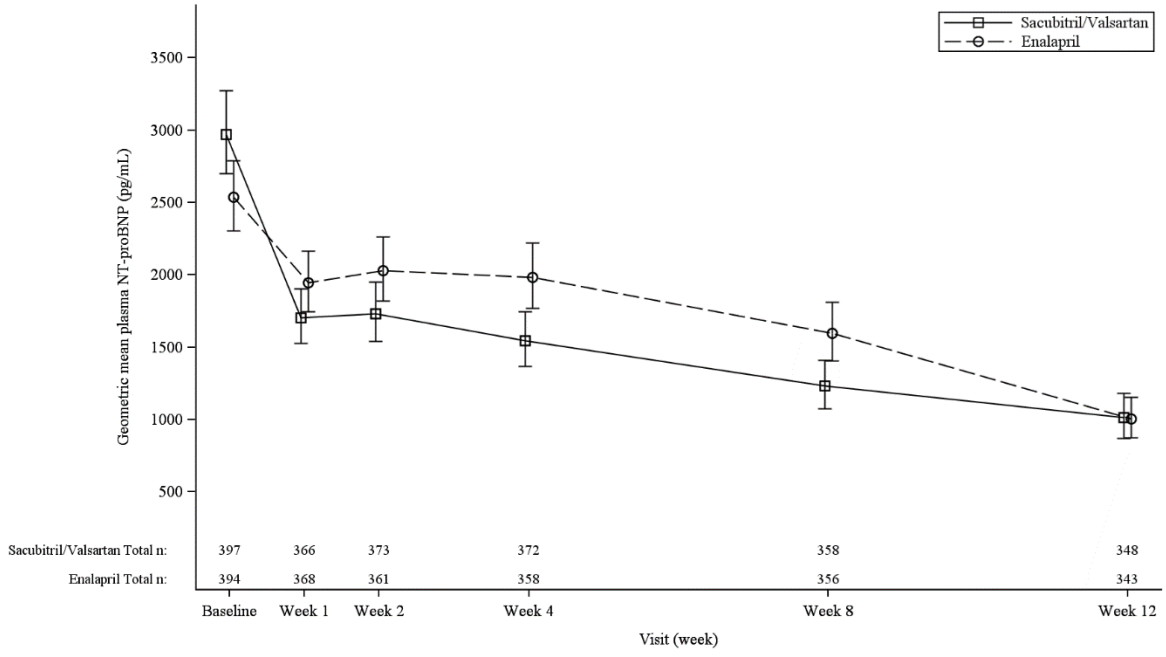
E/B = Endpoint/Baseline

a) ベースラインと 4 週時又は 8 週時の両方の値を有する被験者数

b) 幾何平均は ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均を逆変換

c) 対数変換した 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）に対し，投与群を固定効果，対数変換したベースラインの測定値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて p 値を求め，投与群間の比較を行った。

Figure 3-15 12 週時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検投与期，FAS）



Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Figure 14.2-1.1
幾何平均 ± 95% CI
二重盲検治療期：Baseline～Week 8，非盲検投与期：Week 8～12

3.2.3.2 副次評価項目

3.2.3.2.1 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）

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）の幾何平均は，LCZ696 群で 0.4596，エナラプリル群で 0.6443 であった。LCZ696/エナラプリル群比（95%CI）は 0.7133（0.6171，0.8245）であり，投与群間で有意な差がみられた（p＜0.0001，ANCOVA）（Table 3-44）。

Table 3-44 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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 (N = 440)			ENA (N = 441)			LCZ696 vs. ENA		
Bio-marker	n [a]	Ratio: E/B Geometric Mean [b]	95% CI	n [a]	Ratio: E/B Geometric Mean [b]	95% CI	Ratio: LCZ696 vs. ENA Geometric Mean [b]	95% CI	P-Value [c]
Plasma NT-proBNP (pg/mL)	379	0.4596	[0.4150, 0.5089]	374	0.6443	[0.5815, 0.7140]	0.7133	[0.6171, 0.8245]	<.0001

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-2.2.4

E/B = Endpoint/Baseline

a) ベースラインと 4 週時又は 8 週時の両方の値を有する被験者数

b) 幾何平均値は ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均を逆変換

c) 対数変換した 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）に対し，投与群を固定効果，対数変換したベースラインの測定値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて p 値を求め，投与群間の比較を行った。

3.2.3.2.2 BNP/NT-proBNP 比，尿中 cGMP，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）

BNP/NT-proBNP 比

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 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 1.4745（1.3752，1.5810）であり，投与群間で有意な差がみられた（p＜0.0001，ANCOVA）（Table 3-45）。

尿中 cGMP

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 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95%CI）は 1.6487（1.4559，1.8669）であり，投与群間で有意な差がみられた（p＜0.0001，ANCOVA）（Table 3-45）。

hsTnT

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 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95%CI）は 0.8487（0.7694，0.9361）であり，投与群間で有意な差がみられた（p = 0.0011，ANCOVA）（Table 3-45）。

Table 3-45 BNP/NT-proBNP 比，尿中 cGMP，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）の群間比較（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 (N = 440)			ENA (N = 441)			LCZ696 vs. ENA		
Biomarker	n [a]	Ratio: E/B Geometric Mean [b]	95% CI	n [a]	Ratio: E/B Geometric Mean [b]	95% CI	Ratio: LCZ696 vs. ENA Geometric Mean [b]	95% CI	P-Value [c]
Plasma BNP to NT-proBNP ratio	369	1.3527	[1.2882, 1.4204]	355	0.9174	[0.8728, 0.9642]	1.4745	[1.3752, 1.5810]	<.0001
Spot Urine UcGMP (nmol/L)	359	1.5895	[1.4554, 1.7359]	363	0.9641	[0.8832, 1.0524]	1.6487	[1.4559, 1.8669]	<.0001
Plasma hs-Troponin T (ug/L)	336	0.6345	[0.5920, 0.6801]	340	0.7477	[0.6979, 0.8010]	0.8487	[0.7694, 0.9361]	0.0011

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-2.2.1，Table 14.2-2.2.2，Table 14.2-2.2.3

E/B = Endpoint/Baseline

各バイオマーカー値は 4 週時と 8 週時の平均

a) ベースラインと 4 週時又は 8 週時の両方の値を有する被験者数

b) 幾何平均値は ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均を逆変換

c) 対数変換した 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）に対し，投与群を固定効果，対数変換したベースラインの測定値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて p 値を求め，投与群間の比較を行った。

3.2.3.3 探索的評価項目

3.2.3.3.1 複合エンドポイントの初回発現までの時間

以下 7 つのコンポーネントからなる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）心不全による再入院（滞在時間 24 時間以上），3）左心補助装置の植込み，4）心移植待機リストへの登録，5）利尿薬の静脈内投与を要する心不全急性増悪による規定外来院，6）心不全治療薬の新規追加，7）利尿薬の 50%超の増量］。

二重盲検治療期の複合エンドポイントの発現率は，LCZ696 群で 56.6%，エナラプリル群で 59.9%であり，投与群間で同程度であった。Kaplan-Meier 法による解析で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はみられなかった（p = 0.3693）（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.1.1）。Cox 比例ハザードモデルで推定した初回発現までの時間のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95%CI）は 0.93（0.78～1.10，p = 0.3827）であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.2）。

3.2.3.3.2 重篤複合エンドポイント

以下 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］。本評価項目は当初，治験実施計画書で定義されていなかったが，データベース固定前に追加された。また，本試験ではデータベース固定後に，心不全による再入院について独立した CEC による評価を実施し，CEC 判定に基づく心不全による再入院を用いた解析を事後解析として実施した。

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で有意な差がみられた（p = 0.0012，log-rank 検定）（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.1.9）。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場合でも，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%）で低く，同様の結果であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.1.14）。

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，p = 0.0014，Cox 比例ハザードモデル）であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.3）。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場合でも，同様の結果であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.1.13）。

3.2.3.3.3 心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間

以下 3 つのコンポーネントからなる心不全再入院・来院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）心不全による再入院（滞在時間 24 時間以上），2）心不全による救急室利用，3）心不全による緊急又は予定外来院］。

二重盲検治療期の，急性非代償性心不全による入院後に退院し生存している被験者での心不全再入院・来院複合エンドポイントの発現率は，エナラプリル群（15.0%）に比べ LCZ696 群（10.3%）で低かった。Kaplan-Meier 法による解析で心不全再入院・来院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 = 0.0414，log-rank 検定）（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-3.2.1.1）。

3.2.3.3.4 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）

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/エナラプリル群の比（95%CI）は 1 週時で 0.7621（0.6858，0.8469），2 週時で 0.7476（0.6651, 0.8403）であり，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 p < 0.0001，ANCOVA）（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-1.2）。

3.2.4 外国第 II 相試験（PARAMOUNT，HFpEF）

本項では，PARAMOUNT の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を示す。PARAMOUNT のベースラインはランダム化時と定義した。

3.2.4.1 主要評価項目：12 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化

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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-1.4 core）。

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（LCZ696 群/バルサルタン群比が 0.77），投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0050）（Table 3-46）。

Table 3-46 12 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）の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696		VAL		LCZ696 vs. VAL	
	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	Ratio: LCZ696/VAL (95% CI)	P-value [a)]
NT-proBNP (pg/mL)	134	0.83 (0.68, 1.01)	132	1.08 (0.89, 1.32)	0.77 (0.64, 0.92)	0.0050*

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-1.1 core
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/バルサルタン群比及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無），及び地域を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
12 週時の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，ランダム化以降 12 週時以前の最後の測定値で補完した。
a) *は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

3.2.4.2 副次評価項目

3.2.4.2.1 36 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化

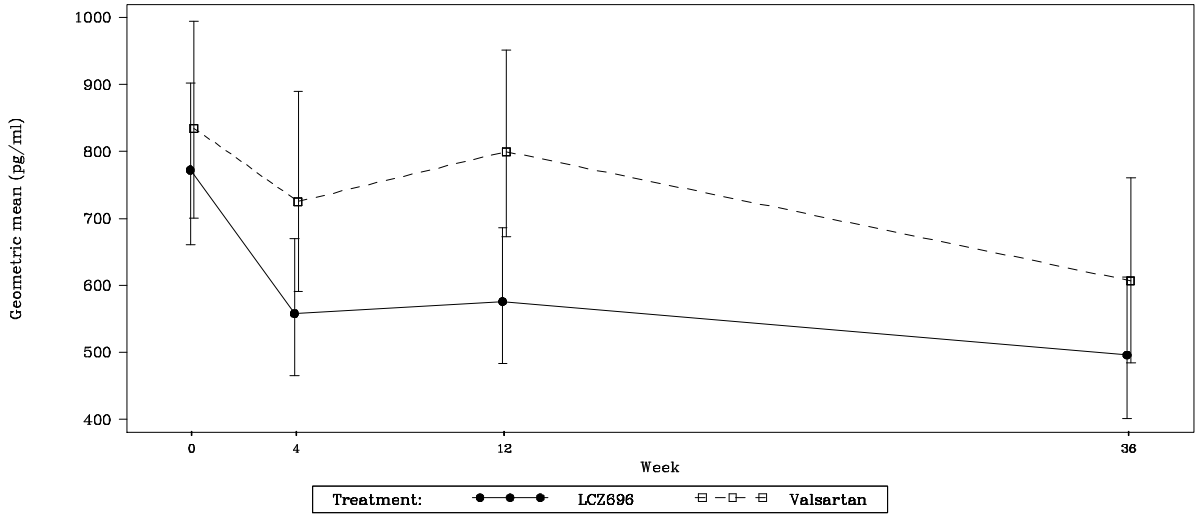
継続投与期間解析対象集団（EES）（N = 252）でのベースラインの NT-proBNP の中央値（範囲）は LCZ696 群で 787.00（73.0，5826.0） pg/mL，バルサルタン群で 922.0（6.5，6222.0） pg/mL，36 週時（補完なし）はそれぞれ 556.0（15.0，21725.0） pg/mL，722.50（6.5，11108.0） pg/mL であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-1.5 ext）。

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。投与群間に有意差はみられなかったものの，LCZ696 群の対ベースライン比はバルサルタン群に比べて 15%小さかった［LCZ696 群/バル

サルタン群比（95% CI）：0.85（0.65，1.09），欠測値の補完なし］（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-1.1 ext）。

LCZ696 群の 36 週時の NT-proBNP の幾何平均は 12 週時での低下が維持され，バルサルタン群よりも低い値であった（Figure 3-16）。

Figure 3-16　36 週時までの NT-proBNP（幾何平均）の推移（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES）



Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Figure 14.2-1.1 ext
幾何平均 ± 95% CI
各評価時点で，ベースライン及び当該評価時点の両方の値を有する被験者を解析に含めた。

3.2.4.2.2 36 週時の心エコーパラメータの変化量

36 週時の主な心エコーパラメータのベースラインからの変化量を Table 3-47 に示す。

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］には，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がみられ，変化量（最小二乗平均）の群間差は，それぞれ−0.08 cm，−5.70 mL，及び−3.14 mL/m^2 であった。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 $p < 0.05$），LCZ696 による明らかな左房縮小が示された。

Table 3-47 36 週時の主な心エコーパラメータのベースラインからの変化量（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES）

	LCZ696 N = 127		VAL N = 125		LCZ696 vs. VAL	
	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	P-value [a)]
Left ventricular ejection fraction (%)	94	2.62 (0.778)	111	2.90 (0.755)	−0.28 (−1.66, 1.11)	0.6934
Left ventricular mass index (g/m^2)	91	−3.95 (2.249)	100	−1.94 (2.283)	−2.01 (−6.21, 2.20)	0.3484
Left atrial dimension (cm)	99	−0.21 (0.043)	108	−0.12 (0.042)	−0.08 (−0.16,−0.01)	0.0337*
Left atrial volume (mL)	96	−8.08 (2.133)	112	−2.38 (2.057)	−5.70 (−9.49,−1.91)	0.0034*
Left atrial volume index (mL/m^2)	90	−4.02 (1.260)	106	−0.88 (1.237)	−3.14 (−5.41,−0.88)	0.0069*
E prime at lateral mitral annulus (cm/s)	84	0.71 (0.307)	96	0.95 (0.296)	−0.24 (−0.82, 0.33)	0.4033
Ratio E/E'	83	−1.18 (0.561)	95	−0.75 (0.543)	−0.43 (−1.48, 0.62)	0.4187

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-4.1c ext
LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均
ベースラインからの変化量：36 週時 − ベースライン
投与群間差及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無），及び地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
Day 252 から 30 日以内の 36 週時の測定値を用い，LOCF 法は適用しなかった。
a) *は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

3.2.4.2.3 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

FAS での，12 週時に NYHA 心機能分類が II 度（ベースライン）から I 度（12 週時）に改善した被験者の割合は，LCZ696 群で 9.7%（13/134 名），バルサルタン群で 3.7%（5/136 名）であった。III 又は IV 度から II 度に改善した被験者の割合は，それぞれ 7.5%（10 名），7.4%（10 名），III 又は IV 度から I 度に改善した被験者の割合は，それぞれ 0.7%（1 名），0%であった。NYHA 心機能分類で改善がみられた被験者の割合の合計は，LCZ696 群で 17.9%，バルサルタン群で 11.0%であり，有意な差はみられなかったものの LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-5.1a core）。

EES での，36 週時に NYHA 心機能分類が II 度（ベースライン）から，I 度（36 週時）に改善した被験者の割合は，LCZ696 群で 12.6%（16/127 名），バルサルタン群で 7.2%（9/125 名）であり，III 度から II 度に改善した被験者の割合は，それぞれ 10.2%（13 名），6.4%（8 名）であった。NYHA 心機能分類で改善がみられた被験者の割合の合計は，LCZ696 群で 22.8%，バルサルタン群で 13.6%であり，LCZ696 群はバルサルタン群と比べて有意な改善を示した（p = 0.0488，CMH 検定）（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-5.1a ext）。

3.2.4.2.4 Clinical composite assessment

FAS での 12 週時の clinical composite assessment で改善（global assessment 及び NYHA 心機能分類のいずれかが改善し他方の悪化なし，かつ主要な心血管イベントの発現なし）を示した被験者

の割合は LCZ696 群で 29.7%（44/148 名），バルサルタン群で 23.3%（34/146 名）であり，LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-7.1 core）。

EES での 36 週時の clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は LCZ696 群で 41.7%，バルサルタン群で 32.8%であり，投与群間に有意な差はみられなかったものの，LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった（Table 3-48）。

Table 3-48　36 週時の clinical composite assessment（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES）

			Endpoint			
			Improved	Unchanged	Worsened	
	Treatment	N	n (%)	n (%)	n (%)	P-value
Clinical composite assessment	LCZ696	127	53 (41.7)	58 (45.7)	16 (12.6)	0.1595
	VAL	125	41 (32.8)	67 (53.6)	17 (13.6)	

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-7.1 ext
p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無），及び地域を固定効果とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値は modified ridit スコアの平均値を基に算出した。
36 週時の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，8 週時以降の最後の測定値で補完した。

3.2.4.2.5 KCCQ に基づく clinical summary score の変化量

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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-6.2 core）。

FAS での 12 週時の clinical summary score のベースラインからの変化量［最小二乗平均（標準誤差）］は LCZ696 群で 7.91（1.803），バルサルタン群で 6.92（1.822），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。ドメイン別の変化量も投与群間で同程度であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-6.1 core）。

EES での 36 週時の KCCQ の clinical summary score 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。ドメイン別の変化量も投与群間に有意な差はみられず，一定の傾向はみられなかった（Table 3-49）。

Table 3-49　36 週時の KCCQ のベースラインからの変化量の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，EES）

	LCZ696 N = 127		VAL N = 125		LCZ696 vs. VAL	
KCCQ score	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	P-value
Physical limitation	117	9.27 (2.528)	114	9.88 (2.516)	−0.61 (−5.18, 3.95)	0.7916
Symptom stability	118	6.43 (3.171)	116	7.94 (3.167)	−1.52 (−7.29, 4.25)	0.6050
Symptom frequency	118	10.38 (2.582)	116	9.16 (2.577)	1.22 (−3.46, 5.91)	0.6072
Symptom burden	118	9.23 (2.528)	116	9.45 (2.527)	−0.23 (−4.82, 4.37)	0.9228
Total symptom score	118	9.83 (2.386)	116	9.32 (2.384)	0.52 (−3.82, 4.85)	0.8139
Self efficacy	118	11.24 (2.427)	116	8.77 (2.419)	2.47 (−1.93, 6.87)	0.2698
Quality of life	118	13.13 (2.706)	116	12.50 (2.702)	0.63 (−4.29, 5.55)	0.8007
Social limitation	113	9.99 (2.878)	107	11.04 (2.936)	−1.05 (−6.28, 4.18)	0.6930
Overall summary score	118	11.25 (2.185)	116	11.31 (2.183)	−0.07 (−4.04, 3.90)	0.9734
Clinical summary score	118	10.01 (2.186)	116	10.06 (2.185)	−0.05 (−4.02, 3.92)	0.9799

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-6.1 ext

LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均

ベースラインからの変化量：36 週時 − ベースライン

投与群間差及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無），及び地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

36 週時の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，8 週時以降の最後の測定値で補完した。

3.2.4.2.6 バイオマーカーのベースラインからの変化

BNP の対ベースライン比の幾何平均は，12 週時，36 週時とも，有意差はなかったもののバルサルタン群と比べて LCZ696 群で大きい傾向であった。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（Table 3-50）。

Table 3-50 バイオマーカーのベースラインからの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARAMOUNT，二重盲検治療期，FAS，EES）

	LCZ696		VAL		LCZ696 vs. VAL	
	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	Ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	Ratio: LCZ696/VAL (95% CI)	P-value
Week 12 (FAS)		N = 148		N = 146		
BNP (pg/mL)	119	1.18 (0.98, 1.42)	116	1.01 (0.83, 1.22)	1.17 (0.98, 1.40)	0.0908
Plasma cGMP (nmol/L)	59	0.90 (0.78, 1.03)	56	0.86 (0.74, 1.00)	1.05 (0.93, 1.18)	0.4604
Plasma aldosterone (pmol/L)	122	0.63 (0.49, 0.83)	118	0.64 (0.49, 0.85)	0.99 (0.77, 1.28)	0.9316
Week 36 (EES)		N = 127		N = 125		
BNP (pg/mL)	116	1.14 (0.88, 1.47)	113	0.95 (0.73, 1.23)	1.20 (0.94, 1.53)	0.1495
Plasma cGMP (nmol/L) [a)]	56	0.90 (0.78, 1.03)	54	0.85 (0.73, 0.99)	1.06 (0.94, 1.19)	0.3585
Plasma aldosterone (pmol/L)	119	0.69 (0.53, 0.91)	115	0.70 (0.53, 0.92)	0.99 (0.76, 1.28)	0.9343

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.2-3.1 core，Table 14.2-3.1 ext，Table 14.2-13.1 core，Table 14.2-13.1 ext
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/バルサルタン群比及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無），及び地域を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
各評価時点の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，8 週時以降の最後の測定値で補完した。
a) 血漿中 cGMP は 36 週時に測定しておらず，12 週時の測定値で補完した。

3.3 部分集団における結果の比較

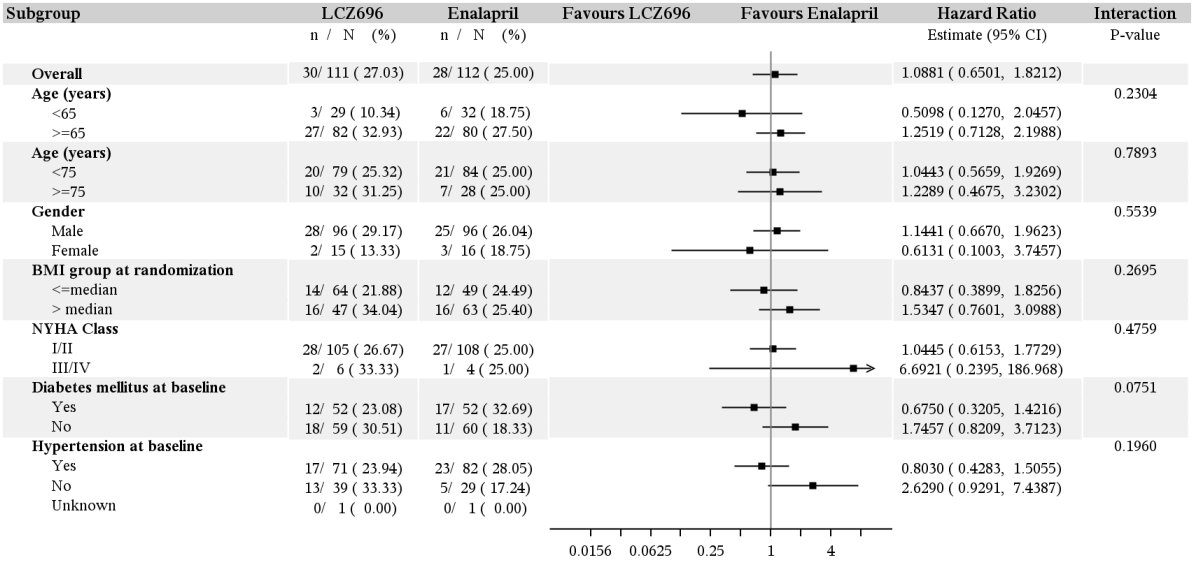
本項では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の主要評価項目に対する部分集団解析の結果を示す。また，PARADIGM-HF については，主要複合エンドポイントの各コンポーネント（心血管死，心不全による入院），並びに副次評価項目の一つである全死亡に対する部分集団解析の結果も併せて示す。

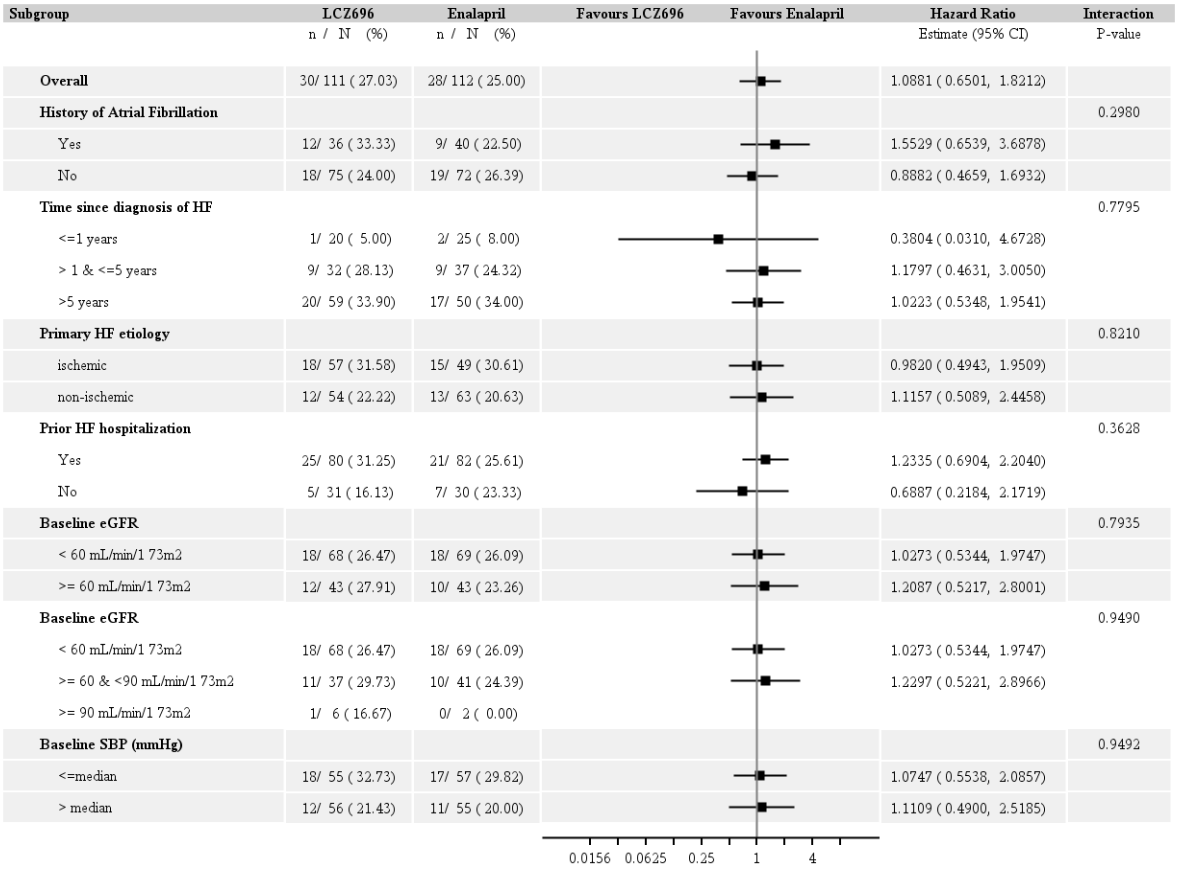
3.3.1 国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

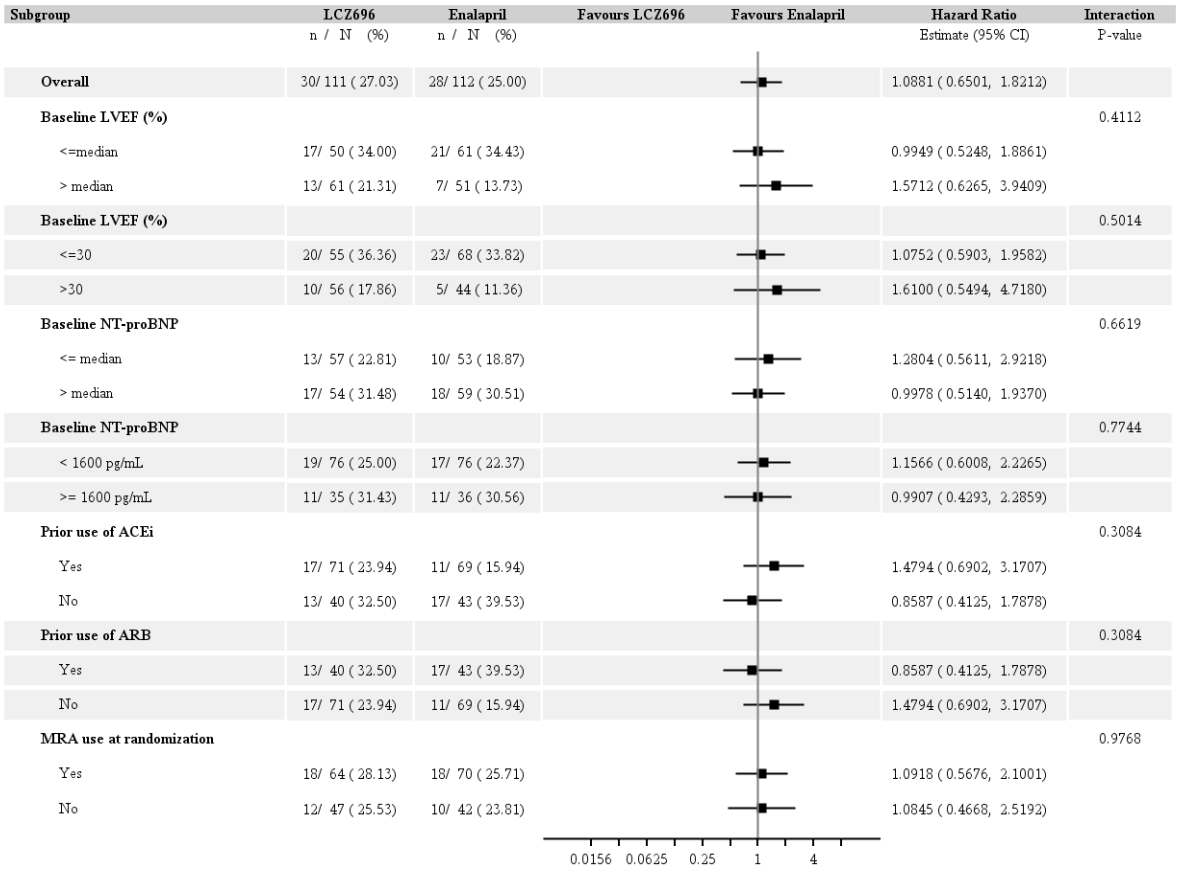
主要評価項目の部分集団解析の結果を Figure 3-17 に示す。

主要評価項目である心血管死及び心不全による入院の初回発現までの時間について部分集団解析を実施した結果，被験者数が少なく解釈には限界があるものの，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，全体集団と概ね同様の傾向であった（Figure 3-17）。

Figure 3-17　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群間比較：部分集団別（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）







Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.3.F
ハザード比及びその 95% CI 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。
Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

3.3.2 外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

主要評価項目の部分集団解析の結果を Figure 3-18（事前に計画した部分集団別），Figure 3-19（事後解析した部分集団別），及び Figure 3-20［事後解析したスクリーニング時の LVEF（三分位値）別］に示す。主要評価項目の各コンポーネントの部分集団解析の結果は Figure 6-4（心血管死）及び Figure 6-5（心不全による入院）に，副次評価項目である全死亡の部分集団別の結果は Figure 6-6 に示す。

主要評価項目である心血管死及び心不全による入院までの時間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，前治療の ACE 阻害薬又は ARB 使用の有無等）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（Figure 3-18）。アジア人でのエナラプリル群に対するハザード比（95% CI）は 0.85（0.70，1.04）であった。また，事後解析の結果，スクリーニング時の eGFR 別，スクリーニング時の LVEF 別，ラン

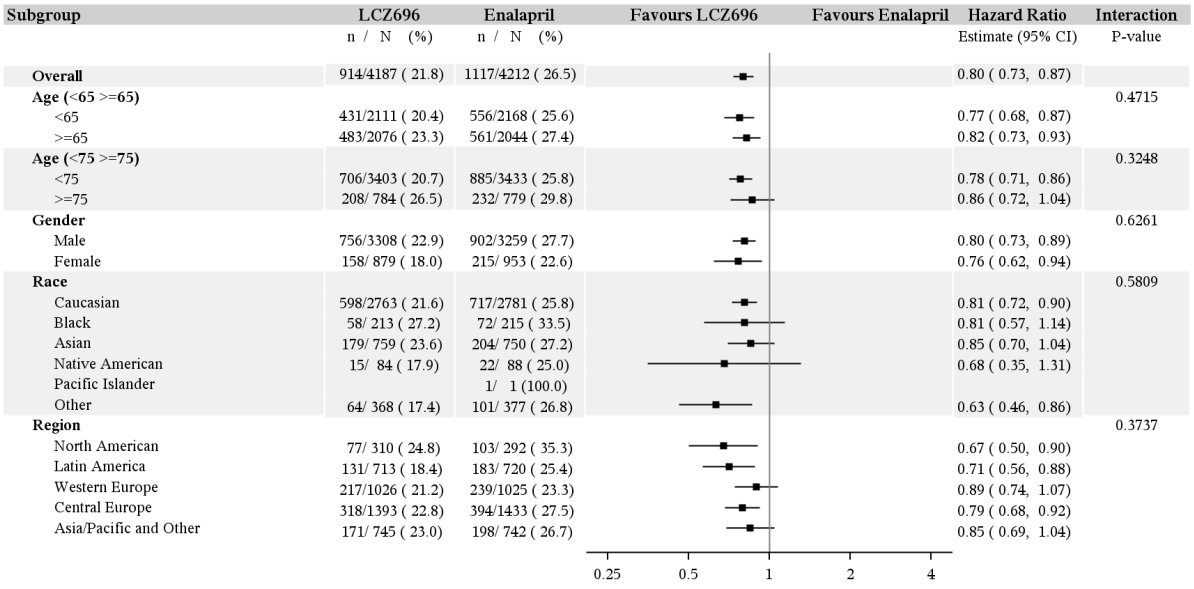
ダム化時の β 遮断薬使用の有無別，利尿薬使用の有無別のすべての部分集団で一貫して LCZ696 投与によりエナラプリル投与と比べて発現リスクが減少した（Figure 3-19，Figure 3-20）。

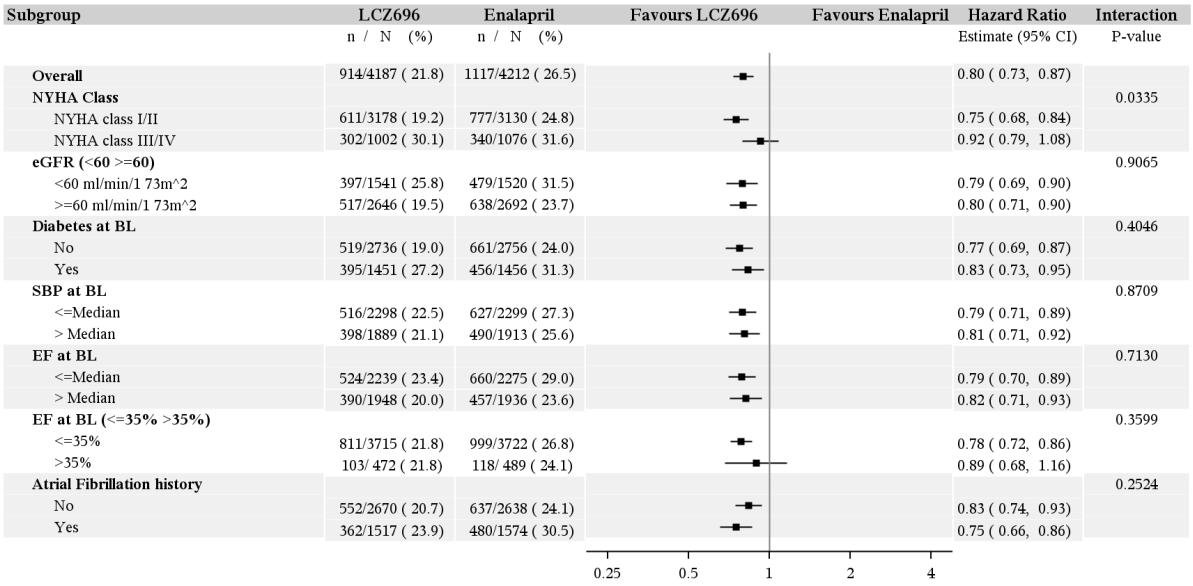
心血管死までの時間についても，同様の結果であった（Figure 6-4）。

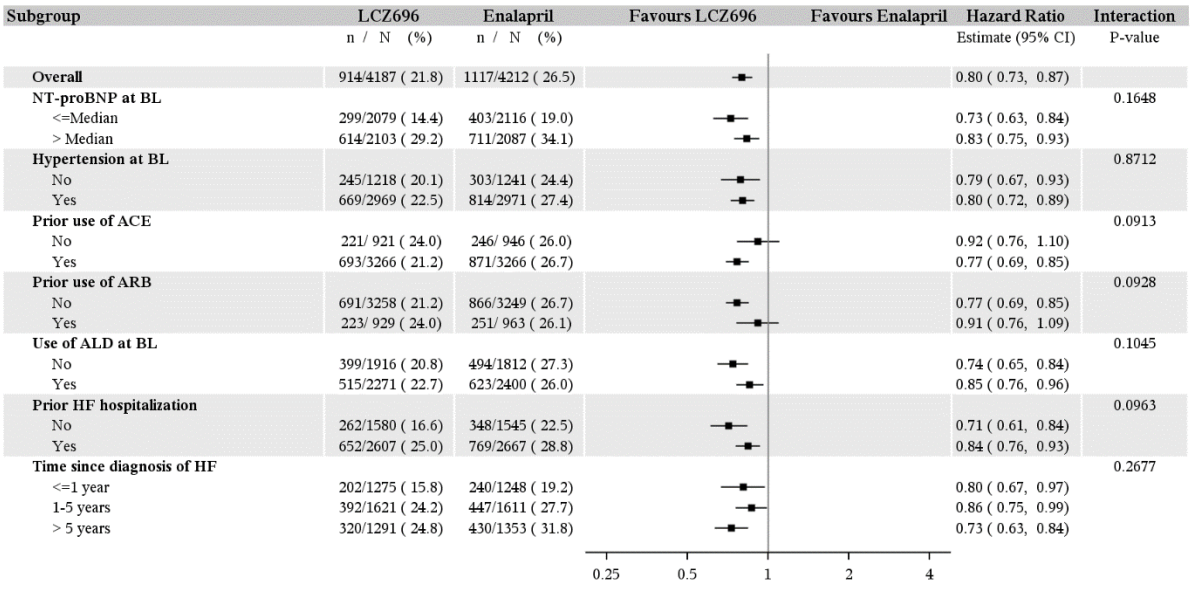
心不全による初回入院までの時間については，ランダム化時の NYHA 心機能分類が III 又は IV 度の部分集団で LCZ696 群の発現率がエナラプリル群と比べて高かったものの，他のすべての部分集団では，一貫して LCZ696 投与によりエナラプリル投与と比べて発現リスクが減少した（Figure 6-5）。

全死亡までの時間について部分集団解析を実施した結果，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（Figure 6-6）。

Figure 3-18　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群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

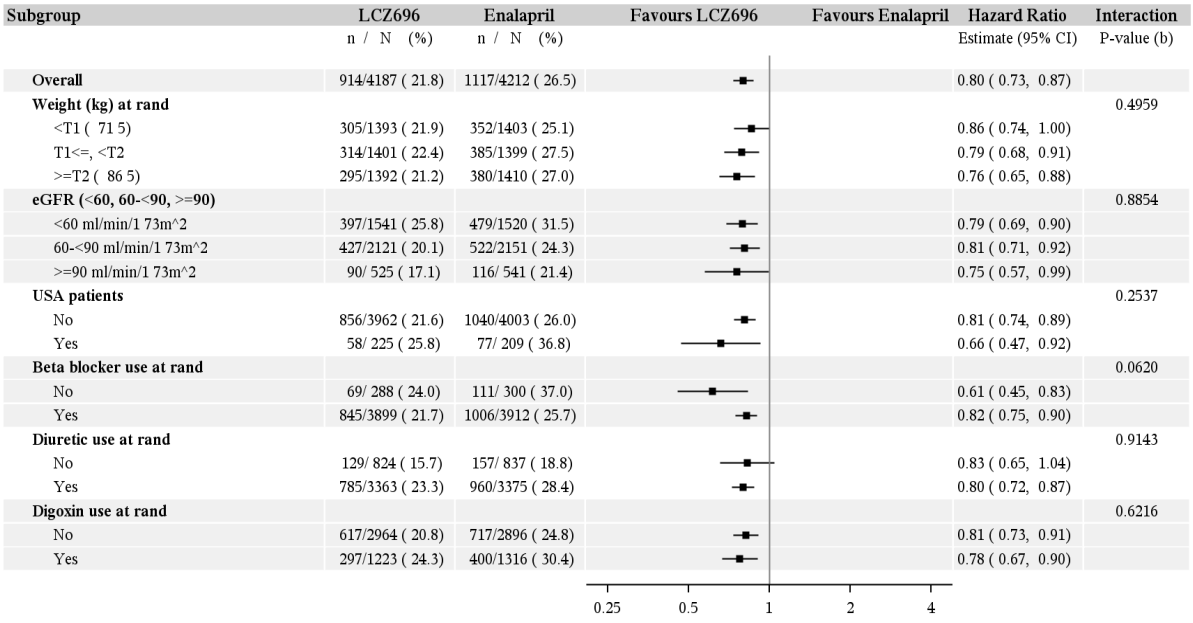






Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.3.1
ALD = MRA
ハザード比及びその 95% CI は，投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。
Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

Figure 3-19　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群間比較：事後解析した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

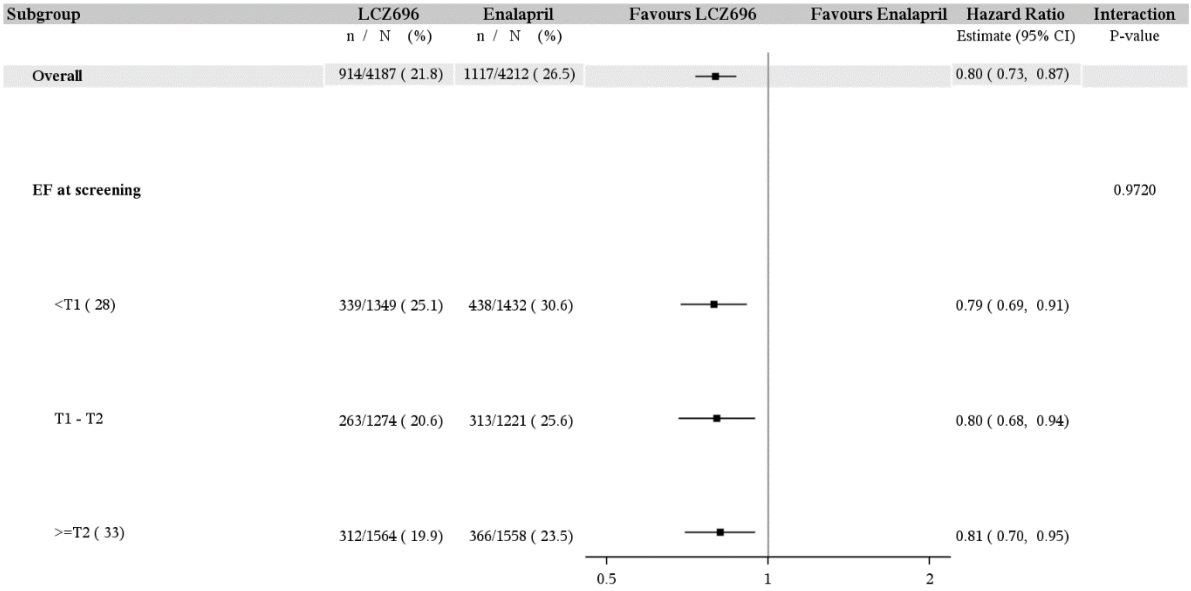


Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.4.1

ハザード比及びその 95% CI 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。

Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

Figure 3-20　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群間比較：事後解析したスクリーニング時の LVEF（三分位値）別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.3.1.post.01

T1 = 第 1 三分位値（28%），T2 = 第 2 三分位値（33%）

ハザード比及びその 95% CI 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。
Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に示す添付文書案の用法・用量（案）は，主に，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の結果に基づき設定した。以下にその根拠を示す。

用法・用量（案）

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

なお，審査の過程において，添付文書案の用法及び用量を以下のとおり変更した（1.8.2）。

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。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 用量-反応関係

LCZ696 は，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される薬物であり，NEP 阻害作用と，RAAS を抑制する AT_1 受容体拮抗作用を併せ持つ。NEP 阻害は，血管拡張作用，心肥大抑制作用，線維化抑制作用等を有するナトリウム利尿ペプチドの循環血中濃度を上昇させ，慢性心不全患者にとってベネフィットとなる心保護効果をもたらすと考えられる。

LCZ696 投与の用量依存性の NEP 阻害は，外国人健康被験者を対象に LCZ696 50，200，600，900 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した A2102 試験での血漿中 cGMP 濃度の上昇により示された。cGMP はネプリライシン阻害を示唆するバイオマーカーである。A2102 試験のデータを元に，LCZ696 を反復投与したときの血漿中 cGMP の効果-曲線下面積（AUEC）のベースラインからの変化率と投与量の関係を検討した結果，ベースラインからの変化率は LCZ696 200 mg まで用量依存的に上昇した（LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与時の血漿中 cGMP のベースラインからの変化率はそれぞれ Emax の 72%， 84%， 及び 91%）（2.7.2-3.1.9.1 項）。A2102 試験，及び慢性心不全患者に LCZ696 100 mg bid 及び 200 mg bid を反復投与した A2117 試験で，血漿中

cGMP は反復投与後 24 時間でベースラインへ戻る傾向が認められたことから（2.7.2-3.1.7.1 項，3.1.9.1 項），持続的な NEP 阻害には 1 日 2 回投与が望ましいと考える。

LCZ696 の AT_1 受容体拮抗作用は，A2102 試験のデータを元に，LCZ696 を反復投与したときの血漿レニン活性（PRA）の AUEC と投与量の関係を線形モデルを用いて検討した。LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg の反復投与において，PRA の AUEC は用量依存的に増大し，400 mg の AUEC は 200 mg のほぼ 2 倍と推定された（2.7.2-3.1.9.2 項）。

4.1.2 推奨用法・用量の検討

4.1.2.1 第 III 相検証試験で用いた用法・用量及びその設定根拠

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。PARALLEL-HF に先行して実施した 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バルサルタン 320 mg 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 阻害効果をより確実に得られ，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。PARADIGM-HF では LCZ696 の投与は 100 mg bid で開始し，忍容性の確認後 200 mg bid に増量した（1.1.1.2.1 項）。日本人患者を対象とした PARALLEL-HF では，PARADIGM-HF と同じ目標用量・用法を用いることとしたが，国内で使用される ACE 阻害薬又は ARB の用量が外国と比べて一般に低い傾向であることから開始用量を 50 mg bid とし，また，漸増期間は 2 種類の漸増法を検討した TITRATION の結果を参考に，6 週間かけて目標用量である 200 mg bid まで漸増することとした（1.1.1.1.1 項）。いずれの試験でも目標用量で忍容性及び安全性に問題のある場合は段階的な減量（100 mg bid 又は 50 mg bid），さらに投与中断を可とし，患者の状態が安定した後，再増量又は再投与することで，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。

4.1.2.2 推奨目標用量・用法を裏付ける試験結果

PARALLEL-HF の結果，エナラプリル 10 mg bid と比較した LCZ696 200 mg bid の治療効果は PARADIGM-HF と同様の傾向であり，また，安全性プロファイルも PARADIGM-HF と同じ傾向であったことから，日本人慢性心不全患者での LCZ696 の目標用量・用法は欧米と同じ 200 mg bid とするのが適切と考える。以下に PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF での LCZ696 目標用量 200 mg bid の治療効果及び安全性の結果を要約する。

治療効果

- PARADIGM-HF では，心血管死及び心不全による初回入院発現のエナラプリル群に対するハザード比（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，慢性心不全の標準治療薬であるエナラプリル群との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）。コンポーネントである心血管死は 20%，心不全による初回入院は 21%の発現リスク減少がみられ，いずれも二重盲検治療期を通して治療効果が維持された（3.2.2.1.1 項）。また，全死亡のエナラプリル群に対するハザード比（95% CI）は 0.8445（0.7642，0.9334）であり，LCZ696 は全死亡の発現リスクを 16%減少させ，エナラプリル群との間に有意な差がみられた（片側 $p = 0.0005$）（3.2.2.2.1 項）。PARALLEL-HF では，心血管死及び心不全による初回入院発現のエナラプリル群に対するハザード比（95% CI）は 1.0881（0.6501，1.8212）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，事後解析の結果，MAGGIC リスクスコアで調整した解析ではハザード比は 0.9785 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バラツキによる影響が考えられた。さらに，PARALLEL-HF 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バラツキの範囲内にあることが示唆された。これらの結果から，PARALLEL-HF で示された有効性は PARADIGM-HF で示された有効性と大きな違いはみられず，一貫した傾向であると考える（3.2.1.1.1 項）。
- PARADIGM-HF では，NT-proBNP の低下がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で大きかった。LCZ696 群の NT-proBNP の対ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）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 $p < 0.0001$）（3.2.2.3.1 項）。PARALLEL-HF でも，LCZ696 群での NT-proBNP の対ベースライン（ランダム化時）比がエナラプリル群と比べて 2 週時～6 ヵ月時まで 15%～31%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 $p < 0.05$）（3.2.1.2.1 項）。
- PARADIGM-HF では，8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の低下（悪化）がエナラプリル群と比べて小さく［投与群間差（95% CI）：1.64（0.63，2.65）］，心不全症状及び身体的制限の悪化の程度がエナラプリル群と比べて小さかった（3.2.2.2.2 項）。心不全症状及び身体的制限の悪化の抑制効果は NYHA 心機能分類の変化でも示され，8 ヵ月時に改善した被験者の割合はエナラプリル群（13.97%）と比べて LCZ696 群（15.81%）で高く，悪化した被験者の割合はエナラプリル群（12.60%）と比べて LCZ696 群（10.22%）で低かった（3.2.2.3.3 項）。PARALLEL-HF でも，6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の低下はエナラプリル群と比べて小さかった［投与群間差（95% CI）：1.2695（−3.1715，5.7104）］（3.2.1.2.4 項）。また，6 ヵ月時の NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者の割合もエナラプリル群（7.27%）と比べて LCZ696 群（0.90%）で低く（3.2.1.2.3 項），PARADIGM-HF と同様の傾向であった。

- PARADIGM-HF では，心血管死及び心不全からなる主要複合エンドポイントのエナラプリル群と比べた発現リスク減少が，すべての部分集団で一貫して認められた（3.3.2 項）。PARALLEL-HF は被験者数が少なく部分集団解析の結果の解釈には限界があるものの，いずれの部分集団でも主要複合エンドポイントの発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられず，全体集団と概ね同様の傾向であった（3.3.1 項）。

忍容性及び安全性

- PARADIGM-HF では，最終来院時に目標用量（200 mg bid = dose level 3）を投与された被験者の割合は 69.64%であった（投与期間の中央値：24.4 ヵ月）。LCZ696 群の 1 日平均投与量は 374.86 mg，1 日平均投与レベルは 2.85 であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。PARALLEL-HF では，最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は 62.16%であった（投与期間の中央値：32.03 ヵ月）。LCZ696 群の 1 日平均投与量は 328.42 mg，1 日平均投与レベルは 2.59 であり，単盲検実薬投与観察期で 200 mg bid に対して忍容であった被験者をランダム化した PARADIGM-HF よりもやや低かった（2.7.4-1.2.2.1 項）。
- PARADIGM-HF では，LCZ696 群の二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象の発現率，有害事象により治験薬の休薬又は減量を要した被験者の割合は低く，エナラプリル群と同程度であり，LCZ696 200 mg bid の忍容性は良好であった。PARALLEL-HF では，二重盲検治療期の中断又は減量を要した有害事象の発現率がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かったものの，その多くが管理可能な低血圧であり，試験の継続が可能であった。LCZ696 群の投与中止に至った有害事象の発現率は低く，LCZ696 200 mg bid の忍容性は PARADIGM-HF と同様であった（2.7.4-2.1.4.1 項，2.1.4.2 項，2.1.5.1.1 項）。
- PARADIGM-HF の単盲検実薬投与観察期に LCZ696 投与を受けた被験者の約 9 割は，LCZ696 100 mg bid 投与，200 mg bid 投与を完了した。単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与時に LCZ696 の特定されたリスクである低血圧，腎機能障害，高カリウム血症の有害事象発現により投与中止した被験者の割合は低く，エナラプリル投与時と同程度であった（3.1.2.2 項，2.7.4-2.1.6.2.3 項）。PARALLEL-HF でも，二重盲検治療期に低血圧，腎機能障害，高カリウム血症の有害事象発現により投与中止した被験者の割合は低く，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

4.1.2.3 開始用量及び漸増方法の検討

PARADIGM-HF 及び TITRATION の結果に基づき欧米で承認された慢性心不全に対する LCZ696 の開始用量及び漸増方法は，以下のとおりである。

- 推奨開始用量である 100 mg bid から 2～4 週間かけて目標用量の 200 mg bid まで増量
- ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量で治療中の患者では 50 mg bid で投与開始し，2～4 週間で倍増して目標用量の 200 mg bid まで漸増

LCZ696 の薬物動態に民族差はみられず（2.7.2-3.2.7 項），また，日本人患者を対象とした PARALLEL-HF で示された LCZ696 の有効性及び安全性は外国人患者を対象とした PARADIGM-HF と同じ傾向であったことから（4.1.2.2 項），欧米で承認された開始用量及び漸増方法の日本人患者への適用は可能と考える。しかしながら，PARALLEL-HF での LCZ696 開始用量は 50 mg bid であり，日本人患者で 100 mg bid で投与開始した臨床試験成績はない。また，日本人患者では慢性心不全治療に使われる ACE 阻害薬及び ARB の用量が一般に外国と比べて低い傾向がある。日本人患者での推奨開始用量を 100 mg bid とすることの妥当性，ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量（エナラプリル 10 mg/日相当未満）で治療中の患者での開始用量，及び日本人患者での漸増方法について，以下で考察する。

推奨開始用量 100 mg bid の妥当性

ACE 阻害薬及び ARB は日本でも外国と同様に慢性心不全の標準治療薬であり，PARALLEL-HF の被験者は，被験者ごとに用量が異なるものの全員が ACE 阻害薬又は ARB の投与歴を有した。日本人では ACE 阻害剤又は ARB の用量が低い患者が多いことから，PARALLEL-HF での LCZ696 開始用量は 50 mg bid としたが，単盲検実薬投与観察期，すなわち 50 mg bid 投与中に有害事象を主な理由として試験を中止した被験者は 236 名中 3 名のみであり（3.1.2.1 項），ほとんどの被験者で忍容性に問題はなかった。なお，PARALLEL-HF ではランダム化後忍容性が不良な被験者では 50 mg bid への減量を可としたが，ランダム化後に 100 mg bid から減量し再増量されなかった被験者（2 週時又は 4 週時に 50 mg bid に減量しその後 100 mg bid に再増量されなかった被験者）は 111 名中 7 名であった（いずれも減量の理由は有害事象：低血圧 4 名，腎機能障害及び高カリウム血症 1 名，その他 2 名）（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3-01.1.Sa）。LCZ696 50 mg bid 投与で得られるバルサルタンの血中濃度は国内製剤ディオバン 25 mg bid 相当と考えられ，国内でのディオバンの高血圧症に対する承認用量（40～160 mg/日）を考慮しても高い用量ではない。日本人心不全患者での投与経験は 50 mg bid 開始に限られるものの，高用量の RAAS 阻害薬で治療されている患者では LCZ696 100 mg bid 開始に対して忍容であることが期待できる。

また，PARALLEL-HF で治験薬投与を受けた被験者の 38.12%（85/223 名）は，試験組入れ前の ACE 阻害薬又は ARB の用量がエナラプリル 10 mg/日相当以上であった（5.3.5.3-7-Table exp 8）。LCZ696 の推奨開始用量を一律 50 mg bid とした場合，このような高用量の ACE 阻害薬又は ARB で治療されていた患者では，減弱した RAAS 抑制に強制的に切り替えることになり，治療上の不利益が懸念される。さらに，PARADIGM-HF では 200 mg bid 投与開始後 30 日の時点で心不全による初回入院の発現リスクがエナラプリル群と比べて 40%減少し，LCZ696 の早期からの治療効果が示唆されており（3.2.2.1.2 項），忍容可能な患者ではできるだけ早期に目標用量に到達することが重要と考える。推奨開始用量を一律 50 mg bid とした場合には，忍容性が期待できる患者で十分な RAAS 抑制効果がみられる用量に到達するまでに，2～4 週間の漸増期間を追加で要することとなる。

以上より，PARALLEL-HF の結果から，100 mg bid 開始後に減量し再増量できなかった被験者は少なく忍容性は良好であり，日本人患者でも 50 mg bid での投与開始を必要としない患者が一定の割合で存在すると考えられること，また，開始用量を一律 50 mg bid とした場合に，既に高用量の ACE 阻害薬又は ARB を使用している患者では治療上の不利益が生じる可能性が考えられること，さらに PARADIGM-HF で LCZ696 200 mg bid の早期からの治療効果がみられていることから，推奨開始用量は 100 mg bid とし，個々の患者の状態に応じて 50 mg bid での開始を検討するのが望ましいと考える。

ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量で治療中の患者での開始用量

欧米の承認用法・用量では，本承認申請でも安全性の評価資料とした TITRATION の試験成績に基づき，ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量で治療中の患者では 50 mg bid で投与開始することが推奨されている。TITRATION では，被験者の半数が低用量の ACE 阻害薬又は ARB で治療中（無治療を含む）であり，前治療の ACE 阻害薬又は ARB の用量にかかわらず高い増量成功率が示されたものの，低血圧，高カリウム血症，腎機能障害の発現率が ACE 阻害薬又は ARB 低用量層で ACE 阻害薬又は ARB 高用量層よりも高かった（2.7.4-5.2.1.1 項）。なお，被験者の約半数が ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者であった PIONEER-HF では，全体集団での症候性低血圧，高カリウム血症（カリウム > 5.5 mEq/L と定義）の発現率がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かったものの，ACE 阻害薬又は ARB 投与歴有無別の部分集団で特定の傾向はみられなかった（2.7.4-5.2.1.2 項）。

TITRATION の結果から，ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者及び低用量で治療中の患者に LCZ696 を投与する際は，安全に投与するため 50 mg bid での開始を検討し，忍容性を確認しながら臨床効果が認められた目標用量の 200 mg bid まで漸増するのが望ましいと考える。

漸増方法

PARALLEL-HF では 50 mg bid から 200 mg bid に 6 週間で漸増（50 mg bid 2 週間，100 mg bid 4 週間）する試験デザインで試験を実施した結果，良好な忍容性及び安全性が示された（4.1.2.2 項）。また，TITRATION では 50 mg bid から 200 mg bid に 6 週間で漸増（50 mg bid 3 週間，100 mg bid 3 週間）した被験者でより増量成功率が高かった（1.1.1.1.1 項）。これらの結果を踏まえ，開始用量が 100 mg bid，50 mg bid のいずれの場合でも，2～4 週間で倍増して目標用量である 200 mg bid まで増量するのが望ましいと考える。

以上を総合的に考慮し，日本人の慢性心不全患者での推奨開始用量は欧米と同じ 100 mg bid とし，2～4 週間を目安に 200 mg bid まで増量するのが望ましいと考える。また，TITRATION の結果を踏まえ，ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量で治療中の患者では，50 mg bid での投与開始を検討し，忍容性を確認しながら 2～4 週間ごとに倍増して 200 mg bid まで漸増するのが望ましいと考える。

4.1.3 血中濃度-反応関係

個々の臨床試験からの薬物動態（PK）解析に加えて，健康被験者及び HFrEF 患者を対象とした試験データを統合し母集団 PK 解析を実施した。

母集団 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（PARALLEL-HF）及び外国人 HFrEF 患者（A2117 試験，PARADIGM-HF）の 9 試験で測定された PK データを用いた。

検討の結果，LCZ696 の PK パラメータに対して，性別及び人種は臨床的に意味のある影響を示さなかったが，疾患（健康被験者 vs 患者），年齢，体重，腎機能及び肝機能は影響を与えることが示された（2.7.2-3.1.8 項）。

日本人 HFrEF 患者（PARALLEL-HF）と外国人 HFrEF 患者（PARADIGM-HF）の PK を比較した結果，日本人 HFrEF 患者での定常状態の本剤の血漿中濃度の中央値は外国人 HFrEF 患者での濃度の中央値よりもやや高かったが，90% CI は重なっており，臨床的に問題とならない差であると考えられた。また，日本人患者及び外国人患者での定常状態における PK パラメータは，患者の背景因子にかかわらず類似していた（2.7.2-3.2.7 項）。

4.1.4 特別な患者集団及び部分集団での検討

4.1.4.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス 50～80 mL/min）の腎機能障害患者，中等度（同 30～< 50 mL/min）の腎機能障害患者では，健康被験者と比べて sacubitrilat の AUCtau がそれぞれ約 2.1 倍，約 2.2 倍に増加し，重度（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min）の腎機能障害患者では，健康被験者と比べて sacubitrilat の AUCtau が約 2.7 倍に増加した（2.7.2-2.4.1.3 項，2.4.1.4 項）。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結果，重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）患者の安全性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（2.7.4-2.1.5.1 項，5.1.2.3 項）。

4.1.4.2 肝機能障害患者

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が，特に懸念すべき安全性の問題はみられなかった（2.7.2-2.4.1.2 項，2.7.4-5.1.2.4 項）。

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いない。

4.1.4.3 高齢者

外国人健康被験者を対象に LCZ696 の PK に対する年齢の影響を検討した B2109 試験では，高齢者（65 歳以上）では非高齢者と比べて sacubitrilat 及びバルサルタンの AUCinf がそれぞれ約 1.4 倍，約 1.3 倍に増加した（2.7.2-3.2.6 項）。

PARADIGM-HF で LCZ696 の効果に対する年齢の影響を検討した結果，主要評価項目である心血管死及び心不全による入院の発現リスクは年齢別（65 歳未満，65 歳以上，75 歳未満，75 歳以上）のいずれの部分集団でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で減少し，年齢にかかわらず，約 20%のリスク減少が認められた（3.3.2 項）。安全性については，PARALLEL-HF の LCZ696 群で，低血圧（基本語）の発現率が 75 歳未満と比べて 75 歳以上で高かった［それぞれ 20.25%（16/79 名），34.38%（11/32 名）］。心不全患者を対象とした 4 試験の併合データを用いて LCZ696 の重要な特定されたリスクである低血圧，腎機能障害，高カリウム血症の発現率を年齢別に評価した結果，LCZ696 群の低血圧の発現率は全体集団と比べて 75 歳以上で高かったものの（二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数：それぞれ 18.17，14.01），腎機能障害，高カリウム血症の発現率に特定の傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.5.1.1 項，2.1.5.1.2 項，2.1.5.1.3 項）。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

PARADIGM-HF の主要複合エンドポイントの結果に基づき，LCZ696 の効果の持続を検討した。PARADIGM-HF では，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。

LCZ696 群の主要複合エンドポイントの累積発現率は，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（Figure 3-8）。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

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。

6 付録

Table 6-1 死亡の評価基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
A. Cardiovascular Death	A. Cardiovascular Death
Cardiovascular death includes death classified in any of the following categories:	Cardiovascular death includes death classified in any of the following categories:
1. Fatal Myocardial Infarction (MI):	1. Fatal Myocardial Infarction (MI):
Fatal MI may be adjudicated in any of the following three scenarios:	Fatal MI may be adjudicated in any of the following three scenarios:
a. Death occurring within 14 days after a documented MI, in which there is no conclusive evidence of any other cause of death. Subjects who are being treated for a MI and who die as a result of complications of the MI (eg, sudden death, pump failure, or cardiogenic shock) will be classified as having had a MI-related death.	a. Death occurring within 14 days after a documented MI, in which there is no conclusive evidence of any other cause of death. Subjects who are being treated for a MI and who die as a result of complications of the MI (eg, sudden death, pump failure, or cardiogenic shock) will be classified as having had a MI-related death.
b. Autopsy evidence of a recent infarct with no conclusive evidence of any other cause of death	b. Autopsy evidence of a recent infarct with no conclusive evidence of any other cause of death
c. An abrupt death that has characteristics suggestive of an acute infarct but do not meet the strict	c. An abrupt death that has characteristics suggestive of an acute infarct but do not meet the strict
definition of a MI. Suggestive characteristics are:	definition of a MI. Suggestive characteristics are:
- *presentation with acute ischemic symptoms*	- *presentation with acute ischemic symptoms*
- *AND one of the following:*	- *AND one of the following:*
- *ECG changes indicative of an acute injury*	- *ECG changes indicative of an acute injury*
- *abnormal cardiac biomarkers*	- *abnormal cardiac biomarkers*
- *other evidence (eg, echocardiography, ventriculography, or scintigraphy) of new ventricular wall motion abnormality*	- *other evidence (eg, echocardiography, ventriculography, or scintigraphy) of new ventricular wall motion abnormality*
2. **Heart** Failure:	2. **Pump** Failure:
Death occurring in the context of clinically worsening symptoms and/or signs of heart failure (HF) without evidence of another cause of death.	Death occurring in the context of clinically worsening symptoms and/or signs of heart failure (HF) without evidence of another cause of death.
Death occurring as a complication of the implantation of a ventricular assist device, cardiac transplant, or other surgery primarily for refractory HF.	Death occurring as a complication of the implantation of a ventricular assist device, cardiac transplant, or other surgery primarily for refractory HF.
Death occurring after referral to hospice specifically for progressive HF.	Death occurring after referral to hospice specifically for progressive HF.
Note: If worsening HF is secondary to MI, then MI should be listed as the primary cause of death if the subject suffered an MI within 14 days of death (as above).	*Note:* If worsening HF is secondary to MI, then MI should be listed as the primary cause of death if the subject suffered an MI within 14 days of death (as above).
3. Sudden Death:	3. Sudden Death:
Death occurring unexpectedly in an otherwise stable subject. Further subclassification of sudden death will be as follows:	Death occurring unexpectedly in an otherwise stable subject. Further subclassification of sudden death will be as follows:
a. death witnessed or subject last seen alive < 1 hour previously *or*	(1) death witnessed or subject last seen alive < 1 hour previously *or*
b. subject last seen alive ≥ 1 hr and < 24 hrs previously	(2) subject last seen alive ≥ 1 hr and < 24 hrs previously
4. Presumed Sudden Death	4. Presumed Sudden Death
Death occurring unexpectedly in an otherwise stable subject last seen alive ≥ 24 hours previously, with circumstances suggestive of sudden death.	Death occurring unexpectedly in an otherwise stable subject last seen alive ≥ 24 hours previously, with circumstances suggestive of sudden death.

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
5. Fatal Stroke: Death occurring as a result of a documented stroke. Where possible, the stroke will be further classified as ischemic, ischemic with hemorrhagic **transformation, hemorrhagic stroke (non-traumatic)**, or unknown. 6. Fatal Pulmonary Embolism: Death occurring as a direct result of a documented pulmonary embolism. 7. **Cardiovascular** Procedure-Related Death: Death occurring during a cardiovascular procedure or as a result of complications related to a cardiovascular procedure (e.g. percutaneous coronary intervention), usually within 14 days. **The CEC will subcategorize these deaths as related to percutaneous coronary intervention (PCI-related), coronary artery bypass-grafting (CABG-related), valvular procedures (valvular), or other cardiovascular procedures (other).** 8. Other Cardiovascular Death: Death resulting from a specifically documented cardiovascular cause other than those listed above. 9. Presumed Cardiovascular Death: Death likely due to a cardiovascular cause in which the available clinical data is insufficient to support a more specific cause of death.	5. Presumed Cardiovascular Death [a]: Death likely due to a cardiovascular cause in which the available clinical data is insufficient to support a more specific cause of death. 6. Fatal Stroke: Death occurring as a result of a documented stroke. Where possible, the stroke will be further classified as ischemic, ischemic with hemorrhagic **conversion, primary intracranial hemorrhage**, or unknown. 7. Fatal Pulmonary Embolism: Death occurring as a direct result of a documented pulmonary embolism. 8. Procedure-Related Death: Death occurring during a cardiovascular procedure or as a result of complications related to a cardiovascular procedure (e.g. percutaneous coronary intervention), usually within 14 days. 9. Other Cardiovascular Death: Death resulting from a specifically documented cardiovascular cause other than those listed above.

太字：試験間での相違点

a) 5～9 は PARALLEL-HF と提示順が異なるが，内容はほぼ同じである。

Table 6-2 心不全による入院の評価基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
Presentation to an acute care facility requiring an overnight hospitalization (change in calendar day) with an exacerbation of heart failure requiring treatment meeting the following criteria:	Presentation to an acute care facility requiring an overnight hospitalization (change in calendar day) with an exacerbation of heart failure requiring treatment meeting the following criteria:
1. Symptoms and signs of heart failure:	1. Symptoms and signs of heart failure:
One or more of the following symptoms consistent with heart failure:	One or more of the following symptoms consistent with heart failure:
a. **Increasing** dyspnea	a. **Worsening** dyspnea
b. Worsening orthopnea	b. Worsening orthopnea
c. Paroxysmal nocturnal dyspnea	c. Paroxysmal nocturnal dyspnea
d. Increasing fatigue/ **decreasing** exercise tolerance	d. Increasing fatigue/ **worsening** exercise tolerance
e. Worsening edema	e. Worsening edema/**anasarca**
AND	AND
Two or more of the following signs consistent with heart failure:	Two or more of the following signs consistent with heart failure:
a. Rapid weight gain	a. Rapid weight gain
b. Pulmonary edema or rales	b. Pulmonary edema or rales
c. Elevated jugular venous pressure	c. Elevated jugular venous pressure
d. Radiologic signs of heart failure	d. Radiologic signs of heart failure
e. Peripheral edema	e. Peripheral edema
f. Increasing abdominal distension or ascites	f. Increasing abdominal distension or ascites
g. S_3 gallop	g. S_3 gallop
h. Hepatojugular reflux	h. Hepatojugular reflux
i. Elevated brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-BNP (> most recent baseline)	i. Elevated brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-BNP (> most recent baseline)
j. Congestive hepatomegaly (i.e. not related to intrinsic liver disease)	
k. Invasive/Non-invasive tests showing cardiac filling pressures or low cardiac output	
AND	AND
2. Treatment	2. Treatment
Treatment with intravenous diuretics, intravenous vasodilators, intravenous inotropes, mechanical fluid removal (e.g., ultrafiltration or dialysis), or insertion of an intra-aortic balloon pump for hemodynamic compromise.	Treatment with intravenous diuretics, intravenous vasodilators, intravenous inotropes, mechanical fluid removal (e.g., ultrafiltration or dialysis), or insertion of an intra-aortic balloon pump for hemodynamic compromise.
Initiation of standing oral diuretics or intensification (doubling) of the maintenance diuretic dose will also qualify as treatment.	Initiation of standing oral diuretics or intensification (doubling) of the maintenance diuretic dose will also qualify as treatment.
Note: Adjudicated heart failure events associated with elevation in cardiac biomarkers (e.g. cardiac troponin) not thought to be evidence of an associated myocardial infarction will be noted by the CEC.	Note: Adjudicated heart failure events associated with elevation in cardiac biomarkers (e.g. cardiac troponin) not thought to be evidence of an associated myocardial infarction will be noted by the CEC.

太字：試験間での相違点

Table 6-3 選択基準（PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF）

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
本治験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られる患者。	本治験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られる患者。
外来患者で 20 歳以上（同意取得時）の男女。	外来患者で 18 歳以上の男女。
NYHA 心機能分類が II～IV 度で，LVEF が低下した慢性心不全患者： • Visit 1 の LVEF が 35%以下（心エコー，MUGA，CT スキャン，MRI，又は心室血管造影による医療機関の過去 6 ヵ月以内の測定結果，ただし，この測定以後に 35%を超える測定結果がない場合に限る）。 • Visit 1 の血漿中 NT-proBNP が 600 pg/mL 以上，又は Visit 1 の NT-proBNP が 400 pg/mL 以上（中央検査機関の測定データに基づく）で，かつ直近 12 ヵ月以内に心不全による入院の既往がある。	NYHA 心機能分類が II～IV 度で，LVEF が低下した慢性心不全患者： • Visit 1 の LVEF が 35%以下（心エコー，MUGA，CT スキャン，MRI，又は心室血管造影による医療機関の過去 6 ヵ月以内の測定結果，ただし，この測定以後に 35%を超える測定結果がない場合に限る）。試験開始時は LVEF 40%以下であり，治験実施計画書改訂 1 で 35%以下に変更した。 • Visit 1 の BNP が 150 pg/ml 以上（又は NT-proBNP が 600 pg/mL 以上），又は Visit 1 の BNP が 100 pg/ml 以上（又は NT-proBNP が 400 pg/mL 以上）で，かつ直近 12 ヵ月以内に心不全による入院の既往がある。
Visit 1 前 4 週間以上にわたり一定の用量で ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けている患者。	Visit 1 前 4 週間以上にわたり ACE 阻害薬又は ARB の投与を，エナラプリル 10 mg/日又はその相当量以上の用量で受けている患者。 • エナラプリル 10 mg/日に相当するその他の ACE 阻害薬には，ベナゼプリル 20 mg/日，カプトプリル 100 mg/日，シラザプリル 2.5 mg/日，ホシノプリル 20 mg/日，リシノプリル 10 mg/日，モエキシプリル 7.5 mg/日，ペリンドプリル 4 mg/日，キナプリル 20 mg/日，ラミプリル 5 mg/日，トランドラプリル 2 mg/日，及びゾフェノプリル 30 mg/日が含まれる。 • エナラプリル 10 mg/日に相当する ARB には，カンデサルタン 16 mg/日，エプロサルタン 400 mg/日，イルベサルタン 150 mg/日，ロサルタン 50 mg/日，オルメサルタン 10 mg/日，テルミサルタン 40 mg/日，及びバルサルタン 160 mg/日が含まれる。
Visit 1 前 4 週間以上にわたり一定の用量でβ遮断薬の投与を受けている患者。ただし，禁忌又は忍容性が不良な場合を除く（β遮断薬が投与されていない患者では，その理由を記録する）。	Visit 1 前 4 週間以上にわたり一定の用量でβ遮断薬の投与を受けている患者。ただし，禁忌又は忍容性が不良な場合を除く（β遮断薬が投与されていない患者，及び各国の治療ガイドラインでの慢性心不全の目標用量を満たさない患者では，その理由を記録する）。
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は，腎機能，血清カリウム値，及び忍容性を考慮の上，すべての患者で投与を検討する。投与する場合は，ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を，Visit 1 前の少なくとも 4 週間は一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する（ガイドラインで一部の患者に推奨されている，心臓再同期療法や植込み型除細動器等）。	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は，腎機能，血清カリウム値，及び忍容性を考慮の上，すべての患者で投与を検討する。投与する場合は，ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を，Visit 1 前の少なくとも 4 週間は一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する（ガイドラインで一部の患者に推奨されている，心臓再同期療法や植込み型除細動器等）。

MUGA = マルチゲートスキャン，MRI = 磁気共鳴像

Table 6-4 主な除外基準（PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF）

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
本治験薬又は同様な化学構造を有する薬剤，ACE 阻害薬，ARB，NEP 阻害薬に対する過敏症の既往を有する患者，本治験薬に対する禁忌症を有する患者，本治験薬に対する禁忌症が疑われる患者。	本治験薬又は同様な化学構造を有する薬剤，ACE 阻害薬，ARB，NEP 阻害薬に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する患者，本治験薬に対する禁忌症を有する患者，本治験薬に対する禁忌症が疑われる患者。
ACE 阻害薬あるいは ARB に対する忍容性が不良であった患者。	ACE 阻害薬あるいは ARB の推奨された目標用量に対する忍容性が不良であった患者。
血管浮腫の既往を有する患者。	血管浮腫の既往を有する患者。
ACE 阻害薬と ARB 両方による治療が必要な患者。	ACE 阻害薬と ARB 両方による治療が必要な患者。
急性非代償性心不全患者（静脈内投与が必要とされるような明らかな徴候及び症状を伴う慢性心不全の増悪）。	急性非代償性心不全患者（静脈内投与が必要とされるような明らかな徴候及び症状を伴う慢性心不全の増悪）。
症候性低血圧を有するか，又は Visit 1（スクリーニング時）の収縮期血圧（SBP）が 100 mmHg 未満あるいは Visit 199（単盲検実薬投与観察期終了時）の SBP が 95 mmHg 未満の患者。	症候性低血圧を有するか，又は Visit 1（スクリーニング時）の収縮期血圧（SBP）が 100 mmHg 未満あるいは Visit 3 又は Visit 5（ランダム化時）の SBP が 95 mmHg 未満の患者。
Visit 1（スクリーニング時）又は Visit 199（単盲検実薬投与観察期終了時）での，日本人推算式（引用）による eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2未満，あるいは Visit 1 から Visit 199 までの eGFR 低下が 35%を上回る患者（実施医療機関の測定データに基づく）。	Visit 1（スクリーニング時），Visit 3（単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時）又は Visit 5（単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了時かつランダム化時）での，Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2未満，あるいは Visit 1 から Visit 3 又は Visit 1 から Visit 5 までの eGFR 低下が 35%を上回る患者。
Visit 1（スクリーニング時）の血清カリウム値が 5.2 mmol/L（mEq/L）を超える，あるいは Visit 199（単盲検実薬投与観察期終了時）の血清カリウム値が 5.4 mmol/L（mEq/L）を超える患者（実施医療機関の測定データに基づく）。	Visit 1（スクリーニング時）の血清カリウム値が 5.2 mmol/L を超える，あるいは Visit 3 又は Visit 5（ランダム化時）の血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える患者。
Visit 1 前 3 ヵ月以内に，急性冠症候群，脳卒中，一過性脳虚血発作，心血管・頸動脈・他の主要心血管に対する手術，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は頸動脈血管形成術の既往を有する患者。	Visit 1 前 3 ヵ月以内に，急性冠症候群，脳卒中，一過性脳虚血発作，心血管・頸動脈・他の主要心血管に対する手術，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は頸動脈血管形成術の既往を有する患者。
Visit 1 後 6 ヵ月以内に，外科的又は経皮的インターベンションが必要になると考えられる冠動脈疾患又は頸動脈疾患を有する患者。	Visit 1 後 6 ヵ月以内に，外科的又は経皮的インターベンションが必要になると考えられる冠動脈疾患又は頸動脈疾患を有する患者。
Visit 1 前 3 ヵ月以内に，心臓再同期療法ペースメーカー（CRT-P）又は心臓再同期療法除細動器（CRT-D）の植え込み術を行った患者，あるいは既存のペースメーカー又は植込み型除細動器（ICD）を CRT デバイスに変更した患者，あるいはこれらのデバイスの植込みが予定されている患者。また，Visit 1 前 1 ヵ月以内に，ペースメーカー又は ICD の植え込み術を行った患者，あるいはペースメーカーの変更や他のデバイスのリード変更を行った患者は除外する。	Visit 1 前 3 ヵ月以内に，心臓再同期療法ペースメーカー（CRT-P）又は心臓再同期療法除細動器（CRT-D）の植え込み術を行った患者，あるいは既存のペースメーカー又は植込み型除細動器（ICD）を CRT デバイスに変更した患者，あるいはこれらのデバイスの植込みが予定されている患者。また，Visit 1 前 1 ヵ月以内に，ペースメーカー又は ICD の植え込み術を行った患者，あるいはペースメーカーの変更や他のデバイスのリード変更を行った患者は除外する。
心臓移植施行患者，心補助装置（VAD）を装着した患者，移植待機リスト登録患者，VAD 植込み予定患者。	心臓移植施行患者，心補助装置（VAD）を装着した患者，移植待機リスト登録患者，VAD 植込み予定患者。
重度肺疾患の既往を有する患者。	重度肺疾患の既往を有する患者。
Visit 1 前 12 ヵ月以内に，周産期心筋症又は化学療法誘発性心筋症と診断された患者。	Visit 1 前 12 ヵ月以内に，周産期心筋症又は化学療法誘発性心筋症と診断された患者。
Visit 1 前 3 ヵ月以内に，失神を伴う心室性不整脈が認められたが，治療が開始されていない患者。	Visit 1 前 3 ヵ月以内に，失神を伴う心室性不整脈が認められたが，治療が開始されていない患者。
症候性徐脈を有する患者，第 II 度（無症候性の Wenckebach 型房室ブロックを除く）又は第 III 度心ブロックを有するペースメーカー非装着患者。	症候性徐脈を有する患者，第 II 度又は第 III 度心ブロックを有するペースメーカー非装着患者。

PARALLEL-HF	PARADIGM-HF
血行動態学的に重要な僧帽弁又は大動脈弁疾患を有する患者（左心室拡張に続発した僧帽弁逆流を除く）。	血行動態学的に重要な僧帽弁又は大動脈弁疾患を有する患者（左心室拡張に続発した僧帽弁逆流を除く）。
血行動態学的に重要なその他の左室流出路の閉塞性病変（大動脈弁狭窄及び大動脈弁下狭窄を含む）を有する患者。	血行動態学的に重要なその他の左室流出路の閉塞性病変（大動脈弁狭窄及び大動脈弁下狭窄を含む）を有する患者。
両側腎動脈狭窄を合併している患者。	両側腎動脈狭窄を合併している患者。
過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頸部上皮内癌を除く。	なし
余命が 3 年未満と考えられる他の疾患を合併している患者。	余命が 5 年未満と考えられる他の疾患を合併している患者。
治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： • Visit 1 前 12 ヵ月以内の活動性の炎症性腸疾患の既往。 • Visit 1 前 3 ヵ月以内に，十二指腸潰瘍又は胃潰瘍を合併。 • 以下のいずれかに該当する肝疾患：Visit 1 の AST あるいは ALT が正常上限値（ULN）の 3 倍を超える，Visit 1 のビリルビン値が ULN の 1.5 倍を超える，肝性脳症の既往，食道静脈瘤の既往，門脈大静脈シャントの既往。 • コレスチラミン又はコレスチポール樹脂の投与。	治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： • Visit 1 前 12 ヵ月以内の活動性の炎症性腸疾患の既往。 • Visit 1 前 3 ヵ月以内に，十二指腸潰瘍又は胃潰瘍を合併。 • 以下のいずれかに該当する肝疾患：Visit 1 の AST あるいは ALT が正常上限値（ULN）の 2 倍を超える，肝性脳症の既往，食道静脈瘤の既往，門脈大静脈シャントの既往。 • コレスチラミン又はコレスチポール樹脂の投与。
本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：当該治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は 30 日以内。	本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：当該治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は 30 日以内。
妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査「陽性」で確認する。	妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査「陽性」（> 5 mIU/mL）で確認する。
妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義する。ただし，治験薬の投与期間中及び投与終了後 7 日間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。	妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義し，職業，生活習慣，又は性的指向で性行為が不可能な場合，並びに男性パートナーが精管切除を受けた女性を含む。ただし，2 つの避妊法（二重のバリア式避妊法，又はバリア式避妊法及びホルモン式の併用）を使用している場合を除く。

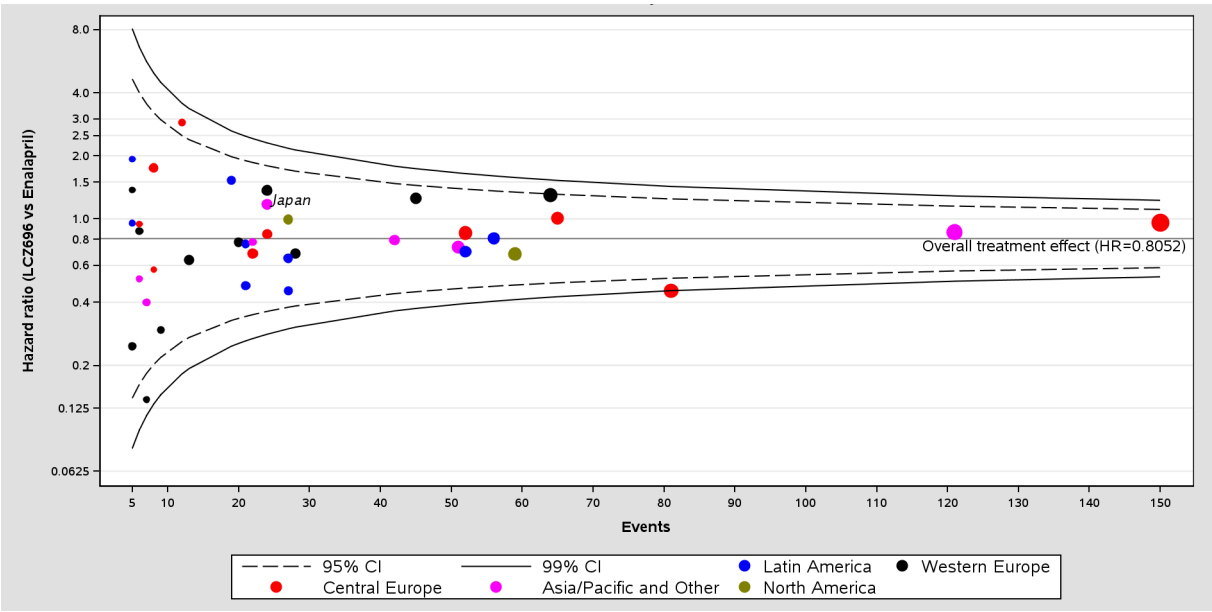
Table 6-5 CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	Total n/N (%)
Number of patients with a confirmed event	30/111 (27.03)	28/112 (25.00)	58/223 (26.01)
Cardiovascular death	5/111 (4.50)	8/112 (7.14)	13/223 (5.83)
Fatal Myocardial Infraction	1/111 (0.90)	1/112 (0.89)	2/223 (0.90)
Sudden Death	2/111 (1.80)	4/112 (3.57)	6/223 (2.69)
- Witnessed or last seen alive < 1 hr	1/111 (0.90)	2/112 (1.79)	3/223 (1.35)
- Last seen alive >= 1hr and < 24hr	1/111 (0.90)	2/112 (1.79)	3/223 (1.35)
Presumed sudden death	1/111 (0.90)	0/112	1/223 (0.45)
Other Cardiovascular Death	1/111 (0.90)	1/112 (0.89)	2/223 (0.90)
Presumed Cardiovascular Death	0/111	2/112 (1.79)	2/223 (0.90)
Heart failure hospitalization	25/111 (22.52)	20/112 (17.86)	45/223 (20.18)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-01.5.F

%は CEC により心血管死又は心不全による入院と確認されたイベントを発現した被験者数に基づき算出

Figure 6-1 国別の，心血管死のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 1.2

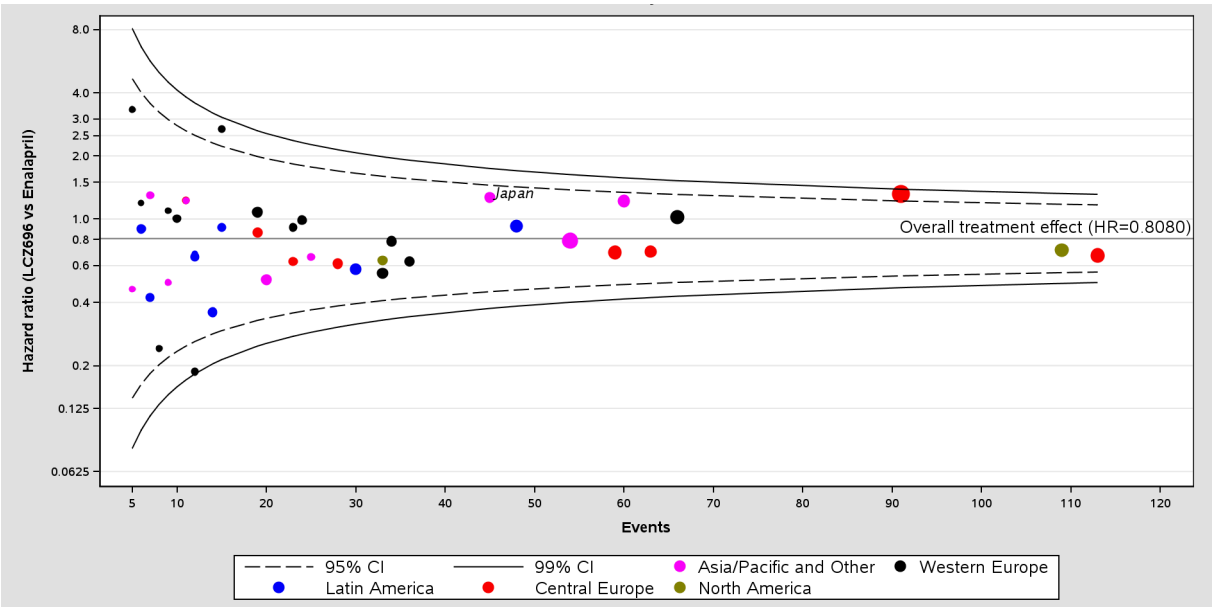
PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データに基づき作成。

国別のハザード比は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデル，全体の治療効果は投与群及び地域を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルにより算出。

発現イベント数が 5 件以上であった国のハザード比を提示した。

それぞれの点の大きさは当該国の被験者数に比例。

Figure 6-2　国別の，心不全による初回入院のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 1.3

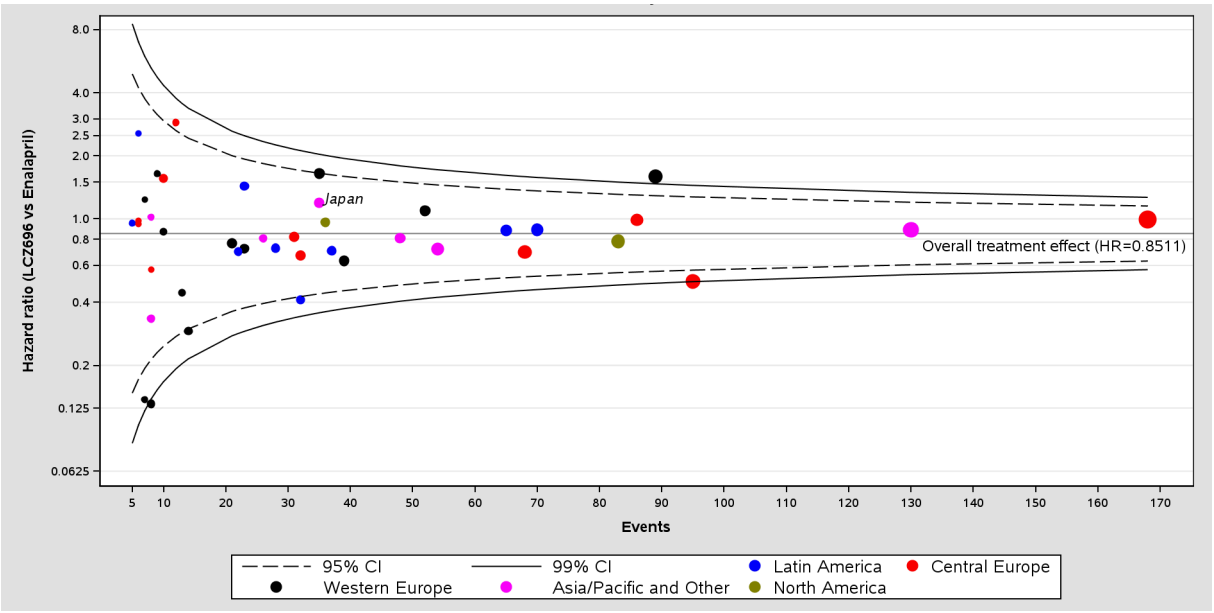
PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データに基づき作成。

国別のハザード比は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデル，全体の治療効果は投与群及び地域を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルにより算出。

発現イベント数が 5 件以上であった国のハザード比を提示した。

それぞれの点の大きさは当該国の被験者数に比例。

Figure 6-3　国別の，全死亡のエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比の funnel plot（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Source：5.3.5.3-7-Figure exp 1.4

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の試験データに基づき作成。

国別のハザード比は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデル，全体の治療効果は投与群及び地域を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルにより算出。

発現イベント数が 5 件以上であった国のハザード比を提示した。

それぞれの点の大きさは当該国の被験者数に比例。

Table 6-6　8 週時及び 6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score 及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA	
KCCQ Score	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	p-value [a)]
Week 8						
Physical limitation	109	−0.8695 (1.4894)	108	−2.4718 (1.4947)	1.6024 (−2.5614, 5.7661)	0.4490
Symptom stability	111	−0.2860 (1.5994)	111	−1.3944 (1.5991)	1.1084 (−3.3567, 5.5735)	0.6252
Symptom frequency	111	1.2353 (1.5436)	111	−2.3230 (1.5420)	3.5583 (−0.7558, 7.8724)	0.1055
Symptom burden	111	−0.3599 (1.4318)	111	−2.8903 (1.4293)	2.5304 (−1.4668, 6.5276)	0.2135
Total symptom score	111	0.5026 (1.4355)	111	−2.6600 (1.4333)	3.1626 (−0.8484, 7.1736)	0.1216
Self-efficacy	111	3.3780 (1.8186)	111	2.1575 (1.8187)	1.2205 (−3.8485, 6.2896)	0.6356

KCCQ Score	LCZ696 N = 111 n	LCZ696 N = 111 LSM of CFB (SE)	ENA N = 112 n	ENA N = 112 LSM of CFB (SE)	LCZ696 vs. ENA LSM of difference (95% CI)	LCZ696 vs. ENA p-value [a)]
Quality of life	111	1.6281 (1.5292)	111	0.3377 (1.5292)	1.2904 (−2.9718, 5.5527)	0.5513
Social limitation	91	−0.9979 (1.3432)	90	1.9517 (1.3573)	−2.9496 (−6.7220, 0.8227)	0.1246
Overall summary score	111	0.3109 (1.2897)	111	−1.0300 (1.2885)	1.3408 (−2.2568, 4.9385)	0.4634
Clinical summary score	111	−0.0491 (1.3522)	111	−2.5946 (1.3504)	2.5455 (−1.2306, 6.3216)	0.1854
Month 6						
Physical limitation	107	−2.1465 (1.7654)	107	−2.7012 (1.7696)	0.5547 (−4.3756, 5.4850)	0.8247
Symptom stability	111	−0.5112 (1.7453)	110	−2.2769 (1.7523)	1.7656 (−3.1173, 6.6486)	0.4768
Symptom frequency	111	−2.6123 (1.7590)	110	−3.4530 (1.7621)	0.8406 (−4.0786, 5.7598)	0.7366
Symptom burden	111	−2.6872 (1.6495)	110	−4.0351 (1.6513)	1.3478 (−3.2606, 5.9563)	0.5649
Total symptom score	111	−2.5848 (1.6427)	110	−3.7952 (1.6447)	1.2104 (−3.3821, 5.8029)	0.6040
Self-efficacy	111	2.7024 (1.8952)	110	1.3662 (1.9014)	1.3361 (−3.9548, 6.6271)	0.6192
Quality of life	111	1.0275 (1.7400)	110	1.9625 (1.7450)	−0.9350 (−5.7916, 3.9217)	0.7047
Social limitation	92	−0.4504 (1.9613)	89	0.2594 (1.9965)	−0.7098 (−6.2354, 4.8158)	0.8002
Overall summary score	111	−1.2390 (1.5622)	110	−1.4158 (1.5644)	0.1768 (−4.1841, 4.5377)	0.9364
Clinical summary score	111	−2.2216 (1.5898)	110	−3.4910 (1.5911)	1.2695 (−3.1715, 5.7104)	0.5737

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-04.1.1.F1

LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均

解析には，6 ヵ月時までに KCCQ のデータがある全被験者を含めた。
死亡例の死亡後のデータはスコア 0（最悪値）として含めた。
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，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。

a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 6-7 6 ヵ月時の clinical composite assessment の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

Measurement	Category	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	Total N = 223 n (%)	p-value [a)]
Clinical composite assessment	# of patients with data	110 (100)	110 (100)	220 (100)	0.6211
	Improved	23 (20.91)	21 (19.09)	44 (20.00)	
	Unchanged	78 (70.91)	78 (70.91)	156 (70.91)	
	Worsened	9 (8.18)	11 (10.00)	20 (9.09)	
Global assessment of disease activity	# of patients with data	110 (100)	106 (100)	216 (100)	0.1666
	Markedly improved	2 (1.82)	1 (0.94)	3 (1.39)	
	Moderately improved	12 (10.91)	6 (5.66)	18 (8.33)	
	Slightly improved	21 (19.09)	15 (14.15)	36 (16.67)	
	Unchanged	68 (61.82)	80 (75.47)	148 (68.52)	
	Slightly worsened	4 (3.64)	4 (3.77)	8 (3.70)	
	Moderately worsened	2 (1.82)	0	2 (0.93)	
	Markedly worsened	1 (0.91)	0	1 (0.46)	
Change in NYHA functional class	# of patients with data	111 (100)	110 (100)	221 (100)	0.2688
	Improved	19 (17.12)	18 (16.36)	37 (16.74)	
	Unchanged	91 (81.98)	84 (76.36)	175 (79.19)	
	Worsened	1 (0.90)	8 (7.27)	9 (4.07)	
Major clinical adverse event	# of patients with data	111 (100)	112 (100)	223 (100)	0.7960
	Yes	6 (5.41)	7 (6.25)	13 (5.83)	
	No	105 (94.59)	105 (93.75)	210 (94.17)	

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.2-06.1.F

p 値は，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 検定を用いて算出した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 6-8 8 ヵ月時の clinical composite assessment の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

Measurement	Category	LCZ696 N = 4187 n (%)	ENA N = 4212 n (%)	Total N = 8399 n (%)	p-value [a)]
Global assessment of disease activity	# of patients with data	3915 (100)	3890 (100)	7805 (100)	0.0694
	Marked improvement	718 (18.34)	677 (17.40)	1395 (17.87)	
	Moderate improvement	812 (20.74)	809 (20.80)	1621 (20.77)	
	Minimal improvement	932 (23.81)	898 (23.08)	1830 (23.45)	
	No change	1216 (31.06)	1227 (31.54)	2443 (31.30)	
	Minimal worsened	157 (4.01)	180 (4.63)	337 (4.32)	
	Moderate worsened	61 (1.56)	69 (1.77)	130 (1.67)	
	Marked worsened	19 (0.49)	30 (0.77)	49 (0.63)	
Major clinical AE	# of patients with data	4153 (100)	4171 (100)	8324 (100)	0.0011*
	Yes	358 (8.62)	448 (10.74)	806 (9.68)	
	No	3795 (91.38)	3723 (89.26)	7518 (90.32)	
Change in NYHA functional class	# of patients with data	3833 (100)	3825 (100)	7658 (100)	0.0015*
	Improved	639 (16.67)	569 (14.88)	1208 (15.77)	
	Unchanged	2989 (77.98)	2990 (78.17)	5979 (78.08)	
	Worsened	205 (5.35)	266 (6.95)	471 (6.15)	
Clinical composite assessment	# of patients with data	4025 (100)	4056 (100)	8081 (100)	0.0017*
	Improved	1646 (40.89)	1569 (38.68)	3215 (39.78)	
	Unchanged	1801 (44.75)	1782 (43.93)	3583 (44.34)	
	Worsened	578 (14.36)	705 (17.38)	1283 (15.88)	

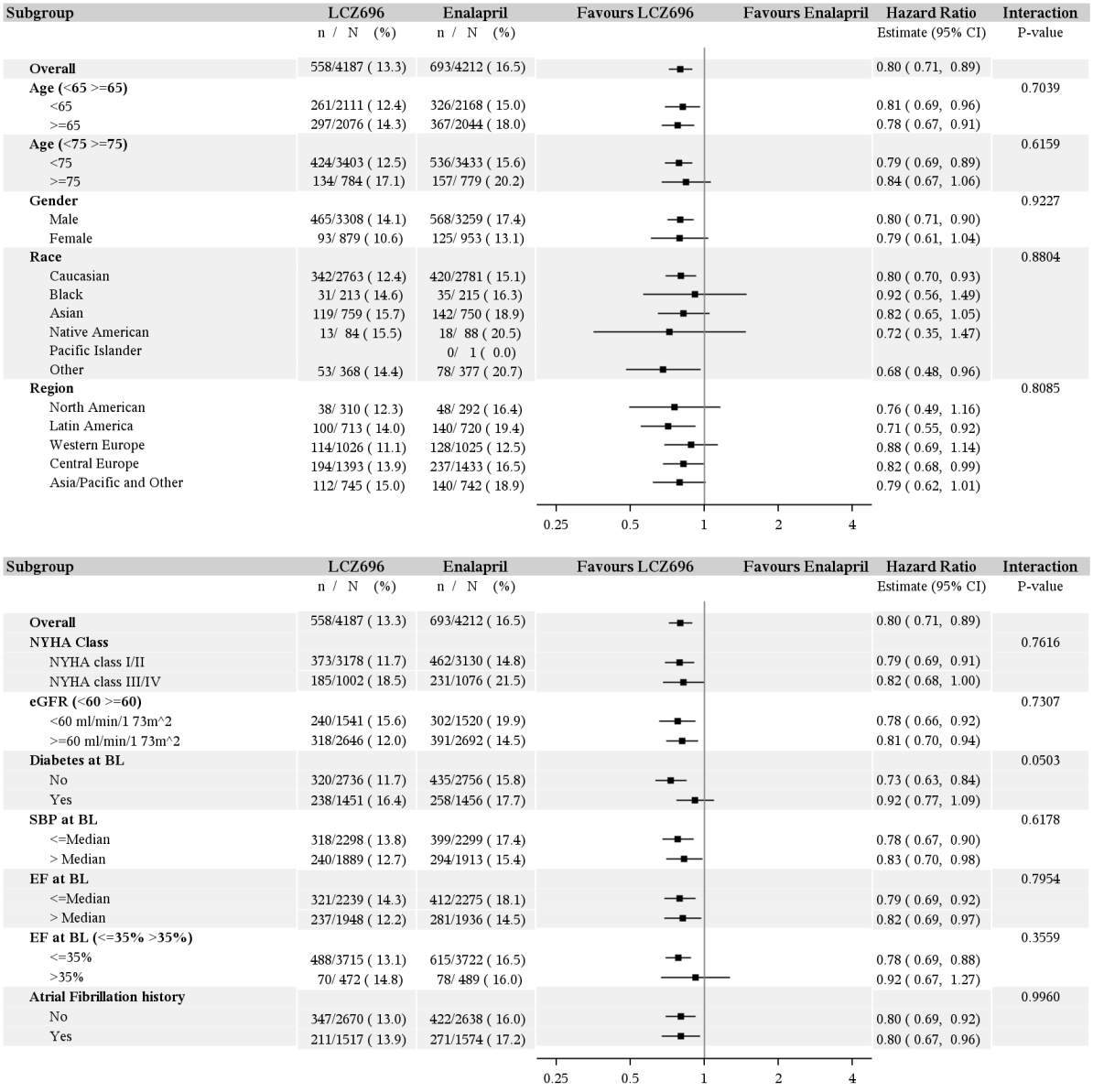
Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-3.19

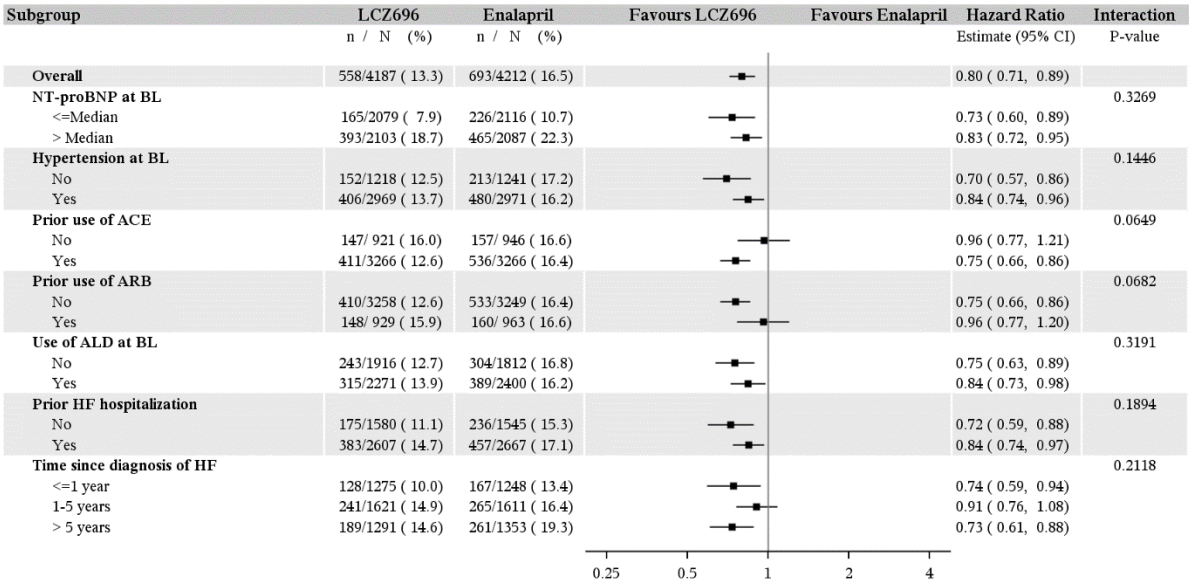
AE = adverse event

p 値は modified ridit score に基づく CMH 検定を用いて算出した。

a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Figure 6-4　心血管死の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



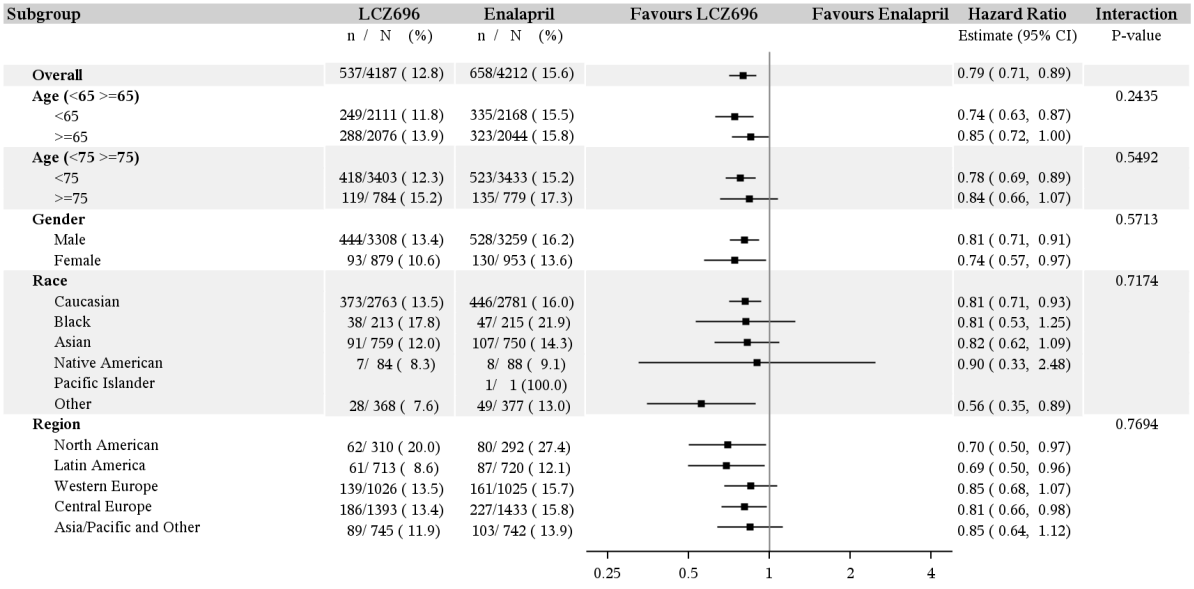


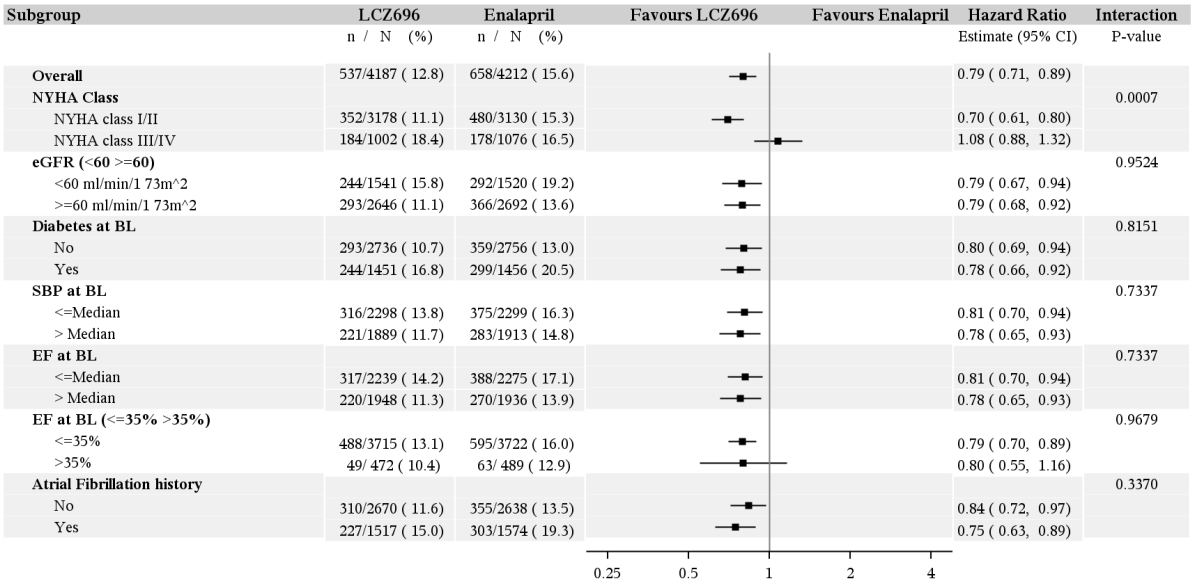
Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.3.2

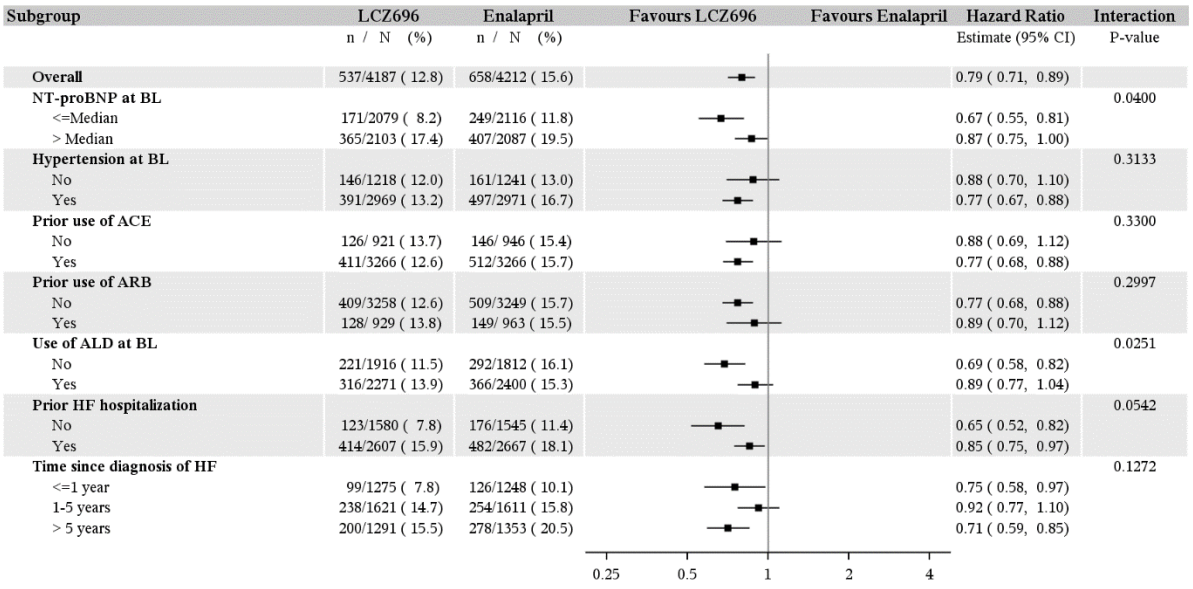
ALD = MRA

ハザード比及びその 95% CI 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。Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

Figure 6-5 心不全による初回入院の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）





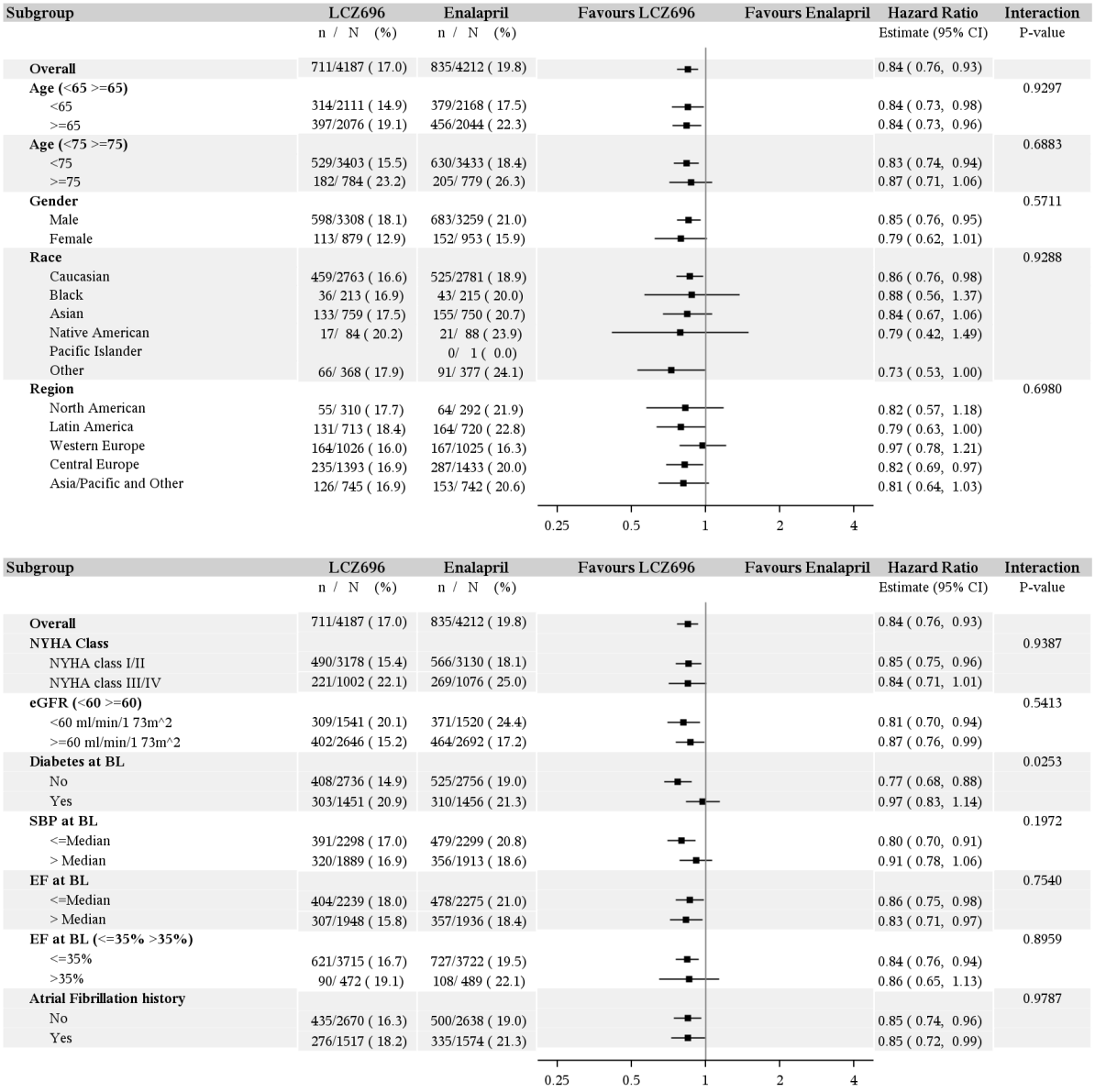


Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-1.3.3

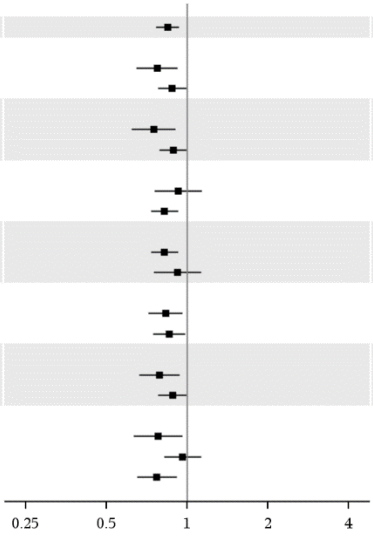
ALD = MRA

ハザード比及びその 95% CI 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。
Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

Figure 6-6 全死亡の群間比較：事前に計画した部分集団別（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



Subgroup	LCZ696 n / N (%)	Enalapril n / N (%)	Hazard Ratio Estimate (95% CI)	Interaction P-value
Overall	711/4187 (17.0)	835/4212 (19.8)	0.84 (0.76, 0.93)	
NT-proBNP at BL				0.2379
<=Median	222/2079 (10.7)	288/2116 (13.6)	0.77 (0.65, 0.92)	
> Median	489/2103 (23.3)	545/2087 (26.1)	0.88 (0.78, 0.99)	
Hypertension at BL				0.1447
No	191/1218 (15.7)	249/1241 (20.1)	0.75 (0.62, 0.90)	
Yes	520/2969 (17.5)	586/2971 (19.7)	0.89 (0.79, 1.00)	
Prior use of ACE				0.3366
No	177/ 921 (19.2)	198/ 946 (20.9)	0.92 (0.75, 1.13)	
Yes	534/3266 (16.4)	637/3266 (19.5)	0.82 (0.73, 0.92)	
Prior use of ARB				0.3402
No	534/3258 (16.4)	635/3249 (19.5)	0.82 (0.73, 0.92)	
Yes	177/ 929 (19.1)	200/ 963 (20.8)	0.92 (0.75, 1.13)	
Use of ALD at BL				0.7568
No	332/1916 (17.3)	375/1812 (20.7)	0.83 (0.72, 0.96)	
Yes	379/2271 (16.7)	460/2400 (19.2)	0.86 (0.75, 0.98)	
Prior HF hospitalization				0.2929
No	232/1580 (14.7)	285/1545 (18.4)	0.79 (0.66, 0.94)	
Yes	479/2607 (18.4)	550/2667 (20.6)	0.88 (0.78, 0.99)	
Time since diagnosis of HF				0.1148
<=1 year	161/1275 (12.6)	201/1248 (16.1)	0.78 (0.63, 0.96)	
1-5 years	311/1621 (19.2)	320/1611 (19.9)	0.96 (0.82, 1.12)	
> 5 years	239/1291 (18.5)	314/1353 (23.2)	0.77 (0.65, 0.91)	



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.2-2.6.5

ALD = MRA

ハザード比及びその 95% CI 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。
Interaction は，上記モデルの固定効果に当該部分集団の区分，部分集団 × 投与群の区分の交互作用を加えた同モデルの交互作用項の両側 p 値。

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 8
略号一覧 10
1 医薬品への曝露 14
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 14
1.1.2 安全性の評価方法 25
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 30
1.1.4 安全性の解析方法 32
1.1.5 安全性データの提示 39
1.2 全般的な曝露状況 40
1.2.1 被験者の内訳 40
1.2.2 総合的な曝露の程度 42
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 44
1.3.2 前治療薬及び併用薬 50
2 有害事象 53
2.1 有害事象の解析 53
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 53
2.1.2 死亡 68
2.1.3 その他の重篤な有害事象 71
2.1.4 その他の重要な有害事象 74
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 79
2.1.6 単盲検実薬投与観察期データ 134
2.2 個別有害事象の文章による説明 138
3 臨床検査値の評価 139
3.1 血液学的検査 139
3.2 血液生化学的検査 141
3.2.1 血液生化学的検査全般 141
3.2.2 肝機能検査 143
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 145
4.1 バイタルサイン 145
4.1.1 血圧 145
4.1.2 脈拍 148

4.2 心電図 150
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 151
5.1 内因性要因 151
5.1.1 国内第 III 相試験，外国第 III 相試験での内因性要因別の安全性 151
5.1.2 臨床薬理試験及び高血圧患者を対象とした試験での内因性因子別の安全性 158
5.1.3 LVEF の保たれた心不全患者での安全性 163
5.2 外因性要因 166
5.2.1 ACE 阻害薬又は ARB 無治療又は低用量の患者 166
5.2.2 急性期の症状が安定した入院患者 171
5.3 薬物間相互作用 176
5.4 妊娠及び授乳時の使用 177
5.5 過量投与 178
5.6 薬物乱用 178
5.7 離脱症状及び反跳現象 178
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 179
6 市販後データ 180
6.1 進行中の試験 180
6.2 市販後の経験 180
6.2.1 推定患者数 180
7 付録 182

表一覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 15
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略 17
Table 1-3 安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略：心不全患者 19
Table 1-4 安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略：本態性高血圧患者 21
Table 1-5 安全性に関するその他の情報源の要約 25
Table 1-6 本書で評価した重要なリスク 28
Table 1-7 臨床検査項目の一覧 28
Table 1-8 SAF の定義 30
Table 1-9 安全性データを併合した試験 31
Table 1-10 臨床検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HTN 併合データ） 35
Table 1-11 臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，HTN 併合データ） 35

Table 1-12 肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，HF 併合データ，HTN 併合データ） 36
Table 1-13 重要なリスク（高カリウム血症又は腎機能障害）に関連する臨床検査の注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，HTN 併合データ） 36
Table 1-14 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，HTN 併合データ） 37
Table 1-15 重要なリスク（低血圧）に関連するバイタルサインの注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF） 37
Table 1-16 部分集団解析：有害事象 38
Table 1-17 部分集団解析：重要なリスク 38
Table 1-18 本書に提示した安全性データの一覧 39
Table 1-19 二重盲検治療期に投与中止した被験者の内訳（PARALLEL-HF, RAN） 40
Table 1-20 二重盲検治療期に投与中止した被験者の内訳（PARADIGM-HF, RAN） 41
Table 1-21 HF 併合データに含まれる各試験の被験者数（SAF） 41
Table 1-22 治験薬の投与期間（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF） 43
Table 1-23 治験薬の平均投与量及び平均投与レベル（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 43
Table 1-24 主な人口統計学的特性（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF） 46
Table 1-25 主なベースライン特性及び疾患特性（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF） 47
Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 54
Table 2-2 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 55
Table 2-3 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 57
Table 2-4 PT 別の副作用発現率（いずれかの群で 2 名以上）（PARALLEL-HF, 二重盲検治療期，SAF） 59
Table 2-5 PT 別の副作用発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 60
Table 2-6 重症度別の有害事象の要約（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 61
Table 2-7 低血圧，腎機能障害，高カリウム血症に関連する有害事象，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS） 63

Table 2-8 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被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS） 63
Table 2-9 増量成功率及び忍容率の群間比較（TITRATION，FAS） 64
Table 2-10 初回発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの群で全体の発現率10%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 65
Table 2-11 初回発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの群で全体の発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 66
Table 2-12 有害事象の発現状況（PARADIGM-OLE） 67
Table 2-13 治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 69
Table 2-14 治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN） 70
Table 2-15 PT 別の重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 72
Table 2-16 PT 別の重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 73
Table 2-17 PT 別の投与中止に至った有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 75
Table 2-18 PT 別の投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で発現率0.5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 76
Table 2-19 治験薬の中断又は減量を要した有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 77
Table 2-20 治験薬の中断・減量理由の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 78
Table 2-21 治験薬の減量・中断理由の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 79
Table 2-22 重要なリスクの要約（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 80
Table 2-23 PT 別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 82
Table 2-24 SBP が低血圧に関連するバイタルサインの注目すべき異常値に該当した被験者の割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 83
Table 2-25 単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 84
Table 2-26 二重盲検治療期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 85
Table 2-27 PT 別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 87
Table 2-28 低血圧に関連する有害事象を発現し，かつ症候性低血圧やバイタルサインの注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 88

Table 2-29 二重盲検治療期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 89
Table 2-30 ベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 90
Table 2-31 部分集団別の低血圧に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 91
Table 2-32 PT 別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 93
Table 2-33 腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 95
Table 2-34 ベースライン eGFR 別の腎機能障害に関連する有害事象及び臨床検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 96
Table 2-35 PT 別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 98
Table 2-36 腎機能障害に関連する有害事象を発現し，かつ腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 100
Table 2-37 腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 101
Table 2-38 部分集団別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 102
Table 2-39 PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 104
Table 2-40 高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 105
Table 2-41 PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検期治療期，SAF） 107
Table 2-42 高カリウム血症に関連する有害事象を発現し，かつ高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 108
Table 2-43 カリウムが血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 108
Table 2-44 高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 109
Table 2-45 部分集団別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 110
Table 2-46 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 112
Table 2-47 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 114

Table 2-48 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR） 116
Table 2-49 部分集団別の AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 117
Table 2-50 PT 別の肝毒性に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 121
Table 2-51 PT 別の肝毒性に関連する有害事象発現率（LCZ696 群で 2 名以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 124
Table 2-52 部分集団別の肝毒性に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 126
Table 2-53 PT 別の認知機能障害に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 128
Table 2-54 年齢別の認知機能障害に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 129
Table 2-55 PT 別のスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 130
Table 2-56 年齢別のスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 131
Table 2-57 部分集団別の過敏症に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF） 133
Table 2-58 単盲検実薬投与観察期の臨床検査値・バイタルサインの変化（PARALLEL-HF，ENR） 135
Table 3-1 血液学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 140
Table 3-2 血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 142
Table 3-3 肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） ... 144
Table 4-1 脈拍の臨床的に注目すべき異常値の発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 149
Table 5-1 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 152
Table 5-2 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 153
Table 5-3 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 155

Table 5-4 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 156
Table 5-5 性別の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 158
Table 5-6 内因性要因を評価した臨床薬理試験，及び高血圧患者を対象とした試験 158
Table 5-7 有害事象の発現状況（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF） 164
Table 5-8 低血圧，腎機能障害，高カリウム血症に関連する有害事象，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（ACE 阻害薬又は ARB 用量層別，TITRATION，ランダム化治療期，FAS） 169
Table 5-9 有害事象の発現状況（ACE 阻害薬又は ARB 用量層別，TITRATION，ランダム化治療期，SAF） 170
Table 5-10 有害事象の発現状況（PIONEER-HF，二重盲検治療期，SAF） 172
Table 5-11 ACE 阻害薬／ARB 使用歴の有無別の注目すべき有害事象の発現被験者数・発現率（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS） 174
Table 5-12 有害事象の発現状況（TRANSITION，治療期，SAF） 175
Table 7-1 安全性モニタリング基準（PARALLEL-HF） 182
Table 7-2 安全性モニタリング基準（PARADIGM-HF） 182
Table 7-3 安全性モニタリング基準（TITRATION） 183

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（TITRATION） 19
Figure 1-2 試験デザイン（PARADIGM-OLE） 23
Figure 1-3 試験デザイン（TRANSITION） 24
Figure 2-1 Kaplan-Meier 法で推定した低血圧に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 83
Figure 2-2 Kaplan-Meier 法で推定した低血圧に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 87
Figure 2-3 Kaplan-Meier 法で推定した腎機能障害に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 94
Figure 2-4 Kaplan-Meier 法で推定した腎機能障害に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 99
Figure 2-5 Kaplan-Meier 法で推定した高カリウム血症に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 105
Figure 2-6 Kaplan-Meier 法で推定した高カリウム血症に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 107
Figure 2-7 Kaplan-Meier 法で推定した AAC で血管浮腫と判定された有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 115

Figure 2-8 Kaplan-Meier 法で推定した肝毒性に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 122
Figure 2-9 Kaplan-Meier 法で推定した肝毒性に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF） 125
Figure 4-1 SBP の推移（PARALLEL-HF，SAF） 145
Figure 4-2 DBP の推移（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF） 146
Figure 4-3 Kaplan-Meier 法で推定した SBP が最初に 90 mmHg 未満となった被験者の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF） 146
Figure 4-4 SBP の推移（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF） 147
Figure 4-5 脈拍数の推移（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF） 148
Figure 4-6 脈拍数の推移（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF） 149

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
AML	amlodipine	アムロジピン
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
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)
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
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
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
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
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
ENR	enrolled population	登録された対象集団
EOS	end of study	-
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©	-
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
HF	heart failure	心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
IR	incidence rate	-
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
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
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
OLM	olmesartan	オルメサルタン
OTC	over-the-counter	一般用医薬品
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGt	pharmacogenetics	薬理遺伝学
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
QRS	QRS interval	QRS 間隔
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
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
RR	relative risk	相対リスク
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
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
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
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
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAL	valsartan	バルサルタン
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性は，左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に，日本で実施した第 III 相検証試験（B1301 試験，以下 PARALLEL-HF）及び外国で実施した第 III 相検証試験（B2314 試験，以下 PARADIGM-HF）の 2 試験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，本承認申請時点で非盲検継続投与パートが進行中である。臨床的安全性（以下，本書）では，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。本書では，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（B2228 試験，以下 TITRATION）も評価資料とした。TITRATION では，第 III 相検証試験で組み入れなかった患者，すなわちアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（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。

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（B2214 試験，BUS01 試験，B2401 試験）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（B2317 試験，以下 PARADIGM-OLE）を参考資料として提示した。B2214 試験（以下 PARAMOUNT）は，左室駆出率の保たれた慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした外国第 II 相試験で，HFpEF 患者に LCZ696 申請用量を投与した際の安全性の参考データとして提示した。また，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 患者を対象とした外国第 IIIb/IV 相試験（BUS01 試験，以下 PIONEER-HF）及び外国第 IV 相試験（B2401 試験，以下 TRANSITION）は，急性期後の入院中に LCZ696 投与を開始した際の安全性及び忍容性の参考データとして提示した。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た。

上記に加え，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）も参考資料とした。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。

本書では，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 9 試験のうち 8 試験（二重盲検試験）のデータを併合し，日本人 1000 名超を含む安全性の参考データとして補足的に評価した（以下，HTN 併合データ）。

また，本承認申請後に，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（D2301 試験，以下 PARAGON-HF）の結果が得られたため，試験の概略及び主な結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し，その他の詳細を第 5 部の試験総括報告書に示した。

さらに，本承認申請後に，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が得られたため，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に主な結果を示し，その他の結果を第 5 部の試験総括報告書に示した。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。これら 17 試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。また，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 試験で安全性を評価した結果の詳細についても同様に，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各試験総括報告書に示した。

上記以外に，LCZ696 は米国をはじめ世界各国で市販されているため，安全性に関するその他の情報源として，定期的安全性最新報告（PSUR）（5.3.6-1-PSUR）に基づき，外国での市販後の安全性情報を評価した（1.1.1.4 項）。

Table 1-1　　安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験名	相	実施地域	試験の特徴	対象	資料区分
心不全患者を対象とした試験					
B1301 試験: PARALLEL-HF	III	国内	二重盲検，実薬対照，event drivrn，検証	HFrEF 患者(LVEF ≤ 35%)	評価
B2314 試験: PARADIGM-HF	III	外国	二重盲検，実薬対照，event drivrn，検証	HFrEF 患者(LVEF ≤ 35%) [a)]	評価
B2228 試験: TITRATION	II	外国	二重盲検，実薬対照，漸増法比較	HFrEF 患者 (LVEF ≤ 35%)	評価
B2317 試験: PARADIGM-OLE	IIIb	外国	非盲検，非対照，長期投与	PARADIGM-HF で二重盲検下での治験薬投与を受けた HFrEF 患者	参考
BUS01 試験: PIONEER-HF	IIIb/IV	外国	二重盲検，実薬対照	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%)	参考
B2401 試験: TRANSITION	IV	外国	非盲検，非対照	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%)	参考
B2214 試験: PARAMOUNT	II	外国	二重盲検，実薬対照	HFpEF 患者 (LVEF ≥ 45%)	参考
D2301 試験: PARAGON-HF	III	国際共同 [b)]	二重盲検，実薬対照，event driven，検証	HFpEF 患者 (LVEF ≥ 45%)	評価
本態性高血圧患者を対象とした試験					
A2219 試験	II	国際共同 [b)]	二重盲検，プラセボ対照，用量設定	本態性高血圧患者	参考
A2201 試験	II	外国	二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量設定	本態性高血圧患者	参考
A2223 試験	II	外国	二重盲検，プラセボ及び実薬対照，用量設定	本態性高血圧患者	参考

試験名	相	実施地域	試験の特徴	対象	資料区分
A1304 試験	III	国内	非盲検，非対照，日本人腎機能障害	腎機能障害を伴う高血圧患者	参考
A1306 試験	III	国内	二重盲検，実薬対照，検証	本態性高血圧患者	参考
A2316 試験	III	国際共同 b)	二重盲検，実薬対照，アジア人高齢者	高齢者の本態性高血圧患者	参考
A2319 試験	III	国際共同 b)	二重盲検，実薬併用対照，アジア人，上乗せ	アムロジピンで効果不十分な本態性高血圧患者	参考
A2315 試験	III	外国	二重盲検，実薬対照，アジア人，検証	本態性高血圧患者	参考
A2318 試験	III	外国	二重盲検，実薬対照	オルメサルタンで効果不十分な本態性高血圧患者	参考

a) 試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更
b) 日本を含む国際共同試験

1.1.1.1 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略を Table 1-2 に示す。

第 III 相検証試験の PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF は，いずれも HFrEF 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，event-driven，並行群間比較試験である。PARALLEL-HF は，2 つのパートから構成され，主要パートでは，主に，二重盲検下でのエナラプリルに対する LCZ696 の有効性，安全性，及び忍容性を，非盲検継続投与パートでは，非盲検下で LCZ696 を長期投与した際の安全性，忍容性，及び有効性を評価した。また，PARADIGM-HF は，PARALLEL-HF の主要パートと類似した試験デザインであり，主に，二重盲検下でのエナラプリルに対する LCZ696 の有効性，安全性，及び忍容性を評価した。いずれの試験もスクリーニング前の 4 週間以上にわたり一定用量で 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/日又はその相当以上」と規定した。また，いずれの試験でも，β 遮断薬，及び必要に応じてミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（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。第 III 相検証試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）の試験デザインの概略は，「2.7.3 臨床的有効性」の 1.1.1 項，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

本項では，HFrEF 患者を対象に実施した外国第 II 相試験（TITRATION）の試験デザインの概略を示す。

Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略

試験番号	相	試験目的	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(名)[a)]	対象	投与期間
B1301 試験: PARALLEL-HF (国内)	III	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[b)] 目標用量 200 mg (100→200 mg) エナラプリル[b)] 目標用量 10 mg (5→10 mg) **非盲検継続投与パート** LCZ696[b)] 目標用量 200 mg (100→200 mg 又は 50→100→200 mg)	**主要パート** 単盲検実薬投与観察期：236 名 二重盲検治療期：計 225 名 LCZ696 群 112 名 エナラプリル群 113 名	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
B2314 試験: PARADIGM-HF (外国)	III	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[b)] 目標用量 200 mg エナラプリル[b)] 目標用量 10 mg	単盲検実薬投与観察期：10521 名 二重盲検治療期：計 8442 名 LCZ696 群 4209 名 エナラプリル群 4233 名	HFrEF 患者 (LVEF ≤ 35%)[c)]	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
B2228 試験: TITRATION (外国)	II	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 名 ランダム化治療期： 計 498 名 3 週間漸増群 247 名 6 週間漸増群 251 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)

a) ランダム化被験者数を示す。ただし，実薬投与観察期は，いずれの試験も組入れ被験者数を示す。
b) 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。治験責任医師又は治験分担医師（以下，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。
c) 試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更

外国第 II 相試験（TITRATION，HFrEF）

TITRATION は，HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）を対象に，LCZ696 を 2 種類の漸増投与法で目標用量（200 mg bid）まで漸増したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。組入れ対象には，ACE 阻害薬又は ARB を投与している患者のみならず，スクリーニング時若しくはスクリーニング前 4 週間投与していない患者（後者を ACE 阻害薬又は ARB 無治療患者と定義）を含めた。本試験はスクリーニ

ング期（1 週間），非盲検実薬投与観察期（5 日間），及びランダム化治療期（11 週間）の 3 期で構成された（Figure 1-1）。

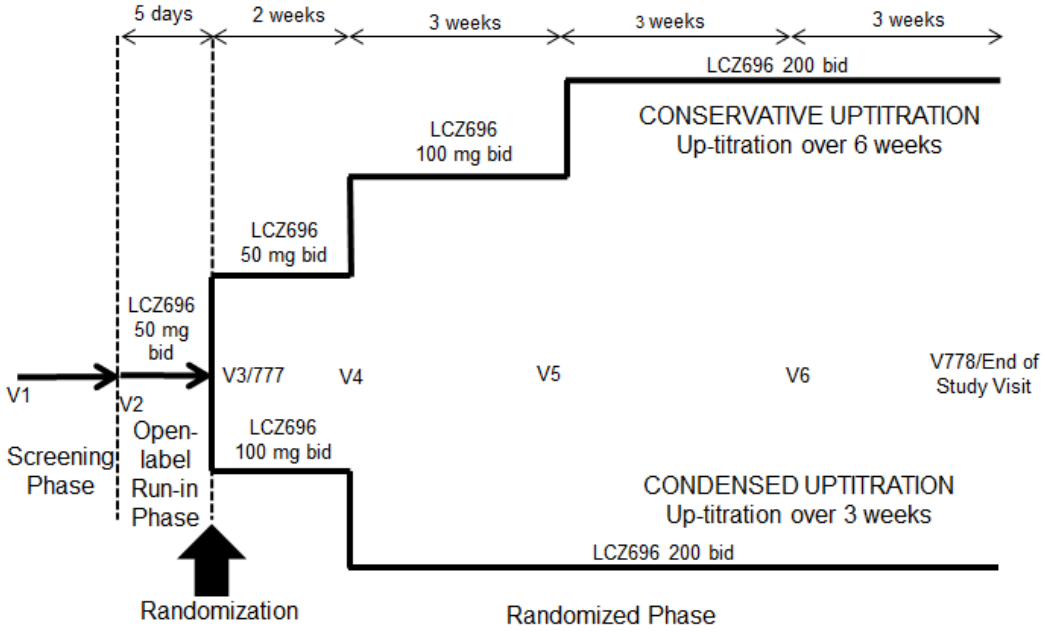
スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，非盲検実薬投与観察期の開始前に ACE 阻害薬を中止し（ウォッシュアウト期間：36 時間），これ以外の心不全の基礎治療を継続した。ただし，ARB は非盲検実薬投与観察期の開始時（Visit 2）以降，併用禁止とした。非盲検実薬投与観察期では，LCZ696 50 mg bid を 5 日間投与し，治験薬の減量又は中断を不可とした。非盲検実薬投与観察期終了時に治験実施計画書で規定した安全性モニタリング基準（Table 7-3）を満たし，忍容性が確認された被験者を，非盲検実薬投与観察期を含め，LCZ696 200 mg bid まで約 3 週間で漸増（50 mg bid 1 週間，100 mg bid 2 週間）する Condensed 群（以下，3 週間漸増群）又は約 6 週間で漸増（50 mg bid 3 週間，100 mg bid 3 週間）する Conservative 群（以下，6 週間漸増群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 3）。ランダム化では，スクリーニング時の ACE 阻害薬又は ARB の用量レベル（高用量，低用量）を層別因子とした。

- ACE 阻害薬又は ARB の高用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日超，エナラプリル 10 mg/日超，若しくはそれらに相当する用量（エナラプリル 10 mg/日相当超）の ACE 阻害薬又は ARB で治療中の患者
- ACE 阻害薬又は ARB の低用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日以下，エナラプリル 10 mg/日以下，若しくはそれらに相当する用量（エナラプリル 10 mg/日相当以下）の ACE 阻害薬又は ARB で治療中の者，並びに ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者

ランダム化治療期では，3 週間漸増群では LCZ696 100 mg bid を 2 週間投与した後，200 mg bid に増量して 9 週間投与した。6 週間漸増群では LCZ696 50 mg bid を 2 週間継続した後，100 mg bid に増量して 3 週間投与し，続いて 200 mg bid に増量して 6 週間投与した。増量及び投与継続は，治験実施計画書で規定した安全性モニタリング基準を満たした被験者でのみ実施した。ランダム化治療期の初めの 5 週間は二重盲検下，それ以降は単盲検下で治験薬を投与した。

非盲検実薬投与観察期及びランダム化治療期のいずれにおいても，治験薬に対する忍容性が不良の場合は，疾患修飾作用を持たない併用薬を減量又は中止し，併用する疾患修飾薬が特定の有害事象の原因と考えられた場合は，その疾患修飾薬を減量することとした。それでも状態が改善されず，治験薬の減量又は中断が必要となった場合，非盲検実薬投与観察期では試験を中止し，ランダム化治療期では増量失敗とみなし，非盲検下での任意用量での治験薬投与に切り替えて試験を継続した。

Figure 1-1　　試験デザイン（TITRATION）



Source：5.3.5.1-3-B2228 試験-Figure 9-1
V = visit
ランダム化治療期：5 週目までは二重盲検投与，それ以降は単盲検投与

1.1.1.2　安全性の参考資料とした臨床試験の概略

安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略を Table 1-3 及び Table 1-4 に示す。

心不全患者を対象に外国で実施した 4 試験のうち，本項では，PARADIGM-OLE，TRANSITION の順に試験デザインの概略を示す。残りの 2 試験（PIONEER-HF，PARAMOUNT）の試験デザインの概略は，「2.7.3 臨床的有効性」の 1.1.1 項に示した。

また，本態性高血圧患者を対象に実施した 9 試験（A2219 試験，A2201 試験，A2223 試験，A1306 試験，A2316 試験，A2319 試験，A2315 試験，A2318 試験，A1304 試験）の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。

Table 1-3　　安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略：心不全患者

試験番号	相	試験目的	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(名)[a)]	対象	投与期間
心不全患者を対象とした試験							
B2317 試験: PARADIGM-OLE (外国)	IIIb	安全性	多施設共同，非盲検，非対照	1 日 2 回，経口 LCZ696[b)] 目標用量 200 mg (100→200 mg 又は 50→100→200 mg)	計 2060 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

試験番号	相	試験目的	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(名)[a)]	対象	投与期間
BUS01 試験: PIONEER-HF (外国)	IIIb/IV	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[b)] 目標用量 200 mg (100→200 mg 又は 50→100→200 mg) エナラプリル[b)] 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[b)] 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 887 名 LCZ696 群 443 名 エナラプリル群 444 名	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
B2401 試験: TRANSITION (外国)	IV	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[b)] 目標用量 200 mg (100→200 mg 又は 50→100→200 mg)	計 1002 名 入院中投与開始群 500 名 退院後投与開始群 502 名	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
B2214 試験: PARAMOUNT (外国)	II	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 301 名 LCZ696 群 149 名 バルサルタン群 152 名	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）

a) ランダム化被験者数を示す。ただし，PARADIGM-OLE は，試験組入れ被験者数を示す。
b) 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。

Table 1-4 安全性の参考資料とした臨床試験の試験方法の概略：本態性高血圧患者

試験番号	相	試験目的	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(名)[a)]	対象	投与期間
本態性高血圧患者を対象とした試験							
A2219 試験 (国際共同)	II	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 389 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
A2201 試験 (外国)	II	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 1328 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
A2223 試験 (外国)	II	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 907 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
A1306 試験 (国内)	III	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 1161 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

試験番号	相	試験目的	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(名)[a)]	対象	投与期間
A2316 試験 (国際共同)	III	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 588 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
A2319 試験 (国際共同)	III	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 266 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
A2315 試験 (外国)	III	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 1438 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
A2318 試験 (外国)	III	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 376 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
A1304 試験 (国内)	III	有効性, 安全性, PK	多施設共同, 非盲検, 非対照	1 日 1 回，朝，経口 治療期： LCZ696 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

AHU = サクビトリル

a) ランダム化被験者数を示す。

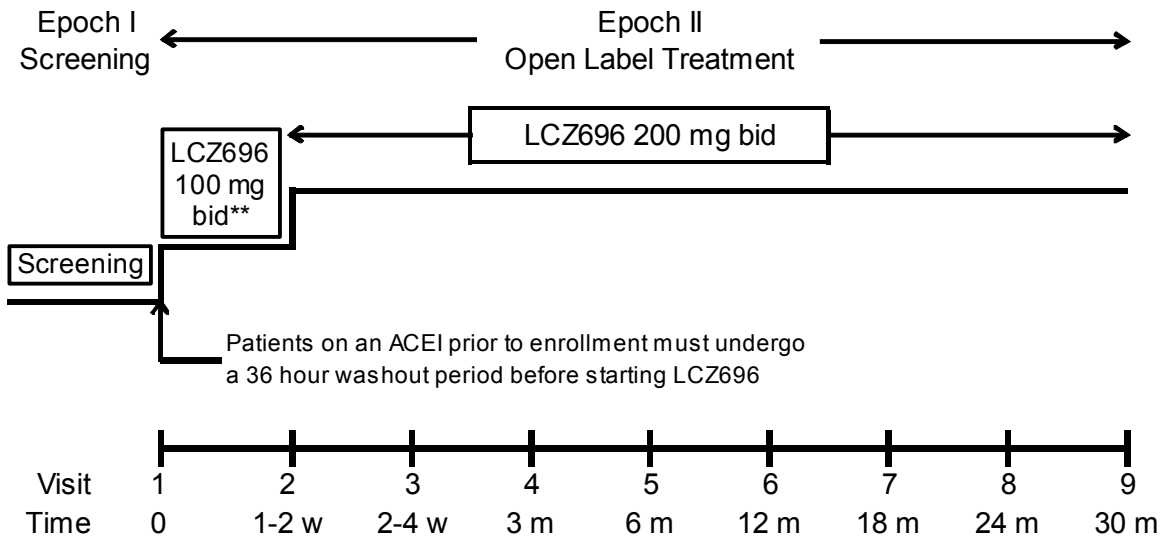
1.1.1.2.1 外国第 IIIb 相試験（PARADIGM-OLE，HFrEF）

PARADIGM-OLE は，PARADIGM-HF 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を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。本試験の主な目的は，HFrEF 患者に LCZ696 を投与した際の安全性及び忍容性を継続的に評価することに加え，PARADIGM-HF で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者に対し，LCZ696 を継続的に提供することである。本試験は，スクリーニング期と非盲検投与期の 2 期で構成され

（Figure 1-2），市販製剤が各国内で利用可能になるまで，被験者に対して非盲検下で LCZ696 の投与の機会を提供し，LCZ696 の安全性及び忍容性のデータを収集することとした。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，非盲検投与期での治験薬開始前に ACE 阻害薬又は ARB を中止し（ACE 阻害薬のみウォッシュアウト期間：36 時間），これら以外の心不全の基礎治療を継続した。非盲検投与期では，推奨開始用量を LCZ696 100 mg bid としたが（Visit 1），治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により 50 mg bid での開始を可とした。忍容性が確認された被験者では，目標用量である 200 mg bid まで増量し，可能な限り同用量を維持することとした。次の用量レベル（50 mg bid から 100 mg bid，又は 100 mg bid から 200 mg bid）への増量は，増量前の用量レベルで少なくとも 1 週間忍容性が確認された場合に可とした。PARADIGM-HF で忍容性が確認された最高用量が LCZ696 50 mg bid 又は 100 mg bid であった，又は本試験でより高用量への増量が困難である場合，治験担当医師の判断により，50 mg bid 又は 100 mg bid を維持することとした。

Figure 1-2　　試験デザイン（PARADIGM-OLE）



Source：5.3.5.2-1-B2317 試験-Figure 9-1
w = week，m = month
**LCZ696 の推奨開始用量は 100 mg bid としたが，治験担当医師の判断により，50 mg bid での開始を可とした。

1.1.1.2.2 外国第 IV 相試験（TRANSITION）

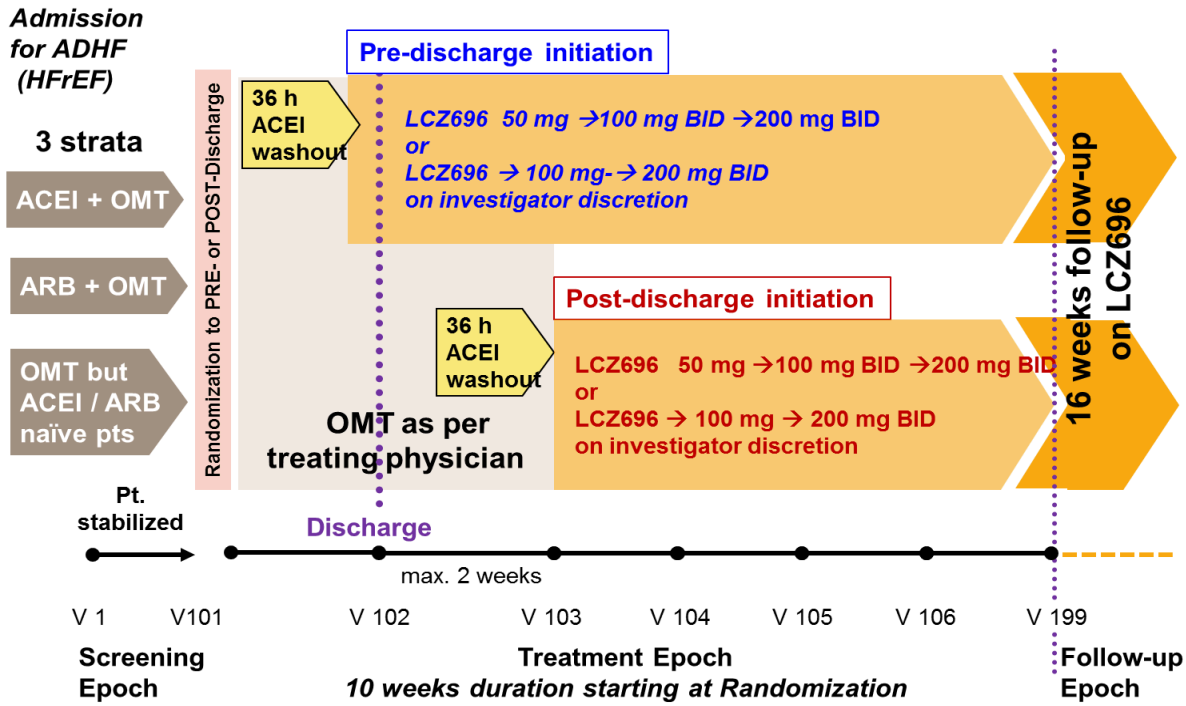
TRANSITION は，急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院 HFrEF 患者（LVEF≤40%）を対象に，LCZ696 を退院前又は退院後に投与開始したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。組入れ対象には，ACE 阻害薬又は ARB を投与している患者のみならず，ACE 阻害薬又は ARB を使用したことがない若しくは急性非代償性心不全による入院前 4 週間投与していない患者（ACE 阻害薬又は ARB 無治療患者と定

義）を含めた。本試験はスクリーニング期（1～3 日間），治療期（10 週間），及び追跡調査期（16 週間）の 3 期で構成された（Figure 1-3）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，治療期での治験薬投与開始前に ACE 阻害薬又は ARB を中止し（ACE 阻害薬のみウォッシュアウト期間：36 時間），これら以外の心不全の治療薬は継続した。治療期では適格性が確認された被験者を，血行動態の安定後 24 時間以上経過してから，LCZ696 投与を退院前に開始する群（以下，入院中投与開始群）又は退院後に開始する群（以下，退院後投与開始群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 101）。ランダム化は，急性非代償性心不全による入院前の ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無，すなわち ACE 阻害薬既治療患者，ARB 既治療患者，ACE 阻害薬又は ARB 無治療患者に層別して行った。

入院中投与開始群では血行動態の安定後 24 時間以上が経過し，退院の 12 時間以上前かつランダム化後 7 日以内に LCZ696 を投与開始した。退院後投与開始群では退院後も治験担当医師が最適と判断した標準療法を継続，かつ退院の翌日から 14 日後までに LCZ696 を投与開始した。LCZ696 の推奨開始用量は 100 mg bid とし，忍容性が確認された被験者では 2～4 週間ごとに用量を 2 倍にし，目標用量の 200 mg bid まで増量した。治験担当医師の判断により 50 mg bid 又は 100 mg bid で開始し，当該用量の維持も可能とした。

Figure 1-3　試験デザイン（TRANSITION）



Source：5.3.5.2-2-B2401 試験-Figure 9-1
OMT = 至適治療，試験期間全体（治療期 及び 追跡調査期） = 26 週間
LCZ696 投与はいずれも BID，用量は治験担当医師の判断により LCZ696 50 mg BID→100 mg BID→200 mg BID 又は LCZ696 100 mg BID→200 mg BID とした。

1.1.1.3 臨床薬理試験の概略

本書には，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 試験のうち，腎機能障害患者を対象とした A2204 試験及び A2205 試験，肝機能障害患者を対象とした B2203 試験，年齢の影響を検討した B2109 試験の計 4 試験の安全性データを一部要約した。個々の臨床薬理試験での安全性の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示した。

1.1.1.4 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-5 に示す。海外の市販後安全性情報は，PSUR 6 に基づき評価した。

Table 1-5 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR 6	2018 年 9 月 12 日	2018 年 2 月 1 日～2018 年 7 月 31 日	5.3.6-1
グローバル医薬品リスク管理計画（EU RMP version 1.4）	2015 年 9 月 30 日	—	1.11.2

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，評価資料とした HFrEF 患者を対象に実施した国内外の第 III 相検証試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）での安全性の評価項目及び評価方法を示す。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

1.1.2.1 安全性の評価項目

安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図であった。また，その他の安全性評価項目として，血管浮腫又は血管浮腫様の事象の発現をモニタリングした。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象は，PARALLEL-HF では試験参加に関する同意取得後に，PARADIGM-HF では治験薬投与開始後に被験者に生じた「あらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾患］と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無は問わない。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象の収集方法

治験担当医師は，試験期間中の各来院時に，被験者への誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。有害事象の情報は，被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，診察，臨床検査，その他の評価（バイタルサイン，心電図等）により収集した。

有害事象の判定基準

すべての有害事象に対して，治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

1）重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

1. 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動には支障を来さない
2. 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
3. 高度：通常の活動を行うことができない

2）治験薬との関連

治験薬との関連は，2 段階［PARALLEL-HF では reasonable possibility no（なし），yes（あり），PARADIGM-HF では not suspected（関連を否定できる），suspected（関連を否定できない）］で判定した。「reasonable possibility yes（あり）」又は「suspected（関連を否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
  - 上述の重篤な有害事象（SAE）の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

すべての悪性腫瘍は，「医学的に重要なもの」以外の重篤の定義を満たさない場合，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の中断又は減量を要した有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

器官別又は症候群別の有害事象

LCZ696 に関連した安全性の問題やリスクは，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評価され，最新のグローバル医薬品リスク管理計画（RMP）version 1.4 で特定されている（Table 1-5）。上記に加え，LCZ696 の企業中核データシート（CDS）version 1.2 では，自発報告及び文献で LCZ696 との関連が報告された，過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）が特定された副作用とされている（頻度不明）。

本書では，RMP version 1.4 の重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，及び上記の「過敏症」のうち Table 1-6 に示すリスクを重要なリスクと考え，各リスクに関連する有害事象をグループ化し，2.1.5 項の器官別又は症候群別の有害事象で評価した。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 5.3.5.3-8-Listing 2-1 に示した。

重要な特定されたリスクのうち血管浮腫については，治験依頼者から独立した外部専門家で構成される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（1.1.2.1.5 項）。

Table 1-6 本書で評価した重要なリスク

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 version 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 version 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 月の欧州医薬品庁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欧州医薬品庁と合意している。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。

1.1.2.1.2 臨床検査

（1）評価項目

本書で評価した臨床検査項目を Table 1-7 に示す。いずれの項目も中央検査機関で分析した。ただし，PARALLEL-HF でのスクリーニング時並びに単盲検実薬投与観察期終了時のカリウム及び推算糸球体濾過量（eGFR），PARADIGM-HF での単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時並びに LCZ696 投与終了時のカリウム及び eGFR は，いずれも実施医療機関で分析し，被験者が除外基準（2.7.3-Table 6-4）に抵触しないことの確認に用いた。いずれの試験も治験薬の用量調節の判断に必要な検査や，規定外来院時の臨床検査は，実施医療機関での分析を許容した。

Table 1-7 臨床検査項目の一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	赤血球数，白血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球分画
血液生化学的検査	ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，BUN，クレアチニン，eGFR a)，TBL，AST，ALT，ALP，総蛋白，アルブミン，尿酸，総コレステロール b)，LDL c)，HDL c)，トリグリセリド b)，グルコース，ヘモグロビン A1c a)

a) PARALLEL-HF，PARADIGM-HF のみ
b) PARALLEL-HF，HTN 併合のみ
c) PARALLEL-HF のみ

eGFR は以下の計算式に基づき算出した。PARALLEL-HF は日本人の GFR 推算式 [Matsuo et al. 2009]，PARADIGM-HF は Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）簡易式を使用した。

PARALLEL-HF	男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × (血清クレアチニン)$^{-1.094}$ × (年齢)$^{-0.287}$ 女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × (血清クレアチニン)$^{-1.094}$ × (年齢)$^{-0.287}$ × 0.739
PARADIGM-HF	男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値/88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ 女性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値/88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 0.742 黒人：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (血清クレアチニン値/88.4)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 1.212 （女性の場合はさらに× 0.742）

（2）ベースライン

臨床検査のベースラインはいずれの試験も，二重盲検治療期では二重盲検治療期の治験薬投与開始直前の測定値とし，単盲検実薬投与観察期では単盲検実薬投与観察期の治験薬投与開始直前の測定値とした。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

（1）評価項目

坐位収縮期血圧，坐位拡張期血圧，脈拍数を評価した。

（2）ベースライン

バイタルサインのベースラインは，二重盲検治療期では二重盲検治療期の治験薬投与開始直前の測定値とし，単盲検実薬投与観察期では単盲検実薬投与観察期の治験薬投与開始直前の測定値とした。

1.1.2.1.4 心電図

（1）評価項目

標準 12 誘導心電図を評価した。

（2）ベースライン

心電図バイタルサインのベースラインは特に記載のない限り，二重盲検治療期での治験薬投与開始直前の測定値とした。

1.1.2.1.5 その他の安全性評価項目

血管浮腫又は血管浮腫様の事象の発現モニタリングは以下の手順で行った。治験依頼者は「血管浮腫様」とみなされる事象の定義一覧（5.3.5.1-1-B1301 試験-Appendix 16.11-3，5.3.5.1-2-B2314 試験-Appendix 16.11-3）を実施医療機関に提供し，治験担当医師は，該当する有害事象が発現した場合，当該事象を血管浮腫と判断するか否かにかかわらず，当該事象，事象に対する処置，及び最終的な転帰を報告フォームに記録し，可能な限り速やかに治験依頼者に報告することとした。

血管浮腫に関する報告はすべて，独立した血管浮腫判定委員会（AAC）に治験依頼者から提出され判定された。血管浮腫又は血管浮腫様の事象が SAE の定義を満たす場合は SAE としても報告された。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

本項では，評価資料とした HFrEF 患者を対象に実施した国内外の第 III 相検証試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）及び併合データ（1.1.3.2 項）での安全性解析対象集団を示す。

1.1.3.1 安全性評価対象集団

安全性評価対象集団（SAF）の定義を Table 1-8 に示す。被験者は，ランダム化された投与群ではなく実際に受けた投与に従って解析した。

本書では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の安全性データを，単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期ごとに提示した（Table 1-18）。各投与期の安全性評価対象は，単盲検実薬投与観察期は登録された対象集団（ENR），二重盲検治療期は SAF とした。ENR の定義は，いずれの試験も「単盲検実薬投与観察期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者」とした。

本書では，特に断りのない限り，SAF の結果を示す。

Table 1-8 SAF の定義

試験/併合データ		定義
PARALLEL-HF PARADIGM-HF		ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
併合データ	HF 併合	併合データに含めた 4 試験のうち 3 試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，PARAMOUNT）の定義は，いずれも上記のとおり。 TITRATION では，非盲検実薬投与観察期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
	HTN 併合	二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与された被験者。

1.1.3.2 安全性データの併合

本書では，試験ごとでは評価が難しい重要なリスクや部分集団別の有害事象は，評価対象とする被験者を増やし包括的に評価することが必要であると考え，心不全患者を対象とした試験では，ランダム化二重盲検試験のうち，本承認申請時点で主要評価時点又は試験を完了している主な 4 試験を併合し（HF 併合データ），その結果を示した。また，申請適応症の他に，本態性高血圧患者を対象に LCZ696 を投与したランダム化二重盲検試験を併合したデータセットを作成し（HTN 併合データ），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した。HTN 併合データには，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で試験が完了しており（5.3.5.3-6-DSUR），対象集団，試験デザイン（投与量，投与方法，投与期間）が同様の 8 試験を含めた。

本書では，投与量にかかわらず LCZ696 のみを投与した群（以下，LCZ696 単独投与群）とプラセボ群を比較し，高血圧患者に対する LCZ696 の安全性を提示した。

併合解析に含めた試験

安全性データを併合した試験を Table 1-9 に，本書に提示した併合データを用いた安全性評価項目を Table 1-18 に示す。

Table 1-9　　安全性データを併合した試験

併合データ/試験	LCZ696 200 mg bid	ENA 10 mg bid	VAL 160 mg bid	LCZ696 400 mg qd [b]	LCZ696 200 mg qd	LCZ696 100 mg qd	LCZ696 regimen qd [c]	LCZ696 monotherapy qd [d]	LCZ696 200 mg + AML 5 mg qd	LCZ696 all qd	Placebo qd	Total
HF 併合	5001 [111]	4341 [112]	152 [0]	—	—	—	—	—	—	—	—	9494 [223]
PARALLEL-HF	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○
PARADIGM-HF	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○
TITRATION	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○
PARAMOUNT	○	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	○
HTN 併合 [a]	—	—	—	1267 [430]	1323 [435]	256 [43]	296 [113]	3142 [1021]	130 [30]	3272 [1051]	323 [43]	6446 [e] [1627]
A2219	—	—	—	○	○	○	—	○	—	○	○	○
A2201	—	—	—	○	○	○	—	○	—	○	○	○
A2223	—	—	—	○	—	—	—	○	—	○	○	○
A1306	—	—	—	○	○	—	—	○	—	○	—	○
A2316	—	—	—	—	—	—	○	○	—	○	—	○
A2319	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	—	○
A2315	—	—	—	○	○	—	—	○	—	○	—	○
A2318	—	—	—	—	○	—	—	○	—	○	—	○

Source：5.3.5.3-8-Table 1.2-1，5.3.5.3-9-Table 1.1-1B+，Table 1.3-1.1B+
ENA = エナラプリル，VAL = バルサルタン，AML = アムロジピン
HF 併合データの試験では，各投与群の目標用量を提示。
表中の○は集計あり，数値は SAF 被験者数を提示。
[　]は日本人被験者数。HTN 併合のみ第 II 相試験は RAN，第 III 相試験は FAS のデータに基づき日本人被験者数を提示。
a) HTN 併合：表中は，LCZ696 を投与した群及びプラセボ群のみ提示。
b) LCZ696 400 mg：LCZ696 200 mg の投与開始 1 週間後に，LCZ 400 mg に強制増量した。
c) LCZ696 regimen：LCZ696 100 mg の投与開始 4 週間後に，LCZ696 200 mg に強制増量して 6 週間投与した。その後，4 週間投与を継続する間に，事前に規定した基準に該当した被験者のみ LCZ696 400 mg に増量した。
d) LCZ696 monotherapy：LCZ696 400 mg 群，LCZ696 200 mg 群，LCZ696 100 mg 群，及び LCZ696 regimen 群の合計。本書では，LCZ696 単独投与群として提示。
e) HTN 併合データに含めた被験者は，LCZ696 及びプラセボ以外を投与した被験者も存在するため表中に提示した被験者数の合計と一致しない。

ベースライン

- HF 併合データ

  臨床検査のベースラインは，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び PARAMOUNT では二重盲検治療期の治験薬投与開始直前の測定値とし，TITRATION では非盲検実薬投与観察期の治験薬投与開始直前の測定値とした。

- HTN 併合データ
  臨床検査，バイタルサインのベースラインは，各試験の二重盲検治療期開始時（Week 0, Day 1）の測定値とした。

1.1.4 安全性の解析方法

本項では，評価資料とした HFrEF 患者を対象に実施した国内外の第 III 相検証試験（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）及び併合データ（1.1.3.2 項）の安全性解析方法を示す。

特に断りのない限り，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-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，HF 併合データ及び HTN 併合データでは，二重盲検治療期を集計した。

1.1.4.1 投与期間

投与期間を PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び併合データに分けて示す。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF

治験薬の投与期間は，以下に従って集計した。

- 単盲検実薬投与観察期

PARALLEL-HF では，単盲検実薬投与観察期用の治験薬（LCZ696）の最終投与日 − 初回投与日 + 1（日）とした。PARADIGM-HF では，単盲検実薬投与観察期用の治験薬（エナラプリル，LCZ696）別に算出した。

- 二重盲検治療期

二重盲検治療期の治験薬の最終投与日 − 初回投与日 + 1（日）とした。

併合データ

- HF 併合データ

投与期間は，二重盲検治療期の初回投与日から二重盲検下での最終投与日までとした。ただし，TITRATION のみ非盲検実薬投与観察期の初回投与日からランダム化治療期の最終投与日までとした。

- HTN 併合データ

投与期間は，二重盲検治療期の初回投与日から二重盲検下での最終投与日までとした。ただし，A2201 試験では，二重盲検治療期を完了した後のランダム化退薬期で，二重盲検治療期と同じ治験薬が割り当てられた被験者では，ランダム化退薬期での投与期間も含めた。

1.1.4.2 有害事象

有害事象の標準化には MedDRA version 21.1 を用いた。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。

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 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。併合データでは，各試験の有害事象の取り扱いに基づき，集計した。

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び HTN 併合データを対象に，有害事象発現被験者数及び発現率を投与群別，重症度別，治験薬との関連別，及び初回発現時期別（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF のみ）に集計した。併せて，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，中断又は減量を要した有害事象（PARALLEL-HF のみ）を集計した。重症度別有害事象は，軽度，中等度，高度の 3 段階で集計した。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，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の解析

器官別又は症候群別有害事象の評価方法は 1.1.2.1 項に示す。器官別又は症候群別有害事象は，PARALLEL-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評価し，PARADIGM-HF 及び併合データでは主に二重盲検治療期を評価した。

器官別又は症候群別有害事象の解析では，Table 1-6 に示す本書で評価する重要なリスクについて，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて関連する有害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（HTN 併合データ以外）に算出した。また，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では，PT 別の有害事象，副作用（PARADIGM-HF のみ），重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象を集計し，HTN 併合データでは，PT 別の有害事象のみを集計した。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 5.3.5.3-8-Listing 2-1 に示した。

さらに，投与群別の集計では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF を対象に，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 群のエナラプリル群に対する相対リスク（RR）及びその 95% CI を算出した。また，HF 併合データを対象に，「二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数（以下，IR）」及びその 95% CI を算出した。上記に加えて，PARALLEL-

HF 及び PARADIGM-HF では，特に重要なリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫）に関連する有害事象の初回発現をイベントとし，Kaplan-Meier 法を用いて初回発現時期を推定した。

HTN 併合データでは，特に重要なリスクに限定して解析した。血管浮腫については，併合データに用いた 8 試験以外に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で完了している 5 試験（5.3.5.3-6-DSUR）を加えた計 13 試験で個別に評価した。

1.1.4.3 臨床検査

臨床検査の解析では，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び HTN 併合データの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た。また，臨床的に注目すべきベースラインからの変動（Table 1-10）に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-11），肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-12），重要なリスクに関連する臨床検査の注目すべき異常値の基準（Table 1-13）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及び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については，HF 併合データでも同様に集計した（2.1.5 項）。

上記に加え，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）。

PARALLEL-HF では，評価時点別に eGFR のベースラインからの変化量を，反復測定分散分析モデルを用いて解析した。モデルには投与群，評価時点，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類（I 及び II，又は III 及び IV）を因子，ベースラインの eGFR を共変量，投与群と評価時点の交互作用を含めた。各評価時点でのベースラインからの平均変化量の最小二乗推定値，標準誤差，LCZ696 群とエナラプリル群との差の最小二乗推定値及びその 95% CI，p 値を算出した。

Table 1-10　臨床検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，HTN 併合データ）

臨床検査項目	基準 a)		
	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	HTN 併合データ
血液学的検査			
赤血球数	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少
ヘモグロビン	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少
ヘマトクリット	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少	＞50%増加，＞20%減少
白血球数	＞50%増加，＞50%減少	＞50%増加，＞50%減少	＞50%増加，＞50%減少
血小板数	＞75%増加，＞50%減少	＞75%増加，＞50%減少	＞75%増加，＞50%減少
血液生化学的検査			
ALP	＞100%増加	＞100%増加	＞100%増加
ALT	＞150%増加	＞150%増加	＞150%増加
AST	＞150%増加	＞150%増加	＞150%増加
BUN	＞50%増加	＞50%増加	＞50%増加
カルシウム	＞10%増加，＞10%減少	＞10%増加，＞10%減少	＞10%増加，＞10%減少
クロール	＞10%増加，＞10%減少	＞10%増加，＞10%減少	＞10%増加，＞10%減少
クレアチニン	＞50%増加	＞50%増加	＞50%増加
カリウム	＞20%増加，＞20%減少	＞20%増加，＞20%減少	＞20%増加，＞20%減少
TBL	＞100%増加	＞100%増加	＞100%増加
ナトリウム	＞5%減少	＞5%減少	＞5%減少
尿酸	＞50%増加	＞50%増加	＞50%増加
eGFR	≥25%減少，≥50%減少	＞25%減少，＞50%減少	—

a) 増加，減少はベースラインからの変動

Table 1-11　臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，HTN 併合データ）

臨床検査項目	基準		
	PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	HTN 併合データ
血液生化学的検査			
カリウム	＜3.5 mmol/L	＜3.5 mmol/L	＜3.5 mmol/L
	≥5.5 mmol/L	＞5.5 mmol/L	＞5.5 mmol/L
	≥6.0 mmol/L	≥6.0 mmol/L	≥6.0 mmol/L
クレアチニン	＞136.8 µmol/L	＞136.8 µmol/L	＞176.8 µmol/L
BUN	＞14.28 mmol/L	＞14.28 mmol/L	＞14.28 mmol/L
eGFR	—	＞30 mL/min/1.73 m^2減少	—

Table 1-12 肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，HTN 併合データ）

項目	基準
AST 又は ALT	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
AST 又は ALT，及び TBL	AST 又は ALT > 3 × ULN，及び TBL > 1.5 × ULN
	AST 又は ALT > 3 × ULN，及び TBL > 2 × ULN
	AST 又は ALT > 5 × ULN，及び TBL > 2 × ULN
	AST 又は ALT > 8 × ULN，及び TBL > 2 × ULN
	AST 又は ALT > 10 × ULN，及び TBL > 2 × ULN
	AST 又は ALT > 20 × ULN，及び TBL > 2 × ULN
ALP	> 2 × ULN，> 3 × ULN，> 5 × ULN
TBL	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
	ALP > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN
AST 又は ALT，並びに TBL 及び ALP	AST 又は ALT > 3 × ULN，並びに TBL > 2 × ULN 及び ALP ≤ 2 × ULN
Reported Hy's law	—
AST 又は ALT，及び症状 [a]	ALT 又は AST > 3 × ULN，及び全身倦怠，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は好酸球増加症を伴う発疹
TBL，及び AST 又は ALT，及び ALP [b]	TBL > 3 × ULN，及び AST 又は ALT ≤ 3 × ULN，及び ALP ≤ 1.5 × ULN
ALP，並びに AST，ALT，及び TBL [b]	ALP > 3 × ULN，並びに AST，ALT，及び TBL がいずれも基準範囲内

ULN = 基準値上限
a) HF 併合データは除く
b) HTN 併合データは除く

Table 1-13 重要なリスク（高カリウム血症又は腎機能障害）に関連する臨床検査の注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，HTN 併合データ）

リスク名	検査項目	基準 [a]			
		PARALLEL-HF	PARADIGM-HF	HF 併合データ	HTN 併合データ
高カリウム血症	カリウム	≥ 5.5 mmol/L	≥ 5.5 mmol/L	≥ 5.5 mmol/L	> 5.5 mmol/L
		> 6.0 mmol/L	> 6.0 mmol/L	≥ 6.0 mmol/L	≥ 6.0 mmol/L
		> 6.5 mmol/L	> 6.5 mmol/L	—	—
腎機能障害	クレアチニン	> 50%増加	> 50%増加	> 50%増加	—
		—	> 0.5 mg/dL	> 100%増加	—
		> 176.8 µmol/L	> 2.0 mg/dL	> 176.8 µmol/L	> 176.8 µmol/L
		> 221.0 µmol/L	> 2.5 mg/dL	> 221.0 µmol/L	—
		> 265.2 µmol/L	> 3.0 mg/dL	> 265.2 µmol/L	—
	eGFR	≥ 25%減少	> 25%減少	> 25%減少	—
		≥ 40%減少	> 40%減少	> 40%減少	—
		≥ 50%減少	> 50%減少	> 50%減少	—
		—	> 30 mL/min/1.73 m^2減少	> 30 mL/min/1.73 m^2減少	—

a) 増加，減少はベースラインからの変動

1.1.4.4 バイタルサイン

バイタルサインの解析では，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び HTN 併合データの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た。また，バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-14），重要なリスクに関連するバイタルサインの注目すべき異常値の基準（Table 1-15）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及びその割合を投与群別に集計した（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF のみ）。また，PARALLEL-HF を対象に，開鍵後の追加解析として，二重盲検治療期のベースライン以降，SBP が 90 mmHg 未満に低下した初回発現時期を投与群別に集計し，Kaplan-Meier 法を用いて累積発現率を推計した。

Table 1-14 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HTN 併合データ）

項目	基準
収縮期血圧	＞180 mmHg，かつベースラインから 20 mmHg 超の上昇
	＜90 mmHg，かつベースラインから 20 mmHg 超の低下
拡張期血圧	＞105 mmHg，かつベースラインから 15 mmHg 超の上昇
	＜50 mmHg，かつベースラインから 15 mmHg 超の低下
脈拍	＞120 bpm，かつベースラインから 15 bpm 超の上昇
	＜50 bpm，かつベースラインから 15 bpm 超の低下

Table 1-15 重要なリスク（低血圧）に関連するバイタルサインの注目すべき異常値の基準（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF）

リスク名	検査項目	基準
低血圧	収縮期血圧	＜90 mmHg
		ベースラインから 30 mmHg 以上の低下
		症候性低血圧を有する，かつ＜90 mmHg [a)]
		症候性低血圧を有する，かつベースラインから 30 mmHg 以上の低下 [a)]
		＜90 mmHg，かつベースラインから 30 mmHg 以上の低下

a) PARADIGM-HF のみ

1.1.4.5 心電図

心電図の解析では，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の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。

1.1.4.6 部分集団

ベースライン要因別：有害事象

PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び HTN 併合データを対象に，Table 1-16 に示すベースラインの要因別に有害事象の部分集団解析を実施した。本書では，その結果を 5.1 項に示す。

Table 1-16 部分集団解析：有害事象

		PARALLEL-HF/ PARADIGM-HF	HTN 併合
年齢	65 歳未満，65 歳以上	○[a)]	○
性別	男性，女性	○[b)]	○
腎機能［eGFR（mL/min/1.73 m^2）］	30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，90 以上	—	○

a) 75 歳未満，75 歳以上も実施
b) PARALLEL-HF のみ実施

ベースライン要因別：器官別又は症候群別有害事象（重要なリスク）

主に HF 併合データを対象に，本書で評価した重要なリスクついて，Table 1-17 に示すベースラインの要因別に部分集団解析を実施した。本書では，その結果を 2.1.5 項に示す。

HF 併合データを対象に実施した部分集団解析では，投与群別にリスクごとの発現被験者数及び発現率，並びに IR（名/100 人年）及びその 95% CI を算出した。

Table 1-17 部分集団解析：重要なリスク

	カテゴリー	低血圧	腎機能障害	高カリウム血症	肝毒性	認知機能	スタチン DDI	過敏症
年齢	65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上	○	○	○	○	○ [a)]	○ [a)]	○
性別	男性，女性	○	○	○	○	—	—	○
人種	白人，黒人，アジア人，Native American，Pacific Icelander，その他	○	○	○	○	—	—	○
SBP (mmHg) [b)]	第 1 三分位以下，第 1 三分位超第 2 三分位以下，第 2 三分位超	◎ [c)]	—	—	—	—	—	—
腎機能 [eGFR (mL/min/1.73 m^2)]	30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，90 以上	○	○	○	○	—	—	○
NYHA 心機能分類	I 又は II 度，III 又は IV 度	○	○	—	○	—	—	—
MRA 使用	あり，なし	○	○	—	—	—	—	—
カリウム保持性利尿薬の使用	あり，なし	—	—	○	—	—	—	—
投与開始後のカリウム保持性利尿薬の使用	あり，なし	—	—	○	—	—	—	—
投与開始後の NSAID の使用	あり，なし	—	—	○	—	—	—	—
投与開始後のスタチンの使用	あり，なし	—	—	—	○	—	—	—

○：HF 併合の結果，◎：PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合の結果，DDI：薬物間相互作用
a) 65 歳以上，75 歳以上のみ
b) ベースライン SBP の三分位は，SAF 全体での二重盲検治療期のベースライン値を用いて算出した。
c) 開鍵後の追加解析として，PARALLEL-HF のみ，単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP の三分位別に低血圧に関連する有害事象発現率も検討した。

ベースラインの ACE 阻害薬及び ARB の治療状況別：有害事象

TITRATION 及び PIONEER-HF を対象に，以下のベースラインの ACE 阻害薬及び ARB 治療状況別に部分集団解析を行った。本書では，その結果を 5.2.1 項に示す。

- TITRATION：ベースラインの ACE 阻害薬及び ARB の用量レベル別
  - ACE 阻害薬及び ARB 低用量：エナラプリル 10 mg/日相当以下（無治療含む）
  - ACE 阻害薬及び ARB 高用量：エナラプリル 10 mg/日相当超
- PIONEER-HF：ベースラインの ACE 阻害薬及び ARB の治療有無別
  - ACE 阻害薬及び ARB 治療歴の有無

1.1.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-18 に示す。

Table 1-18 本書に提示した安全性データの一覧

	評価資料			参考資料				併合データ	
	PARALLEL-HF/ PARADIGM-HF		TITRATION	PARADIGM-OLE	PIONEER-HF	TRANSITION	PARAMOUNT	HF 併合	HTN 併合
	Run-in [a]	DBT							
曝露情報	○	○	○	○	○	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	—	○	○	○	○	○
有害事象									
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	—	○
副作用	○	○	—	○	○	○	○	—	○
重症度別	○	○	—	○	—	○	○	—	○
投与期間別	—	○	—	—	—	—	—	—	—
死亡	○	○	○ [c]	○	○	○	○	—	○
重篤な有害事象	○	○	○ [c]	○	○	○	○	—	○
重要な有害事象									
投与中止に至った有害事象	○	○	○ [c]	—	○	○	○	—	○
中断又は減量を要した有害事象	—	○	○ [c]	—	—	—	—	—	—
器官別又は症候群別有害事象	○ [b]	○	○ [d]	○ [e]	○	○ [e]	○	○	○
臨床検査	○	○	○ [d]	—	○	○	○	○ [f]	○
バイタルサイン	○	○	○ [d]	—	—	—	○	—	○
心電図	—	○	—	—	—	—	—	—	—
部分集団解析									
有害事象	—	○	—	—	—	—	—	—	○
器官別又は症候群別有害事象	—	○	—	—	○ [g]	—	—	○	—

Run-in = 単盲検実薬投与観察期，DBT = 二重盲検治療期
—：本書の提示なし
a) 単盲検実薬投与観察期データとして 2.1.6 項に結果を記載した。
b) 血管浮腫のみ（PARADIGM-HF）
c) ACE 阻害薬又は ARB の用量別の結果のみ（5.2.1.1 項）
d) 主要評価項目として評価した事象のみ 2.1.1.4.1 項に記載した。
e) 血管浮腫のみ
f) 重要なリスクに関連する臨床検査（カリウム，クレアチニン，eGFR）の注目すべき異常値の結果を 2.1.5 項に記載した。
g) ACE 阻害薬又は ARB 使用歴の有無別の部分集団での結果を 5.2.2.1 項に記載した。

1.2 全般的な曝露状況

本項では，国内第 III 相試験，外国第 III 相試験，HF 併合データ，及び HTN 併合データの順に安全性データを示す。

1.2.1 被験者の内訳

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

PARALLEL-HF では 307 名がスクリーニングされ，236 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。そのうち 225 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，二重盲検治療期に全員がランダム化された（LCZ696 群 112 名，エナラプリル群 113 名）。ランダム化された被験者のうち，誤ってランダム化された 2 名を除く 223 名が治験薬を投与され SAF の対象となった。単盲検実薬投与観察期に中止した被験者 11 名の内訳は 2.1.6.1.1 項に示す。

ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期に投与中止した被験者の割合は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 26.79%（30/112 名），エナラプリル群 29.20%（33/113 名），以下同順］。投与中止の理由はいずれの群も有害事象（13.39%，11.50%）が最も多く，次いで死亡（11.61%，10.62%）であった（Table 1-19）。

Table 1-19 二重盲検治療期に投与中止した被験者の内訳（PARALLEL-HF，RAN）

Disposition/Reason	LCZ696 N = 112 n (%)	ENA N = 113 n (%)	Total N = 225 n (%)
Completed	82 (73.21)	80 (70.80)	162 (72.00)
Discontinued Study Treatment	30 (26.79)	33 (29.20)	63 (28.00)
Primary Reason for Discontinued Study Treatment			
Adverse Event	15 (13.39)	13 (11.50)	28 (12.44)
Death	13 (11.61)	12 (10.62)	25 (11.11)
Pregnancy	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Study Terminated By Sponsor	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Technical Problems	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Lost To Follow-Up	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Physician Decision	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Subject/Guardian Decision	0 (0.00)	6 (5.31)	6 (2.67)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-1.3.r

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

PARADIGM-HF では 18071 名がスクリーニングされ，10521 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。8437 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，そのうちランダム化されなかった 1 名（理由不明）を除き，単盲検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ず，これらの 10

名を除いた 8432 名（4203 名，4229 名）が SAF の対象となった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3）。

ランダム化された被験者のうち，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，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった［LCZ696 群 28.08%（1182/4209 名），エナラプリル群 31.96%（1353/4233 名），以下同順］。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（Table 1-20）。

Table 1-20　二重盲検治療期に投与中止した被験者の内訳（PARADIGM-HF，RAN）

	LCZ696 N = 4209 n (%)	ENA N = 4233 n (%)	Total N = 8442 n (%)
Patients who permanently discontinued study treatment during double-blind period	1182 (28.08)	1353 (31.96)	2535 (30.03)
Primary reason for end of study treatment			
AE(s)	437 (10.38)	510 (12.05)	947 (11.22)
Abnormal laboratory value(s)	7 (0.17)	6 (0.14)	13 (0.15)
Unsatisfactory therapeutic effect	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Patient's condition no longer requires study drug	3 (0.07)	4 (0.09)	7 (0.08)
Lost to follow-up	8 (0.19)	8 (0.19)	16 (0.19)
Administrative problems	12 (0.29)	9 (0.21)	21 (0.25)
Death	430 (10.22)	512 (12.10)	942 (11.16)
Protocol deviation	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patient's request	208 (4.94)	219 (5.17)	427 (5.06)
Other	72 (1.71)	81 (1.91)	153 (1.81)
Missing end of treatment	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patients completed study treatment [a)]	3022 (71.80)	2877 (67.97)	5899 (69.88)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-1.3
a) 本試験終了時点で治験薬投与を継続していた被験者

1.2.1.3　HF 併合データ

HF 併合データでは，PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，TITRATION，PARAMOUNT の 4 試験を併合し，LCZ696 群 5001 名，エナラプリル群 4341 名で治験薬を投与され，SAF の対象となった（Table 1-21）。

Table 1-21　HF 併合データに含まれる各試験の被験者数（SAF）

Study	LCZ696 n (%)	ENA n (%)	VAL n (%)	Total n (%)
PARALLEL-HF	111 (2.2)	112 (2.6)	0 (0.0)	223 (2.3)
PARADIGM-HF	4203 (84.0)	4229 (97.4)	0 (0.0)	8432 (88.8)
PARAMOUNT	149 (3.0)	0 (0.0)	152 (100.0)	301 (3.2)
TITRATION	538 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	538 (5.7)
Total	5001 (52.7)	4341 (45.7)	152 (1.6)	9494 (100.0)

Source: 5.3.5.3-8-Table 1.2-1

1.2.1.4 HTN 併合データ

HTN 併合データ全体で 6453 名（うち，LCZ696 単独投与群 3144 名，プラセボ群 323 名，以下同順）がランダム化され，このうち 7 名を除く 6446 名（3142 名，323 名）が SAF の対象となった。ランダム化集団（RAN）のうち，二重盲検治療期を完了した被験者は 6062 名（2988 名，279 名）であった（5.3.5.3-9-Table 1.1-1B+，Table 1.2-1B+）。

1.2.2 総合的な曝露の程度

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験，HF 併合データの治験薬の投与期間を Table 1-22 に，国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の治験薬の平均投与量及び平均投与レベルを Table 1-23 に示す。

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

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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.06.Sa）。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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.07.Sa）。

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

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 2.85（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治療期間を通して目標用量の投与を受けた（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.6）。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%）に比べてやや高かった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.8）。

1.2.2.3 HF 併合データ

二重盲検治療期の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，22.21（0.03～50.96）ヵ月であった。

Table 1-22 治験薬の投与期間（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF		HF 併合
	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N = 4203	ENA N = 4229	LCZ696 N = 5001
Duration of treatment (months)					
n	111	112	4203	4229	5001
Mean (SD)	29.20 (10.421)	27.92 (11.576)	24.66 (11.403)	23.91 (11.762)	21.85（12.910）
Median (Min, Max)	32.03 (0.59, 41.59)	31.15 (0.30, 41.92)	24.44 (0.03, 50.96)	23.46 (0.03, 51.02)	22.21 (0.03, 50.96)
Duration of drug exposure (months)					
n	111	112	4201	4228	—
Mean (SD)	28.98 (10.452)	27.51 (11.538)	24.41 (11.373)	23.65 (11.719)	—
Median (Min, Max)	31.93 (0.59, 41.59)	30.46 (0.30, 41.92)	24.15 (0.03, 50.96)	23.11 (0.03, 51.02)	—
Missing			2	1	—

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.01.Sa，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.1，5.3.5.3.9-Table 1.2-2
The duration of treatment（中断期間を含む）：最終投与日 − 初回投与日 + 1.
The duration of exposure to the study drug（中断期間を除く）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 中断期間
PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF の初回投与日は二重盲検治療期の投与初日と定義した。
HF 併合の初回投与日は，TITRATION では非盲検実薬投与観察期の投与初日，その他の試験は二重盲検治療期の投与初日と定義した。

Table 1-23 治験薬の平均投与量及び平均投与レベル（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
Duration of exposure	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N = 4203	ENA N = 4229
Mean daily dose per patient (mg)				
n	111	112	4201	4228
Mean (SD)	328.42 (93.855)	17.15 (4.341)	374.86 (62.426)	18.88 (2.885)
Median (Min, Max)	389.69 (97.73, 395.61)	19.63 (5.31, 19.79)	400.00 (2.30, 400.00)	20.00 (0.05, 20.00)
Missing	0	0	2	1
Mean daily dose level per patient				
n	111	112	4201	4228
Mean	2.59 (0.575)	2.68 (0.517)	2.85 (0.395)	2.86 (0.365)
Median (Min, Max)	2.95 (0.98, 2.98)	2.96 (1.00, 2.98)	3.00 (0.02, 3.00)	3.00 (0.01, 3.00)
Missing	0	0	2	1
Treatment exposure to each dose level (days), mean (SD)				
Level 0	6.68 (31.836)	12.63 (55.551)	77.31 (210.650)	87.93 (222.337)
Level 1	84.48 (265.063)	29.63 (135.192)	13.10 (82.816)	9.87 (63.860)
Level 2	152.18 (257.957)	96.67 (172.760)	51.75 (174.047)	40.99 (145.900)
Level 3	645.43 (421.649)	710.98 (407.899)	678.25 (368.558)	669.12 (373.753)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.05.Sa，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.7
- Mean daily dose = [(No. of days on level 0)*level 0 dose + (No. of days on level 1) * level 1 dose + (No. of days on level 2) * level 2 dose + (No. of days on level 3)*level 3 dose] / (No. of days up to end of treatment)
- Mean daily dose level = [(No. of days on level 0) * 0 + (No. of days on level 1) * 1 + (No. of days on level 2) * 2 + (No. of days on level 3)*3] / (No. of days up to end of treatment)
- LCZ696: Dose level 1 = 50 mg bid; level 2 = 100 mg bid; level 3 = 200 mg bid.
- ENA: Dose level 1 = 2.5 mg bid; level 2 = 5 mg bid; level 3 = 10 mg bid.
- Level 0 = 0 mg.

1.2.2.4 HTN 併合データ

二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった［LCZ696 単独投与群 56.0（1～119）日，プラセボ群 61.0（4～76）日］（5.3.5.3-9-Table 1.2-2B+）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では，国内第 III 相試験，外国第 III 相試験，HF 併合データ，及び HTN 併合データの順に安全性データを示す。

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の主な人口統計学的特性を Table 1-24 に，主なベースライン特性及び疾患特性を Table 1-25 に示す。

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

PARALLEL-HF では，SAF の年齢の平均値は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群でやや高かった（LCZ696 群 68.97 歳，エナラプリル群 66.70 歳，以下同順）。いずれの群でも 65 歳以上は全体の約 7 割（73.87%，71.43%）で，75 歳以上の割合はエナラプリ群に比べて LCZ696 群でやや高かった（28.83%，25.00%）。性別はいずれの群も男性が 8 割以上（86.49%，85.71%）であった。スクリーニング時の体重の平均値は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低く（63.71 kg，68.04 kg），BMI の平均値はそれぞれ 23.83 kg/m^2，25.10 kg/m^2 であった（Table 1-24）。

スクリーニング時の LVEF の平均値はそれぞれ 28.61%，27.73%であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，いずれの群もほとんどが II 度（90.99%，92.86%）で，III 度が約 5%（5.41%，3.57%）であり，IV 度の被験者はいなかった。いずれの群もランダム化時の SBP の平均値（119.18 mmHg，117.46 mmHg），DBP の平均値（70.73 mmHg，71.13 mmHg），スクリーニング時の N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の中央値（1090.00 pg/ml，1145.00 pg/ml）は同様で，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は，いずれの群も約 6 割（61.26%，61.61%）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の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群より低かった（63.69%，73.21%）。糖尿病を合併していた被験者は，いずれの群も約 5 割（46.85%，46.43%）であった（Table 1-25）。

スクリーニング時の心不全に関連する治療薬の使用率は，いずれの群も ACE 阻害薬が約 6 割，ARB が 4 割，β 遮断薬が 9 割以上，MRA が約 6 割，利尿薬が 8 割以上であり，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 LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（51.35%，43.75%）。いずれの群も心不全による入院歴ありは約 7 割（72.07%，73.21%），心房細動の既往ありは約 3 割（32.43%，35.71%）であった。植込み型除細動器（ICD）使用率は両群で同程度（6.31%，7.14%）であった

が，ペーシング機能のみの両心室ペースメーカの使用率（0%，3.57%），及び両室ペーシング機能付き植込み型除細動器の使用率（8.11%，12.50%）は，ともに LCZ696 群で低かった（Table 1-25）。

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（18.92%）でエナラプリル群（8.04%）よりも高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.3.F）。

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。

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

PARADIGM-HF では，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。

SAF の年齢の平均値はいずれの群も 63.8 歳，65 歳以上は全体の約半数（LCZ696 群 49.6%，エナラプリル群 48.6%，以下同順），75 歳以上は約 2 割（18.7%，18.5%）であった。性別はいずれの群も男性が約 8 割（78.9%，77.3%），人種は約 7 割が白人（いずれも 66.1%），アジア人は約 2 割（18.0%，17.7%）であった。BMI の平均値はそれぞれ 28.1 kg/m^2，28.2 kg/m^2 であった（Table 1-24）。

スクリーニング時の LVEF の平均値はそれぞれ 29.5%，29.4%であり，いずれの群も LVEF が 35%を上回る被験者が約 1 割（11.2%，11.6%）であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，II 度が約 7 割（71.4%，69.3%），III 度又は IV 度が約 25%であった。いずれの群も，ランダム化時の SBP の平均値（121.5 mmHg，121.2 mmHg），DBP の平均値（いずれも 73.6 mmHg），NT-proBNP の中央値（1627.7 pg/mL，1593.0 pg/mL）は同程度で，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は約 4 割であった。

いずれの群も，スクリーニング時に高血圧を合併していた被験者は約 7 割（70.8%，70.6%），糖尿病を合併していた被験者は約 35%（34.6%，34.5%）であった（Table 1-25）。

スクリーニング時の心不全に関連する治療薬の使用率は，いずれの群も ACE 阻害薬が約 8 割，ARB が約 2 割，β 遮断薬が 9 割以上，MRA が約 6 割，利尿薬が 8 割以上で，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。いずれの群も心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 6 割（59.8%，60.0%），心不全による入院歴ありは約 6 割（62.3%，63.3%），心房細動の既往ありは約 4 割（35.9%，37.1%）であった。除細動器の植込み（cardioverter defibrillator implanted）は約 1 割（いずれも 9.9%），ペースメーカーの植込み（permanent pacemaker implanted）は約 1 割（13.3%，12.6%）であった（Table 1-25）。

1.3.1.3 HF 併合データ

HF 併合データは，LCZ696 群では 8 割以上，エナラプリル群では 9 割以上を PARADIGM-HF の被験者が占めることから，PARADIGM-HF での人口統計学的特性，ベースライン特性及び疾患特性とほぼ同様であった（ただし，ベースライン特性及び疾患特性の一部の項目で，LCZ696 群に 10%程度の欠測がみられたことを除く）。

Table 1-24 主な人口統計学的特性（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF		HF 併合	
Variable	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N = 4203	ENA N = 4229	LCZ696 N = 5001	ENA N = 4341
Age (years)						
n	111	112	4203	4229	5001	4341
Mean (SD)	68.97 (9.717)	66.70 (10.938)	63.8 (11.53)	63.8 (11.25)	64.1 (11.49)	63.9 (11.25)
Median (Min, Max)	70.00 (42-89)	68.50 (33-87)	64.0 (18-96)	64.0 (21-96)	65.0 (18.0, 96.0)	64.0 (21.0, 96.0)
Age group (years)						
< 65 years	29 (26.13)	32 (28.57)	2120 (50.4)	2174 (51.4)	2453 (49.1)	2206 (50.8)
≥ 65 years	82 (73.87)	80 (71.43)	2083 (49.6)	2055 (48.6)	2548 (50.9)	2135 (49.2)
≥ 75 years	32 (28.83)	28 (25.00)	786 (18.7)	783 (18.5)	976 (19.5)	811 (18.7)
Gender- n (%)						
Male	96 (86.49)	96 (85.71)	3316 (78.9)	3270 (77.3)	3902 (78.0)	3366 (77.5)
Female	15 (13.51)	16 (14.29)	887 (21.1)	959 (22.7)	1099 (22.0)	975 (22.5)
Race n (%)						
Caucasian	0 (0.00)	0 (0.00)	2777 (66.1)	2796 (66.1)	3386 (67.7)	2796 (64.4)
Black	0 (0.00)	0 (0.00)	213 (5.1)	214 (5.1)	241 (4.8)	214 (4.9)
Asian	111 (100.00)	112 (100.00)	757 (18.0)	750 (17.7)	891 (17.8)	862 (19.9)
Native American	0 (0.00)	0 (0.00)	84 (2.0)	88 (2.1)	84 (1.7)	88 (2.0)
Pacific islander	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Other	0 (0.00)	0 (0.00)	372 (8.9)	380 (9.0)	399 (8.0)	380 (8.8)
Ethnicity n (%)						
Hispanic/Latino	0 (0.00)	0 (0.00)	777 (18.5)	778 (18.4)	859 (17.2)	778 (17.9)
Chinese	0 (0.00)	0 (0.00)	242 (5.8)	251 (5.9)	244 (4.9)	251 (5.8)
Indian	0 (0.00)	0 (0.00)	332 (7.9)	333 (7.9)	353 (7.1)	333 (7.7)
Japanese	111 (100.00)	112 (100.00)	2 (0.0)	0 (0.0)	113 (2.3)	112 (2.6)
Mixed Ethnicity	0 (0.00)	0 (0.00)	32 (0.8)	39 (0.9)	43 (0.9)	39 (0.9)
Other	0 (0.00)	0 (0.00)	2818 (67.0)	2828 (66.9)	3389 (67.8)	2828 (65.1)
Weight (kg)						
n	111	112	4202	4229	4999	4341
Mean (SD)	63.71 (13.356)	68.04 (14.761)	80.8 (19.31)	80.6 (18.91)	81.4 (19.58)	80.2 (18.91)
BMI (kg/m^2) [a)]						
n	111	112	4197	4225	4456	4337
Mean (SD)	23.83 (4.046)	25.10 (4.191)	28.1 (5.53)	28.2 (5.54)	28.1 (5.55)	28.1 (5.52)

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1f，5.3.5.3-4-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.3.1-1.18.post.2，5.3.5.3-8-Table 1.3-1.1

a) Body mass index = weight (kg)／[height $(m)^2$]

Table 1-25 主なベースライン特性及び疾患特性（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF		HF 併合	
Variable	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N=4203	ENA N=4229	LCZ696 N = 5001	ENA N = 4341
Prior HF Hospitalization - n (%)						
No	31 (27.93)	30 (26.79)	1586 (37.7)	1551 (36.7)	1940 (38.8)	1581 (36.4)
Yes	80 (72.07)	82 (73.21)	2617 (62.3)	2678 (63.3)	3061 (61.2)	2760 (63.6)
Primary HF etiology - n (%)						
Ischemic	57 (51.35)	49 (43.75)	2513 (59.8)	2539 (60.0)	2954 (59.1)	2588 (59.6)
Non-ischemic	54 (48.65)	63 (56.25)	1690 (40.2)	1690 (40.0)	2045 (40.9)	1753 (40.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
Treated with ACEI - n (%)						
No	40 (36.04)	43 (38.39)	928 (22.1)	951 (22.5)	1215 (24.3)	994 (22.9)
Yes	71 (63.96)	69 (61.61)	3275 (77.9)	3278 (77.5)	3786 (75.7)	3347 (77.1)
Treated with ARB - n (%)						
No	71 (63.96)	69 (61.61)	3267 (77.7)	3261 (77.1)	3822 (76.4)	3330 (76.7)
Yes	40 (36.04)	43 (38.39)	936 (22.3)	968 (22.9)	1179 (23.6)	1011 (23.3)
Treated with diuretic - n (%)						
No	20 (18.02)	17 (15.18)	714 (17.0)	755 (17.9)	837 (16.7)	772 (17.8)
Yes	91 (81.98)	95 (84.82)	3489 (83.0)	3474 (82.1)	4164 (83.3)	3569 (82.2)
Treated with an MRA - n (%)						
No	47 (42.34)	43 (38.39)	1802 (42.9)	1703 (40.3)	2310 (46.2)	1860 (42.8)
Yes	64 (57.66)	69 (61.61)	2401 (57.1)	2526 (59.7)	2691 (53.8)	2481 (57.2)
Treated with beta-blocker - n (%)						
No	6 (5.41)	4 (3.57)	233 (5.5)	249 (5.9)	301 (6.0)	253 (5.8)
Yes	105 (94.59)	108 (96.43)	3970 (94.5)	3980 (94.1)	4700 (94.0)	4088 (94.2)
Prior coronary artery bypass graft (CABG) - n (%)						
No	89 (80.18)	97 (86.61)	3517 (83.7)	3611 (85.4)	3734 (74.7)	3708 (85.4)
Yes	22 (19.82)	15 (13.39)	686 (16.3)	618 (14.6)	728 (14.6)	633 (14.6)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	539 (10.8)	0 (0.0)
Prior MI - n (%)						
No	60 (54.05)	66 (58.93)	2380 (56.6)	2407 (56.9)	2556 (51.1)	2473 (57.0)
Yes	51 (45.95)	46 (41.07)	1823 (43.4)	1822 (43.1)	1906 (38.1)	1868 (43.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	539 (10.8)	0 (0.0)
Prior stroke - n (%)						
No	100 (90.09)	102 (91.07)	3846 (91.5)	3859 (91.3)	4088 (81.7)	3961 (91.2)
Yes	11 (9.91)	10 (8.93)	357 (8.5)	370 (8.7)	375 (7.5)	380 (8.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	538 (10.8)	0 (0.0)
Prior diabetes mellitus - n (%)						
No	59 (53.15)	60 (53.57)	2750 (65.4)	2772 (65.5)	2897 (57.9)	2832 (65.2)
Yes	52 (46.85)	52 (46.43)	1453 (34.6)	1457 (34.5)	1566 (31.3)	1509 (34.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	538 (10.8)	0 (0.0)
Prior hypertension - n (%)						
No	39 (35.14)	29 (25.89)	1227 (29.2)	1242 (29.4)	1273 (25.5)	1271 (29.3)
Yes	71 (63.96)	82 (73.21)	2976 (70.8)	2987 (70.6)	3189 (63.8)	3069 (70.7)
Unknown	1 (0.90)	1 (0.89)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	539 (10.8)	1 (0.0)

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF		HF 併合	
Variable	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N=4203	ENA N=4229	LCZ696 N = 5001	ENA N = 4341
Prior Atrial Fibrillation/flutter - n (%) [a)]						
No	75 (67.57)	72 (64.29)	2696 (64.1)	2661 (62.9)	2860 (57.2)	2733 (63.0)
Yes	36 (32.43)	40 (35.71)	1507 (35.9)	1568 (37.1)	1603 (32.1)	1608 (37.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	538 (10.8)	0 (0.0)
Coronary heart disease - n (%)						
No	—	—	1915 (45.6)	1913 (45.2)	—	—
Yes	—	—	2288 (54.4)	2316 (54.8)	—	—
Renal disease - n (%)						
No	—	—	3470 (82.6)	3505 (82.9)	3660 (73.2)	3572 (82.3)
Yes	—	—	733 (17.4)	724 (17.1)	802 (16.0)	769 (17.7)
Missing	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	539 (10.8)	0 (0.0)
Prior percutaneous coronary intervention - n (%)						
No	66 (59.46)	72 (64.29)	3298 (78.5)	3327 (78.7)	3494 (69.9)	3399 (78.3)
Yes	45 (40.54)	40 (35.71)	905 (21.5)	902 (21.3)	968 (19.4)	942 (21.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	539 (10.8)	0 (0.0)
Cardiac Resynchronization Therapy at screening - n (%)						
No	102 (91.89)	94 (83.93)	—	—	—	—
Yes	9 (8.11)	18 (16.07)	—	—	—	—
Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemaker at screening - n (%)						
No	111 (100.0)	108 (96.43)	—	—	—	—
Yes	0 (0.00)	4 (3.57)	—	—	—	—
Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillators at screening - n (%)						
No	102 (91.89)	98 (87.50)	—	—	—	—
Yes	9 (8.11)	14 (12.50)	—	—	—	—
Cardiac Resynchronization Therapy / Implantable cardioverter-defibrillator at screening - n (%)						
No	95 (85.59)	86 (76.79)	—	—	—	—
Yes	16 (14.41)	26 (23.21)	—	—	—	—
Implantable cardioverter-Defibrillator only at screening - n (%)						
No	104 (93.69)	104 (92.86)	—	—	—	—
Yes	7 (6.31)	8 (7.14)	—	—	—	—
Cardioverter defibrillator implanted - n (%)						
No	—	—	3785 (90.1)	3811 (90.1)	4037 (80.7)	3915 (90.2)
Yes	—	—	418 (9.9)	418 (9.9)	426 (8.5)	426 (9.8)
Missing	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	538 (10.8)	0 (0.0)
Permanent pacemaker implanted - n (%)						
No	—	—	3646 (86.7)	3695 (87.4)	3772 (75.4)	3695 (85.1)
Yes	—	—	557 (13.3)	534 (12.6)	580 (11.6)	538 (12.4)
Missing	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	649 (13.0)	108 (2.5)
Diagnosis date of heart failure within - n (%)						
0-3 Months	5 (4.50)	5 (4.46)	408 (9.7)	397 (9.4)	480 (9.6)	402 (9.3)
> 3-6 Months	6 (5.41)	10 (8.93)	417 (9.9)	385 (9.1)	483 (9.7)	395 (9.1)
> 6-12 Months	9 (8.11)	10 (8.93)	457 (10.9)	471 (11.1)	550 (11.0)	481 (11.1)
> 1-2 Years	12 (10.81)	15 (13.39)	591 (14.1)	594 (14.0)	686 (13.7)	609 (14.0)
> 2-5 Years	20 (18.02)	22 (19.64)	1038 (24.7)	1022 (24.2)	1202 (24.0)	1044 (24.0)
> 5 years	59 (53.15)	50 (44.64)	1292 (30.7)	1360 (32.2)	1596 (31.9)	1410 (32.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF		HF 併合	
Variable	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 N=4203	ENA N=4229	LCZ696 N = 5001	ENA N = 4341
NYHA class - n (%)						
Class I	4 (3.60)	4 (3.57)	183 (4.4)	212 (5.0)	188 (3.8)	216 (5.0)
Class II	101 (90.99)	104 (92.86)	3002 (71.4)	2929 (69.3)	3608 (72.1)	3033 (69.9)
Class III	6 (5.41)	4 (3.57)	978 (23.3)	1055 (24.9)	1164 (23.3)	1059 (24.4)
Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	33 (0.8)	27 (0.6)	34 (0.7)	27 (0.6)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (0.2)	6 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)
Baseline LVEF (%)						
n	111	112	4203	4228	4984	4340
Mean (SD)	28.61 (5.061)	27.73 (5.488)	29.5 (6.15)	29.4 (6.29)	30.3 (7.63)	29.4 (6.27)
Baseline LVEF group - n (%)						
< 30%	—	—	1656 (39.4)	1743 (41.2)	1890 (37.8)	1806 (41.6)
30-35%	—	—	2075 (49.4)	1995 (47.2)	2489 (49.8)	2044 (47.1)
> 35%	—	—	472 (11.2)	490 (11.6)	605 (12.1)	490 (11.3)
Missing	—	—	0 (0.0)	1 (0.0)	17 (0.3)	1 (0.0)
Baseline eGFR [mL/min/1.73 m^2] - n (%)						
< 60	68 (61.26)	69 (61.61)	—	—	—	—
≥ 60	43 (38.74)	43 (38.39)	—	—	—	—
< 30	—	—	12 (0.3)	13 (0.3)	18 (0.4)	13 (0.3)
≥ 30 - < 60	—	—	1535 (36.5)	1516 (35.8)	1838 (36.8)	1585 (36.5)
≥ 60 - < 90	—	—	2131 (50.7)	2160 (51.1)	2520 (50.4)	2201 (50.7)
≥ 90	—	—	525 (12.5)	540 (12.8)	621 (12.4)	542 (12.5)
Missing	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
Baseline SBP (mmHg)						
n	111	112	4203	4229	5001	4341
Mean (SD)	119.18 (16.205)	117.46 (15.147)	121.5 (15.21)	121.2 (15.44)	122.9 (15.76)	121.1 (15.44)
Baseline DBP (mmHg)						
n	111	112	4203	4229	5001	4341
Mean (SD)	70.73 (10.997)	71.13 (11.783)	73.6 (10.05)	73.6 (10.11)	74.1 (10.10)	73.5 (10.16)
Baseline NT-proBNP (pg/ml)						
n	111	112	—	—	4444	4332
Mean (SD)	1571.12 (1123.837)	1592.11 (1369.482)	—	—	3115.7 (4514.51)	3167.6 (4638.85)
Q1	793.00	737.00	—	—	—	—
Median	1090.00	1145.00	—	—	1644.6	1654.6
Q3	1850.00	1910.00	—	—	—	—
Baseline NT-proBNP (pmol/L) [b)]						
n	—	—	4198	4220	—	—
Mean (SD)	—	—	341.5 (473.26)	341.2 (466.24)	—	—
Q1	—	—	104.5	104.7	—	—
Median	—	—	192.4	188.3	—	—
Q3	—	—	372.9	388.7	—	—

Source：5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.f，Table 14.1-3.2.f，5.3.5.3-4-Table 14.1-1.3，5.3.5.3-8-Table 1.3-2.1
疾患特性，前治療薬・その他の治療は，スクリーニング時点の現病歴を元に記載した。
LVEF，NT-proBNP はスクリーニング時点の結果を記載した。
a) PARALLEL-HF は Prior Atrial Fibrillation のみ
b) pg/mL 単位の値に換算する場合は 8.46 を乗じる

1.3.1.4 HTN 併合データ

HTN 併合データの RAN/最大の解析対象集団（FAS）（第 III 相試験は RAN，第 II 相試験は FAS で集計）全体では，男性が 58.1%（3746/6449 名）を占め，人種はアジア人が 63.4%（4091/6449 名），白人が 31.0%（1996/6449 名）であった。年齢の平均値は 58.2 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 32.8%（2118/6449 名），75 歳以上の被験者の割合は 6.1%（395/6449 名）であった。高血圧罹病期間の平均値は 8.9 年，eGFR（mL/min/SA）が 30 以上 60 未満の被験者が 13.6%（877/6449 名），糖尿病合併ありの被験者が 12.8%（824/6449 名）であった。また，ベースラインの坐位 SBP/DBP の平均値は，157.60/93.09 mmHg であった。

LCZ696 単独投与群とプラセボ群では，人種に不均衡がみられ，LCZ696 単独投与群ではアジア人の割合が高く［LCZ696 単独投与群 75.9%（2385/3143 名），プラセボ群 33.1%（107/323 名），以下同順］，プラセボ群では白人の割合が高かった（20.4%，61.0%）。また，糖尿病合併ありの被験者の割合は，LCZ696 単独投与群に比べてプラセボ群で低かった（11.8%，4.6%）。その他の項目は，投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.3-9-Table 1.3-1B+，Table 1.3-2B+）。

1.3.2 前治療薬及び併用薬

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

1.3.2.1.1 前治療薬

スクリーニング時点で使用されていた心不全に関連する治療薬は，いずれの群も同様で，心不全に関する標準的な治療薬が使用された。

利尿薬はいずれの群も 8 割以上（LCZ696 群 81.98%，エナラプリル群 84.82%，以下同順）で使用され，β 遮断薬は 9 割以上（94.59%，96.43%），MRA は約 6 割（57.66%，61.61%）で使用された。前治療の ACE 阻害薬の使用率はいずれの群も約 6 割（63.96%，61.61%），ARB は約 4 割（36.04%，38.39%）であった（Table 1-25）。

1.3.2.1.2 併用薬

二重盲検治療期に使用された主な心不全に関連する治療薬は，スピロノラクトンの使用率がエナラプリル群で高かった点を除き，いずれの群もほぼ同様であった。いずれかの群で 30%以上の被験者で使用された治療薬（薬剤名別）は，カルベジロール（74.77%，71.43%），フロセミド（65.77%，67.86%），アセチルサリチル酸（39.64%，33.93%），アゾセミド（38.74%，34.82%），スピロノラクトン（34.23%，47.32%）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.13.2.Sa）。

二重盲検治療期の心血管系又は心不全の治療薬の使用率の推移では，ランダム化時から大きな変動はなかったが，MRA，利尿薬，スタチンの使用率は LCZ696 群でランダム化時に比べて 3 年時で増加［MRA：ランダム化時 57.66%（64/111 名），3 年時 60.00%（24/40 名）（以下同順），利尿薬：82.88%（92/111 名），87.50%（35/40 名），スタチン：53.15%（59/111 名），57.50%

（23/40 名）］したのに対し，エナラプリル群ではランダム化時に比べて 3 年時で減少［MRA：62.50%（70/112 名），57.14%（24/42 名），利尿薬：85.71%（96/112 名），83.33%（35/42 名），スタチン：54.46%（61/112 名），47.62%（20/42 名）］した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.14.Sa）。

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

1.3.2.2.1 前治療薬

スクリーニング時点で使用されていた心不全に関連する治療薬は，いずれの群も同様で，心不全に関する標準的な治療薬が使用された。

利尿薬はいずれの群も 8 割以上（LCZ696 群 83.0%，エナラプリル群 82.1%，以下同順）で使用され，β 遮断薬は 9 割以上（94.5%，94.1%），MRA は約 6 割（57.1%，59.7%）で使用された。前治療の ACE 阻害薬の使用率はいずれも群も約 8 割（77.9%，77.5%），ARB は約 2 割（22.3%，22.9%）であった（Table 1-25）。

いずれかの群で 30%以上の被験者で使用された治療薬（薬剤名別）は，フロセミド（64.6%，62.8%），スピロノラクトン（52.0%，54.0%），アセチルサリチル酸（50.7%，48.8%），カルベジロール（39.9%，40.2%），ジゴキシン（28.5%，30.7%）であった（5.3.5.3-4-Table 14.3-1.3）。

1.3.2.2.2 併用薬

二重盲検治療期に使用された主な心不全に関連する治療薬は，いずれの群も同様であった。

いずれかの群で 30%以上の被験者で使用された治療薬（薬剤名別）は，フロセミド（69.9%，69.8%），スピロノラクトン（56.0%，59.6%），アセチルサリチル酸（53.9%，51.9%），カルベジロール（41.4%，41.8%），ジゴキシン（32.2%，34.8%），アトルバスタチン（30.2%，28.6%）であった（5.3.5.3-4-Table 14.3-1.4）。

二重盲検治療期の主要な治療薬（MRA，β 遮断薬，ジゴキシン誘導体，利尿薬，スタチン）の使用率の推移では，MRA はいずれの群でもランダム化時よりも 3 年時で約 10%使用率が低下した［LCZ696 群：ランダム化時 54.5%，3 年時 42.2%（以下同順），エナラプリル群：57.2%，44.4%］。その他の主要な治療薬は，ランダム化時と 3 年時で大きな変動はなかったが，スタチンの使用率はいずれの群でもベースライン時点に比べて 3 年時で上昇（LCZ696 群：56.5%，60.0%，エナラプリル群：55.9%，60.6%）し，利尿薬は LCZ696 群ではランダム化時に比べて 3 年時で使用率が下降（80.8%，78.3%）した一方で，エナラプリル群では使用率が上昇（80.8%，82.1%）した（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.18）。

1.3.2.3 HF 併合データ

スクリーニング時点で使用されていた心不全に関連する治療薬は，被験者の大半を占める PARADIGM-HF と同様に，いずれの群でも心不全に関する標準的な治療薬が使用された。

利尿薬はいずれの群も 8 割以上（LCZ696 群 83.3%，エナラプリル群 82.2%，以下同順）で使用され，β 遮断薬は 9 割以上（94.0%，94.2%），MRA は約 55%（53.8%，57.2%）で使用された。前治療の ACE 阻害薬の使用率はいずれも群も約 75%（75.7%，77.1%），ARB は約 25%（23.6%，23.3%）であった（Table 1-25）。

1.3.2.4 HTN 併合データ

二重盲検治療期間中に 1 回以上治療薬を使用された被験者の割合は，全体で 56.3%（3631/6446 名）であった。投与群別では LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった［LCZ696 単独投与群 53.3%（1676/3142 名），プラセボ群 60.4%（195/323 名）］（5.3.5.3-9-Table 1.3-4B+）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書は 1.1.2 項に，解析方法は 1.1.4 項に示す。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，国内第 III 相試験，外国第 III 相試験，及び HTN 併合データの順に安全性データを示す。なお，国内第 III 相試験と外国第 III 相試験の試験間の比較は「2.5 臨床に関する概括評価」の 5 章に示した。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の二重盲検治療期での SOC 別の有害事象発現率を Table 2-1 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた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［LCZ696 群 98.20%（109/111 名），エナラプリル群 96.43%（108/112 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，LCZ696 群では「感染症および寄生虫症」（70.27%，71.43%）であり，次いで「心臓障害」（57.66%，50.89%），「胃腸障害」（50.45%，45.54%），エナラプリル群では「感染症および寄生虫症」，「心臓障害」，「代謝および栄養障害」（48.65%，46.43%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，「血管障害」（34.23%，20.54%），「臨床検査」（33.33%，20.54%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（38.74%，29.46%），「心臓障害」であった。また，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」（各 25.23%，34.82%）であった。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた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［LCZ696 群 81.35%（3419/4203 名），エナラプリル群 82.83%（3503/4229 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの群でも「心臓障害」（38.28%，42.02%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（32.45%，33.13%），「代謝および栄養障害」（27.05%，28.45%）であった。これらの LCZ696 群での有害事象発現率は，いずれもエナラプリル群の発現率に比べ同程度又は低かった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，「血管障害」（24.74%，20.43%）であった。また，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，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（21.13%，27.03%），「心臓障害」であった。

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（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	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	109	(98.20)	108	(96.43)	3419	(81.35)	3503	(82.83)
感染症および寄生虫症	78	(70.27)	80	(71.43)	1364	(32.45)	1401	(33.13)
心臓障害	64	(57.66)	57	(50.89)	1609	(38.28)	1777	(42.02)
胃腸障害	56	(50.45)	51	(45.54)	809	(19.25)	844	(19.96)
代謝および栄養障害	54	(48.65)	52	(46.43)	1137	(27.05)	1203	(28.45)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	43	(38.74)	33	(29.46)	888	(21.13)	1143	(27.03)
血管障害	38	(34.23)	23	(20.54)	1040	(24.74)	864	(20.43)
臨床検査	37	(33.33)	23	(20.54)	385	(9.16)	396	(9.36)
皮膚および皮下組織障害	33	(29.73)	32	(28.57)	289	(6.88)	303	(7.16)
腎および尿路障害	29	(26.13)	29	(25.89)	757	(18.01)	819	(19.37)
傷害，中毒および処置合併症	28	(25.23)	39	(34.82)	386	(9.18)	374	(8.84)
筋骨格系および結合組織障害	28	(25.23)	39	(34.82)	678	(16.13)	672	(15.89)
神経系障害	26	(23.42)	29	(25.89)	769	(18.30)	757	(17.90)
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(19.82)	24	(21.43)	867	(20.63)	956	(22.61)
眼障害	20	(18.02)	22	(19.64)	179	(4.26)	161	(3.81)
血液およびリンパ系障害	15	(13.51)	18	(16.07)	272	(6.47)	288	(6.81)
精神障害	14	(12.61)	17	(15.18)	250	(5.95)	257	(6.08)
肝胆道系障害	11	(9.91)	16	(14.29)	132	(3.14)	163	(3.85)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	(9.91)	15	(13.39)	181	(4.31)	208	(4.92)
生殖系および乳房障害	6	(5.41)	6	(5.36)	180	(4.28)	153	(3.62)
耳および迷路障害	4	(3.60)	6	(5.36)	110	(2.62)	99	(2.34)
免疫系障害	3	(2.70)	1	(0.89)	30	(0.71)	38	(0.90)
内分泌障害	2	(1.80)	4	(3.57)	72	(1.71)	77	(1.82)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	(0.00)	1	(0.89)	5	(0.12)	16	(0.38)
製品の問題	0	(0.00)	1	(0.89)	51	(1.21)	44	(1.04)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.10)	0	(0.00)
外科および内科処置	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.10)	6	(0.14)
社会環境	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-01.1.Sa，5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.2

SOC は PARALLEL-HF での LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（SOC）が複数回発現した場合は，該当の有害事象（SOC）は 1 名とカウント

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた有害事象の発現率は，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった［LCZ696 単独投与群 32.3%（1014/3142 名），プラセボ群 31.9%（103/323 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は，LCZ696 単独投与群では，「感染症および寄生虫症」（10.9%，9.3%）であり，次いで「代謝および栄養障害」（5.4%，1.9%），「神経系障害」（4.0%，8.4%）であった。また，LCZ696 単独投与群でプラセボ群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」（3.7%，1.5%）であった（5.3.5.3-9-Table 2.1-1B+）。

2.1.1.1.2 PT 別

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，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）であり，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て発現率が 5%以上高かった事象は，低血圧，脱水（15.32%，7.14%），大腸ポリープ（9.91%，4.46%），血圧低下（9.01%，2.68%），皮脂欠乏性湿疹（6.31%，0.89%），転倒（6.31%，0.89%），足部白癬（6.31%，0%）であった。また，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，背部痛（9.91%，16.07%），胃腸炎（2.70%，8.04%）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，脱水の発現率が LCZ696 群で高かった一方で，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（Table 2-2）。

Table 2-2　PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 5%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)
合計	109 (98.20)	108 (96.43)
上咽頭炎	53 (47.75)	53 (47.32)
心不全	35 (31.53)	36 (32.14)
低血圧	27 (24.32)	10 (8.93)
下痢	19 (17.12)	17 (15.18)
腎機能障害	19 (17.12)	23 (20.54)
脱水	17 (15.32)	8 (7.14)
便秘	14 (12.61)	18 (16.07)
高カリウム血症	13 (11.71)	17 (15.18)
貧血	11 (9.91)	12 (10.71)

PT	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)
背部痛	11 (9.91)	18 (16.07)
白内障	11 (9.91)	11 (9.82)
低カリウム血症	11 (9.91)	9 (8.04)
大腸ポリープ	11 (9.91)	5 (4.46)
心房細動	10 (9.01)	10 (8.93)
不眠症	10 (9.01)	10 (8.93)
高尿酸血症	10 (9.01)	6 (5.36)
血圧低下	10 (9.01)	3 (2.68)
肺炎	9 (8.11)	11 (9.82)
インフルエンザ	9 (8.11)	8 (7.14)
浮動性めまい	9 (8.11)	7 (6.25)
糖尿病	8 (7.21)	13 (11.61)
咳嗽	8 (7.21)	11 (9.82)
心室性頻脈	8 (7.21)	10 (8.93)
発熱	8 (7.21)	8 (7.14)
鼻出血	8 (7.21)	4 (3.57)
肝機能異常	7 (6.31)	8 (7.14)
そう痒症	7 (6.31)	5 (4.46)
慢性心不全	7 (6.31)	4 (3.57)
皮脂欠乏性湿疹	7 (6.31)	1 (0.89)
転倒	7 (6.31)	1 (0.89)
足部白癬	7 (6.31)	0 (0.00)
挫傷	6 (5.41)	11 (9.82)
上気道の炎症	6 (5.41)	6 (5.36)
帯状疱疹	6 (5.41)	4 (3.57)
急性心不全	6 (5.41)	2 (1.79)
気管支炎	4 (3.60)	8 (7.14)
高血圧	4 (3.60)	8 (7.14)
胃腸炎	3 (2.70)	9 (8.04)
関節痛	3 (2.70)	7 (6.25)
齲歯	2 (1.80)	7 (6.25)
頭痛	2 (1.80)	7 (6.25)
脳梗塞	2 (1.80)	6 (5.36)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-02.Sa

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，LCZ696 群では，低血圧（LCZ696 群 17.61%，エナラプリル群 11.97%，以下同様）であり，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。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧であった。また，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（Table 2-3）。

Table 2-3　PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	3419	(81.35)	3503	(82.83)
低血圧	740	(17.61)	506	(11.97)
心不全	726	(17.27)	825	(19.51)
高カリウム血症	488	(11.61)	592	(14.00)
腎機能障害	426	(10.14)	487	(11.52)
咳嗽	369	(8.78)	533	(12.60)
浮動性めまい	266	(6.33)	206	(4.87)
肺炎	262	(6.23)	263	(6.22)
心房細動	251	(5.97)	236	(5.58)
末梢性浮腫	215	(5.12)	213	(5.04)
呼吸困難	213	(5.07)	306	(7.24)
上気道感染	203	(4.83)	201	(4.75)
上咽頭炎	200	(4.76)	175	(4.14)
尿路感染	199	(4.73)	195	(4.61)
下痢	194	(4.62)	189	(4.47)
気管支炎	183	(4.35)	224	(5.30)
狭心症	172	(4.09)	170	(4.02)
貧血	168	(4.00)	201	(4.75)
背部痛	164	(3.90)	138	(3.26)
インフルエンザ	159	(3.78)	132	(3.12)
慢性心不全	142	(3.38)	167	(3.95)
低カリウム血症	139	(3.31)	107	(2.53)
うっ血性心不全	133	(3.16)	167	(3.95)
関節痛	129	(3.07)	119	(2.81)
高血圧	126	(3.00)	193	(4.56)
疲労	125	(2.97)	129	(3.05)
糖尿病	123	(2.93)	134	(3.17)
痛風	121	(2.88)	120	(2.84)

	LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
腎不全	112	(2.66)	144	(3.41)
高尿酸血症	108	(2.57)	151	(3.57)
心室性頻脈	108	(2.57)	137	(3.24)
非心臓性胸痛	106	(2.52)	122	(2.88)
頭痛	103	(2.45)	104	(2.46)
急性腎障害	98	(2.33)	97	(2.29)
失神	94	(2.24)	114	(2.70)
慢性閉塞性肺疾患	93	(2.21)	106	(2.51)
四肢痛	92	(2.19)	100	(2.36)
不眠症	92	(2.19)	92	(2.18)
悪心	88	(2.09)	100	(2.36)
無力症	88	(2.09)	77	(1.82)
便秘	86	(2.05)	124	(2.93)
心臓死	86	(2.05)	114	(2.70)
発熱	78	(1.86)	85	(2.01)
急性心不全	72	(1.71)	100	(2.36)
嘔吐	71	(1.69)	85	(2.01)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.2

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，LCZ696 単独投与群では，上咽頭炎［LCZ696 単独投与群 5.1%（161/3142 名），プラセボ群 3.1%（10/323 名），以下同順］であり，次いで上気道感染（1.9%，1.2%），頭痛（1.7%，5.3%），浮動性めまい（1.5%，2.2%）であった。LCZ696 単独投与群でプラセボ群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，上咽頭炎であった（5.3.5.3-9-Table 2.1-1B+）。

2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた副作用発現率は，LCZ696 群でエナラプリル群より高かった［LCZ696 群 51.35%（57/111 名），エナラプリル群 31.25%（35/112 名），以下同順］。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，LCZ696 群では低血圧（17.12%，4.46%）であり，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。低血圧の発現率は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて 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。その他の事象の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で大きな違いはなかった（Table 2-4）。

Table 2-4 PT 別の副作用発現率（いずれかの群で 2 名以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	57	(51.35)	35	(31.25)
低血圧	19	(17.12)	5	(4.46)
高カリウム血症	8	(7.21)	8	(7.14)
腎機能障害	7	(6.31)	8	(7.14)
血圧低下	6	(5.41)	1	(0.89)
浮動性めまい	5	(4.50)	0	(0.00)
心不全	3	(2.70)	3	(2.68)
心室性頻脈	3	(2.70)	0	(0.00)
咳嗽	3	(2.70)	5	(4.46)
慢性心不全	2	(1.80)	2	(1.79)
心室細動	2	(1.80)	1	(0.89)
死亡	2	(1.80)	1	(0.89)
血中カリウム減少	2	(1.80)	0	(0.00)
低カリウム血症	2	(1.80)	0	(0.00)
起立性低血圧	2	(1.80)	0	(0.00)
脳梗塞	0	(0.00)	2	(1.79)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-04.Sa

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた副作用発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 21.65%（910/4203 名），エナラプリル群 23.08%（976/4229 名），以下同順］。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，いずれの群でも低血圧（10.23%，6.93%）であり，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。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は低血圧，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（1.52%，3.81%）であった（Table 2-5）。

Table 2-5　PT 別の副作用発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 N = 4203 n	(%)	ENA N = 4229 n	(%)
合計	910	(21.65)	976	(23.08)
低血圧	430	(10.23)	293	(6.93)
高カリウム血症	193	(4.59)	237	(5.60)
腎機能障害	117	(2.78)	179	(4.23)
咳嗽	64	(1.52)	161	(3.81)
浮動性めまい	58	(1.38)	29	(0.69)
腎不全	33	(0.79)	43	(1.02)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.21
PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた副作用発現率は，LCZ696 単独投与群でプラセボ群に比べて低かった［LCZ696 単独投与群 4.4%（139/3142 名），プラセボ群 7.4%（24/323 名）］。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，LCZ696 単独投与群では，浮動性めまい（0.4%，0.9%）であり，次いで頭痛（0.3%，1.9%），咳嗽（0.2%，0.3%），高カリウム血症，低血圧及びそう痒症（各 0.2%，0%）であった。高カリウム血症，低血圧，そう痒症は LCZ696 単独投与群でやや高かったが，LCZ696 単独投与群の副作用発現率はいずれの事象も 0.5%未満と低かった（5.3.5.3-9-Table 2.1-3B+）。

2.1.1.3　有害事象の重症度

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の二重盲検治療期での重症度別の有害事象の発現率を Table 2-6 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度は，多く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 LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 27.03%（30/111 名），エナラプリル群 28.57%（32/112 名），以下同順］。SOC 別で発現率が最も高かった高度の有害事象は，LCZ696 群では，「心臓障害」（13.51%，16.07%）で，次いで「感染症および寄生虫症」（4.50%，3.57%），「血液およびリンパ系障害」（3.60%，0.89%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.60%，2.68%）であった。「血液およびリンパ系障害」は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高く，「心臓障害」及び「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（2.70%，5.36%）はエナラプリル群で発現率が高かった。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった高度の有害事象は心不全（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。その他の事象はいずれも発現率が 2%以下と低かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-03.Sa）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度は，多く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 LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった［LCZ696 群 33.00%（1387/4203 名），エナラプリル群 36.65%（1550/4229 名），以下同順］。SOC 別で発現率が最も高かった高度の有害事象は，LCZ696 群では，「心臓障害」（17.58%，20.55%）で，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.88%，9.25%），「感染症および寄生虫症」（5.57%，6.41%）であった。PT 別で，LCZ696 群で発現率が高かった高度の有害事象は，心不全（8.42%，9.10%），肺炎（2.28%，2.46%），心臓死（2.02%，2.70%）であり，これらはいずれも 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。その他の事象はいずれも 2%以下と低かった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.6）。

Table 2-6 重症度別の有害事象の要約（PARALLEL-HF, PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
PT	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	LCZ696 N = 4203 n (%)	ENA N = 4229 n (%)
全有害事象	109 (98.20)	108 (96.43)	3419(81.35)	3503(82.83)
Mild	31 (27.93)	29 (25.89)	874 (20.79)	823 (19.46)
Moderate	48 (43.24)	47 (41.96)	1158 (27.55)	1130 (26.72)
Severe	30 (27.03)	32 (28.57)	1387 (33.00)	1550 (36.65)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-03.Sa，5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.6

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた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。高度の有害事象発現率は，LCZ696 単独投与群でプラセボ群に比べて低かった［LCZ696 単独投与群 0.6%（18/3142 名），プラセボ群 2.2%（7/323 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 単独投与群で 2 名以上に発現した事象は，浮動性めまい［0.1%（2 名），0%（0 名）］のみであった（5.3.5.3-9-Table 2.1-2B+）。

2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.4.1 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。本項にはそれぞれの漸増投与法でのランダム化

治療期の安全性の結果を示す。なお，TITRATION 全体の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。TITRATION のうち，ACE 阻害薬又は ARB の用量レベル別［高用量層又は低用量層（ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者を含む）］での結果は 5.2.1.1 項に示す。TITRATION の結果，主要評価とした安全性のうち，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が，いずれの群でも増量成功率は高いことが示された。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。

なお，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。

非盲検実薬投与観察期（50 mg bid 5 日間投与）

TITRATION の非盲検実薬投与観察期（50 mg bid，5 日間投与）には 540 名が組み入れられ，このうち 538 名が LCZ696 の投与を開始した。有害事象により非盲検実薬投与観察期を中止した被験者は 30 名（5.6%）で，多くみられた投与中止に至った有害事象は，低血圧，高カリウム血症（各 1.5%），血中カリウム増加（0.9%）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3，Table 14.3.1-1.7.1）。非盲検実薬投与観察期（Run-in SAF）に報告された有害事象の発現率は 12.3%（66/538 名）で，主な有害事象は低血圧（1.7%），高カリウム血症（1.5%），浮動性めまい（1.1%）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.7）。

ランダム化治療期（漸増投与法の比較）

TITRATION のランダム化治療期では，非盲検実薬投与観察期を完了した 498 名全員が 3 週間漸増群（247 名）又は 6 週間漸増群（251 名）にランダムに割り付けられ，このうち 429 名が治験薬の投与を完了し，69 名（13.9%）が中止した。治験薬投与中止の割合は 3 週間漸増群（15.8%）と 6 週間漸増群（12.0%）で同程度であり，いずれの投与群も有害事象による中止が最も多かった（3 週間漸増群 7.3%，6 週間漸増群 5.2%，以下同順）（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-1.5）。最も多くみられた投与中止に至った有害事象は，低血圧（2.0%，1.2%），高カリウム血症（1.2%，0.4%）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5）。

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，ランダム化治療期に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（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-2.1，Listing 16.2.1-1.3）。

主要評価項目であるランダム化治療期での低血圧及び腎機能障害の発現率は投与群間で同程度であり，高カリウム血症の発現率は 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（このうち 1 名の血管浮腫はデータベース固定後に AAC により否定された）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（Table 2-7，5.3.5.1-3-B2228 試験-Listing 14.3.2-2.3，Table 14.3.1-1.11）。

Table 2-7 低血圧，腎機能障害，高カリウム血症に関連する有害事象，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS）

Response variable	LCZ696 3 週間漸増群 n/N (%)	LCZ696 6 週間漸増群 n/N (%)
低血圧	24/247 (9.7)	21/251 (8.4)
腎機能障害	18/247 (7.3)	19/251 (7.6)
高カリウム血症	19/247 (7.7)	11/251 (4.4)
血管浮腫	0/247 (0.0)	2/251 (0.8)

Source: 5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-1.1
n = 当該有害事象を発現した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数

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。その他の項目の発現率はいずれの投与群も低かった（Table 2-8）。

Table 2-8 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被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS）

Response variable	LCZ696 3 週間漸増群 n/N (%)	LCZ696 6 週間漸増群 n/N (%)
SBP < 95 mmHg	22/246 (8.9)	13/249 (5.2)
カリウム > 5.5 mmol/L	18/245 (7.3)	10/247 (4.0)
カリウム ≥ 6.0 mmol/L	3/245 (1.2)	1/247 (0.4)
クレアチニン > 3.0 mg/dL (267 µmol/L)	1/245 (0.4)	0/248 (0.0)
クレアチニンがベースラインから 200%増加	2/245 (0.8)	1/248 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-1.2
n = 当該検査値異常を発現した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数

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）及び忍容率（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，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。増量成功率はいずれの群でも高く，6 週間漸増群でより高かった。忍容率はいずれの群でも高かった（Table 2-9）。

Table 2-9 増量成功率及び忍容率の群間比較（TITRATION，FAS）

Secondary variables	Total n/N (%)	LCZ696 3 週間漸増群 n/N (%)	LCZ696 6 週間漸増群 n/N (%)	Odds ratio (95% CI)	p-value
増量成功率	378/466 (81.1)	179/230 (77.8)	199/236 (84.3)	0.65 (0.41, 1.05)	0.0781
忍容率	397/466 (85.2)	191/230 (83.0)	206/236 (87.3)	0.72 (0.43, 1.20)	0.2072

Source：5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.8
n = 増量成功又は忍容に該当した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数（有害事象又は死亡以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者を除く）
投与群，用量レベル，及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用い，オッズ比，95% CI，及び p 値を算出した。p 値は尤度比検定により算出した。
1 名（被験者 B2228-702-00026）は有害事象を発現しなかったにもかかわらず誤って盲検下投与が中止されたが，非盲検下で LCZ696 200 mg bid 投与を継続し，増量成功と判定された。

2.1.1.4.2 投与期間別の検討

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

PARALLEL-HF では，試験デザインに従い，Day 1 から 4 週時までは，LCZ696 群は 100 mg bid，エナラプリル群は 5 mg bid での投与を行い，4 週時に目標用量（LCZ696 群：200 mg bid，エナラプリル群 10 mg bid）に増量した。

初回発現時期別の有害事象の発現率を検討した結果，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。その他の事象は特定の傾向はなく，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（Table 2-10）。

Table 2-10　初回発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの群で全体の発現率 10%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	Entire study period		Day 1-Month 1 (Day 1-30)		Month 2-3 (Day 31-91)		Month 4-6 (Day 92-182)		Month 7-Year 1 (Day 183-365)		Year 2-3 (Day 366-730)		Year 3 and later (Day 731 -)	
LCZ696	N = 111		N = 111		N = 111		N = 111		N = 111		N = 107		N = 101	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	109	(98.20)	53	(47.75)	54	(48.65)	46	(41.44)	76	(68.47)	80	(74.77)	67	(66.34)
上咽頭炎	53	(47.75)	12	(10.81)	13	(11.71)	6	(5.41)	8	(7.21)	7	(6.54)	7	(6.93)
心不全	35	(31.53)	3	(2.70)	3	(2.70)	3	(2.70)	12	(10.81)	7	(6.54)	7	(6.93)
低血圧	27	(24.32)	10	(9.01)	2	(1.80)	2	(1.80)	1	(0.90)	7	(6.54)	5	(4.95)
下痢	19	(17.12)	2	(1.80)	2	(1.80)	2	(1.80)	9	(8.11)	2	(1.87)	2	(1.98)
腎機能障害	19	(17.12)	3	(2.70)	1	(0.90)	2	(1.80)	1	(0.90)	6	(5.61)	6	(5.94)
脱水	17	(15.32)	0		0		3	(2.70)	6	(5.41)	4	(3.74)	4	(3.96)
便秘	14	(12.61)	0		0		1	(0.90)	7	(6.31)	3	(2.80)	3	(2.97)
高カリウム血症	13	(11.71)	3	(2.70)	2	(1.80)	0		2	(1.80)	5	(4.67)	1	(0.99)
背部痛	11	(9.91)	0		1	(0.90)	2	(1.80)	1	(0.90)	5	(4.67)	2	(1.98)
貧血	11	(9.91)	2	(1.80)	1	(0.90)	3	(2.70)	1	(0.90)	3	(2.80)	1	(0.99)
糖尿病	8	(7.21)	0		0		0		3	(2.70)	2	(1.87)	3	(2.97)
ENA	N = 112		N = 112		N = 111		N = 109		N = 109		N = 107		N = 103	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	108	(96.43)	49	(43.75)	41	(36.94)	39	(35.78)	66	(60.55)	77	(71.96)	64	(62.14)
上咽頭炎	53	(47.32)	9	(8.04)	9	(8.11)	7	(6.42)	10	(9.17)	12	(11.21)	6	(5.83)
心不全	36	(32.14)	3	(2.68)	6	(5.41)	2	(1.83)	5	(4.59)	14	(13.08)	6	(5.83)
低血圧	10	(8.93)	1	(0.89)	1	(0.90)	1	(0.92)	0		4	(3.74)	3	(2.91)
下痢	17	(15.18)	2	(1.79)	1	(0.90)	1	(0.92)	3	(2.75)	5	(4.67)	5	(4.85)
腎機能障害	23	(20.54)	2	(1.79)	3	(2.70)	1	(0.92)	5	(4.59)	6	(5.61)	6	(5.83)
脱水	8	(7.14)	0		2	(1.80)	0		2	(1.83)	2	(1.87)	2	(1.94)
便秘	18	(16.07)	2	(1.79)	3	(2.70)	0		1	(0.92)	11	(10.28)	1	(0.97)
高カリウム血症	17	(15.18)	5	(4.46)	1	(0.90)	1	(0.92)	0		5	(4.67)	5	(4.85)
背部痛	18	(16.07)	2	(1.79)	1	(0.90)	2	(1.83)	5	(4.59)	4	(3.74)	4	(3.88)
貧血	12	(10.71)	0		0		0		2	(1.83)	3	(2.80)	7	(6.80)
糖尿病	13	(11.61)	0		0		0		2	(1.83)	6	(5.61)	5	(4.85)

Source: 5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-5

LCZ696 群の Entire Study period の発現率降順

同一の被験者で同一の PT の有害事象を複数回発現した場合は，初回発現時で 1 回とカウント

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

初回発現時期別の有害事象の発現率を検討した結果，LCZ696 群の低血圧は投与開始後 1 ヵ月以内に多くみられた。その他の事象は特定の傾向はなく，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（Table 2-11）。

Table 2-11 初回発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの群で全体の発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	Entire study period		Day1-Month 1 (Day 1-30)		Month 2-3 (Day 31-91)		Month 4-6 (Day 92-182)		Month 7-Year 1 (Day 183-365)		Year 2-3 (Day 366-730)		Year 3 and later (Day 731-1825)	
LCZ696	N = 4203		N = 4203		N = 4184		N = 4135		N = 4065		N = 3890		N = 2491	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3419	(81.3)	1114	(26.5)	671	(16.0)	486	(11.8)	559	(13.8)	424	(10.9)	165	(6.6)
低血圧	740	(17.6)	176	(4.2)	98	(2.3)	94	(2.3)	141	(3.5)	153	(3.9)	78	(3.1)
心不全	726	(17.3)	47	(1.1)	73	(1.7)	91	(2.2)	176	(4.3)	221	(5.7)	118	(4.7)
高カリウム血症	488	(11.6)	93	(2.2)	72	(1.7)	59	(1.4)	69	(1.7)	138	(3.5)	57	(2.3)
腎機能障害	426	(10.1)	50	(1.2)	48	(1.1)	41	(1.0)	84	(2.1)	147	(3.8)	56	(2.2)
咳嗽	369	(8.8)	67	(1.6)	49	(1.2)	44	(1.1)	81	(2.0)	87	(2.2)	41	(1.6)
心房細動	251	(6.0)	16	(0.4)	23	(0.5)	28	(0.7)	51	(1.3)	92	(2.4)	41	(1.6)
浮動性めまい	266	(6.3)	57	(1.4)	41	(1.0)	37	(0.9)	49	(1.2)	56	(1.4)	26	(1.0)
肺炎	262	(6.2)	18	(0.4)	19	(0.5)	28	(0.7)	52	(1.3)	94	(2.4)	51	(2.0)
末梢性浮腫	215	(5.1)	37	(0.9)	39	(0.9)	23	(0.6)	44	(1.1)	51	(1.3)	21	(0.8)
呼吸困難	213	(5.1)	24	(0.6)	23	(0.5)	30	(0.7)	41	(1.0)	63	(1.6)	32	(1.3)
気管支炎	183	(4.4)	21	(0.5)	26	(0.6)	23	(0.6)	30	(0.7)	57	(1.5)	26	(1.0)
ENA	N = 4229		N = 4229		N = 4204		N = 4150		N = 4056		N = 3860		N = 2415	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3503	(82.8)	1175	(27.8)	693	(16.5)	476	(11.5)	581	(14.3)	461	(11.9)	117	(4.8)
低血圧	506	(12.0)	85	(2.0)	67	(1.6)	61	(1.5)	96	(2.4)	140	(3.6)	57	(2.4)
心不全	825	(19.5)	65	(1.5)	82	(2.0)	110	(2.7)	211	(5.2)	243	(6.3)	114	(4.7)
高カリウム血症	592	(14.0)	110	(2.6)	85	(2.0)	74	(1.8)	103	(2.5)	143	(3.7)	77	(3.2)
腎機能障害	487	(11.5)	69	(1.6)	56	(1.3)	39	(0.9)	91	(2.2)	148	(3.8)	84	(3.5)
咳嗽	533	(12.6)	129	(3.1)	83	(2.0)	74	(1.8)	106	(2.6)	100	(2.6)	41	(1.7)
心房細動	236	(5.6)	8	(0.2)	15	(0.4)	22	(0.5)	56	(1.4)	80	(2.1)	55	(2.3)
浮動性めまい	206	(4.9)	42	(1.0)	27	(0.6)	25	(0.6)	41	(1.0)	52	(1.3)	19	(0.8)
肺炎	263	(6.2)	13	(0.3)	25	(0.6)	36	(0.9)	58	(1.4)	88	(2.3)	43	(1.8)
末梢性浮腫	213	(5.0)	29	(0.7)	16	(0.4)	32	(0.8)	51	(1.3)	59	(1.5)	26	(1.1)
呼吸困難	306	(7.2)	38	(0.9)	38	(0.9)	50	(1.2)	68	(1.7)	84	(2.2)	28	(1.2)
気管支炎	224	(5.3)	27	(0.6)	26	(0.6)	30	(0.7)	48	(1.2)	59	(1.5)	34	(1.4)

Source: 5.3.5.3-8-Table J-14.3.1-3.1

LCZ696 群の Entire Study period の発現率降順

同一の被験者で同一の PT の有害事象を複数回発現した場合は，初回発現時で 1 回とカウント

2.1.1.4.3 長期投与時の検討

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 32.03 ヵ月，24.44 ヵ月といずれも長く，両試験から長期投与時の検討が可能である。長期投与時の安全性の参考データとして，本項には PARADIGM-HF で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者に対し，LCZ696 を継続的に提供することを目的として実施した PARADIGM-OLE の安全性の結果を示し，PARADIGM-OLE 全体の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

曝露状況

PARADIGM-OLE には 2060 名が登録され，このうち 1979 名が非盲検投与期に移行した。このうち 3 名は LCZ696 を投与されず SAF から除外したが，スクリーニング期に脱落した被験者のうち 4 名がスクリーニング期以降に LCZ696 の投与記録を有したことから，これらの被験者を SAF に含めた（5.3.5.2-1-B2317 試験-Section 11.1，Table 14.1-1.1）。SAF 1980 名のうち，1660 名（83.8%）が非盲検投与期を完了した。中止理由は，死亡が 172 名（8.7%）と最も多く，次いで有害事象が 60 名（3.0%）であった（5.3.5.2-1-B2317 試験-Table 14.1-1.1）。

LCZ696 の投与期間（SAF）の中央値（四分位範囲）は，16.2（10.4～21.0）ヵ月，1 日平均投与量の中央値（四分位範囲）は，363.4 mg（200.0～393.7 mg）であった（5.3.5.2-1-B2317 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.6）。

有害事象

有害事象の概要を Table 2-12 に示す。PARADIGM-OLE でみられた安全性プロファイルは PARADIGM-HF と類似しており，LCZ696 の長期投与で新たな安全性の懸念はみられなかった。なお，全死亡（9.4%）の約 1/3 が原疾患による死亡（2.8%）であった。

Table 2-12 有害事象の発現状況（PARADIGM-OLE）

	LCZ696 N = 1980 n (%)	主な事象（%）
有害事象	1289 (65.1)	低血圧（13.3），心不全（10.0），高カリウム血症（6.1）
副作用	431 (21.8)	低血圧（11.3），高カリウム血症（3.5），腎機能障害，浮動性めまい（各 1.9）
高度の有害事象	357 (18.0)	心不全（4.1），肺炎（1.5），心室性頻脈（1.3）
重篤な有害事象	555 (28.0)	心不全（7.3），肺炎（2.4），慢性心不全，心室性頻脈（各 1.6）
重篤な副作用	40 (2.0)	低血圧（0.7），急性腎障害（0.3），失神（0.2）
死亡	186 (9.4)	原疾患による死亡（2.8）

Source: 5.3.5.2-1-B2317 試験-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-6.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-6.2，Table 14.3.1-2.1

2.1.2 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。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3.2-1.1.R）。治験医師判定による二重盲検治療期に死亡した被験者数は，LCZ696 群（20/111 名）とエナラプリル群（17/112 名）で同程度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-1.2.E）。心血管死では，LCZ696 群では心不全，推定心血管死（各 2/20 名），エナラプリル群では心不全（4/17 名）が多くみられた。心血管死以外では，LCZ696 群，エナラプリル群ともに悪性疾患（LCZ696 群 4/20 名，エナラプリル群 2/17 名）が多くみられた（Table 2-13）。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（最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）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が否定された。エナラプリル群で治験薬との関連が否定されなかった死亡は，心不全 1 名，死因不明 1 名で，その他の死亡は，因果関係が不明とされた死因不明の 1 名を除き，治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Section 14.3.3，Listing 14.3.2-1.1.R，Listing 16.2.7-1.1.R）。

Table 2-13 治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		Total N = 223	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients who died	20	(100.00)	17	(100.00)	37	(100.00)
Cardiovascular death（心血管死）	7	(35.00)	10	(58.82)	17	(45.95)
Heart failure（心不全）	2	(10.00)	4	(23.53)	6	(16.22)
Presumed cardiovascular death（推定心血管死）	2	(10.00)	1	(5.88)	3	(8.11)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	1	(5.00)	0	(0.00)	1	(2.70)
Sudden death - witnessed or last seen alive less than 1 hr（突然死 - 最後に生存が確認されて 1 時間未満）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Sudden death - last seen alive greater than or equal 1 hr but less than 24 hrs（突然死 - 最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）	1	(5.00)	0	(0.00)	1	(2.70)
Presumed sudden death（推定突然死）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Ischemic stroke with hemorrhagic transformation（出血性変化を伴う虚血性脳卒中）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Other	1	(5.00)	2	(11.76)	3	(8.11)
Non-Cardiovascular death（心血管死以外）	11	(55.00)	5	(29.41)	16	(43.24)
Malignancy（悪性疾患）	4	(20.00)	2	(11.76)	6	(16.22)
Infection（感染）	2	(10.00)	1	(5.88)	3	(8.11)
Pulmonary failure（肺不全）	2	(10.00)	0	(0.00)	2	(5.41)
Other	3	(15.00)	2	(11.76)	5	(13.51)
Unknown death	2	(10.00)	2	(11.76)	4	(10.81)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-06.Sa

各死因により死亡した被験者の死亡被験者数に対する割合（%）を示した。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

ランダム化された被験者での二重盲検治療期に死亡した被験者数は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて少なかった（LCZ696 群 712/4209 名，エナラプリル群 836/4233 名）。主な死因別の内訳（%は各投与群の全死亡に対する割合）は，いずれの群も心血管死が 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，事象別では，特に突然死（21.91%（156/712 名），25.12%（210/836 名）及びポンプ失調による死亡［19.38%（138/712 名），19.38%（162/836 名）］が多かった。全被験者に対する突然死の割合は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった。

主な死因が心血管死以外であった死因の内訳，及びそれらの全体の死因に対する割合に，投与群間で大きな違いはなかった（Table 2-14）。

Table 2-14 治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 4209 n (%)		ENA N = 4233 n (%)		Total N = 8442 n (%)	
Number of patients who died	712	(100)	836	(100)	1548	(100)
Cardiovascular death（心血管死）	519	(72.89)	613	(73.33)	1132	(73.13)
Sudden death（突然死）	156	(21.91)	210	(25.12)	366	(23.64)
-Witnessed or last seen alive < 1 hr（最後に生存が確認されて 1 時間未満）	99	(13.90)	137	(16.39)	236	(15.25)
-Last seen alive ≥ 1hr and < 24hrs（最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）	57	(8.01)	72	(8.61)	129	(8.33)
Pump failure（ポンプ失調）	138	(19.38)	162	(19.38)	300	(19.38)
Presumed CV Death（推定心血管死）	60	(8.43)	68	(8.13)	128	(8.27)
Presumed sudden death（推定突然死）	45	(6.32)	42	(5.02)	87	(5.62)
Fatal MI（死亡に至った心筋梗塞）	42	(5.90)	44	(5.26)	86	(5.56)
Fatal Stroke（死亡に至った脳卒中）	32	(4.49)	32	(3.83)	64	(4.13)
-Ischemic（虚血性）	16	(2.25)	13	(1.56)	29	(1.87)
-Ischemic with hemorrhagic conversion（虚血性：出血性変化を伴う）	2	(0.28)	2	(0.24)	4	(0.26)
-Primary intracranial hemorrhage（原発性頭蓋内出血）	8	(1.12)	10	(1.20)	18	(1.16)
-Unknown	6	(0.84)	6	(0.72)	12	(0.78)
Fatal Pulmonary embolism（死亡に至った肺塞栓症）	7	(0.98)	7	(0.84)	14	(0.90)
CV procedural（心血管系処置）	2	(0.28)	0	(0.00)	2	(0.13)
-Valvular（心臓弁）	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.06)
-Other	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.06)
Other CV Death	37	(5.20)	48	(5.74)	85	(5.49)
Non-Cardiovascular death（心血管死以外）	132	(18.54)	153	(18.30)	285	(18.41)
Malignancy（悪性疾患）	38	(5.34)	35	(4.19)	73	(4.72)
Infection（感染）	32	(4.49)	45	(5.38)	77	(4.97)
Pulmonary（肺）	17	(2.39)	27	(3.23)	44	(2.84)
Accidental（事故）	8	(1.12)	4	(0.48)	12	(0.78)
GI（消化管）	5	(0.70)	4	(0.48)	9	(0.58)
Renal（腎）	3	(0.42)	4	(0.48)	7	(0.45)
Suicide（自殺）	3	(0.42)	0	(0.00)	3	(0.19)
Other Non-CV	26	(3.65)	34	(4.07)	60	(3.88)
Unknown	60	(8.43)	66	(7.89)	126	(8.14)
Missing cause	1	(0.14)	4	(0.48)	5	(0.32)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.9
Fatal myocardial infarction は心血管死の原因となった最後の心筋梗塞と定義した。
Fatal stroke は心血管死の原因となった最後の非出血性脳卒中，頭蓋内出血，又は非頭蓋内出血と定義した。
死亡率（%）は死亡被験者数に基づき算出した。

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期中に LCZ696 単独投与群で死亡はみられなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた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［LCZ696 群 57.66%（64/111 名），エナラプリル群 54.46%（61/112 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，いずれの群でも「心臓障害」（34.23%，33.04%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（14.41%，10.71%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（8.11%，9.82%）であった。「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」（7.21%，3.57%），「血管障害」（5.41%，1.79%）は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高く，「神経系障害」（4.50%，8.04%）はエナラプリル群で発現率が高かった。LCZ696 群で PT 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は心不全（16.22%，19.64%）であり，次いで急性心不全，肺炎（各 5.41%，1.79%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高かった事象は，急性心不全，肺炎，大腸ポリープであった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が高かった事象は，心不全，脳梗塞，胆石症，硬膜下血腫，胃癌であった（Table 2-15）。

二重盲検治療期にみられた重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［9.01%（10/111 名），9.82%（11/112 名）］。SOC 別で発現率が最も高かった重篤な副作用はいずれの群でも「心臓障害」（6.31%，5.36%）であった。PT 別ではいずれも 2 名以下での発現で，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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-10.Sa）。

LCZ696 群にみられた重篤な有害事象の転帰は，その多くが最終評価時までに消失していた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。

Table 2-15 PT 別の重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)
合計	64 (57.66)	61 (54.46)
心不全	18 (16.22)	22 (19.64)
急性心不全	6 (5.41)	2 (1.79)
肺炎	6 (5.41)	2 (1.79)
慢性心不全	5 (4.50)	4 (3.57)
白内障	5 (4.50)	3 (2.68)
大腸ポリープ	5 (4.50)	2 (1.79)
心房細動	4 (3.60)	4 (3.57)
心室性頻脈	4 (3.60)	4 (3.57)
心室細動	3 (2.70)	4 (3.57)
敗血症	3 (2.70)	2 (1.79)
糖尿病	2 (1.80)	3 (2.68)
誤嚥性肺炎	2 (1.80)	2 (1.79)
死亡	2 (1.80)	1 (0.89)
冠動脈狭窄	2 (1.80)	0 (0.00)
多臓器機能不全症候群	2 (1.80)	0 (0.00)
腱断裂	2 (1.80)	0 (0.00)
脱水	2 (1.80)	0 (0.00)
腎機能障害	2 (1.80)	0 (0.00)
脳梗塞	1 (0.90)	5 (4.46)
狭心症	1 (0.90)	3 (2.68)
肺の悪性新生物	1 (0.90)	2 (1.79)
胆石症	0 (0.00)	3 (2.68)
硬膜下血腫	0 (0.00)	3 (2.68)
胃癌	0 (0.00)	3 (2.68)
胃腸炎	0 (0.00)	2 (1.79)
末梢性虚血	0 (0.00)	2 (1.79)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-09.Sa.

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かった［LCZ696 群 46.09%（1937/4203 名），エナラプリル群 50.65%（2142/4229 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，いずれの群でも「心臓障害」（27.91%，31.45%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（9.59%，11.26%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（8.68%，10.55%）であった。これらの LCZ696 群での有害事象発現率は，いずれもエナラプリル群の発現率に比べ同程度又は低かった。LCZ696 群で PT 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は心不全（13.89%，15.28%）であり，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 群でみられた PT 別の重篤な有害事象の発現率は，いずれもエナラプリル群の発現率と同程度であった（Table 2-16）。

Table 2-16 PT 別の重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	1937	(46.09)	2142	(50.65)
心不全	584	(13.89)	646	(15.28)
肺炎	181	(4.31)	200	(4.73)
慢性心不全	118	(2.81)	140	(3.31)
うっ血性心不全	112	(2.66)	140	(3.31)
心房細動	108	(2.57)	113	(2.67)
心臓死	85	(2.02)	114	(2.70)
急性腎障害	74	(1.76)	79	(1.87)
脳血管発作	71	(1.69)	72	(1.70)
急性心筋梗塞	69	(1.64)	68	(1.61)
急性心不全	67	(1.59)	93	(2.20)
心突然死	67	(1.59)	69	(1.63)
心室性頻脈	66	(1.57)	85	(2.01)
突然死	66	(1.57)	78	(1.84)
心筋梗塞	65	(1.55)	72	(1.70)
低血圧	59	(1.40)	68	(1.61)
死亡	56	(1.33)	78	(1.84)
狭心症	55	(1.31)	62	(1.47)
不安定狭心症	53	(1.26)	51	(1.21)
呼吸困難	51	(1.21)	57	(1.35)
腎機能障害	46	(1.09)	57	(1.35)
失神	43	(1.02)	68	(1.61)
腎不全	43	(1.02)	54	(1.28)
慢性閉塞性肺疾患	40	(0.95)	46	(1.09)
貧血	31	(0.74)	47	(1.11)
心停止	30	(0.71)	56	(1.32)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-2.1

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた重篤な有害事象発現率は，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった［LCZ696 単独投与群 0.7%（23/3142 名），プラセボ群 0.3%（1/323 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 単独投与群で 2 名以上に発現した事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 0.1%（2 名），0%（0 名）］のみであった（5.3.5.3-9-Table 2.1-4B+）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた投与中止に至った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［LCZ696 群 9.91%（11/111 名），エナラプリル群 11.61%（13/112 名），以下同順］。

PT 別では，エナラプリル群で発現した咳嗽（2 名，1.79%）を除き，いずれの事象も 1 名での発現であった（Table 2-17）。LCZ696 群で投与中止に至った副作用は，6 名 7 件報告され，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，転帰が未消失であった腎不全，及び不明であった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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。

Table 2-17 PT 別の投与中止に至った有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	11	(9.91)	13	(11.61)
咳嗽	1	(0.90)	2	(1.79)
低血圧	1	(0.90)	1	(0.89)
心不全	1	(0.90)	1	(0.89)
心室細動	1	(0.90)	0	(0.00)
心室性頻脈	1	(0.90)	0	(0.00)
眼瞼浮腫	1	(0.90)	0	(0.00)
インフルエンザ	1	(0.90)	0	(0.00)
収縮期血圧低下	1	(0.90)	0	(0.00)
胆管細胞癌	1	(0.90)	0	(0.00)
肝細胞癌	1	(0.90)	0	(0.00)
肺の悪性新生物	1	(0.90)	0	(0.00)
扁平上皮癌	1	(0.90)	0	(0.00)
腎不全	1	(0.90)	0	(0.00)
慢性心不全	0	(0.00)	1	(0.89)
血管偽動脈瘤	0	(0.00)	1	(0.89)
血圧低下	0	(0.00)	1	(0.89)
マラスムス	0	(0.00)	1	(0.89)
急性骨髄性白血病	0	(0.00)	1	(0.89)
肺扁平上皮癌	0	(0.00)	1	(0.89)
脳梗塞	0	(0.00)	1	(0.89)
認知症	0	(0.00)	1	(0.89)
塞栓性脳卒中	0	(0.00)	1	(0.89)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.Sa

PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた投与中止に至った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［LCZ696 群 10.71%（450/4203 名），エナラプリル群 12.20%（516/4229 名），以下同順］。

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，いずれの群も心不全（1.48%，1.54%）であった（Table 2-18）。それ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%未満であった。

Table 2-18 PT 別の投与中止に至った有害事象発現率（いずれかの群で発現率 0.5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203		ENA N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	450	(10.71)	516	(12.20)
心不全	62	(1.48)	65	(1.54)
心臓死	28	(0.67)	32	(0.76)
低血圧	26	(0.62)	23	(0.54)
心突然死	25	(0.59)	22	(0.52)
腎機能障害	18	(0.43)	33	(0.78)
突然死	15	(0.36)	21	(0.50)
咳嗽	8	(0.19)	30	(0.71)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-2.2
PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

3）HTN 併合データ

二重盲検治療期にみられた投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 単独投与群でプラセボ群に比べて低かった［LCZ696 単独投与群 1.4%（45/3142 名），プラセボ群 3.7%（12/323 名），以下同順］。

PT 別で，LCZ696 単独投与群で 2 名以上に発現した事象は，低血圧［0.1%（4 名），0%）］，血圧上昇［0.1%（3 名），0%］，高血圧［0.1%（2 名），1.5%（5 名）］，頭痛［0.1%（2 名），0.6%（2 名）］，心房細動，悪心，高カリウム血症，及びそう痒症［各 0.1%（2 名），0%］であった（5.3.5.3-9-Table 2.1-5B+）。

2.1.4.2 中断又は減量を要した有害事象

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

二重盲検治療期にみられた治験薬の中断又は減量を要した有害事象の発現率は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かった［LCZ696 群 37.84%（42/111 名），エナラプリル群 29.46%（33/112 名），以下同順］。PT 別で最も発現率が高かった事象は LCZ696 群では低血圧（13.51%，4.46%），次いで腎機能障害（7.21%，4.46%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高かった事象は低血圧，腎機能障害，血圧低下であり，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が高かった事象は心不全，脳梗塞であった（Table 2-19）。

Table 2-19 治験薬の中断又は減量を要した有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	42	(37.84)	33	(29.46)
低血圧	15	(13.51)	5	(4.46)
腎機能障害	8	(7.21)	5	(4.46)
高カリウム血症	5	(4.50)	4	(3.57)
血圧低下	4	(3.60)	0	(0.00)
急性心不全	3	(2.70)	1	(0.89)
慢性心不全	3	(2.70)	1	(0.89)
心不全	2	(1.80)	5	(4.46)
肝臓うっ血	1	(0.90)	2	(1.79)
脳梗塞	0	(0.00)	3	(2.68)
心室性頻脈	0	(0.00)	2	(1.79)

Source: 5.3.5.1-1.B1301 試験-Table 14.3.1-12.Sa
PT は LCZ696 群の発現率降順

さらに，治験薬投与記録において，有害事象による用量変更については，その理由の選択項目にあらかじめ 5 つの有害事象及び「その他」を設定し集計したことから，本項に治験薬投与記録からの集計を示す。

二重盲検治療期に治験薬の中断又は減量を要した，又は二重盲検治療期での治験薬投与開始後，4 週時点で目標用量（LCZ696 群 200 mg bid，エナラプリル群 10 mg bid）に到達しなかった被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて高かった［LCZ696 群 58.56%（65/111 名），エナラプリル群 50.89%（57/112 名），以下同順］。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（43.24%，34.82%）。LCZ696 群では，有害事象によ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）が低血圧であった被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて 10%以上高く（16.22%，5.36%），エナラプリル群では「その他」の理由での中断又は減量が LCZ696 群に比べて高かった（20.72%，27.68%）。他の中断又は減量理由は，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［LCZ696 群 27.03%（30/111 名），エナラプリル群 32.14%（36/112 名）］。有害事象による中断の理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）が低血圧であった被験者の割合は，LCZ696 群で高く（6.31%，0.89%），エナ

ラプリル群では「その他」の理由での中断が LCZ696 群に比べて高かった（17.12%，25.89%）。他の中断理由は，投与群間で大きな違いはなかった（Table 2-20）。

Table 2-20 治験薬の中断・減量理由の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	Total N = 223 n (%)
Patients at target dose throughout study duration	46 (41.44)	55 (49.11)	101 (45.29)
Patients with at least one dose reduction/interruption or patients whose dosage at Visit 203 (Week 4) was not up-titrated to Level 3	65 (58.56)	57 (50.89)	122 (54.71)
Dose reduction/interruption due to adverse event [a)]	48 (43.24)	39 (34.82)	87 (39.01)
Hyperkalemia	5 (4.50)	4 (3.57)	9 (4.04)
Hypotension	18 (16.22)	6 (5.36)	24 (10.76)
Renal dysfunction	8 (7.21)	6 (5.36)	14 (6.28)
Angioedema/angioedema-like event	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Cough	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Other	23 (20.72)	31 (27.68)	54 (24.22)
Dose interruption due to adverse event [a)]	30 (27.03)	36 (32.14)	66 (29.60)
Hyperkalemia	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Hypotension	7 (6.31)	1 (0.89)	8 (3.59)
Renal dysfunction	1 (0.90)	3 (2.68)	4 (1.79)
Angioedema/angioedema-like event	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Cough	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Other	19 (17.12)	29 (25.89)	48 (21.52)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.09.Sa
a) 複数の理由がある場合，それぞれの該当理由でカウントしたが，合計は 1 回とカウントした。
減量・中断の理由は，CRF の dosage administration record で有害事象による治療変更理由に規定された 6 つの選択肢の項目の集計を提示した。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

治験薬投与記録において，有害事象による用量変更については，その理由の選択項目にあらかじめ 5 つの有害事象を設定し集計したことから，本項に治験薬投与記録からの集計を示す。

二重盲検治療期に治験薬の中断又は減量を要した被験者の割合は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であり，いずれの群も約 4 割であった［LCZ696 群 41.83%（1758/4203 名），エナラプリル群 42.47%（1796/4229 名），以下同順］。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（33.02%，33.32%）。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 事象から選択）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以外は，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 群とエナラプリル群で同程度であり，いずれも約 25%であった［LCZ696 群 25.41%（1068/4203 名），エナラプリル群 26.86%（1136/4229 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 事象から選択）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（Table 2-21）。

Table 2-21 治験薬の減量・中断理由の内訳（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n (%)	ENA N = 4229 n (%)	Total N = 8432 n (%)
Patients at target dose throughout study duration	2445 (58.17)	2433 (57.53)	4878 (57.85)
Patients with at least one dose reduction [a)]	1758 (41.83)	1796 (42.47)	3554 (42.15)
Dose reduction/interruption due to adverse event [b)]	1388 (33.02)	1409 (33.32)	2797 (33.17)
Hyperkalemia	139 (3.31)	156 (3.69)	295 (3.50)
Hypotension	412 (9.80)	297 (7.02)	709 (8.41)
Renal dysfunction	179 (4.26)	219 (5.18)	398 (4.72)
Angioedema or an angioedema-like event	13 (0.31)	9 (0.21)	22 (0.26)
Cough	40 (0.95)	93 (2.20)	133 (1.58)
Dose interruption due to adverse event [b)]	1068 (25.41)	1136 (26.86)	2204 (26.14)
Hyperkalemia	107 (2.55)	122 (2.88)	229 (2.72)
Hypotension	113 (2.69)	100 (2.36)	213 (2.53)
Renal dysfunction	121 (2.88)	138 (3.26)	259 (3.07)
Angioedema or an angioedema-like event	12 (0.29)	8 (0.19)	20 (0.24)
Cough	34 (0.81)	70 (1.66)	104 (1.23)

Source: 5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.25，Table 14.3-1.10
a) 異なる理由で複数回減量した場合，合計は 1 回とカウントした。
b) 複数の理由がある場合，それぞれの該当理由でカウントしたが，合計は 1 回とカウントした。同一被験者で同一の理由により複数回減量・中断した場合，該当理由はそれぞれで 1 回とカウントした。
減量・中断の理由は，CRF の dose administration record で治療変更理由に規定された選択肢のうち，有害事象に関連する 5 項目の集計を提示した。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，LCZ696 に関連した安全性上の問題やリスクを検討するため，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。本項で評価対象とした事象は，Table 1-6 に示す 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」，「重要な潜在的リスク」，及び LCZ696 の CDS version 1.2 で，特定された副作用とされている「過敏症」とした。本項では，重要なリスクに関連する有害事象を定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に基づきグループ化して評価した。

評価には PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，及び HF 併合データを用いた。HTN 併合データは，特に重要なリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫）に限定して，参考データとして用いた。

二重盲検治療期での PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合の重要なリスクの要約を Table 2-22 に示す。

Table 2-22　重要なリスクの要約（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF			PARADIGM-HF			HF 併合	
	LCZ696 N = 111	ENA N = 112	LCZ696 vs ENA	LCZ696 N = 4203	ENA N = 4229	LCZ696 vs ENA	LCZ 696 N = 5001	ENA N = 4341
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n	n
リスク名 [a]	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	RR (95% CI)	EAIR (95% CI)	EAIR (95% CI)	RR (95% CI)	IR (95% CI)	IR (95% CI)
低血圧に関連する事象	42 (37.84)	21 (18.75)		1027 (24.43)	786 (18.59)		1173	807
	18.880 (13. 6068, 25.5199)	8.241 (5.1015, 12.5978)	2.291 (1. 3568, 3.8680)	13.162 (12.369, 13.992)	9.498 (8.846, 10.186)	1.386 (1.263, 1.521)	14.01 (13.22, 14.84)	9.26 (8.63, 9.92)
腎機能障害に関連する事象	28 (25.23)	30 (26.79)		682 (16.23)	746 (17.64)		759	776
	11.286 (7.4994, 16.3114)	12.020 (8.1099, 17.1594)	0.939 (0.5610, 1.5715)	7.895 (7.314, 8.511)	8.771 (8.152, 9.423)	0.900 (0.811, 0.999)	8.18 (7.61, 8.79)	8.69 (8.09, 9.33)
高カリウム血症に関連する事象	14 (12.61)	17 (15.18)		500 (11.90)	605 (14.31)		571	622
	5.230 (2.8592, 8.7746)	6.333 (3.6894, 10.1402)	0.826 (0.4071, 1.6752)	5.706 (5.217, 6.229)	7.081 (6.528, 7.668)	0.806 (0.716, 0.907)	6.06 (5.57, 6.58)	6.92 (6.39, 7.49)
血管浮腫に関連する事象 [b]	2 (1.80)	3 (2.68)		47 (1.12)	43 (1.02)		50	45
	0.690 (0.0836, 2.4931)	1.038 (0.2140, 3.0331)	0.665 (0.1111, 3.9795)	0.499 (0.367, 0.664)	0.460 (0.333, 0.619)	1.086 (0.718, 1.643)	0.49 (0.37, 0.65)	0.46 (0.33, 0.61)
肝毒性に関連する事象	18 (16.22)	21 (18.75)		143 (3.40)	188 (4.45)		172	209
	6.642 (3.9362, 10.4965)	7.813 (4.8361, 11.9424)	0.850 (0.4530, 1.5955)	1.530 (1.289, 1.802)	2.038 (1.757, 2.351)	0.751 (0.604, 0.933)	1.71 (1.47, 1.99)	2.15 (1.87, 2.47)
認知機能障害に関連する事象	1 (0.90)	1 (0.89)		12 (0.29)	15 (0.35)		13	16
	0.343 (0.0087, 1.9128)	0.343 (0.0087, 1.9099)	1.002 (0.0626, 16.0125)	0.126 (0.065, 0.221)	0.159 (0.089, 0.263)	0.793 (0.371, 1.695)	0.13 (0.07, 0.22)	0.16 (0.09, 0.26)
スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象 [c]	2/67 (2.99)	1/69 (1.45)		74/2387 (3.10)	67/2383 (2.81)		80/2851	68/2445
	1.174 (0.1421, 4.2391)	0.559 (0.0142, 3.1167)	2.098 (0.1902, 23.1353)	0.787 (0.618, 0.989)	0.719 (0.557, 0.913)	1.095 (0.787, 1.524)	0.79 (0.63, 0.98)	0.69 (0.54, 0.88)
過敏症に関連する事象	33 (29.73)	32 (28.57)		329 (7.83)	369 (8.73)		388	401
	13.736 (9.4552, 19.2903)	13.751 (9.4055, 19.4120)	0.999 (0.6143, 1.6245)	3.647 (3.263, 4.063)	4.142 (3.730, 4.587)	0.881 (0.759, 1.022)	4.01 (3.62, 4.43)	4.29 (3.88, 4.74)

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，Table 2.1-2.1

ENA = エナラプリル，IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数，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

c) n/m を表示。m = 事前に特定したスタチン（5.3.5.3-8-Listing 2-1）をベースライン（スクリーニング時）に併用していた被験者数

2.1.5.1 重要な特定されたリスク

2.1.5.1.1 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 受容体拮抗作用と中性エンドペプチダーゼ（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）及びナトリウム利尿ペプチド作用亢進（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，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，低血圧に関連する有害事象をグループ化し，LCZ696 投与と低血圧との関連を有害事象及びバイタルサインに基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

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 18.9，エナラプリル群 8.2 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった（RR 2.3，95% CI 1.4-3.9）。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 2-22）。

PT 別で発現率が最も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（LCZ696 群 24.32%，エナラプリル群 8.93%，以下同順）であり，次いで血圧低下（9.01%，2.68%），浮動性めまい（8.11%，6.25%）であった。その他の事象は，いずれの群も 2 名以下と少なかった。LCZ696 群での発現率が，エナラプリル群に比べ 5%以上高かった事象は低血圧，血圧低下であり，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 2-23）。重症度別では，各群 1 名の高度（低血圧）を除き，すべて軽度又は中等度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。LCZ696 群で高度と判断された低血圧は，重篤な有害事象と判断された。

低血圧に関連する重篤な有害事象は，LCZ696 群 2 名（低血圧，失神寸前の状態各 1 名），エナラプリル群 1 名（失神）に発現した（5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。LCZ696 群の低血圧 1 名（被験者 1045006，高度）は中断中（中断後 118 日目）の発現であり，失神寸前の状態 1 名（被験者 1020001，軽度）は治験薬に対する処置は不要であり，加療により翌日に回復した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

二重盲検治療期に低血圧に関連する有害事象により投与中止に至った被験者は各群 2 名（1.80%，1.79%）であり，LCZ696 群で収縮期血圧低下，低血圧の各 1 名，エナラプリル群で血圧低下，低血圧の各 1 名であった。LCZ696 群の 2 名は，いずれも治験担当医師により治験薬と

の関連ありと判断された。このうち，収縮期血圧低下の 1 名は，加療後の転帰不明，低血圧の 1 名は加療を要さず消失した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。LCZ696 群で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%］，浮動性めまい，起立性低血圧［各 0.90%（1 名），0%］であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-12.Sa）。これらのうち，低血圧 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半数近く（それぞれ 27 名中 15 名，10 名中 4 名）が，治験薬の中断又は減量を要していた。しかしながら，LCZ696 群で低血圧又は血圧低下の発現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。最終観察時点の投与量は LCZ696 50 mg bid が 9 名と多く，100 mg bid が 2 名，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）。

Table 2-23　PT 別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	有害事象				重篤な有害事象				中止に至った有害事象			
	LCZ696		ENA		LCZ696		ENA		LCZ696		ENA	
リスク名	N = 111		N = 112		N = 111		N = 112		N = 111		N = 112	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧に関連する事象	43	(38.74)	21	(18.75)	2	(1.80)	1	(0.89)	2	(1.80)	2	(1.79)
意識変容状態	1	(0.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血圧低下	10	(9.01)	3	(2.68)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.89)
収縮期血圧低下	1	(0.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.90)	0	(0.00)
浮動性めまい	9	(8.11)	7	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
体位性めまい	0	(0.00)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
低血圧	27	(24.32)	10	(8.93)	1	(0.90)	0	(0.00)	1	(0.90)	1	(0.89)
起立性低血圧	2	(1.80)	2	(1.79)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神寸前の状態	1	(0.90)	0	(0.00)	1	(0.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神	0	(0.00)	2	(1.79)	0	(0.00)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)

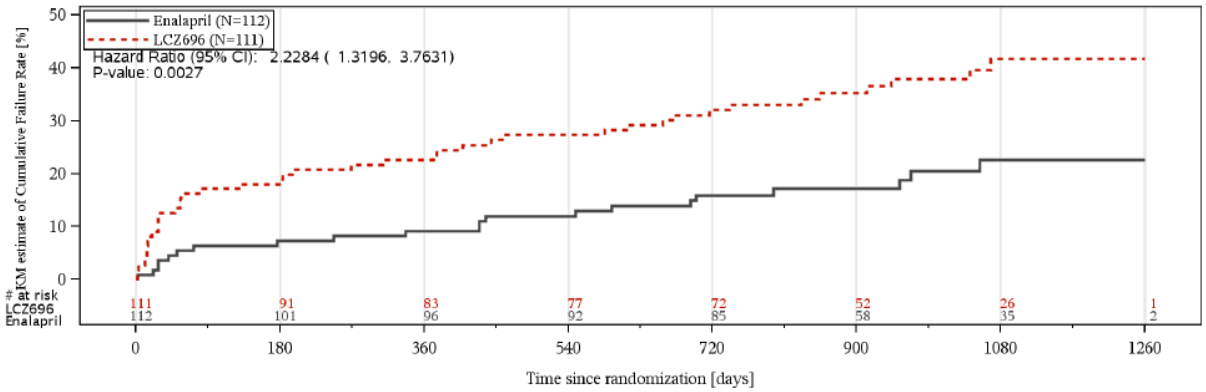
Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，T14.3.1-15.Sa.，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a
PT はリスク定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）内のアルファベット順に提示した。

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初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-1 に示す。

両曲線の明らかな分離が，ランダム化後の投与初期からみられた。LCZ696 群の低血圧に関連する有害事象の初回発現の累積発現率は，その後も増加を示し，二重盲検治療期間を通じてエナラプリル群に比べ高値で推移した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.2.Sa）。

初回発現時期別では，LCZ696 群で低血圧（PT）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（LCZ696 100 mg bid への増量後約 4 週）以内に初回発現していた（Table 2-10）。

Figure 2-1　Kaplan-Meier 法で推定した低血圧に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3.1-13.2.Sa

ハザード比及びその 95%信頼区間は投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

バイタルサイン

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」に該当した被験者の割合は，いずれの群も約 20%であり，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」，「SBP が 90 mmHg 未満，かつベースラインから 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の割合は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かった（Table 2-24）。

Table 2-24　SBP が低血圧に関連するバイタルサインの注目すべき異常値に該当した被験者の割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 111	
	n	(%)	n	(%)
SBP < 90 mmHg	25	(22.52)	24	(21.62)
30 mmHg drop in SBP from baseline	26	(23.42)	23	(20.72)
Simultaneous SBP < 90 mmHg and a 30 mmHg drop in SBP from baseline	11	(9.91)	8	(7.21)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.2.Sa

同一被験者が同一基準に複数回該当した場合，該当する基準で 1 名として集計した。

N = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

部分集団別の検討

単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP（第 1 三分位以下，第 1 三分位超第 2 三分位以下，第 2 三分位超）別での，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を Table 2-25 に示す。なお，SAF 全体での単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP の第 1 三分位は 114 mmHg，第 2 三分位は 130 mmHg であった。

単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP 別の二重盲検治療期での低血圧に関連する有害事象発現率は，いずれの部分集団でもエナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった。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，二重盲検治療期の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。

Table 2-25 単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	≤ 1st tertile (114 mmHg)		> 1st tertile (114 mmHg) and ≤ 2nd tertile (130 mmHg)		> 2nd tertile (130 mmHg)	
	LCZ696 N = 36 n (%)	ENA N = 39 n (%)	LCZ696 N = 37 n (%)	ENA N = 39 n (%)	LCZ696 N = 38 n (%)	ENA N = 34 n (%)
合計	17 (47.22)	7 (17.95)	14 (37.84)	6 (15.38)	12 (31.58)	8 (23.53)
低血圧	12 (33.33)	4 (10.26)	6 (16.22)	3 (7.69)	9 (23.68)	3 (8.82)
浮動性めまい	4 (11.11)	2 (5.13)	3 (8.11)	2 (5.13)	2 (5.26)	3 (8.82)
血圧低下	3 (8.33)	1 (2.56)	5 (13.51)	0 (0.00)	2 (5.26)	2 (5.88)
起立性低血圧	2 (5.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.88)
収縮期血圧低下	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
失神寸前の状態	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
意識変容状態	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)
体位性めまい	0 (0.00)	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
失神	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.56)	0 (0.00)	1 (2.94)

Source: 5.3.5.3-8-Table exp 5.1b

PT は SBP ≤ 第 1 三分位内で LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

単盲検実薬投与観察期のベースライン SBP は，単盲検実薬投与観察期用の治験薬投与開始直前の測定値

上記に加え，二重盲検治療期のベースライン SBP（第 1 三分位以下，第 1 三分位超第 2 三分位以下，第 2 三分位超）別での，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を Table 2-26 に示す。なお，SAF 全体での二重盲検治療期のベースライン SBP の第 1 三分位は 108 mmHg，第 2 三分位は 124 mmHg であった。

二重盲検治療期のベースライン SBP 別の二重盲検治療期での低血圧に関連する有害事象発現率は，「第 1 三分位以下」，「第 1 三分位超第 2 三分位以下」ではエナラプリル群に比べ LCZ69 群で高く，「第 2 三分位超」では投与群間で同程度であった。LCZ69 群では，二重盲検治療期のベ

ースライン SBP が低いほど，二重盲検治療期の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。

Table 2-26 二重盲検治療期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	≤ 1st tertile (108 mmHg)		> 1st tertile (108 mmHg) and ≤ 2nd tertile (124 mmHg)		> 2nd tertile (124 mmHg)	
	LCZ696 N = 36 n (%)	ENA N = 43 n (%)	LCZ696 N = 37 n (%)	ENA N = 34 n (%)	LCZ696 N = 38 n (%)	ENA N = 35 n (%)
合計	19 (52.78)	9 (20.93)	15 (40.54)	5 (14.71)	9 (23.68)	7 (20.00)
低血圧	12 (33.33)	6 (13.95)	9 (24.32)	1 (2.94)	6 (15.79)	3 (8.57)
血圧低下	4 (11.11)	0 (0.00)	4 (10.81)	1 (2.94)	2 (5.26)	2 (5.71)
浮動性めまい	4 (11.11)	2 (4.65)	4 (10.81)	2 (5.88)	1 (2.63)	3 (8.57)
失神寸前の状態	1 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
意識変容状態	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
収縮期血圧低下	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)
体位性めまい	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	2 (5.71)
起立性低血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.41)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
失神	0 (0.00)	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table exp 5.1a

PT は SBP ≤ 第 1 三分位内で LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

二重盲検治療期のベースライン SBP は，二重盲検治療期の治験薬投与開始直前の測定値とした。

（2）単盲検実薬投与観察期

有害事象

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）であった。PT 別で 2 名以上に発現した低血圧に関連する有害事象は低血圧，浮動性めまい（各 2 名，0.85%）であった。重症度別では，1 名の中等度（血圧低下）を除き，すべて軽度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。PT 別の低血圧に関連する副作用は，浮動性めまい（2 名），低血圧（1 名）であった。

低血圧に関連する重篤な有害事象は 1 名（意識消失）にみられ，この被験者は治験薬に対する処置や加療を要さず単盲検実薬投与観察期中に回復し，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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

バイタルサイン

単盲検実薬投与観察期で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」，「SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」，「SBP が 90 mmHg 未満，かつベースラインから 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の割合は，それぞれ 1.28%（3/235 名），4.68%（11/235 名），0.43%（1/235 名）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.2.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

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 13.2，エナラプリル群 9.5 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった（RR 1.4，95% CI 1.3-1.5)。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 2-22）。

PT 別で発現率が最も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（LCZ696 群 17.61%，エナラプリル群 11.97%，以下同順）であり，次いで浮動性めまい（6.33%，4.87%），失神（2.24%，2.70%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べ発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧であった。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 2-27）。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は LCZ696 群 1.88%（79 名），エナラプリル群 2.08%（88 名）であり，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。高度の低血圧（PT）を発現した被験者の割合に，投与群間で大きな違いはなかった（1.09%，1.18%）（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.6）。また，低血圧に関連する副作用の発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で高く［11.63%（489 名），8.04%（340 名）］，LCZ696 群でエナラプリル群に比べ発現率が 2%以上高かった PT 別の副作用は低血圧（10.23%，6.93%）であった。その他の副作用の発現率は，いずれも投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

低血圧に関連する重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［2.78%（117 名），3.48%（147 名）］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，低血圧（1.40%，1.61%）で，次いで失神（1.02%，1.61%），浮動性めまい（0.24%，0.12%）であった。PT 別の重篤な有害事象発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.2）。

二重盲検治療期に治験薬投与中止に至った低血圧に関連する有害事象の発現率は，投与群間で同程度であり，1%未満と低かった［0.86%（36 名），0.69%（29 名）］。PT 別で，いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，低血圧（0.62%，0.54%），浮動性めまい（0.17%，0.05%），失神（各群 0.05%）であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。

Table 2-27 PT 別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

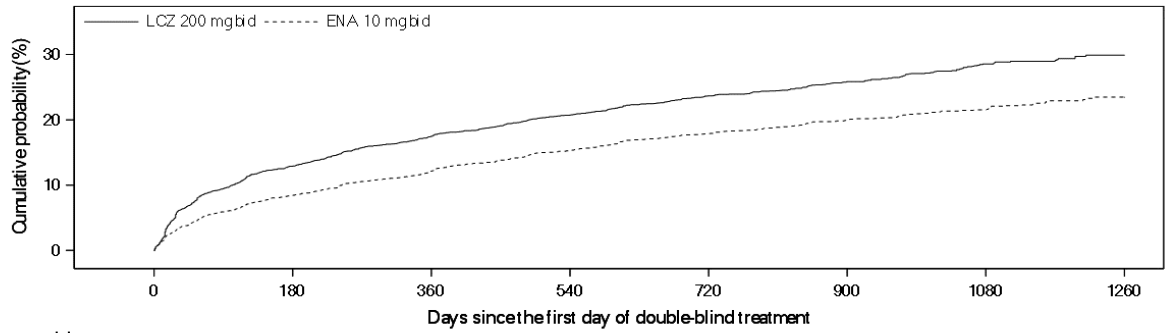
リスク名 PT	有害事象				重篤な有害事象				投与中止に至った有害事象			
	LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)	
低血圧に関連する事象	1027	(24.43)	786	(18.59)	117	(2.78)	147	(3.48)	36	(0.86)	29	(0.69)
低血圧	740	(17.61)	506	(11.97)	59	(1.40)	68	(1.61)	26	(0.62)	23	(0.54)
浮動性めまい	266	(6.33)	206	(4.87)	10	(0.24)	5	(0.12)	7	(0.17)	2	(0.05)
失神	94	(2.24)	114	(2.70)	43	(1.02)	68	(1.61)	2	(0.05)	2	(0.05)
起立性低血圧	64	(1.52)	34	(0.80)	5	(0.12)	3	(0.07)	1	(0.02)	1	(0.02)
体位性めまい	24	(0.57)	12	(0.28)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神寸前の状態	15	(0.36)	21	(0.50)	5	(0.12)	7	(0.17)	0	(0.00)	0	(0.00)
意識消失	5	(0.12)	10	(0.24)	2	(0.05)	4	(0.09)	0	(0.00)	1	(0.02)
処置による低血圧	3	(0.07)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血圧低下	1	(0.02)	3	(0.07)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血圧変動	1	(0.02)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
コントロール不良の血圧	1	(0.02)	5	(0.12)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)
起立血圧異常	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
収縮期血圧低下	1	(0.02)	2	(0.05)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)
意識レベルの低下	0	(0.00)	3	(0.07)	0	(0.00)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)
労作性めまい	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3
PT は有害事象内での LCZ696 群の発現率の降順に提示

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初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-2 に示す。

両曲線の明らかな分離が，ランダム化後の投与初期からみられた。LCZ696 群の低血圧に関連する有害事象の初回発現の累積発現率は，その後の時点でもわずかに増加を示し，二重盲検治療期間を通じて，エナラプリル群に比べ高値で推移した。

Figure 2-2 Kaplan-Meier 法で推定した低血圧に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）



Patients at risk								
LCZ 200 mg bid	4203	3548	3229	2698	1975	1352	775	225
ENA 10 mg bid	4229	3729	3438	2852	2059	1463	870	269

Source: 5.3.5.3-8-Figure 14.3-5.1.1c

バイタルサイン

低血圧に関連する有害事象を発現し，かつ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「症候性低血圧」，「SBP が 90 mmHg 未満」，「SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」，「症候性低血圧，かつ SBP が 90 mmHg 未満」，「症候性低血圧，かつ SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」，又は「SBP が 90 mmHg 未満，かつ SBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の AER は，一貫してエナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった（Table 2-28）。

Table 2-28 低血圧に関連する有害事象を発現し，かつ症候性低血圧やバイタルサインの注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n (%) AER (95% CI)	ENA N = 4229 n (%) AER (95% CI)	LCZ696 vs ENA RR (95% CI)
Symptomatic hypotension	556 (13.2)	346 (8.2)	
	6.5 (6.0, 7.1)	3.9 (3.5, 4.3)	1.7 (1.5, 1.9)
Post-baseline SBP < 90 mmHg	218 (5.2)	131 (3.1)	
	2.4 (2.1, 2.7)	1.4 (1.2, 1.7)	1.7 (1.4, 2.1)
≥ 30 mmHg drop in SBP from baseline	227 (5.4)	134 (3.2)	
	2.5 (2.2, 2.8)	1.5 (1.2, 1.7)	1.7 (1.4, 2.1)
Simultaneous symptomatic hypotension and SBP < 90 mmHg	118 (2.8)	62 (1.5)	
	1.3 (1.1,1.5)	0.7 (0.5, 0.8)	1.9 (1.4, 2.6)
Simultaneous symptomatic hypotension and ≥ 30 mmHg drop in SBP from baseline	109 (2.6)	56 (1.3)	
	1.2 (1.0, 1.4)	0.6 (0.5, 0.8)	2.0 (1.4, 2.7)
Simultaneous SBP < 90 mmHg and ≥ 30 mmHg drop in SBP from baseline	55 (1.3)	27 (0.6)	
	0.6 (0.4, 0.8)	0.3 (0.2, 0.4)	2.0 (1.3, 3.4)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-5.3
n = 低血圧に関連する有害事象を発現し，かつベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
AER = 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
RR = AER に基づく LCZ696 群のエナラプリル群に対する相対リスク

部分集団別の検討

二重盲検治療期のベースライン SBP（第 1 三分位以下，第 1 三分位超第 2 三分位以下，第 2 三分位超）別での，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を Table 2-29 に示す。なお，SAF 全体でのベースライン SBP の第 1 三分位は 112 mmHg，第 2 三分位は 128 mmHg であった。

二重盲検治療期のベースライン SBP 別の二重盲検治療期での低血圧に関連する有害事象発現率は，いずれの部分集団でもエナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった。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，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。

Table 2-29 二重盲検治療期のベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	≤ 1st tertile (112 mmHg)		> 1st tertile (112 mmHg) and ≤ 2nd tertile (128 mmHg)		> 2nd tertile (128 mmHg)	
	LCZ696 N = 1384 n (%)	ENA N = 1496 n (%)	LCZ696 N = 1453 n (%)	ENA N = 1355 n (%)	LCZ696 N = 1366 n (%)	ENA N = 1378 n (%)
合計	464 (33.53)	371 (24.80)	332 (22.85)	237 (17.49)	231 (16.91)	178 (12.92)
低血圧	360 (26.01)	257 (17.18)	231 (15.90)	156 (11.51)	149 (10.91)	93 (6.75)
浮動性めまい	114 (8.24)	94 (6.28)	76 (5.23)	59 (4.35)	76 (5.56)	53 (3.85)
失神	43 (3.11)	46 (3.07)	29 (2.00)	32 (2.36)	22 (1.61)	36 (2.61)
起立性低血圧	26 (1.88)	18 (1.20)	27 (1.86)	7 (0.52)	11 (0.81)	9 (0.65)
体位性めまい	12 (0.87)	6 (0.40)	8 (0.55)	4 (0.30)	4 (0.29)	2 (0.15)
失神寸前の状態	3 (0.22)	12 (0.80)	9 (0.62)	6 (0.44)	3 (0.22)	3 (0.22)
処置による低血圧	2 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
意識消失	1 (0.07)	3 (0.20)	3 (0.21)	4 (0.30)	1 (0.07)	3 (0.22)
血圧低下	0 (0.00)	3 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)
血圧変動	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
起立血圧異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)
コントロール不良の血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)	2 (0.15)	0 (0.00)	3 (0.22)
収縮期血圧低下	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.07)
意識レベルの低下	0 (0.00)	2 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)
労作性めまい	0 (0.00)	1 (0.07)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.6

PT は SBP ≤ 第 1 三分位内で LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

二重盲検治療期のベースライン SBP は，二重盲検治療期の治験薬投与開始直前の測定値とした。

3）HF 併合データ

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 IR（名/100 人年）は LCZ696 群 14.01，エナラプリル群 9.26（以下同順）であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった（Table 2-22）。

重症度別では，低血圧に関連する有害事象の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，それぞれ 0.82，0.91 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR は，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった（LCZ696 群 6.30，エナラプリル群 3.68，以下同順）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

低血圧に関連する重篤な有害事象の IR（1.24，1.52），投与中止に至った有害事象の IR（0.58，0.31）は，いずれも投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

ベースライン SBP（第 1 三分位以下，第 1 三分位超第 2 三分位以下，第 2 三分位超）別での，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率を Table 2-30 に示す。なお，SAF でのベースライン SBP の第 1 三分位は 114 mmHg，第 2 三分位は 130 mmHg であった。

ベースライン SBP 別の低血圧に関連する有害事象の IR（名/100 人年）は，いずれの群も「第 1 三分位以下」で最も高く（LCZ696 群 21.61，エナラプリル群 13.34，以下同順），いずれの部分集団もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった。いずれの群もベースライン SBP が低いほど，二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象の IR が高かった。

Table 2-30 ベースライン SBP（三分位）別の低血圧に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	≤ 1st tertile (114 mmHg)		> 1st tertile (114 mmHg) and ≤ 2nd tertile (130 mmHg)		> 2nd tertile (130 mmHg)	
	LCZ696 N = 1606	ENA N = 1634	LCZ696 N = 2062	ENA N = 1713	LCZ696 N = 1333	ENA N = 994
n	n = 547	n = 408	n = 409	n = 275	n = 217	n = 124
IR (95% CI)	21.61 (19.84, 23.50)	13.34 (12.08, 14.70)	11.21 (10.15, 12.35)	7.81 (6.91, 8.79)	9.90 (8.62, 11.30)	5.80 (4.83, 6.92)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-3.1

部分集団（年齢，性別，人種，ベースライン SBP，ベースライン eGFR，ベースライン NYHA 心機能分類，ベースラインの MRA 使用有無）別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発現率を Table 2-31 に示す。

全集団と同様，いずれの部分集団でも低血圧に関連する有害事象の IR は，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かった。部分集団別での LCZ696 群の低血圧に関連する有害事象の IR は，「65 歳未満」（12.11， 7.94）に比べて「65 歳以上」（15.89，10.64）で高く，特に「75 歳以上」（18.17，12.60）では全集団（14.01，9.26）と比べて高かった。また，「ベースライン SBP で「120 mmHg（中央値）以上」（10.01，6.81）に比べて「120 mmHg 以下」（20.29，12.72）が高く，ベースライン eGFR（mL/min/1.73 m^2）で「60 以上 90 未満の被験者」（12.33，8.60）に比べて「30 以上 60 未満の被験者（18.20，11.30）」で高かった。この傾向は，エナラプリル群でも同様にみられた。その他の部分集団では，特定の傾向はみられなかった。

Table 2-31 部分集団別の低血圧に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Hypotension	5001	1173	14.01	(13.22, 14.84)	4341	807	9.26	(8.63, 9.92)
Age group								
< 65 years	2453	504	12.11	(11.07, 13.21)	2206	355	7.94	(7.14, 8.81)
≥ 65 years	2548	669	15.89	(14.71, 17.15)	2135	452	10.64	(9.68, 11.67)
≥ 75 years	976	280	18.17	(16.11, 20.43)	811	199	12.60	(10.91, 14.48)
Gender								
Male	3902	923	14.08	(13.18, 15.02)	3366	638	9.46	(8.74, 10.22)
Female	1099	250	13.77	(12.11, 15.58)	975	169	8.58	(7.34, 9.98)
Race								
Caucasian	3386	785	14.18	(13.21, 15.21)	2796	542	9.51	(8.73, 10.34)
Black	241	54	14.70	(11.04, 19.18)	214	43	10.75	(7.78, 14.47)
Asian	891	226	14.25	(12.45, 16.23)	862	151	8.93	(7.56, 10.48)
Native American	84	18	11.09	(6.57, 17.52)	88	14	8.98	(4.91, 15.07)
Other/Pacific Islander	399	90	12.49	(10.04, 15.35)	381	57	7.41	(5.61, 9.60)
Baseline SBP								
< median (120.0 mmHg)	2037	661	20.29	(18.77, 21.90)	1918	459	12.72	(11.58, 13.94)
≥ median (120.0 mmHg)	2964	512	10.01	(9.16, 10.92)	2423	348	6.81	(6.12, 7.57)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)								
30 (mL/min/1.73 m^2) - < 60 (mL/min/1.73 m^2)	1838	536	18.20	(16.69, 19.81)	1585	350	11.30	(10.15, 12.55)
60 (mL/min/1.73 m^2) - < 90 (mL/min/1.73 m^2)	2520	534	12.33	(11.30, 13.42)	2201	387	8.60	(7.76, 9.50)
< 30 (mL/min/1.73 m^2)	18	4	19.96	(5.44, 51.10)	13	4	17.56	(4.78, 44.95)
≥ 90 (mL/min/1.73 m^2)	621	99	9.22	(7.49, 11.22)	542	66	6.03	(4.66, 7.67)
missing	4	0	0.00	(- , 281.29)	—	—	—	—
Baseline NYHA								
I/II	3796	908	14.15	(13.24, 15.10)	3249	626	9.50	(8.77, 10.28)
III/IV	1198	263	13.55	(11.96, 15.29)	1086	180	8.52	(7.32, 9.86)
missing	7	2	15.10	(1.83, 54.53)	6	1	6.69	(0.17, 37.30)
MRA at Baseline								
Yes	2691	607	14.07	(12.98, 15.24)	2481	446	9.42	(8.56, 10.33)
No	2310	566	13.95	(12.82, 15.14)	1860	361	9.07	(8.16, 10.06)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-3.2，Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

4）HTN 併合データ

低血圧に関連する有害事象発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 単独投与群 1.8%（56/3142 名），プラセボ群 2.5%（8/323 名），以下同順］。

LCZ696 単独投与群で発現率が最も高かった PT 別の事象は，浮動性めまい（1.5%，2.2%）であり，次いで低血圧（0.2%，0%）であった。いずれの事象も発現率は低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

2.1.5.1.2 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，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（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，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，「腎機能障害に関連する有害事象」をグループ化し，LCZ696 投与と腎機能障害との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

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 11.3，エナラプリル群 12.0 であり，投与群間で同程度であった（RR 0.9，95% CI 0.6-1.6）。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 2-22）。

PT 別で発現率が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（LCZ696 群 17.12%，エナラプリル群 20.54%，以下同順）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，いずれの群も 2 名以下での発現であった。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。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な事象の発現率は LCZ696 群 1.80%（2 名），エナラプリル群 1.79%（2 名）であり，いずれの群も低かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。高度な有害事象のうち，LCZ696 群の腎機能障害（1 名），エナラプリル群の急性腎障害，腎不全（各 1 名）は，重篤な有害事象と判断された。

腎機能障害に関連する重篤な有害事象は，LCZ696 群 3 名（腎機能障害 2 名，急性腎障害 1 名），エナラプリル群 2 名（急性腎障害，腎不全各 1 名）に発現した（5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。LCZ696 群で重篤と判断された 3 名中 2 名の事象は，治験薬中断中の発現であり，急性腎障害（被験者 1012001）は中断後 563 日，腎機能障害（被験者 1045006）は中断後 113 日目の発現であった。残り 1 名（被験者 1028003）は，二重盲検治療期の Day 910 に腎機能障害を発現し，治験薬の中断及び入院加療により回復した（Day 917）。回復後，LCZ696 50 mg bid で投与再開し，

その後 100 mg bid へ増量したが，Day 1043 に心不全により死亡した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 14.3.2-1.1.R）。

二重盲検治療期に腎機能障害に関連する有害事象により投与中止に至った被験者は LCZ696 群の 1 名（腎不全）であり，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。本事象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。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 8 名のうち，1 名が治験薬中断及び加療を要した以外は，いずれも治験薬減量の処置のみであった。8 名中 6 名が治験薬の中断又は減量により回復した。残り 2 名は，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，Listing 14.3-01.1.Sa，14.3.3 項）。

Table 2-32　PT 別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	有害事象				重篤な有害事象				投与中止に至った有害事象			
	LCZ696		ENA		LCZ696		ENA		LCZ696		ENA	
リスク名	N = 111		N = 112		N = 111		N = 112		N = 111		N = 112	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎機能障害に関連する事象	28	(25.23)	30	(26.79)	3	(2.70)	2	(1.79)	1	(0.90)	0	(0.00)
急性腎障害	3	(2.70)	3	(2.68)	1	(0.90)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中尿素増加	2	(1.80)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
糸球体濾過率減少	2	(1.80)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎前性腎不全	0	(0.00)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
蛋白尿	1	(0.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎不全	1	(0.90)	1	(0.89)	0	(0.00)	1	(0.89)	1	(0.90)	0	(0.00)
腎機能検査異常	0	(0.00)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎機能障害	19	(17.12)	23	(20.54)	2	(1.80)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿量減少	0	(0.00)	1	(0.89)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

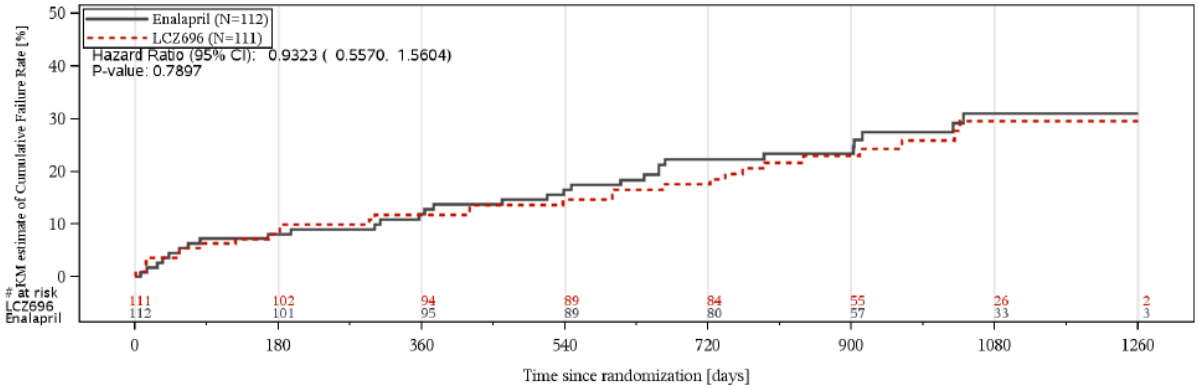
Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Table14.3.1-15.Sa.，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a

PT はリスク定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）内のアルファベット順に提示した。

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初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-3 に示す。

腎機能障害に関連する有害事象の初回発現時期及び累積発現率に投与群間で明らかな違いはみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.2.Sa）。

Figure 2-3　　Kaplan-Meier 法で推定した腎機能障害に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3.1-13.2.Sa

ハザード比及びその 95%信頼区間は投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

臨床検査

二重盲検治療期でのベースライン時の eGFR（中央値）は LCZ696 群（n＝111）が 54.20 mL/min/1.73 m^2，エナラプリル群（n＝112）が 56.00 mL/min/1.73 m^2 であった（3.5.3.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.07.1.Sa）。ベースライン後の eGFR は，いずれの群も 8 週時を除くすべての評価時点（4 週時，6，8，30 ヵ月時）で，ベースラインからの減少がみられ，経時的に変化量（最小二乗平均，以下同様）が大きくなる傾向がみられた（LCZ696 群−0.265～−5.757 mL/min/1.73 m^2，エナラプリル群−0.509～−6.412 mL/min/1.73 m^2）。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，いずれの評価時点でも小さかった（0.115～1.360 mL/min/1.73 m^2）（3.5.3.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.07.2.Sa）。

腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者の割合を Table 2-33 に示す。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%であり，投与群間で同程度であったが，「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，いずれもエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった。また，ベースラインから「クレアチニンが 50%超増加」（14.41%，20.54%）に該当した被験者の割合も，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった。「クレアチニンが 265.2 μmol/L 超」に該当した被験者は，エナラプリル群 1 名で，LCZ696 群ではみられなかった。

Table 2-33 腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

		LCZ696 N = 111 n (%) EAIR (95% CI)	ENA N = 112 n (%) EAIR (95% CI)
eGFR decline from baseline	≥ 25%	44 (39.64)	41 (36.61)
		19.628 (14.2619, 26.3500)	17.790 (12.7664, 24.1341)
	≥ 40%	13 (11.71)	21 (18.75)
		4.693 (2.4988, 8.0251)	7.776 (4.8135, 11.8866)
	≥ 50%	4 (3.60)	10 (8.93)
		1.383 (0.3768, 3.5405)	3.507 (1.6820, 6.4503)
Serum creatinine increase from baseline	> 50%	16 (14.41)	23 (20.54)
		5.913 (3.3799, 9.6027)	8.702 (5.5164, 13.0574)
Serum creatinine level	> 176.8 µmol/L	8 (7.21)	12 (10.71)
		2.868 (1.2380, 5.6504)	4.321 (2.2329, 7.5484)
	> 221.0 µmol/L	2 (1.80)	5 (4.46)
		0.691 (0.0836, 2.4949)	1.716 (0.5572, 4.0045)
	> 265.2 µmol/L	0 (0.00)	1 (0.89)
		0.000 (0.0000, 0.0000)	0.342 (0.0087, 1.9066)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.10.Sa.
n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
集計には規定外来院時のデータも含めた。

なお，クレアチニンが血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者数とその割合の結果は 3.2.1 項に示す。

部分集団別の検討

ベースライン eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上）別の腎機能障害に関連する有害事象の EAIR，及び eGFR 又はクレアチニンが腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者の EAIR を Table 2-34 に示す。

- 腎機能障害に関連する有害事象の EAIR：
  腎機能障害に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，いずれの群も「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上」（7.8，7.2）に比べ「eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満」（13.8，15.1）で高かった。その EAIR に投与群間で大きな違いはなかった。
- 腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者の EAIR：
  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，「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 群では，いずれの部分集団でも eGFR 又はクレアチニンの異常基準の悪化に伴う EAIR の増加はみられず，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の EAIR に比べて同程度又は低かった。

Table 2-34 ベースライン eGFR 別の腎機能障害に関連する有害事象及び臨床検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	e GFR < 60 mL/min/1.73 m^2			e GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2		
	LCZ696 n/N (%) EAIR (95% CI)	ENA n/N (%) EAIR (95% CI)	LCZ696 vs ENA RR (95% CI)	LCZ696 n/N (%) EAIR (95% CI)	ENA n/N (%) EAIR (95% CI)	LCZ696 vs ENA RR (95% CI)
Renal impairement	20/68 (29.41) 13.768 (8.4101, 21.2643)	23/69 (33.33) 15.092 (9.5668, 22.6448)	 0.912 (0.5011, 1.6611)	8/43 (18.60) 7.779 (3.3586, 15.3284)	7/43 (16.28) 7.203 (2.8960, 14.8412)	1.080 (0.3916, 2.9782)
e GFR decline by ≥ 25% [a)]	26/68 (38.24) 18.167 (11.8674, 26.6190)	28/69 (40.58) 19.949 (13.2562, 28.8323)	 0.911 (0.5340, 1.5531)	18/43 (41.86) 22.208 (13.1620, 35.0984)	13/43 (30.23) 14.427 (7.6816, 24.6700)	1.539 (0.7543, 3.1417)
by ≥ 40% [a)]	4/68 (5.88) 2.315 (0.6307, 5.9263)	14/69 (20.29) 8.228 (4.4986, 13.8060)	 0.281 (0.0926, 0.8546)	9/43 (20.93) 8.638 (3.9497, 16.3970)	7/43 (16.28) 7.006 (2.8167, 14.4345)	1.233 (0.4592, 3.3106)
by ≥ 50% [a)]	0/68 (0.00) 0.000 (0.0000, 0.0000)	7/69 (10.14) 3.874 (1.5574, 7.9812)	 0.000 (0.0000, 0.0000)	4/43 (9.30) 3.687 (1.0047, 9.4413)	3/43 (6.98) 2.874 (0.5926, 8.3978)	1.283 (0.2872, 5.7335)
Serum creatinine increase by > 50% [a)]	6/68 (8.82) 3.537 (1.2979, 7.6976)	16/69 (23.19) 9.657 (5.5198, 15.6823)	 0.366 (0.1433, 0.9359)	10/43 (23.26) 9.909 (4.7515, 18.2222)	7/43 (16.28) 7.098 (2.8537, 14.6245)	1.396 (0.5314, 3.6674)
> 176.8 µmol/L	6/68 (8.82) 3.559 (1.3061, 7.7466)	10/69 (14.49) 5.803 (2.7826, 10.6713)	 0.613 (0.2229, 1.6876)	2/43 (4.65) 1.812 (0.2194, 6.5445)	2/43 (4.65) 1.898 (0.2299, 6.8571)	0.954 (0.1344, 6.7755)
> 221.0 µmol/L	1/68 (1.47) 0.563 (0.0143, 3.1375)	5/69 (7.25) 2.713 (0.8808, 6.3303)	 0.208 (0.0243, 1.7769)	1/43 (2.33) 0.893 (0.0226, 4.9746)	0/43 (0.00) 0.000 (0.0000, 0.0000)	0.000 (0.0000, 0.0000)
> 265.2 µmol/L	0/68 (0.00) 0.000 (0.0000, 0.0000)	1/69 (1.45) 0.540 (0.0137, 3.0088)	 0.000 (0.0000, 0.0000)	0/43 (0.00) 0.000 (0.0000, 0.0000)	0/43 (0.00) 0.000 (0.0000, 0.0000)	0.000 (0.0000, 0.0000)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-14.Sa

a) ベースライからの変動

（2）単盲検実薬投与観察期

有害事象

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）であった。PT 別の内訳は，腎機能障害（2 名，0.85%），糸球体濾過率減少（1 名，0.42%）であり，重症度はすべて軽度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。糸球体濾過率減少（1 名）以外は，いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。

腎機能障害に関連する重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った被験者は 1 名（糸球体濾過率減少）であった。糸球体濾過率減少は治験薬の投与中止に至ったが，治験薬との関連なしと判断され，本事象に対する処置はなく，単盲検実薬投与観察期の最終観察時までに消失した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

臨床検査

単盲検実薬投与観察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」，「eGFR が 40%以上減少」に該当した被験者の割合は，それぞれ 2.97%（7/236 名），0.42%（1/236 名）であった。ベースラインから「eGFR が 50%以上減少」に該当した被験者はいなかった。また，ベースラインから「クレアチニンが 50%超増加」，「クレアチニンが 176.8 μmol/L 超」に該当した被験者は，いずれも 1 名（0.42%）と少なかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.10.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

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 7.9，エナラプリル群 8.8 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（RR 0.9，95% CI 0.8-1.0）。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 2-22）。

PT 別で発現率が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（LCZ696 群 10.14%，エナラプリル群 11.52%，以下同順）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 別の発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であった。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は LCZ696 群 2.81%（118 名），エナラプリル群 3.45%（146 名）であり，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，腎機能障害に関連する副作用の発現率は投与群間で同程度であった［4.50%（189 名），5.94%（251 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

腎機能障害に関連する重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［3.85%（162 名），4.45%（188 名）］。PT 別で，発現率が最も高かった事象は，いずれの群も急性腎障害

（1.76%，1.87%）であり，次いで腎機能障害（1.09%，1.35%），腎不全（1.02%，1.28%）であった。その他の事象は，いずれも 0.10%未満であった。腎機能障害に関連する重篤な有害事象発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.2）。

二重盲検治療期に治験薬投与中止に至った腎機能障害に関連する有害事象の発現率は，いずれの群も低く，LCZ696 群では 1%未満であった［0.69%（29 名），1.32%（56 名）］。LCZ696 群で PT 別に 2 名以上に発現した事象は，腎機能障害（0.43%，0.78%），急性腎障害（0.12%，0.24%），腎不全（0.10%，0.26%）であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。

Table 2-35　PT 別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

リスク名 PT	有害事象				重篤な有害事象				投与中止に至った有害事象			
	LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)	
腎機能障害に関連する事象	682	(16.23)	746	(17.64)	162	(3.85)	188	(4.45)	29	(0.69)	56	(1.32)
腎機能障害	426	(10.14)	487	(11.52)	46	(1.09)	57	(1.35)	18	(0.43)	33	(0.78)
腎不全	112	(2.66)	144	(3.41)	43	(1.02)	54	(1.28)	4	(0.10)	11	(0.26)
急性腎障害	98	(2.33)	97	(2.29)	74	(1.76)	79	(1.87)	5	(0.12)	10	(0.24)
糸球体濾過率減少	58	(1.38)	48	(1.14)	2	(0.05)	1	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.02)
血中クレアチニン増加	33	(0.79)	34	(0.80)	2	(0.05)	1	(0.02)	1	(0.02)	2	(0.05)
血中尿素増加	22	(0.52)	23	(0.54)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
高窒素血症	8	(0.19)	6	(0.14)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿量減少	7	(0.17)	2	(0.05)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
蛋白尿	5	(0.12)	3	(0.07)	2	(0.05)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)
アルブミン尿	3	(0.07)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
乏尿	2	(0.05)	5	(0.12)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎前性腎不全	2	(0.05)	8	(0.19)	1	(0.02)	3	(0.07)	0	(0.00)	0	(0.00)
高クレアチニン血症	1	(0.02)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
中毒性ネフロパシー	1	(0.02)	1	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎機能検査異常	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎尿細管壊死	1	(0.02)	1	(0.02)	1	(0.02)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)
無尿	0	(0.00)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.00)	3	(0.07)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.02)
糸球体濾過率異常	0	(0.00)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿細管間質性腎炎	0	(0.00)	3	(0.07)	0	(0.00)	3	(0.07)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎尿素クリアランス減少	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

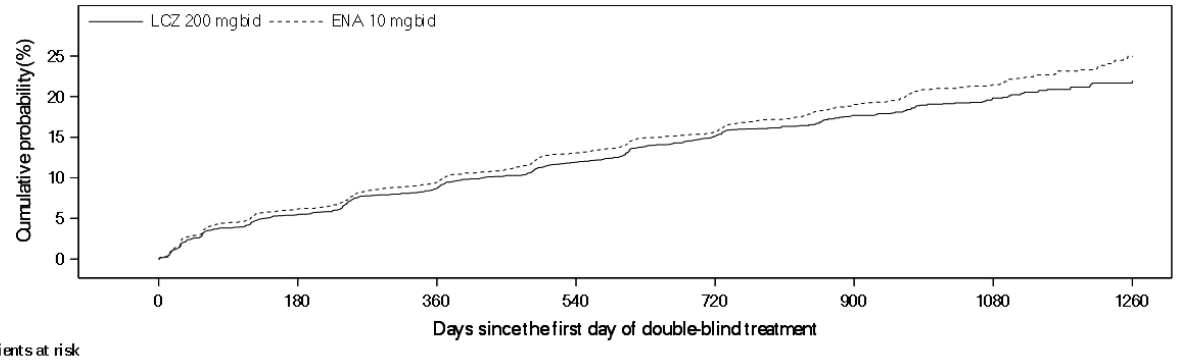
Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3

PT は有害事象内での LCZ696 群の発現率の降順に提示

二重盲検治療期での腎機能障害に関連する有害事象の初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-4 に示す。

腎機能障害に関連する有害事象の初回発現時期に投与群間で明らかな違いはみられなかった。二重盲検治療期を通じて，LCZ696 群の累積発現率は，エナラプリル群に比べわずかに低値で推移した。

Figure 2-4　　Kaplan-Meier 法で推定した腎機能障害に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）



Patients at risk								
LCZ 200 mg bid	4203	3863	3598	3032	2210	1528	889	290
ENA 10 mg bid	4229	3825	3542	2939	2135	1521	893	276

Source: 5.3.5.3-8-Figure 14.3-5.1.1d

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（Table 2-36）。

Table 2-36 腎機能障害に関連する有害事象を発現し，かつ腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

		LCZ696 N = 4203 n (%) AER (95% CI)	ENA N = 4229 n (%) AER (95% CI)	LCZ vs ENA RR (95% CI)
eGFR decline from baseline	> 25%	464 (11.0)	542 (12.8)	
		5.2 (4.8, 5.7)	6.2 (5.7, 6.8)	0.8 (0.7, 1.0)
	> 40%	240 (5.7)	317 (7.5)	
		2.6 (2.3, 3.0)	3.5 (3.1, 3.9)	0.7 (0.6, 0.9)
	> 50%	140 (3.3)	179 (4.2)	
		1.5 (1.3, 1.8)	1.9 (1.7, 2.3)	0.8 (0.6, 1.0)
	> 30 mL/min/1.73 m^2	159 (3.8)	192 (4.5)	
		1.7 (1.5, 2.0)	2.1 (1.8, 2.4)	0.8 (0.7, 1.0)
Serum creatinine	Increase from baseline > 50%	276 (6.6)	361 (8.5)	
		3.0 (2.7, 3.4)	4.0 (3.6, 4.5)	0.7 (0.6, 0.9)
	> 0.5 mg/dL	682 (16.2)	744 (17.6)	
		7.9 (7.3, 8.5)	8.7 (8.1, 9.4)	0.9 (0.8, 1.0)
	> 2.0 mg/dL	250 (5.9)	326 (7.7)	
		2.7 (2.4, 3.1)	3.6 (3.2, 4.0)	0.8 (0.6, 0.9)
	> 2.5 mg/dL	91 (2.2)	141 (3.3)	
		1.0 (0.8, 1.2)	1.5 (1.3, 1.8)	0.6 (0.5, 0.8)
	> 3.0 mg/dL	45 (1.1)	73 (1.7)	
		0.5 (0.3, 0.6)	0.8 (0.6, 1.0)	0.6 (0.4, 0.9)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-5.6
n = 腎機能障害に関連する有害事象を発現し，かつベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
AER = 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
RR = AER に基づく LCZ696 群のエナラプリル群に対する相対リスク

なお，クレアチニンが血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者数とその割合の結果は 3.2.1 項に示す。

3）HF 併合データ

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 IR（名/100 人年）は LCZ696 群 8.18，エナラプリル群 8.69（以下同順）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-22）。

重症度別では，腎機能障害に関連する有害事象の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，それぞれ 1.21，1.51 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR も投与群間で同程度であった（2.26，2.70）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

腎機能障害に関連する重篤な有害事象の IR（1.69，1.95），投与中止に至った有害事象の IR は（0.43，0.57），いずれも投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

臨床検査

腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者数とその割合を Table 2-37 に示す。

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割合は，いずれの基準も投与群間で同程度又は LCZ696 群でエナラプリル群に比べ低かった。クレアチニン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割合は，eGFR 同様，いずれの項目も投与群間で同程度又は LCZ696 群でエナラプリル群に比べ低かった。

Table 2-37 腎機能障害に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

		LCZ696 N = 5001 n/m (%)	ENA N = 4341 n/m (%)
eGFR decrease	> 25% [a)]	1542/4963 (31.1)	1517/4314 (35.2)
	> 40% [a)]	517/4963 (10.4)	584/4314 (13.5)
	> 50% [a)]	242/4963 (4.9)	279/4314 (6.5)
	> 30 mL/min/1.73 m^2	463/4963 (9.3)	457/4314 (10.6)
Serum creatinine	> 50% Increase [a)]	629/4965 (12.7)	691/4314 (16.0)
	> 100% Increase [a)]	153/4965 (3.1)	173/4314 (4.0)
	> 176.8 µmol/L	498/4965 (10.0)	503/4314 (11.7)
	> 221.0 µmol/L	145/4965 (2.9)	189/4314 (4.4)
	> 265.2 µmol/L	65/4965 (1.3)	85/4314 (2.0)

Source: 5.3.5.3-8-Table 3.1-1.1

n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
m = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン及びベースライン後の両方で測定値のある被験者数
a) ベースライからの変動

部分集団別の検討

部分集団（年齢，性別，人種，ベースライン SBP，ベースライン eGFR，ベースライン NYHA 心機能分類，ベースラインの MRA 使用有無）別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発現率を Table 2-38 に示す。

ベースライン eGFR（mL/min/1.73 m^2）別では，「30 未満」の被験者数が少なく，結果の解釈に注意を要するものの，いずれの群もベースライン eGFR が低いほど，腎機能障害に関連する有害事象の IR が高かった。つまりは，腎機能障害に関連する有害事象の IR と腎機能の障害度（重症度）に正の相関がみられた。また，腎機能障害に関連する有害事象の IR は，ベースライン

eGFR「30 未満」では LCZ696 群に比べエナラプリル群が高かった以外は，いずれの区分でも投与群間で同程度であった。その他の部分集団では，特定の傾向はみられなかった。

Table 2-38 部分集団別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Renal impairment	5001	759	8.18	(7.61, 8.79)	4341	776	8.69	(8.09, 9.33)
Age group								
< 65 years	2453	294	6.36	(5.66, 7.13)	2206	309	6.68	(5.96, 7.47)
≥ 65 years	2548	465	9.99	(9.10, 10.94)	2135	467	10.86	(9.89, 11.89)
≥ 75 years	976	198	11.51	(9.96, 13.22)	811	185	11.42	(9.83, 13.19)
Gender								
Male	3902	613	8.42	(7.77, 9.12)	3366	632	9.16	(8.46, 9.91)
Female	1099	146	7.31	(6.17, 8.60)	975	144	7.09	(5.98, 8.35)
Race								
Caucasian	3386	521	8.49	(7.78, 9.25)	2796	530	9.11	(8.35, 9.92)
Black	241	31	7.58	(5.15, 10.77)	214	41	10.31	(7.40, 13.99)
Asian	891	138	7.69	(6.46, 9.09)	862	137	7.79	(6.54, 9.21)
Native American	84	10	5.76	(2.76, 10.59)	88	15	9.26	(5.18, 15.27)
Other/Pacific Islander	399	59	7.72	(5.88, 9.96)	381	53	6.68	(5.00, 8.74)
Baseline SBP								
< median (120.0 mmHg)	2037	361	9.28	(8.35, 10.29)	1918	360	9.29	(8.35, 10.30)
≥ median (120.0 mmHg)	2964	398	7.39	(6.68, 8.15)	2423	416	8.23	(7.46, 9.07)
Baseline eGFR								
30 (mL/min/1.73 m^2) - < 60 (mL/min/1.73 m^2)	1838	417	12.87	(11.67, 14.17)	1585	461	15.42	(14.05, 16.90)
60 (mL/min/1.73 m^2) - < 90 (mL/min/1.73 m^2)	2520	292	6.04	(5.37, 6.77)	2201	263	5.49	(4.84, 6.19)
< 30 (mL/min/1.73 m^2)	18	8	44.93	(19.40, 88.52)	13	8	57.62	(24.88, 113.54)
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	621	42	3.55	(2.56, 4.80)	542	44	3.89	(2.83, 5.22)
Baseline NYHA								
I/II	3796	558	7.82	(7.18, 8.50)	3249	578	8.48	(7.81, 9.20)
III/IV	1198	201	9.48	(8.21, 10.88)	1086	196	9.33	(8.07, 10.73)
missing	7	0	0.00	(- , 19.78)	6	2	13.92	(1.69, 50.28)
MRA at Baseline								
Yes	2691	405	8.51	(7.70, 9.38)	2481	418	8.56	(7.76, 9.42)
No	2310	354	7.84	(7.04, 8.70)	1860	358	8.85	(7.96, 9.81)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1, Table 2.1-4.1, Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

4）HTN 併合データ

有害事象

腎機能障害に関連する有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 単独投与群 0.5%（15/3142 名），プラセボ群 0.3%（1/323 名），以下同順］。

LCZ696 単独投与群で発現率が最も高かった PT 別の有害事象は，血中尿素増加（0.2%，0%）であり，次いで血中クレアチニン増加（0.1%，0%），尿蛋白（0.1%，0.3%），腎機能障害（0.1%，0%）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り，1%未満と低かった（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

臨床検査

二重盲治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で「クレアチニンが 176.8 µmol/L 超」に該当した被験者は，いずれの群も 1 名と少なかった［LCZ696 単独投与群 0.0%（1/3118 名），プラセボ群 0.3%（1/322 名）］（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+）。

2.1.5.1.3 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，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，「高カリウム血症に関連する有害事象」をグループ化し，LCZ696 投与と高カリウム血症との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

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 5.2，エナラプリル群 6.3 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（RR 0.8，95% CI 0.4-1.7）。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 2-22）。

PT 別の内訳は，いずれの群も高カリウム血症（LCZ696 群 11.71%，エナラプリル群 15.18%，以下同順），血中カリウム増加（2.70%，0.89%）であった。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（Table 2-39）。重症度別では，LCZ696 群の高度 1 名（高カリウム血症）を除き，いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。

高カリウム血症に関連する重篤な有害事象は LCZ696 群 1 名（高カリウム血症，中等度）に発現した。この被験者は，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り，治験薬との関連ありと判断された。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［4.50%（5 名），3.57%（4 名）］。LCZ696 群の 5 名はいずれも，治験薬との関連ありと判断され，上記の重篤 1 名（回復中）を除き，薬物治療又は無処置により回復した。これら 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，二重盲検治療期の最終観察時まで LCZ696 100 mg 又は 200 mg bid 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）。投与中止に至った高カリウム血症に関連する有害事象はみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。

Table 2-39　PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

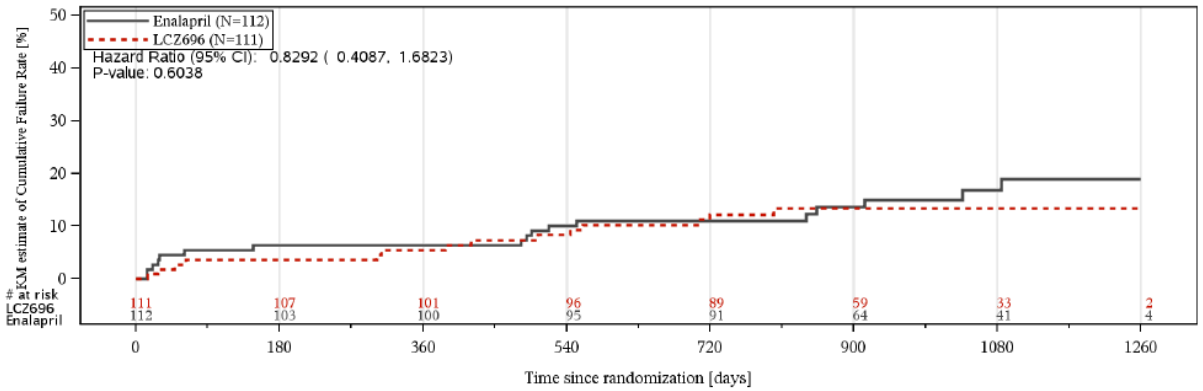
	有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象	
	LCZ696	ENA	LCZ696	ENA	LCZ696	ENA
リスク名	N = 111	N = 112	N = 111	N = 112	N = 111	N = 112
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高カリウム血症に関連する事象	15 (13.51)	17 (15.18)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中カリウム増加	3 (2.70)	1 (0.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高カリウム血症	13 (11.71)	17 (15.18)	1 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

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
PT はリスク定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）内のアルファベット順に提示した。

二重盲検治療期での高カリウム血症に関連する有害事象の初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-5 に示す。

高カリウム血症に関連する有害事象の初回発現時期及び累積発現率に投与群間で明らかな傾向はみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.2.Sa）。

Figure 2-5　Kaplan-Meier 法で推定した高カリウム血症に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3.1-13.2.Sa

ハザード比及びその 95%信頼区間は投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

臨床検査

高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者の割合を Table 2-40 に示す。

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，高カリウム血症に関連する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%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。

Table 2-40　高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111	ENA N = 112
Serum pottasium	n/m (%)	n/m (%)
≥ 5.5 mmol/L	14/111 (12.61)	11/111 (9.91)
> 6.0 mmol/L	2/111 (1.80)	1/111 (0.90)
> 6.5 mmol/L	0/111 (0.00)	0/111 (0.00)

Source：5.3.5.3-1-B1301 試験-Table 14.3.1-16.Sa

規定外来院時の測定値も含む。

n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン及びベースライン後の両方で測定値のある被験者数

なお，カリウムが血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者数とその割合の結果は 3.2.1 項に示す。

（2）単盲検実薬投与観察期

有害事象

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。PT 別の内訳は，血中カリウム増加，高カリウム血症（各 1 名，0.42%）であり，重症度はすべて軽度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

高カリウム血症に関連する重篤な有害事象の発現はなく，投与中止に至った被験者は 1 名（血中カリウム増加）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

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 5.7，エナラプリル群 7.1 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（RR 0.8，95% CI 0.7-0.9）。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 2-22）。

PT 別で発現率が最も高かった高カリウム血症に関連する有害事象は，いずれの群も高カリウム血症（LCZ696 群 11.61%，エナラプリル群 14.00%，以下同順）であり，次いで血中カリウム増加（0.33%，0.43%）であった。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（Table 2-41）。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，いずれの群も 1%未満と低かった［0.50%（21 名），0.83%（35 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。また，高カリウム血症に関連する副作用発現率は投与群間で同程度であった［4.69%（197 名），5.68%（240 名）］（5.3.5.3-8-Table-14.3.1-4.4）。

高カリウム血症に関連する重篤な有害事象の発現率（0.40%，0.99%），投与中止に至った有害事象の発現率（0.26%，0.35%）は，いずれの群も 1%未満と低く，PT 別では高カリウム血症のみがみられた。

Table 2-41 PT 別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検期治療期，SAF）

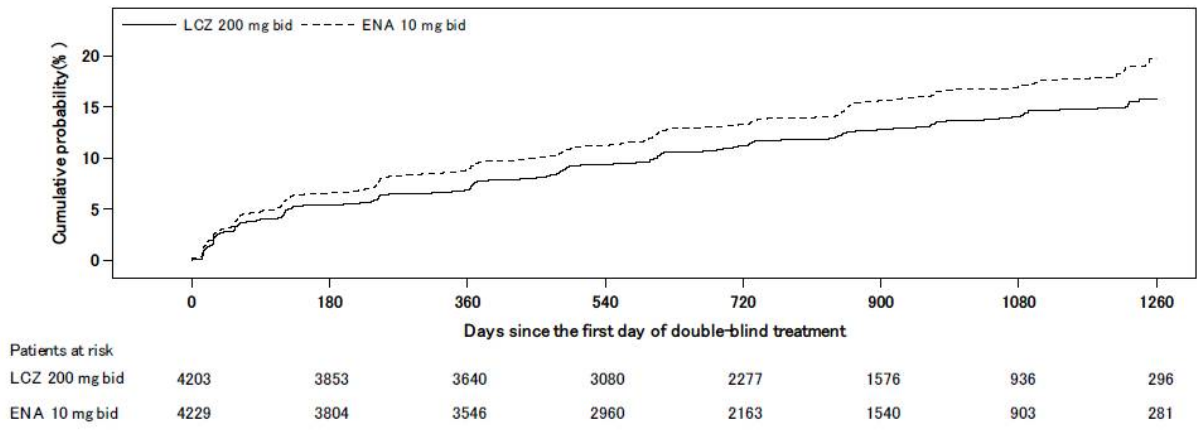
	有害事象				重篤な有害事象				投与中止に至った有害事象			
	LCZ696		ENA		LCZ696		ENA		LCZ696		ENA	
リスク名	N = 4203		N = 4229		N = 4203		N = 4229		N = 4203		N = 4229	
PT	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
高カリウム血症に関連する事象	500	(11.90)	605	(14.31)	17	(0.40)	42	(0.99)	11	(0.26)	15	(0.35)
高カリウム血症	488	(11.61)	592	(14.00)	17	(0.40)	42	(0.99)	11	(0.26)	15	(0.35)
血中カリウム増加	14	(0.33)	18	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中カリウム異常	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3
PT は有害事象内での LCZ696 群の発現率の降順に提示

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初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-6 に示す。

高カリウム血症に関連する有害事象の初回発現時期に投与群間で明らかな違いはみられなかった。二重盲検治療期を通じて，LCZ696 群の累積発現率は，エナラプリル群に比べ低値で推移した。

Figure 2-6 Kaplan-Meier 法で推定した高カリウム血症に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.3-8-Figure 14.3-5.1.1b

臨床検査

高カリウム血症に関連する有害事象を発現し，かつカリウム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，「カリウムが 5.5 mmol/L 以上」（LCZ696 群 4.4，エナラプリル群 5.1，以下同順），「カリウムが 6.0 mmol/L 超」（1.2，1.6）は，いずれもエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低い傾向がみられた。「カリウムが 6.5 mmol/L 超」では各群とも 0.4 と同じであった（Table 2-42）。

Table 2-42 高カリウム血症に関連する有害事象を発現し，かつ高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n (%) AER (95% CI)	ENA N = 4229 n (%) AER (95% CI)	LCZ696 vs ENA RR (95% CI)
Serum pottasium			
≥ 5.5 mmol/L	391 (9.3) 4.4 (4.0, 4.9)	449 (10.6) 5.1 (4.7, 5.6)	0.9 (0.7, 1.0)
> 6.0 mmol/L	116 (2.8) 1.2 (1.0, 1.5)	147 (3.5) 1.6 (1.4, 1.9)	0.8 (0.6, 1.0)
> 6.5 mmol/L	38 (0.9) 0.4 (0.3, 0.6)	40 (0.9) 0.4 (0.3, 0.6)	0.9 (0.6, 1.5)

Source：5.3.5.3-8-Table 14.3.1-5.2
n = 高カリウム血症に関連する有害事象を発現し，かつベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
AER = 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
RR = AER に基づく LCZ696 群のエナラプリル群に対する相対リスク

ベースライン後のいずれかの評価時点でカリウムが「血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常」に該当した被験者の割合は，いずれの基準もエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（Table 2-43）。

Table 2-43 カリウムが血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)
> 5.5 mmol/L	647/4181 (15.47)	694/4203 (16.51)
≥ 6.0 mmol/L	232/4181 (5.55)	282/4203 (6.71)

Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.6
n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
m = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン及びベースライン後の両方で測定値のある被験者数

3）HF 併合データ

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 IR（名/100 人年）は LCZ696 群 6.06，エナラプリル群 6.92（以下同順）であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（Table 2-22）。

重症度別では，高カリウム血症に関連する有害事象の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，それぞれ 0.24，0.35 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR も投与群間で同程度であった（2.47，2.59）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

高カリウム血症に関連する重篤な有害事象の IR（0.20，0.42），投与中止に至った有害事象の IR（0.33，0.15）は，いずれも低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

臨床検査

高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常に該当した被験者数及びその割合を Table 2-44 に示す。

カリウム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。

Table 2-44　高カリウム血症に関連する臨床検査の注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 5001 n/m (%)	ENA N = 4341 n/m (%)
≥ 5.5 mmol/L	979/4965 (19.7)	954/4314 (22.1)
≥ 6.0 mmol/L	250/4965 (5.0)	290/4314 (6.7)

Source：5.3.5.3-8-Table 3.1-1.1
n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数
m = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン及びベースライン後の両方で測定値のある被験者数

部分集団別の検討

部分集団（年齢，性別，人種，ベースライン eGFR，ベースライン NYHA 心機能分類，ベースラインのカリウム保持性利尿薬の使用有無，投与開始後のカリウム保持性利尿薬の使用有無，非ステロイド性抗炎症薬の使用有無）別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発現率を Table 2-45 に示す。

被験者数が少なく，結果の解釈に注意を要する部分集団もあるが，いずれの群でも部分集団別の有害事象の発現状況は全集団と大きな違いはなかった。

Table 2-45　部分集団別の高カリウム血症に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Hyperkalemia	5001	571	6.06	(5.57, 6.58)	4341	622	6.92	(6.39, 7.49)
Age group								
< 65 years	2453	240	5.15	(4.52, 5.85)	2206	265	5.77	(5.09, 6.50)
≥ 65 years	2548	331	6.95	(6.22, 7.74)	2135	357	8.13	(7.31, 9.02)
≥ 75 years	976	125	6.97	(5.81, 8.31)	811	147	8.92	(7.54, 10.49)
Gender								
Male	3902	462	6.24	(5.68, 6.84)	3366	488	7.02	(6.41, 7.67)
Female	1099	109	5.40	(4.43, 6.51)	975	134	6.58	(5.52, 7.80)
Race								
Caucasian	3386	432	7.00	(6.36, 7.70)	2796	447	7.67	(6.97, 8.41)
Black	241	15	3.48	(1.95, 5.74)	214	24	5.78	(3.70, 8.59)
Asian	891	81	4.37	(3.47, 5.43)	862	96	5.36	(4.34, 6.55)
Native American	84	7	4.04	(1.62, 8.33)	88	9	5.45	(2.49, 10.35)
Other/Pacific Islander	399	36	4.53	(3.17, 6.27)	381	46	5.85	(4.29, 7.81)
Baseline eGFR								
30 (mL/min/1.73 m^2) - < 60 (mL/min/1.73 m^2)	1838	282	8.37	(7.42, 9.41)	1585	313	9.97	(8.89, 11.13)
60 (mL/min/1.73 m^2) - < 90 (mL/min/1.73 m^2)	2520	238	4.90	(4.30, 5.56)	2201	261	5.54	(4.89, 6.26)
< 30 (mL/min/1.73 m^2)	18	5	23.58	(7.66, 55.03)	13	4	16.73	(4.56, 42.84)
≥ 90 (mL/min/1.73 m^2)	621	46	3.92	(2.87, 5.23)	542	44	3.95	(2.87, 5.30)
Baseline K-sparing diuretics								
Yes	2735	314	6.44	(5.75, 7.19)	2511	365	7.43	(6.68, 8.23)
No	2266	257	5.65	(4.98, 6.39)	1830	257	6.31	(5.57, 7.13)
Post-Baseline K-sparing diuretics								
Yes	3119	386	6.72	(6.07, 7.43)	2937	467	8.00	(7.29, 8.76)
No	1882	185	5.03	(4.33, 5.81)	1404	155	4.93	(4.18, 5.77)
Post-Baseline NSAIDs								
Yes	597	73	5.35	(4.19, 6.72)	577	102	7.64	(6.23, 9.27)
No	4404	498	6.18	(5.65, 6.75)	3764	520	6.80	(6.23, 7.41)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-2.7，Table 2.1-5.1

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

4）HTN 併合データ

有害事象

高カリウム血症に関連する有害事象発現率は，LCZ696 単独投与群で 0.5%（16/3142 名）と低く，プラセボ群ではみられなかった。LCZ696 単独投与群での PT 別の有害事象発現率は，高カリウム血症が 0.3%（9 名），血中カリウム増加が 0.2%（7 名）であった（5.3.5.3-9-Table 2.1-8B+）。

臨床検査

ベースライン後のいずれかの評価時点で，カリウムが臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの基準も投与群間で同程度であった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ696 単独投与群 1.4%（43/3118 名），プラセボ群 1.9%（6/321 名）（以下同順）であり，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者はいずれの群も 0.2%（7/3118 名，1/321 名）と低かった（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+）。

2.1.5.1.4 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），ネプリライシン（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（1.1.2.1.5 項）を「血管浮腫に関連する有害事象」と定義し，LCZ696 投与と血管浮腫との関連を検討した。

なお，本項には PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，HF 併合データ，及び HTN 併合データ以外に，HF 併合データに含めなかった参考資料 2 試験（PARADIGM-OLE，PIONEER-HF）の結果を「5）その他の参考資料」として提示した。また，「4）HTN 併合データ」には，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 試験の計 13 試験の結果を含めた。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

PARALLEL-HF の主要パートでは，ACE 阻害薬と NEP 阻害薬の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は単盲検実薬投与観察期の開始前の ACE 阻害薬又は ARB の中止後から LCZ696 投与開始まで，2 回目は単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までであり，それぞれ 36～48 時間とした。

（1）二重盲検治療期

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 LCZ696 群 0.7，エナラプリル群 1.0 であり，投与群間で同程度であった（RR 0.7，95% CI 0.1-4.0）。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 2-22，Table 2-46）。

AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の PT 別の内訳は LCZ696 群の眼瞼浮腫，舌腫脹（各 1 名，0.90%），エナラプリル群の顔面浮腫，歯肉腫脹，陰嚢浮腫（各 1 名，0.89%）であった。重症度別では，すべて軽度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。

LCZ696 群の眼瞼浮腫，エナラプリル群の陰嚢浮腫を除き，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-04.Sa）。LCZ696 群の眼瞼浮腫 1 名（被験者 1040002）は，加療及び治験薬の投与中止により回復した。舌腫脹の 1 名（被験者 1045006）は治験薬中断中（中断後 13 日目，Day 581）に発現し，無処置にて Day 706 に急性骨髄性白血病（治験薬との関連なし）により死亡するまで当該事象は持続していた（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

AAC に提出された血管浮腫に関連する重篤な有害事象は，エナラプリル群の陰嚢浮腫（1 名）で，投与中止に至った事象は，LCZ696 群の眼瞼浮腫（1 名）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-T14.3.1-15.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。

AAC に提出された事象のうち，AAC で血管浮腫と判定された事象はなかった（Table 2-46）。

Table 2-46 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696		ENA	
	Reported	Confirmed	Reported	Confirmed
Number of patients (m)	111 (100.00)	111 (100.00)	112 (100.00)	112 (100.00)
Number of patients with events	2 (1.80)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)
Number of events	2 (1.80)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)
Maximum severity				
I - No treatment administered or antihistamines only	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
II - Treated with catecholamines or steroids	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
III - Hospitalized but no mechanical airway protection	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
- IIIa No airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
- IIIb With airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
IV - Mechanical airway protection or death from airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-19.1.Sa
%は合計被験者数（m）に基づき算出
重症度は AAC で血管浮腫と判断された被験者に対する評価

（2）単盲検実薬投与観察期

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有害事象はなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

PARADIGM-HF では，ACE 阻害薬と NEP 阻害薬の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は，単盲検実薬投与観察期のエ

ナラプリル 10 mg bid 投与終了後から LCZ696 100 mg bid 投与開始までの約 36 時間，2 回目は，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 200 mg bid 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までの約 36 時間とした。

（1）二重盲検治療期

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，いずれの群も 0.5 であり，投与群間で同程度であった（RR 1.1，95% CI 0.7-1.6）。その発現率はそれぞれ 1.12%（47/4203 名，48 件），1.02%（43/4229 名，45 件）であった（Table 2-22，Table 2-47）。

AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，投与群間で同程度であり，0.2%未満と低かった［LCZ696 群 0.19%（8 名），エナラプリル群 0.19%（8 名），以下同順］。また，AAC に提出された血管浮腫に関連する副作用の発現率は投与群間で同程度であった［0.29%（12 名），0.17%（7 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

AAC で血管浮腫と判定された事象は，LCZ696 群 19 名 19 件（0.45%），エナラプリル群 10 名 10 件（0.24%）であり，その発現率はいずれの群も 0.5%以下と低かった。PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上に発現した AAC で血管浮腫と判定された事象は，血管浮腫［0.21%（9 名），0.19%（8 名）］，顔面腫脹［0.10%（4 名），0.02%（1 名）］，口唇浮腫，口唇腫脹［各 0.05%（2 名），0%］であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。AAC で血管浮腫と判定された事象により投与中止に至った被験者は 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。grade IIIb（入院：気道障害を有する）や 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，いずれの群もいなかった（Table 2-47）。LCZ696 群で grade IIIa と判定された 3 名は，いずれも LCZ696 以外の原因が特定されている。

AAC で重篤の grade IIIa と判定された LCZ696 群 3 名の詳細を以下に示す。

- **血管浮腫：被験者 0122-00016，発現時用量：LCZ696 200 mg bid，55 歳，女性，白人**
  本被験者は，二重盲検治療期の Day 464 に息切れ及び顔面腫脹がみられ，血管浮腫と診断され入院し薬物治療を受けた。血管浮腫のため，Day 464 から LCZ696 の投与を中断した。治験担当医師は，前日に噴霧した蟻用殺虫剤が原因であると判断した。Day 466 に本事象（血管浮腫）は消失したと判断され，同日退院し，Day 467 に LCZ696 200 mg bid の投与が再開された。治験担当医師は，本事象と LCZ696 との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-2-B2314 試験-14.3.3 項）。

- **アナフィラキシーショック：被験者 1121-00004，発現時用量：LCZ696 200 mg bid，55 歳，男性，白人**
  本被験者は，二重盲検治療期の Day 926 に冠動脈疾患により入院した。Day 929 に冠動脈造影のためのヨード造影剤を静脈内投与した後，低血圧（SBP / DBP は報告なし），呼吸困難，皮膚のそう痒と灼熱感，及び上肢（手掌）浮腫が発現した。治験担当医師は，アナフィラキシーショックであると判断した。被験者は薬物治療を受け，治験薬投与は継続された。Day 931，本事象（アナフィラキシーショック）は消失したと判断され，翌日に退院した。治験担当医師は，アナフィラキシーショックと LCZ696 との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-2-B2314 試験-Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項）。
- **血管浮腫：被験者 3123-00002，発現時用量：LCZ696 200 mg bid，63 歳，男性，黒人**
  本被験者は，二重盲検治療期の Day 6 にうっ血性心不全のため入院し，同日，LCZ696 の投与を中止した。Day 6 にエナラプリルを単回投与し，Day 7 からの lisinopril の投与を開始した。LCZ696 投与中止 2 日後（Day 8）に本事象は消失し退院した。同日，自宅で海老を食べた後に舌の腫脹が出現し，息切れ，嚥下困難，嚥下痛及び発話困難もみられた。被験者は緊急入院し薬物治療が行われた。被験者は，アレルギー反応（ACE 阻害薬と甲殻類）及び血管浮腫と診断された。Day 10 に本事象（血管浮腫）は消失したと判断された。治験担当医師は，本事象（血管浮腫）と LCZ696 との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-2-B2314 試験-14.3.3 項）。

Table 2-47 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

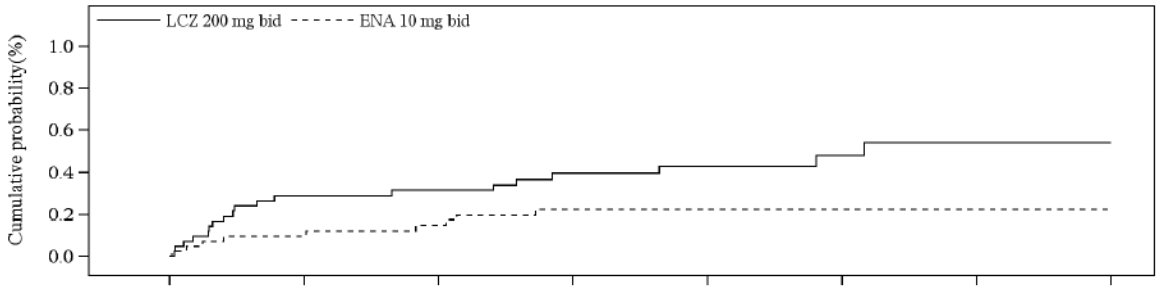
	LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)	
	Reported	Confirmed	Reported	Confirmed
Total number of events	48 [a)]	19	45	10
Total number of patients (m)	4203 (100)	4203 (100)	4229 (100)	4229 (100)
Number of patients experiencing at least one event	47 (1.12) [a)]	19 (0.45)	43 (1.02)	10 (0.24)
Maximum severity				
I - No treatment administered or antihistamines only	—	10 (0.24)	—	5 (0.12)
II - Treated with catecholamines or steroids	—	6 (0.14)	—	4 (0.09)
III - Hospitalized but no mechanical airway protection	—	3 (0.07)	—	1 (0.02)
- IIIa No airway compromise	—	3 (0.07)	—	1 (0.02)
- IIIb With airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
IV - Mechanical airway protection or death from airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)

Source: 5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.1
%は合計被験者数（m）に基づき算出
重症度は AAC で血管浮腫と判断された被験者に対する評価
a) データベースロック後に AAC に送付された LCZ696 投与群 1 名の眼瞼浮腫（1 件）は，本集計に含まれていない。本事象は AAC で血管浮腫を否定された。したがって，AAC に提出された被験者数は 48 名 49 件であった。

二重盲検治療期に発現した AAC で血管浮腫と判定された有害事象の初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-7 に示す。

AAC で判定された血管浮腫は，いずれの群もランダム化後すぐの時点では，ほとんど発現せず，その後は散発的な発現がみられた。

Figure 2-7　Kaplan-Meier 法で推定した AAC で血管浮腫と判定された有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）



Patients at risk								
LCZ 200 mg bid	4203	4055	3888	3366	2534	1786	1069	336
ENA 10 mg bid	4229	4058	3865	3301	2466	1793	1068	339

Source: 5.3.5.3-4-Figure 14.3-5.1.1a

（2）単盲検実薬投与観察期

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有害事象は 54 件であり，エナラプリル投与中が 25 名 25 件，LCZ696 投与中が 29 名 29 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が 15 名 15 件，LCZ696 投与中が 10 名 10 件であった。AAC で判定された血管浮腫の重症度は，1 名を除き，すべて 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）であった。エナラプリル投与中の 1 名が，重篤の grade IIIa（入院：気道障害を有さない）と判定された（Table 2-48）。

Table 2-48 AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）

	ENA run-in N = 10513 n (%)		LCZ696 run-in N = 9419 n (%)	
	Reported	Confirmed	Reported	Confirmed
Total number of events	25	15	29	10
Total number of patients (m)	10513 (100)	10513 (100)	9419 (100)	9419 (100)
Number of patients experiencing at least one event	25 (0.24)	15 (0.14)	29 (0.31)	10 (0.11)
Maximum severity				
I - No treatment administered or antihistamines only	—	8 (0.08)	—	8 (0.08)
II - Treated with catecholamines or steroids	—	6 (0.06)	—	2 (0.02)
III - Hospitalized but no mechanical airway protection	—	1 (0.01)	—	0 (0.00)
- IIIa No airway compromise	—	1 (0.01)	—	0 (0.00)
- IIIb With airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)
IV - Mechanical airway protection or death from airway compromise	—	0 (0.00)	—	0 (0.00)

5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.1.a

%は合計被験者数（m）に基づき算出

重症度は AAC で血管浮腫と判断された被験者に対する評価

エナラプリルの集計には，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与前に試験を中止した被験者で，エナラプリル投与終了 1 日後に発現した 2 件も含まれる。

LCZ696 の集計には，ランダム化前に試験を中止した被験者で，LCZ696 投与終了 6 日後に発現した 1 件も含まれる。

3）HF 併合データ

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（LCZ696 群 0.49，エナラプリル群 0.46，以下同順）（Table 2-22）。

重症度別では，AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象は，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）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR は投与群間で同程度であった（0.15，0.06）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

AAC で血管浮腫と判定された事象の IR は，LCZ696 群 0.23，エナラプリル群 0.10 であり，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1）。AAC で血管浮腫と判定された LCZ696 群の被験者は 23 名で，試験別では PARADIGM-HF 試験の 19 名（Table 2-47）のほか，PARAMOUNT 試験の 1 名（grade I），TITRATION 試験の 3 名（grade I が 2 名，grade II が 1 名）であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-12.3.6 項，5.3.5.1-3-B2228 試験-12.3.3.3.1 項）。しかしながら，TITRATION 試験の 3 名中 1 名（grade I）は，データベース固定後に AAC により血管浮腫が否定され，AAC で血管浮腫と判定された LCZ696 の被験者は，実際には 22 名であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-12.3.3.3.1 項，14.3.3 項）。

投与中止に至った AAC で血管浮腫と判定された事象の IR は，いずれの群も低く，投与群間で同程度であった（0.10，0.03）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

部分集団（年齢，性別，人種，ACE 阻害薬の使用歴，現喫煙者）別の二重盲検治療期に AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率を Table 2-49 に示す。

部分集団別の人種では LCZ696 群の「黒人」（1.14）の IR（名/100 人年）が，「黒人以外の人種」（0.12～0.21）に比べて高かったが，それ以外の部分集団の有害事象発現状況は全集団と同様であった。

Table 2-49　部分集団別の AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Angioedema[a)]	5001	23	0.23	(0.14, 0.34)	4341	10	0.10	(0.05, 0.19)
Age group								
< 65 years	2453	15	0.30	(0.17, 0.50)	2206	6	0.12	(0.04, 0.26)
≥ 65 years	2548	8	0.15	(0.07, 0.30)	2135	4	0.08	(0.02, 0.21)
≥ 75 years	976	2	0.10	(0.01, 0.37)	811	2	0.11	(0.01, 0.39)
Gender								
Male	3902	15	0.19	(0.10, 0.31)	3366	8	0.10	(0.04, 0.21)
Female	1099	8	0.37	(0.16, 0.73)	975	2	0.09	(0.01, 0.32)
Race								
Caucasian	3386	14	0.21	(0.11, 0.35)	2796	5	0.08	(0.02, 0.18)
Black	241	5	1.14	(0.37, 2.67)	214	1	0.22	(0.01, 1.24)
Asian	891	3	0.15	(0.03, 0.45)	862	2	0.10	(0.01, 0.38)
Other/Pacific Islander	399	1	0.12	(0.00, 0.66)	381	2	0.24	(0.03, 0.86)
Previous use of ACEI								
Yes	3786	21	0.27	(0.16, 0.41)	3347	8	0.10	(0.05, 0.21)
No	1215	2	0.09	(0.01, 0.31)	994	2	0.09	(0.01, 0.32)
Current smoker								
Yes	702	3	0.21	(0.04, 0.61)	623	0	0.00	(- , 0.26)
No	4299	20	0.23	(0.14, 0.35)	3718	10	0.12	(0.06, 0.22)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-6.1，Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

a) AAC で血管浮腫と判定された事象

4）HTN 併合データ

本態性高血圧患者対象とした臨床試験では，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 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は 3 名にみられた。詳細を以下に示す。

- **顔面腫脹：発現時の実投与法 LCZ696 200 mg qd，A2315 試験-2015-013，58 歳，女性，アジア**

  本被験者は，LCZ696 400 mg 群にランダム化された。LCZ696 漸増期間中の Day 4 に口腔そう痒症，顔面腫脹，鼻部不快感がみられ，levocetirizine が投与された。LCZ696 200 mg の投与は中止され，最終投与日は Day 7 であった。Day 8 に本事象は消失し，同日，被験者は試験を中止した。AAC は，顔面腫脹を grade I の血管浮腫又は血管浮腫様の事象と判定した。治験担当医師は，顔面腫脹と LCZ696 との関連を否定できないと判断した（5.3.5.4-7-A2315 試験-14.3.3 項）。

- **舌腫脹：発現時の実投与法 LCZ696 200 mg bid，A2216 試験-5007-005，69 歳，男性，黒人**

  本被験者は，Day 338 に軽度の舌腫脹がみられた。処置はなく，LCZ696 の投与は継続された。本事象は最終来院時（Day 365）に消失したと判断された。AAC は，舌腫脹を grade I の血管浮腫又は血管浮腫様の事象と判定した。治験担当医師は，舌腫脹と LCZ696 との関連を否定できると判断した（A2216 試験-14.3.3 項）。

- **血管浮腫：発現時の実投与法 LCZ696 200 mg qd，被験者 A2219E1 試験-0143-00023，34 歳，女性，アジア**

  本被験者は，先行する A2219 試験ではプラセボが投与され，A2219E1 試験の Day 237 の治験薬投与前に，呼吸困難，舌浮腫，及び嚥下困難がみられ，軽度の血管浮腫と診断され，同日に血管浮腫の発現により治験薬投与を中止した。なお，血管浮腫は処置を要することなく発現から 2.5 時間後に消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した（A2219E1 試験-14.3.3 項）。

5）その他の参考資料

- PARADIGM-OLE

  AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象発現率は 0.4%（8/1980 名，10 件），AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率は 0.1%（2/1980 名，2 件）と低かった。AAC で判定された血管浮腫の重症度は，いずれも grade I（無治療又は抗ヒスタミン薬治療のみ，以下同様）又は grade II（カテコールアミン又はステロイド治療，以下同様）であった（5.3.5.2-1-B2317 試験-Table 14.3.1-4.1）。

  なお，解析対象外となった被験者のうち 1 名で，LCZ696 200 mg bid への増量から約 5 ヵ月後に軽度の右側顔面腫脹（swelling right side of the face）が発現し，AAC により血管浮腫と判定

された。本事象は処置なしで 2 日後に消失し，治験担当医師により治験薬との関連は否定された（2.7.6-4.2.1 (4) 重要な有害事象）。

- PIONEER-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発現率は LCZ696 群 0.2%（1/440 名），エナラプリル群 2.5%（11/441 名）で，AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率はそれぞれ 0.2%（1/440 名），1.4%（6/441 名）であり，いずれもエナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-2.1.1）。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，エナラプリル群 1 名が重篤の grade IIIb（入院：気道障害を有する）に該当した（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3-5.3）。
- TRANSITION
  治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象発現率は入院中投与開始群 0.6%（3/493 名），退院後投与開始群 0.4%（2/489 名）で，AAC で血管浮腫と判定された有害事象発現率はそれぞれ 0.4%（2/493 名），0.2%（1/489 名）であり，いずれの群も低かった。AAC で判定された血管浮腫の重症度は，いずれも 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，気道障害を伴わなかった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.17）。

2.1.5.2 重要な潜在的リスク

2.1.5.2.1 肝毒性に関連する事象

非臨床試験では，LCZ696 による肝毒性発現リスクの増加は示唆されていない。しかしながら，心不全により肝うっ血や肝虚血が誘発される可能性がある [Giallourakis et al. 2002, van Deursen et al. 2010, Ambrosy et al. 2012] ことを考慮すると，心不全患者では肝機能異常や肝機能障害の発現率の増加が予想された。そこで，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，「肝毒性に関連する有害事象」をグループ化し，LCZ696 投与と肝毒性との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

有害事象

二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群 6.6，エナラプリル群 7.8 であり，投与群間で同程度であった（RR 0.9，95% CI 0.5-1.6)。その発現率はそれぞれ 16.22%（18/111 名），18.75%（21/112 名）であった（Table 2-22）。

PT 別で発現率が最も高かった肝毒性に関連する有害事象は，いずれの群も肝機能異常（LCZ696 群 6.31%，エナラプリル群 7.14%，以下同順）であり，LCZ696 群では次いで血中ビリ

ルビン増加（3.60%，1.79%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.70%，0%）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（Table 2-50）。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，LCZ696 群 1.80%（2 名），エナラプリル群 0.89%（1 名）であり，いずれの群も低かった。高度と判断された事象は，LCZ696 群の肝機能異常，肝細胞癌（各 1 名），エナラプリル群の高ビリルビン血症及び低アルブミン血症（1 名，同一被験者）であり，LCZ696 群の肝細胞癌は重篤な有害事象と判断された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

肝毒性に関連する重篤な有害事象は，LCZ696 群で 3 名（2.70%）にみられ，PT 別の内訳は，薬物性肝障害，胆汁うっ滞性黄疸，肝細胞癌（各 1 名）であった（5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。重篤な有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。肝細胞癌は治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-15.Sa）。LCZ696 群で重篤と判断された 3 名中 2 名の事象（薬物性肝障害，胆汁うっ帯性黄疸）は，治験薬の中断中に発現した。薬物性肝障害（被験者 1040004）は，治験薬の中断後 183 日目（Day 591）に発現し，Hy’s law に相当する肝機能検査値異常に該当した。本被験者は，それ以前の Day 586 にブドウ球菌感染及び心室性頻脈，Day 587 に心原性ショックを発現し（いずれも治験薬との関連なし），Day 589 に MRSA と診断され linezolid 投与が開始された。薬剤性肝障害は未回復のまま，被験者は中断後 191 日目（Day 599）に多臓器不全により死亡した。薬剤性肝障害は linezolid の影響によるものと判断された。胆汁うっ帯性黄疸（被験者 1022003）は中断後 84 日目（Day 1113）に発現した。本事象は未回復のまま，被験者は中断後 125 日目（Day 1154）に胆管細胞癌により死亡した。残りの 1 名（被験者 1036007）は，二重盲検治療期の Day 19 に急性心不全及び肝細胞癌による呼吸困難により入院し，同日から治験薬の投与を中断したが，中断後 8 日目（Day 26）に Stage 4 の肝細胞癌と診断され治験薬の投与を中止した。肝細胞癌は最終評価時点で継続中であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R，14.3.3 項）。

Table 2-50 PT 別の肝毒性に関連する有害事象発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

SMQ PT	LCZ696 N = 111 n	 (%)	ENA N = 112 n	 (%)
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）	3	(2.70)	1	(0.89)
薬物性肝障害	2	(1.80)	0	(0.00)
胆汁うっ滞性そう痒症	1	(0.90)	0	(0.00)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.90)	0	(0.00)
高ビリルビン血症	0	(0.00)	1	(0.89)
肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）	3	(2.70)	4	(3.57)
薬物性肝障害	2	(1.80)	0	(0.00)
食道静脈瘤	1	(0.90)	0	(0.00)
脂肪肝	0	(0.00)	3	(2.68)
食道静脈瘤出血	0	(0.00)	1	(0.89)
悪性肝臓腫瘍（SMQ）	1	(0.90)	0	(0.00)
肝細胞癌	1	(0.90)	0	(0.00)
肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ）	15	(13.51)	16	(14.29)
肝機能異常	7	(6.31)	8	(7.14)
血中ビリルビン増加	4	(3.60)	2	(1.79)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.70)	0	(0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.80)	0	(0.00)
低アルブミン血症	2	(1.80)	2	(1.79)
肝臓うっ血	1	(0.90)	2	(1.79)
肝酵素上昇	1	(0.90)	1	(0.89)
肝機能検査値上昇	1	(0.90)	1	(0.89)
高ビリルビン血症	0	(0.00)	1	(0.89)
肝機能検査異常	0	(0.00)	1	(0.89)
肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）	0	(0.00)	3	(2.68)
国際標準比増加	0	(0.00)	1	(0.89)
プロトロンビン時間異常	0	(0.00)	1	(0.89)
プロトロンビン時間延長	0	(0.00)	1	(0.89)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-17.2.Sa

PT は SMQ 内で LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

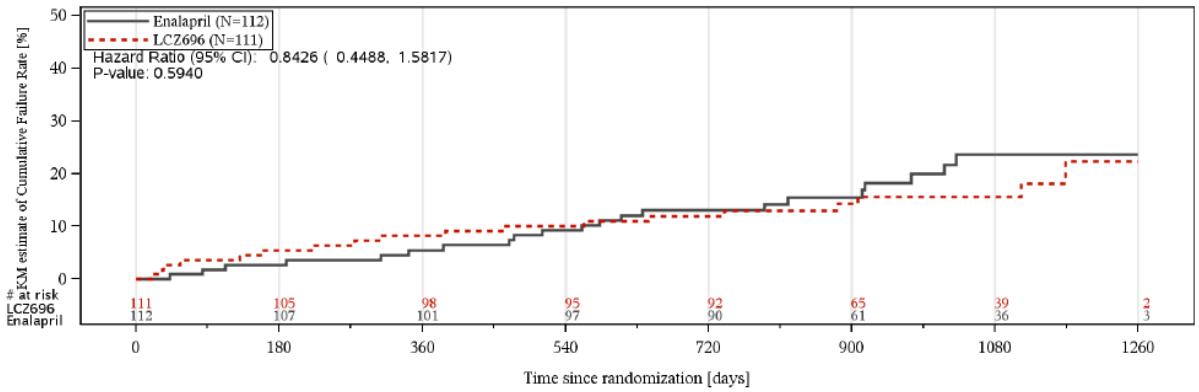
同一被験者が，同一の SMQ で複数の PT を発現した場合，SMQ の合計で 1 名として集計した。

同一被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象の初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-8 に示す。

肝毒性に関連する有害事象の初回発現時期及び累積発現率に投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.2.Sa）。

Figure 2-8　　Kaplan-Meier 法で推定した肝毒性に関連する有害事象の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3.1-13.2.Sa

ハザード比及びその 95%信頼区間は投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

臨床検査

肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合を Table 3-3 に示す。

肝機能検査値異常に該当した被験者の割合は，ほとんどの検査項目で低く，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である「ALT 又は AST で基準値上限 3 倍超，かつ総ビリルビンで基準値上限 2 倍超」に該当した被験者は LCZ696 群で 1 名（被験者 1040004）にみられた。当該被験者の詳細は前述のとおり。

（2）単盲検実薬投与観察期

有害事象

単盲検実薬投与観察期に発現した肝毒性に関連する有害事象の発現率は 0.42%（1/236 名）であった。この 1 名に発現した PT 別の事象は，血中ビリルビン増加であり，重症度は軽度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。本事象と治験薬との関連はなしと判断された（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R）。

臨床検査

肝機能検査値異常に該当した被験者の割合は「総ビリルビンで基準値上限 1.5 倍超」が 1.27%（3 名），「総ビリルビンで基準値上限 2 倍超」が 0.42%（1 名）であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.04.C.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

有害事象

二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群 1.5，エナラプリル群 2.0 であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（RR 0.8，95% CI 0.6-0.9）。その発現率はそれぞれ 3.40%（143/4203 名），4.45%（188/4229 名）であった（Table 2-22）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった肝毒性に関連する事象は，脂肪肝（LCZ696 群 0.43%，エナラプリル群 0.50%，以下同順），次いで腹水（0.36%，0.52%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.31%，0.14%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.31%，0.05%）であった（Table 2-51）。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り，いずれも 1%未満と低かった。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，いずれの群も 1%未満と低かった［0.64%（27 名），0.83%（35 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。また，肝毒性に関連する副作用発現率は投与群間で同程度であった［0.17%（7 名），0.28%（12 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

肝毒性に関連する重篤な有害事象の発現率は，いずれの群も低く，LCZ696 群では 1%未満であった［0.86%（36 名），1.18%（50 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.2）。

二重盲検治療期に治験薬投与中止に至った肝毒性に関連する有害事象の発現率は，いずれの群も 0.2%未満と低かった［0.19%（8 名），0.17%（7 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。

Table 2-51 PT 別の肝毒性に関連する有害事象発現率（LCZ696 群で 2 名以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

リスク名 PT	LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)	
肝毒性に関連する事象	143	(3.40)	188	(4.45)
脂肪肝	18	(0.43)	21	(0.50)
腹水	15	(0.36)	22	(0.52)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(0.31)	6	(0.14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(0.31)	2	(0.05)
国際標準比増加	11	(0.26)	21	(0.50)
肝機能異常	9	(0.21)	14	(0.33)
高ビリルビン血症	9	(0.21)	13	(0.31)
肝酵素上昇	8	(0.19)	11	(0.26)
肝障害	8	(0.19)	6	(0.14)
血中ビリルビン増加	7	(0.17)	6	(0.14)
黄疸	7	(0.17)	8	(0.19)
肝不全	6	(0.14)	4	(0.09)
肝臓うっ血	5	(0.12)	10	(0.24)
肝腫大	5	(0.12)	8	(0.19)
肝硬変	4	(0.10)	13	(0.31)
トランスアミナーゼ上昇	4	(0.10)	5	(0.12)
肝炎	3	(0.07)	3	(0.07)
国際標準比異常	3	(0.07)	5	(0.12)
肝機能検査値上昇	3	(0.07)	6	(0.14)
食道静脈瘤	3	(0.07)	5	(0.12)
急性肝不全	2	(0.05)	0	(0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.05)	3	(0.07)
薬物性肝障害	2	(0.05)	0	(0.00)
肝癌	2	(0.05)	2	(0.05)
肝嚢胞	2	(0.05)	3	(0.07)
肝酵素異常	2	(0.05)	4	(0.09)
肝毒性	2	(0.05)	0	(0.00)
低アルブミン血症	2	(0.05)	2	(0.05)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1

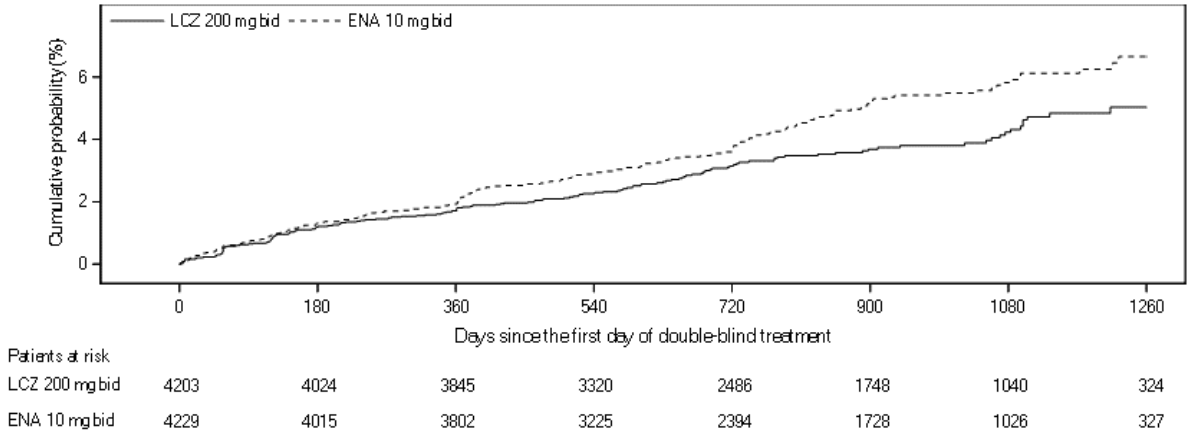
PT は LCZ696 群での発現率の降順に提示

同一被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象の初回発現をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を Figure 2-9 に示す。

肝毒性に関連する有害事象の初回発現時期に投与群間で大きな違いはなかった。LCZ696 群の累積発現率は，二重盲検治療期を通じてエナラプリル群に比べやや低値で推移した。

Figure 2-9 Kaplan-Meier 法で推定した肝毒性に関連する有害事象の累積発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.3-8-Figure 14.3-5.1.1g

臨床検査

肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合を Table 3-3 に示す。

肝機能検査値異常に該当した被験者の割合は，ほとんどの検査項目で低く，投与群間で同程度であった。「ALT 又は AST で基準値上限 3 倍超，かつ総ビリルビンで基準値上限 2 倍超」に該当した被験者は LCZ696 群 1 名（0.02%），エナラプリル群 4 名（0.09%）であった。この 5 名はいずれも，Hy's law に相当する肝機能検査値異常に該当し，外部の肝臓専門医による評価を受け，治験薬との関連は否定できると判断された（5.3.5.1-2-B2314 試験-Appendix 16.2.8）。

3）HF 併合データ

二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象の IR は LCZ696 群 1.71，エナラプリル群 2.15（以下同順）であり，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（Table 2-22）。

重症度別では，肝毒性に関連する有害事象の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 はそれぞれ 0.29，0.36 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR は低く，投与群間で同程度であった（0.09，0.12）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

肝毒性に関連する重篤な有害事象の IR（0.41，0.51），投与中止に至った有害事象の IR は（0.09，0.07），いずれも低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

部分集団（年齢，性別，人種，ベースライン eGFR，ベースライン NYHA 心機能分類，投与開始後のスタチンの使用有無）別の二重盲検治療期に発現した肝毒性に関連する有害事象発現率を Table 2-52 に示す。

被験者数が少なく，結果の解釈に注意を要する部分集団もあるが，いずれの群でも部分集団別の有害事象の発現状況は全集団と大きな違いはなかった。

Table 2-52 部分集団別の肝毒性に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Hepatotoxicity	5001	172	1.71	(1.47, 1.99)	4341	209	2.15	(1.87, 2.47)
Age group								
< 65 years	2453	83	1.70	(1.35, 2.10)	2206	105	2.15	(1.75, 2.60)
≥ 65 years	2548	89	1.73	(1.39, 2.12)	2135	104	2.16	(1.77, 2.62)
≥ 75 years	976	42	2.17	(1.56, 2.93)	811	34	1.86	(1.29, 2.60)
Gender								
Male	3902	146	1.85	(1.56, 2.18)	3366	166	2.21	(1.89, 2.57)
Female	1099	26	1.21	(0.79, 1.77)	975	43	1.96	(1.42, 2.65)
Race								
Caucasian	3386	103	1.54	(1.26, 1.87)	2796	114	1.78	(1.47, 2.14)
Black	241	9	2.05	(0.94, 3.90)	214	9	2.04	(0.93, 3.88)
Asian	891	45	2.35	(1.71, 3.14)	862	53	2.86	(2.14, 3.74)
Native American	84	4	2.21	(0.60, 5.66)	88	6	3.50	(1.28, 7.61)
Other/Pacific Islander	399	11	1.32	(0.66, 2.36)	381	27	3.29	(2.17, 4.78)
Baseline eGFR								
30 (mL/min/1.73 m^2) - < 60 (mL/min/1.73 m^2)	1838	74	2.00	(1.57, 2.51)	1585	87	2.47	(1.98, 3.05)
60 (mL/min/1.73 m^2) - < 90 (mL/min/1.73 m^2)	2520	83	1.63	(1.30, 2.02)	2201	96	1.92	(1.55, 2.34)
< 30 (mL/min/1.73 m^2)	18	0	0.00	(- , 14.69)	13	2	7.61	(0.92, 27.49)
≥ 90 (mL/min/1.73 m^2)	621	14	1.15	(0.63, 1.93)	542	24	2.08	(1.33, 3.09)
Missing	4	1	143.80	(3.64, 801.20)	0	—	—	—
Baseline NYHA								
I/II	3796	125	1.62	(1.35, 1.93)	3249	153	2.07	(1.75, 2.42)
III/IV	1198	46	2.00	(1.47, 2.67)	1086	56	2.45	(1.85, 3.18)
missing	7	1	5.94	(0.15, 33.12)	6	0	0.00	(- , 24.03)
Post-Baseline use of statin								
Yes	3100	111	1.75	(1.44, 2.10)	2693	140	2.29	(1.92, 2.70)
No	1901	61	1.65	(1.26, 2.12)	1648	69	1.93	(1.50, 2.44)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-2.7，Table 2.1-7.1

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

2.1.5.2.2 認知機能障害に関連する事象

NEP は脳内アミロイドβ（Aβ）の分解に関与する酵素の一つであり，NEP 阻害による理論上のリスクとして，Aβ 代謝への影響及び脳への Aβ の蓄積が考えられる。そこで，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，「認知機能障害に関連する有害事象」をグループ化し，LCZ696 投与と認知機能障害との関連を有害事象に基づき検討した。なお，カニクイザルに LCZ696

50 mg/kg を 2 週間投与した非臨床試験では，脳脊髄液（CSF）中の Aβ 濃度がプラセボと比べて増加したが，脳内の Aβ 濃度に増加はみられなかった。カニクイザルに LCZ696 300 mg/kg/日を 39 週間投与した毒性試験では，脳内の Aβ 蓄積はなかった。また，健康被験者を対象に LCZ696 400 mg qd を 2 週間投与した臨床試験では，NEP 阻害作用を有する sacubitrilat が CSF 中に検出可能な濃度であったが，CSF 中の Aβ1-40 濃度，Aβ1-42 濃度にベースライン及びプラセボと比較した増加はみられなかった。ヒトでの CSF 中の Aβ の消失には，ACE やエンドセリン変換酵素，インスリン分解酵素等の酵素をはじめ，NEP 以外の分解，輸送機序が補完的役割を果たしていると考えられる。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

二重盲検治療期に発現した認知機能障害に関連する有害事象は各群 1 名にみられ，その発現率は LCZ696 群 0.90%（1/111 名），エナラプリル群 0.89%（1/112 名），EAIR（名/100 人年）はいずれの群も 0.3 であった（RR 1.0，95% CI 0.1-16.0)（Table 2-22）。

PT 別では，LCZ696 群がアルツハイマー型認知症（1 名），エナラプリル群が認知症（1 名）であり，いずれの事象も，重症度は中等度で，重篤と判断されず，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.Sa，Table 14.3.1-04.Sa，Table 14.3.1-08.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。これら 2 名のうち，LCZ696 群の 1 名は，アルツハイマー型認知症を発現したものの治験薬の処置を要することなく，投与継続が可能であった。またエナラプリル群の 1 名は，認知症のために治験薬投与を中止した（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.Sa，Listing 14.3-01.1.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

（2）単盲検実薬投与観察期

単盲検実薬投与観察期に認知機能障害に関連する有害事象はみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期に発現した認知機能障害に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群 0.1，エナラプリル群 0.2 であり，投与群間で同程度であった（RR 0.8，95% CI 0.4-1.7)。その発現率はそれぞれ 0.29%（12/4203 名），0.35%（15/4229 名）であった（Table 2-22）。

二重盲検治療期に発現した認知機能障害に関連する PT 別の有害事象のうち，LCZ696 群で 2 名以上に発現した事象は，認知症［LCZ696 群 0.14%（6 名），エナラプリル群 0.24%（10 名），以下同順］，アルツハイマー型認知症［各群 0.05%（2 名）］，血管性認知症［0.05%（2 名），0.02%（1 名）］であった（Table 2-53）。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であ

り，高度の有害事象は LCZ696 群 2 名（0.05%），エナラプリル群 3 名（0.07%）であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。副作用と判断された事象はなかった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

認知機能障害に関連する重篤な有害事象の発現率は，いずれの群も 0.10%以下と低かった［0.10%（4 名），0.05%（2 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.2）。

二重盲検治療期に投与中止に至った認知機能障害に関連する有害事象の発現率は，いずれの投与群も 0.10%以下と低かった［0.07%（3 名），0.02%（1 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。

Table 2-53　PT 別の認知機能障害に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

リスク名 PT	有害事象				重篤な有害事象				投与中止に至った有害事象			
	LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)		LCZ696 N = 4203 n (%)		ENA N = 4229 n (%)	
認知機能障害に関連する事象	12	(0.29)	15	(0.35)	4	(0.10)	2	(0.05)	3	(0.07)	1	(0.02)
認知症	6	(0.14)	10	(0.24)	2	(0.05)	2	(0.05)	2	(0.05)	1	(0.02)
アルツハイマー型認知症	2	(0.05)	2	(0.05)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血管性認知症	2	(0.05)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
海馬硬化症	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
初老期認知症	1	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.02)	0	(0.00)
老年認知症	0	(0.00)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3

PT は有害事象内での LCZ696 群の発現率の降順に提示

3）HF 併合データ

二重盲検治療期に発現した認知機能障害に関連する有害事象の IR（名/100 人年）は，LCZ696 群 0.13（13/5001 名），エナラプリル群 0.16（16/4341 名）（以下同順）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-22）。

重症度別では，認知機能障害に関連する有害事象の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，それぞれ 0.02，0.03 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用と判断された事象はなかった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

認知機能障害に関連する重篤な有害事象の IR（0.04，0.02），投与中止に至った有害事象の IR（0.03，0.02）は，いずれも低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

年齢（65 歳以上，75 歳以上）別の治療期に発現した認知機能に関連する有害事象発現率を Table 2-54 に示す。認知機能障害に関連する有害事象は発現被験者数が少ないため，年齢別以外の部分集団解析は実施しなかった。

認知機能障害に関連する有害事象を発現した被験者は，LCZ696 群の 1 名を除き，全員が 65 歳以上であった（12 名，16 名）。また，そのほとんどは 75 歳以上での発現であった（9 名，13 名）。65 歳以上及び 75 歳以上のいずれの年齢区分でも，IR は低かった。

Table 2-54　年齢別の認知機能障害に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Cognitive impairment	5001	13	0.13	(0.07, 0.22)	4341	16	0.16	(0.09, 0.26)
Age group								
≥ 65 years	2548	12	0.23	(0.12, 0.40)	2135	16	0.33	(0.19, 0.53)
≥ 75 years	976	9	0.46	(0.21, 0.87)	811	13	0.70	(0.37, 1.20)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-2.6，Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

2.1.5.2.3 スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象

非臨床データにより LCZ696 は OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターを阻害することが示されている（2.7.2-2.1.3.4 項）。このため，LCZ696 はスタチン類のような OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の全身曝露量を増加させる可能性がある。そこで，本項では，定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い「スタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象」をグループ化し，事前に特定したスタチン（5.3.5.3-8-Listing 2-1）をスクリーニング時に併用していた被験者を対象に，LCZ696 投与とスタチンとの薬物間相互作用との関連を有害事象に基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

二重盲検治療期に発現したスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群 1.2，エナラプリル群 0.6 であり，投与群間で同程度であった（RR 2.1，95% CI 0.2-23.1)。その発現率は 2.99%（2/67 名），1.45%（1/69 名）で，いずれの群も 1～2 名の発現と少なかった（Table 2-22）。

PT 別の内訳は，LCZ696 群が筋肉痛（2 名），エナラプリル群が筋痙縮（1 名）であり，いずれの事象も，重症度は軽度で，重篤と判断されず，治験薬との関連なしと判断された。また，スタチンとの薬物間相互作用に関連する投与中止に至った事象もみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-04.Sa，Table 14.3.1-08.Sa，Table 14.3.1-11.Sa，Table 14.3.1-13.1.Sa，5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。

（2）単盲検実薬投与観察期

単盲検実薬投与観察期にスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象はみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.E）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期に発現したスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は，LCZ696 群 0.8，エナラプリル群 0.7 であり，投与群間で同程度であった（RR 1.1，95% CI 0.8-1.5)。その発現率はそれぞれ 3.01%（74/2387 名），2.81%（67/2383 名）であった（Table 2-22）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かったスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象は，筋痙縮（LCZ696 群 1.63%，エナラプリル群 1.64%，以下同順）であり，次いで筋肉痛（0.96%，1.01%），急性膵炎（0.34%，0.08%）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（Table 2-55）。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は LCZ696 群 0.34%（8 名），エナラプリル群 0.13%（3 名）であり，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。スタチンとの薬物間相互作用に関連する副作用は，LCZ696 群の筋痙縮（1 名），エナラプリル群の筋痙縮，筋肉痛，横紋筋融解症（各 1 名）であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

スタチンとの薬物間相互作用に関連する重篤な有害事象の発現率は，いずれの群も 0.50%以下と低かった［0.46%（11 名），0.21%（5 名）］。二重盲検治療期に治験薬投与中止に至ったスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象は，エナラプリル群でのみ 1 名にみられた。

Table 2-55　PT 別のスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	有害事象		重篤な有害事象		中止に至った有害事象	
リスク名 PT	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)
スタチン DDI に関連する事象	74/2387 (3.10)	67/2383 (2.81)	11/2387 (0.46)	5/2383 (0.21)	0/2387 (0.00)	1/2383 (0.04)
筋痙縮	39/2387 (1.63)	39/2383 (1.64)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)
筋肉痛	23/2387 (0.96)	24/2383 (1.01)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)	0/2387 (0.00)	1/2383 (0.04)
急性膵炎	8/2387 (0.34)	2/2383 (0.08)	7/2387 (0.29)	2/2383 (0.08)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)
横紋筋融解症	3/2387 (0.13)	2/2383 (0.08)	3/2387 (0.13)	1/2383 (0.04)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)
ミオパチー	1/2387 (0.04)	0/2383 (0.00)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)
膵炎	1/2387 (0.04)	3/2383 (0.13)	1/2387 (0.04)	3/2383 (0.13)	0/2387 (0.00)	0/2383 (0.00)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.18，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-4.3
DDI：薬物間相互作用
PT は有害事象内での LCZ696 群の発現率の降順に提示
n/m を表示。m = 事前に特定したスタチン（5.3.5.3-8-Listing 2-1）をベースライン（スクリーニング時）に併用していた被験者数

3）HF 併合データ

二重盲検治療期に発現したスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の IR（名/100 人年）は LCZ696 群 0.79，エナラプリル群 0.69（以下同順）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-22）。

重症度別では，スタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の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，それぞれ 0.08，0.03 と低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR もいずれの群も低く，投与群間で同程度であった（0.01，0.03）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

スタチンとの薬物間相互作用に関連する重篤な有害事象の IR は，いずれの群も低く（0.11，0.05），投与中止に至った有害事象はエナラプリル群でのみ 1 名にみられた（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

年齢（65 歳以上，75 歳以上）別の二重盲検治療期に発現したスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象発現率を Table 2-56 に示す。スタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象は発現被験者数が少ないため，年齢別以外の部分集団解析は実施しなかった。

65 歳以上及び 75 歳以上のいずれの年齢区分でも，LCZ696 投与群の IR は，全集団と比べ大きな違いはなく，全集団と同様，投与群間で同程度であった。

Table 2-56　年齢別のスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Statin drug drug interaction	2851	80	0.79	(0.63, 0.98)	68	2445	0.69	(0.54, 0.88)
Age group								
≥ 65 years	1546	47	0.91	(0.67, 1.20)	1273	36	0.74	(0.52, 1.03)
≥ 75 years	570	20	1.02	(0.63, 1.58)	482	12	0.65	(0.34, 1.14)

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.6, Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

2.1.5.2.4 過敏症に関連する事象

薬剤性の過敏症は，いずれの薬剤でも誘発される可能性を否定できず，LCZ696 の最新の CDS version 1.2 でも，自発報告及び文献で LCZ696 との関連が報告された過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）が頻度不明の副作用として特定されている。そこで，本項では定義（5.3.5.3-8-Listing 2-1）に従い，「過敏症に関連する有害事象」をグループ化し，LCZ696 投与と過敏症との関連を有害事象に基づき検討した。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

（1）二重盲検治療期

二重盲検治療期に発現した過敏症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群 13.7，エナラプリル群 13.8 であり，投与群間で同程度であった（RR 1.0，95% CI 0.6-1.6）。その発現率はそれぞれ 29.73%（33/111 名），28.57%（32/112 名）であった（Table 2-22）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった過敏症に関連する有害事象は，そう痒症［LCZ696 群 6.31%（7 名），エナラプリル群 4.46%（5 名），以下同順］，次いでアレルギー性鼻炎［4.50%（5 名），2.68%（3 名）］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。有害事象の重症度は，LCZ696 群で 1 名（0.90%）に発現した高度の呼吸不全を除き，いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-13.1.Sa）。高度と判断された呼吸不全は，重篤な有害事象として報告された。

過敏症に関連する重篤な有害事象は各群 1 名（0.90%，0.89%）にみられ，LCZ696 群に呼吸不全，エナラプリル群に陰嚢浮腫が報告された（5.3.5.3-8-Table J-CHF-SCS-1a）。LCZ696 群の呼吸不全は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。呼吸不全 1 名（被験者 1045006，高度）は，中断後 123 目の発現であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 16.2.7-1.1.R，Listing 14.3-01.1.Sa）。

（2）単盲検実薬投与観察期

単盲検実薬投与観察期に発現した過敏症に関連する有害事象の発現率は 1.69%（4/236 名）であった。PT 別では，湿疹，そう痒症（各 2 名，0.85%）であり，重症度はすべて軽度で，いずれも治験担当医師により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）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

二重盲検治療期に発現した過敏症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群 3.6，エナラプリル群 4.1 であり，投与群間で同程度であった（RR 0.9，95% CI 0.8-1.0）。その発現率は，それぞれ 7.83%（329/4203 名），8.73%（369/4229 名）であった（Table 2-22）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった過敏症に関連する事象は，そう痒症（LCZ696 群 0.86%，エナラプリル群 0.59%，以下同順）であり，次いで発疹（0.81%，0.97%），呼吸不全（0.64%，0.76%）であった。PT 別の有害事象発現率は，いずれの事象も両群間で同程度であり，いずれも 1%未満と低かった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.1）。重症度別では，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は LCZ696 群 1.28%（54 名），エナラプリル群 1.61%（68 名）であり，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，過敏症に関連する副作用発現率は投与群間で同程度であった［0.83%（35 名），0.64%（27 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.4）。

過敏症に関連する重篤な有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった［1.64%（69 名），1.82%（77 名）］。PT 別の重篤な有害事象発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.2）。

二重盲検治療期に治験薬投与中止に至った過敏症に関連する有害事象の発現率，いずれも群も 0.5%未満と低かった［0.38%（16 名），0.28%（12 名）］（5.3.5.3-8-Table 14.3.1-4.3）。

3）HF 併合データ

二重盲検治療期に発現した過敏症に関連する有害事象の IR は LCZ696 群 4.01（388/5001 名），エナラプリル群 4.29（401/4341 名）（以下同順）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-22）。

重症度別では，過敏症に関連する有害事象の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 はそれぞれ 0.53，0.69 で，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.2）。また，副作用の IR は低く，投与群間で同程度であった（0.46，0.29）（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.5）。

過敏症に関連する重篤な有害事象の IR（0.69，0.79），投与中止に至った有害事象の IR（0.24，0.12）は，いずれも低く，投与群間で同程度であった（5.3.5.3-8-Table 2.1-2.3，Table 2.1-2.4）。

部分集団別の検討

部分集団（年齢，性別，人種，ベースライン eGFR）別の二重盲検治療期に発現した過敏症に関連する有害事象発現率を Table 2-57 に示す。

被験者数が少なく，結果の解釈に注意を要する部分集団もあるが，いずれの群でも部分集団別の有害事象の発現状況は全集団と大きな違いはなかった。

Table 2-57　部分集団別の過敏症に関連する有害事象発現率（HF 併合データ，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696				ENA			
	N	n	IR	(95% CI)	N	n	IR	(95% CI)
Hypersensitivity	5001	388	4.01	(3.62, 4.43)	4341	401	4.29	(3.88, 4.74)
Age group								
< 65 years	2453	170	3.58	(3.06, 4.16)	2206	182	3.85	(3.31, 4.45)
≥ 65 years	2548	218	4.43	(3.86, 5.05)	2135	219	4.75	(4.15, 5.43)
≥ 75 years	976	78	4.19	(3.31, 5.23)	811	93	5.41	(4.37, 6.63)
Gender								
Male	3902	304	3.99	(3.56, 4.47)	3366	307	4.23	(3.77, 4.73)
Female	1099	84	4.08	(3.26, 5.06)	975	94	4.53	(3.66, 5.54)
Race								
Caucasian	3386	222	3.44	(3.00, 3.92)	2796	232	3.74	(3.28, 4.26)
Black	241	28	6.89	(4.58, 9.95)	214	21	5.07	(3.14, 7.75)
Asian	891	108	5.95	(4.88, 7.19)	862	113	6.46	(5.32, 7.76)
Native American	84	12	7.01	(3.62, 12.24)	88	5	2.99	(0.97, 6.97)
Other/Pacific Islande	399	18	2.19	(1.30, 3.46)	381	30	3.71	(2.51, 5.30)
Baseline eGFR								
30 (mL/min/1.73 m^2) - < 60 (mL/min/1.73 m^2)	1838	166	4.69	(4.01, 5.46)	1585	182	5.44	(4.68, 6.29)
60 (mL/min/1.73 m^2) - < 90 (mL/min/1.73 m^2)	2520	183	3.72	(3.20, 4.30)	2201	180	3.72	(3.19, 4.30)
< 30 (mL/min/1.73 m^2)	18	1	4.37	(0.11, 24.35)	13	2	7.82	(0.95, 28.23)
≥ 90 (mL/min/1.73 m^2)	621	38	3.20	(2.26, 4.39)	542	37	3.30	(2.32, 4.54)
missing	4	0	0.00	(- , 281.29)	0	—	—	—

Source: 5.3.5.3-8-Table 2.1-2.1，Table 2.1-8.1，Table 2.1-2.7

IR = 二重盲検治療期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数

2.1.6 単盲検実薬投与観察期データ

本項には，国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の単盲検実薬投与観察期の結果を示す。TITRATION の非盲検実薬投与観察期の結果は 2.1.1.4 項に示す。

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

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。なお，単盲検実薬投与観察期終了時に安全性モニタリング基準（Table 7-1）を満たし，忍容性が確認された被験者を，二重盲検治療期にランダム化するデザインとした。

2.1.6.1.1 曝露状況

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（2.7.3-Table 3-3）。単盲検実薬投与観察期に死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Listing 14.3.2-1.1.E）。

単盲検実薬投与観察期の LCZ696 の投与期間の中央値（範囲）は 13.00（1.00～17.00）日であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-01.02.E）。

2.1.6.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

単盲検実薬投与観察期に登録された被験者（ENR）の年齢の平均値は 67.90 歳，65 歳以上は 7 割を占め（72.88%），75 歳以上は約 3 割（27.97%）であった。性別は男性が 8 割以上（85.59%），全員が日本人で，BMI の平均値は 24.45 kg/m^2 であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.E）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 28.09%，NYHA 心機能分類は，ほとんどが II 度（93.64%）で，III 度は 6.36%，IV 度の被験者はいなかった。SBP の平均値は 121.95 mmHg，DBP の平均値は 72.61 mmHg，NT-proBNP の中央値は 1110.00 pg/mL，eGFR の平均値は 57.95 mL/min/1.73 m^2 であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.E，Table 14.1-3.2.E）。

2.1.6.1.3 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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-01.1.E）。

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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-03.E）。

単盲検実薬投与観察期に死亡の報告はなかった。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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-8.E，Table 14.3.1-10.E，Listing 14.3.2-1.1.E，Listing 16.2.7-1.1.NRE，Listing 16.2.7-1.1.R）。

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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.E，Listing 16.2.7-1.1.NRE）。

重要なリスクに関連するバイタルサインの注目すべき異常値について，「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（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.2.E）。

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 と 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（Table 2-58）。

肝機能検査値異常の基準（Table 1-12）に該当した被験者の割合は全体的に低く，総ビリルビンが施設基準値の 1.5 倍超に該当した被験者が 1.27%（3/236 名），2 倍超に該当した被験者が 0.42%（1/236 名）で，その他の異常の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.04.C.E）。

Table 2-58　単盲検実薬投与観察期の臨床検査値・バイタルサインの変化（PARALLEL-HF，ENR）

		LCZ696 run-in N = 236		
		Baseline	End of run-in	Change from Baseline
Sitting SBP (mmHg)	n	235	235	235
	Mean (SD)	123.52 (17.054)	117.74 (16.075)	-5.77 (14.369)
Sitting DBP (mmHg)	n	235	235	235
	Mean (SD)	73.68 (13.414)	70.61 (11.657)	-3.06 (12.017)
Sitting Pulse rate (beats/min)	n	235	235	235
	Mean (SD)	74.11 (13.084)	74.79 (13.332)	0.68 (10.384)
Creatinine (µmol/L)	n	236	236	236
	Mean (SD)	90.94 (22.417)	91.28 (23.729)	0.35 (12.220)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	n	236	236	236
	Mean (SD)	57.93 (16.339)	58.08 (17.092)	0.14 (7.277)
Potassium (mmol/L)	n	236	236	236
	Mean (SD)	4.31 (0.448)	4.20 (0.472)	-0.11 (0.430)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.01.B.E，Table 14.3-04.1.E

ベースラインと End of run-in の両方の測定値がある被験者のみで評価した。

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

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。なお，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時，及び LCZ696 投与終了時に安全性モニタリング基準（Table 7-2）を満たし，忍容性が確認された被験者を，それぞれ単盲検での LCZ696 投与，及び二重盲検治療期に移行するデザインとした。

2.1.6.2.1 曝露状況

単盲検実薬投与観察期には 10521 名が登録された。エナラプリル投与中に試験を中止した被験者は 10.47%（1102/10521 名），死亡した被験者は 0.52%（55/10521 名），LCZ696 投与中に試験を中止した被験者は 9.33%（982/10521 名），死亡した被験者は 0.60%（63/10521 名）であった。なお，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（2.7.3-Table 3-5）。

単盲検実薬投与観察期に試験を中止した理由は，エナラプリル投与中，LCZ696 投与中ともに有害事象が最も多く，それぞれ 5.62%，5.85%であった（2.7.3-Table 3-6）。

単盲検実薬投与観察期のエナラプリル及び LCZ696 の投与期間の中央値（四分位範囲）は，それぞれ 15 日（14～21 日），29 日（26 日～35 日）と，試験デザインに基づき LCZ696 群で長かった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-1.1.a）。

2.1.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

スクリーニング時点（エナラプリル投与開始前）の人口統計学的特性及び疾患特性は，NYHA 分類を除き，ランダム化時と類似していた。ENR の年齢の平均値は 63.99 歳，65 歳以上は全体の約半数（50.09%），75 歳以上は約 2 割（19.33%）であった。性別は男性が多く（77.69%），人種は白人が 65.49%，アジア人が 17.98%であった。BMI の平均値は 27.95 kg/m^2 であった。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 29.29%であり，35%を上回る被験者が約 1 割（10.88%）であった。NYHA 心機能分類は，41 名（0.39%）が I 度（治験実施計画書逸脱）であり，II 度が約 6 割（63.80%），III 度が 34.06%，IV 度が 1.60%であった。SBP の平均値は 127.73 mmHg，DBP の平均値は 77.42 mmHg，NT-proBNP の中央値は 199.07 pmol/L，eGFR の平均値は 67.27 mL/min/1.73 m^2 であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1.a）。

2.1.6.2.3 有害事象

試験デザインに基づき，エナラプリルと LCZ696 の投与期間が異なることから，本項ではエナラプリル投与中と LCZ696 投与中の有害事象に分けて記載した。

エナラプリル投与中の有害事象

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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.5.a，Table 14.3.1-1.13.a）。また，これらの事象に関連する臨床検査値異常として，症状を伴う低血圧かつ SBP が 90 mmHg 未満であった被験者の割合は 0.34%，カリウム値が 5.5 mmol/L 超，及び 6.0 mmol/L 超に該当した被験者の割合はそれぞれ 3.40%，0.60%，クレアチニン値が 221 µmol/L 以上，及び 265.2 µmol/L 以上に該当した被験者の割合はそれぞれ 0.40%，0.10%であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.8.a）。

AAC で判定された血管浮腫は 15 名にみられ，その内訳は grade I（無治療又は抗ヒスタミン薬治療のみ）が 8 名，grade II（カテコールアミン又はステロイド治療）が 6 名で，grade IIIa（入院：気道障害に対する処置なし）は 1 名のみであった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.8.a）。

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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.6.a）。

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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.2.a，Table 14.3.1-1.9.a）。

重篤な有害事象の発現率は 2.61%（274/10513 名）で，最も発現率の高かった SOC 別の事象は心臓障害（1.35%）であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.11.a）。

LCZ696 投与中の有害事象

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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.5.a，Table 14.3.1-1.13.a）。また，これらの事象に関連する臨床検査値異常として，症状を伴う低血圧かつ SBP が 90 mmHg 未満であった被験者の割合は 0.67%，カリウム値が 5.5 mmol/L 超，及び 6.0 mmol/L 超に該当した被験者の割合はそれぞれ 4.27%，0.81%，クレアチニン値が 211 µmol/L 以上，及び 265.2 µmol/L 以上に該当した被験者の割合はそれぞれ 0.50%，0.17%であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.8.a）。

AAC で判定された血管浮腫は 10 名にみられたが，grade I が 8 名，grade II が 2 名であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.8.a）。

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 2.49%（235/9419 名）であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.6.a）。

LCZ696 投与中の死亡は 63 名で，死亡の EAIR 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（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.2-2.2.a，Table 14.3.1-1.9.a）。

重篤な有害事象の発現率は 3.45%（325/9419 名）で，最も発現率の高かった SOC 別の事象は心臓障害（1.75%）であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3.1-1.11.a）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，すべて第 5 部の治験総括報告書に示した。評価資料とした 3 試験のうち，日本人患者を対象とした PARALLEL-HF の LCZ696 群の死亡，及び重篤な副作用の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常値の定義，解析手法，解析データの提示方法は 1 章に示す。

3.1 血液学的検査

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の二重盲検治療期の血液学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合を Table 3-1 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

いずれの血液学的検査項目も，ベースラインから最終評価時の平均変化量は小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.01.H.Sa）。

臨床的に注目すべき異常について，赤血球数が 20%超減少した被験者の割合は LCZ696 群（9.91%）でエナラプリル群（3.60%）に比べて高く，白血球数が 50%超増加した被験者の割合は LCZ696 群（9.01%）でエナラプリル群（14.41%）に比べて低かった。その他の項目は，いずれも投与群間で同程度であった。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

いずれの群でも，ベースラインから最終評価時で血液学的検査項目に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-12.4.1 項）。

臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合では，白血球数が 50%超増加した被験者の割合が LCZ696 群（9.70%）でエナラプリル群（12.14%）に比べて低かった。その他の項目は，いずれも投与群間で同程度であった。

Table 3-1 血液学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

		PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
Parameter	Notably abnormal criteria	LCZ696 N = 111 n/m (%)	ENA N = 112 n/m (%)	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)
Hemoglobin	> 50% increase	0/ 111 (0.00)	1/ 111 (0.90)	4/3745 (0.11)	6/3708 (0.16)
	> 20% decrease	10/ 111 (9.01)	10/ 111 (9.01)	199/3745 (5.31)	231/3708 (6.23)
Hematocrit	> 50% increase	0/ 111 (0.00)	1/ 111 (0.90)	8/3727 (0.21)	5/3691 (0.14)
	> 20% decrease	9/ 111 (8.11)	8/ 111 (7.21)	172/3727 (4.61)	184/3691 (4.99)
RBC count	> 50% increase	0/ 111 (0.00)	1/ 111 (0.90)	6/3745 (0.16)	4/3708 (0.11)
	> 20% decrease	11/ 111 (9.91)	4/ 111 (3.60)	159/3745 (4.25)	161/3708 (4.34)
WBC count	> 50% increase	10/ 111 (9.01)	16/ 111 (14.41)	363/3742 (9.70)	450/3708 (12.14)
	> 50% decrease	2/ 111 (1.80)	0/ 111 (0.00)	37/3742 (0.99)	25/3708 (0.67)
Platelet count	> 75% increase	4/ 111 (3.60)	4/ 111 (3.60)	87/3715 (2.34)	93/3679 (2.53)
	> 50% decrease	2/ 111 (1.80)	2/ 111 (1.80)	43/3715 (1.16)	32/3679 (0.87)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.06.Sa，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.5

二重盲検治療期のベースライン値が欠測の被験者は除外した。

n = 二重盲検治療期のベースライン評価時点では臨床的に注目すべき異常値の基準に合致せず，ランダム化以降に臨床的に注目すべき異常値に悪化した被験者数

m = ランダム化後に少なくとも 1 回該当項目の評価を行い，かつ二重盲検治療期のベースライン評価時点で正常値範囲内であった被験者数

3）HTN 併合データ

最終評価時の血液学的検査のベースラインからの平均変化量は，LCZ696 単独投与群では，いずれの検査項目も臨床的に意味のある変化はみられず，またプラセボ群と比べても同程度であった（5.3.5.3-9-Table 3.1-1B+）。

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの検査項目も，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.3-9-Table 3.1-2B+）。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 血液生化学的検査全般

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，2.1.5 項の該当する項目で詳述した。

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の二重盲検治療期の血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合を Table 3-2 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

血液生化学検査項目は，アルカリフォスファターゼ，尿酸を除き，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。アルカリフォスファターゼのベースラインからの平均変化量は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて小さく，最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で 3.25 U/L，エナラプリル群で 16.38 U/L であった。また，尿酸のベースラインからの平均変化量は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて大きく，最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で−20.90 µmol/L，エナラプリル群で−5.57 µmol/L であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.01.B.Sa.）。

血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合で，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高かった項目は，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%）であった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が高かった項目は，BUN 50%超増加（33.33%，40.54%），クレアチニン 50%超増加（13.51%，20.72%），ナトリウム 5%超減少（0%，5.41%），eGFR 50%以上減少（3.60%，8.93%）であった。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

いずれの群でも，ベースラインから最終評価時で，アルカリフォスファターゼ，尿酸を除き血液性化学検査項目に臨床的に意味のある変化はみられなかった。アルカリフォスファターゼの最終評価時までの平均変化量は LCZ696 群−0.22 U/L，エナラプリル群 4.40 U/L，尿酸の 12 ヵ月時及び最終評価時までの平均変化量は，12 ヵ月時でそれぞれ 0.25 µmol/L，15.16 µmol/L，最終評価時でそれぞれ 3.70 µmol/L，20.19 µmol/L で，いずれも LCZ696 群に比べてエナラプリル群で変化量が大きかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-12.4.2 項，Table 14.3-2.2）。

血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合で，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 2%以上高かった項目はなかった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった項目は，ALT 150%超増加（LCZ696 群 6.97%，エナラプリル群 9.20%，以下同順），BUN 50%超増加（37.39%，41.09%），BUN 14.28 mol/L 超（13.21%，

15.58%），クレアチニン 50%超増加（13.68%，15.87%），TBL 100%超増加（11.18%，13.64%），カリウム 20%超増加（23.34%，26.22%），尿酸 50%超増加（9.74%，12.82%），eGFR 25%超増加（32.82%，35.14%）であった（Table 3-2）。

Table 3-2 血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

		PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
Parameter	Notably abnormal criteria	LCZ696 N = 111 n/m (%)	ENA N = 112 n/m (%)	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)
AST (SGOT)	> 150% increase	3/ 111 (2.70)	2/ 111 (1.80)	124/4015 (3.09)	175/4023 (4.35)
ALT (SGPT)	> 150% increase	3/ 111 (2.70)	7/ 111 (6.31)	280/4015 (6.97)	370/4023 (9.20)
ALP	> 100% increase	1/ 111 (0.90)	3/ 111 (2.70)	108/4015 (2.69)	148/4024 (3.68)
BUN	> 50% increase	37/ 111 (33.33)	45/ 111 (40.54)	1563/4180 (37.39)	1727/4203 (41.09)
	> 14.28 mmol/L	15/ 111 (13.51)	16/ 111 (14.41)	552/4180 (13.21)	655/4203 (15.58)
Creatinine	> 50% increase	15/ 111 (13.51)	23/ 111 (20.72)	572/4180 (13.68)	667/4203 (15.87)
	> 136.8 µmol/L	31/ 111 (27.93)	30/ 111 (27.03)	865/4180 (20.69)	879/4203 (20.91)
TBL	> 100% increase	4/ 111 (3.60)	3/ 111 (2.70)	449/4015 (11.18)	549/4024 (13.64)
Sodium	> 5% decrease	0/ 111 (0.00)	6/ 111 (5.41)	176/4017 (4.38)	248/4024 (6.16)
Potassium	> 20% increase	28/ 111 (25.23)	28/ 111 (25.23)	976/4181 (23.34)	1102/4203 (26.22)
	> 20% decrease	18/ 111 (16.22)	5/ 111 (4.50)	556/4181 (13.30)	478/4203 (11.37)
	< 3.5 mmol/L	27/ 111 (24.32)	14/ 111 (12.61)	312/4181 (7.46)	240/4203 (5.71)
	≥ 5.5 mmol/L	9/ 111 (8.11)	11/ 111 (9.91)	—	—
	> 5.5 mmol/L	—	—	647/4181 (15.47)	694/4203 (16.51)
	≥ 6.0 mmol/L	1/ 111 (0.90)	1/ 111 (0.90)	232/4181 (5.55)	282/4203 (6.71)
Chloride	> 10% increase	2/ 111 (1.80)	0/ 111 (0.00)	42/4017 (1.05)	29/4024 (0.72)
	> 10% decrease	1/ 111 (0.90)	2/ 111 (1.80)	115/4017 (2.86)	170/4024 (4.22)
Calcium	> 10% increase	2/ 111 (1.80)	0/ 111 (0.00)	368/4015 (9.17)	431/4024 (10.71)
	> 10% decrease	7/ 111 (6.31)	6/ 111 (5.41)	275/4015 (6.85)	203/4024 (5.04)
Uric acid	> 50% increase	8/ 111 (7.21)	9/ 111 (8.11)	391/4015 (9.74)	516/4024 (12.82)
eGFR	≥ 25% decrease	44/111 (39.64)	41/112 (36.61)	—	—
	≥ 50% decrease	4/111 (3.60)	10/112 (8.93)	—	—
	> 25% decrease	—	—	1372/4180 (32.82)	1477/4203 (35.14)
	> 50% decrease	—	—	228/4180 (5.45)	269/4203 (6.40)
	> 30 mL/min/1.73 m^2 decrease	—	—	426/4180 (10.19)	448/4203 (10.66)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.06.Sa，Table 14.3-02.10.Sa，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.6，Table 14.3-3.4

二重盲検治療期のベースライン値が欠測の被験者は除外した。

n = 二重盲検治療期のベースライン評価時点では臨床的に注目すべき異常値の基準に合致せず，ランダム化以降に臨床的に注目すべき異常値に悪化した被験者数

m = ランダム化後に少なくとも 1 回該当項目の評価を行い，かつ二重盲検治療期のベースライン評価時点で正常値範囲内であった被験者数

3）HTN 併合データ

最終評価時の血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，LCZ696 単独投与群では，いずれの検査項目も臨床的に意味のある変化はみられず，またプラセボ群と比べても同程度であった（5.3.5.3-9-Table 3.1-1B+）。

血液生化学検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動（Table 1-10）に該当した被験者の割合は，いずれの検査項目も，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.3-9-Table 3.1-2B+）。

また，血液生化学検査のうち，カリウム，クレアチニン，BUN，ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-11），または重要なリスクに関連する臨床検査の注目すべき異常値の基準（Table 1-13）に合致した被験者の割合は，LCZ696 単独投与群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+）。

3.2.2 肝機能検査

国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合を Table 3-3 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合はほとんどの検査項目で低く，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に該当したのは，LCZ696 群の 1 名（0.90%）（LCZ696 投与中断後 183 日目の発現）のみであった。本被験者の詳細は 2.1.5.2.1 項に示す。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合は，ほとんどの検査項目で低く，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に該当したのは，LCZ696 群で 1 名（0.02%），エナラプリル群で 4 名（0.09%）であった（Table 3-3）。この 5 名はいずれも，外部の肝臓専門医による評価を受け，治験薬との関連は否定できると判断された（5.3.5.1-2-B2314 試験-Appendix 16.2.8）。

Table 3-3 肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
Abnormal Category	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	LCZ696 N = 4203 n (%)	ENA N = 4229 n (%)
ALT or AST > 3 × ULN	4 (3.60)	2 (1.79)	53 (1.26)	42 (0.99)
ALT or AST > 5 × ULN	3 (2.70)	2 (1.79)	21 (0.50)	13 (0.31)
ALT or AST > 8 × ULN	0 (0.00)	1 (0.89)	8 (0.19)	6 (0.14)
ALT or AST > 10 × ULN	0 (0.00)	1 (0.89)	6 (0.14)	5 (0.12)
ALT or AST > 20 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	3 (0.07)
ALP > 2 × ULN	2 (1.80)	0 (0.00)	44 (1.05)	48 (1.14)
ALP > 3 × ULN	1 (0.90)	0 (0.00)	12 (0.29)	6 (0.14)
ALP > 5 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
ALP > 3 × ULN & AST, ALT, TBL ≤ ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (0.17)	3 (0.07)
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
TBL > 1.5 × ULN	5 (4.50)	10 (8.93)	165 (3.93)	219 (5.18)
TBL > 2 × ULN	4 (3.60)	3 (2.68)	61 (1.45)	103 (2.44)
TBL > 3 × ULN	0 (0.00)	1 (0.89)	13 (0.31)	19 (0.45)
TBL > 3 × ULN & AST or ALT ≤ 3 × ULN & ALP ≤ 1.5 × ULN	0 (0.00)	1 (0.89)	9 (0.21)	18 (0.43)
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 1.5 × ULN	1 (0.90)	0 (0.00)	9 (0.21)	6 (0.14)
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.02)	4 (0.09)
AST or ALT > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.02)	4 (0.09)
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.05)
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.05)
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.05)
ALT or AST > 20 × ULN & TBL > 2 × ULN	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
(AST or ALT > 3 × ULN) & [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	1 (0.90)	0 (0.00)	8 (0.19)	7 (0.17)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-02.04.C.Sa，5.3.5.3-8-Table 14.3-4.5

二重盲検治療期の投与初日以前の結果は含まない。

各項目の評価には，同一日に測定した中央測定の結果を用いた。

3）HTN 併合データ

肝機能検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，LCZ696 単独投与群ではいずれの検査項目も低く，プラセボ群と比べても大きな違いはみられなかった。LCZ696 単独投与群で Hy's law に該当した被験者はいなかった（5.3.5.3-9-Table 3.2-2B+）が，1 名（A2219 試験の LCZ696 400 mg 群）が重篤な肝機能異常を発現し，肝機能検査値異常がみられた。本被験者の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

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。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 血圧

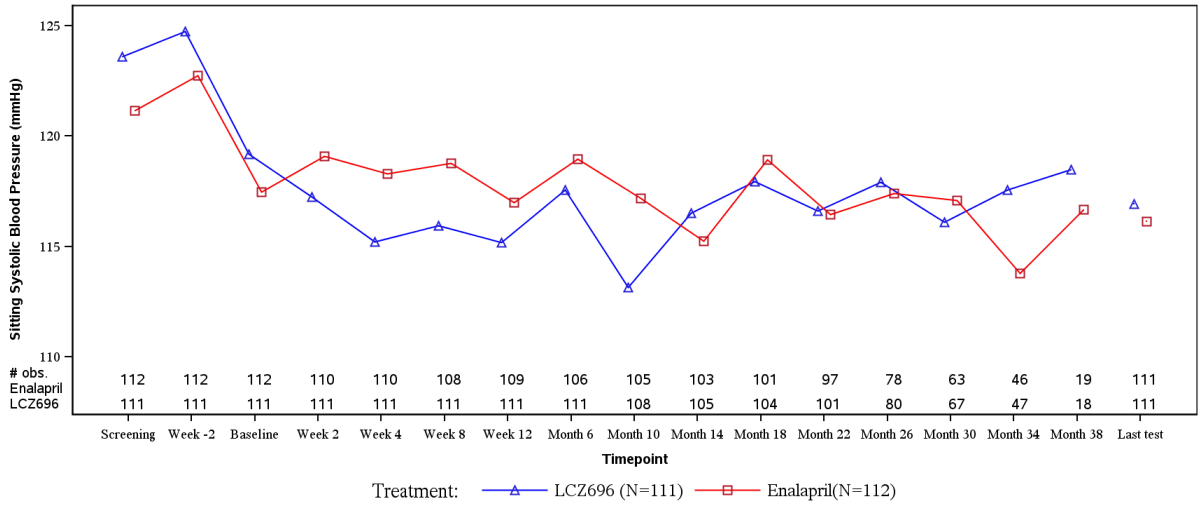
1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

SBP の推移では，単盲検実薬投与観察期（Week −2～ベースライン）ではいずれの群も LCZ696 50 mg bid 投与により，両群で SBP が低下した。スクリーニング時の SBP の平均値は LCZ696 群で 123.60 mmHg，エナラプリル群で 121.17 mmHg，単盲検実薬投与観察期終了時（ベースライン）では LCZ696 群で 119.18 mmHg，エナラプリル群で 117.46 mmHg であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.1.Sa）。ランダム化後は，LCZ696 群では 4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）にかけてさらに SBP の低下がみられ，その後は一定で推移した。一方，エナラプリル群では，ランダム化後 SBP はやや回復し，その後一定で推移した（Figure 4-1）。

DBP の推移では，単盲検実薬投与観察期で DBP が低下し，ランダム化後では LCZ696 群の DBP はエナラプリル群より低値で推移した（Figure 4-2）。

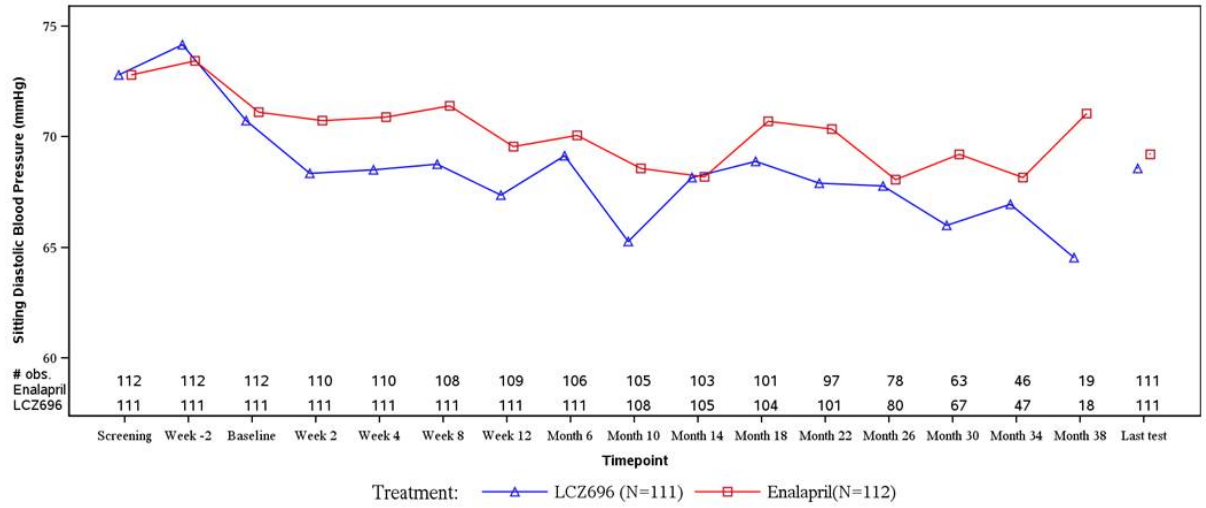
「SBP が 90 mmHg 未満」となった初回発現時期は，二重盲検治療期のベースライン以降，Day 1～Month 1（LCZ696 100 mg bid 投与）での発現が最も多く，さらに Month 2～3（LCZ696 200 mg bid への増量初期）の発現が最も多かった（5.3.5.3-8-Table exp.4，Figure 4-3）。

Figure 4-1 SBP の推移（PARALLEL-HF，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3-04.1.a.Sa
SBP の平均値の推移を示した。

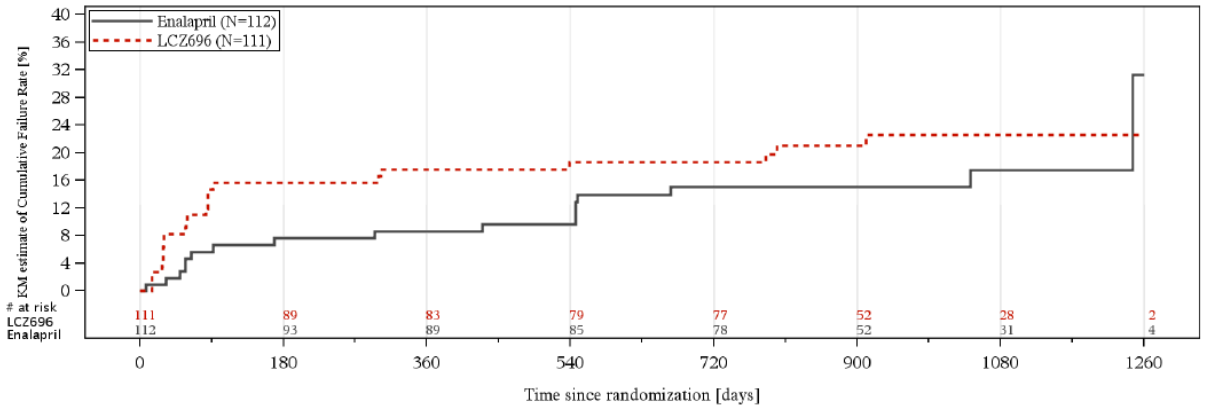
Figure 4-2　DBP の推移（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3-04.1.b.Sa

DBP の平均値の推移を示した。

Figure 4-3　Kaplan-Meier 法で推定した SBP が最初に 90 mmHg 未満となった被験者の累積発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.3-8-Figure exp 2

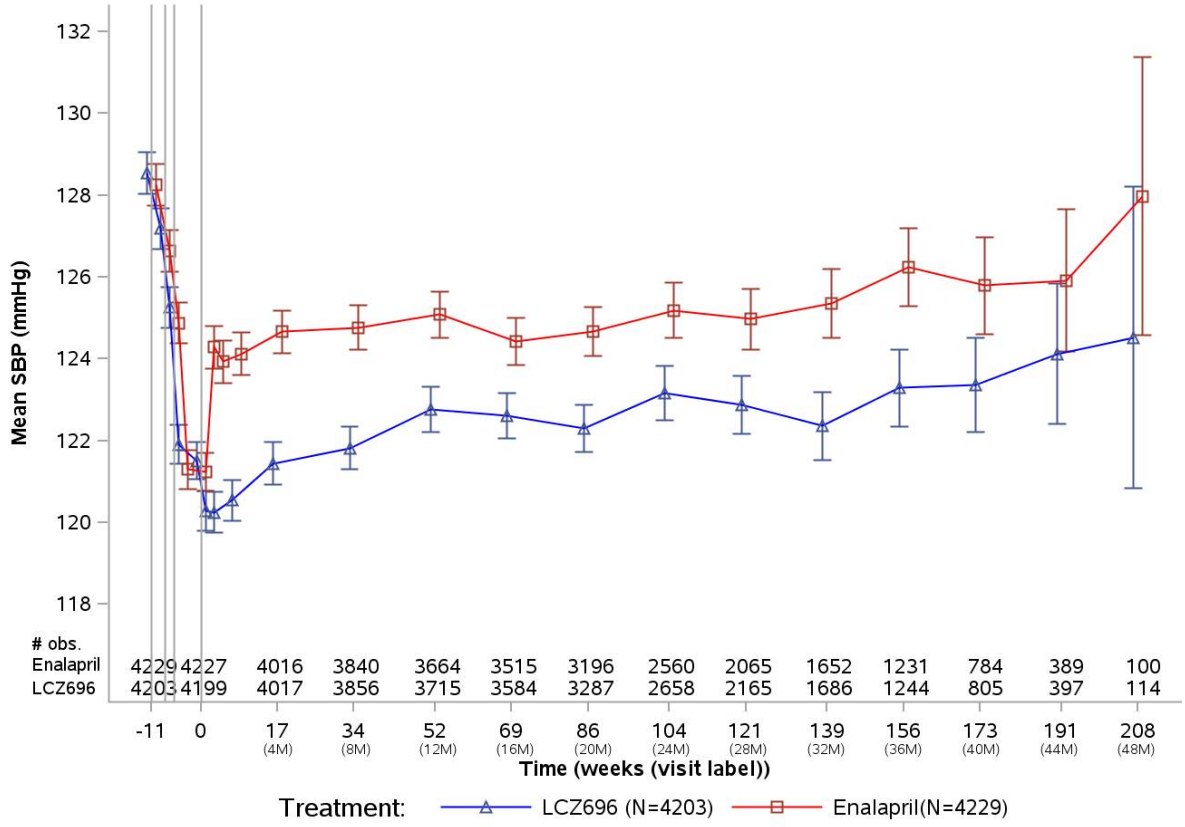
規定来院時の評価のみを用いて解析し，治験薬の投与中止から 7 日以上経過して発生したイベントは除外した。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

LCZ696 群の SBP 及び DBP は，いずれも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かった。スクリーニング時の SBP は LCZ696 群で 128.55 mmHg，エナラプリル群で 128.26 mmHg で，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル及び LCZ696 投与により低下し，二重盲検治療期開始時（ベースライン：LCZ696 200 mg bid 投与後）の SBP は LCZ696 群で 121.51 mmHg，エナラプリル群で 121.24 mmHg であった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-2.21，Figure 4-4）。SBP の最終評価時のベースラインからの平均変化量は LCZ696 群で 0.4 mmHg，エ

ナラプリル群で 2.9 mmHg であった。DBP も同様の傾向がみられ，最終評価時の DBP の平均変化量はそれぞれ 0.2 mmHg，1.4 mmHg であった（5.3.5.3-4-Table 14.3-5.1）。

Figure 4-4　SBP の推移（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF）



Source：5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 12-5
SBP の平均値の推移を示した。

3）HTN 併合データ

SBP の最終評価時のベースラインからの平均変化は，LCZ696 単独投与群で−19.46 mmHg（ベースラインの平均値 157.69 mmHg），プラセボ群で−6.13 mmHg（ベースラインの平均値 155.67 mmHg）であり，プラセボ群に比べて LCZ696 単独投与群で SBP が低下した（5.3.5.3-9-Table 4.1-1B+）。

DBP の最終評価時のベースラインからの平均変化は，LCZ696 単独投与群で−9.21 mmHg（ベースラインの平均値 93.29 mmHg），プラセボ群で−5.03 mmHg（ベースラインの平均値 97.78 mmHg）であり，SBP と同様プラセボ群に比べて LCZ696 単独投与群で DBP が低下したが，その変化量は SBP に比べて小さかった（5.3.5.3-9-Table 4.1-2B+）。

4.1.2 脈拍

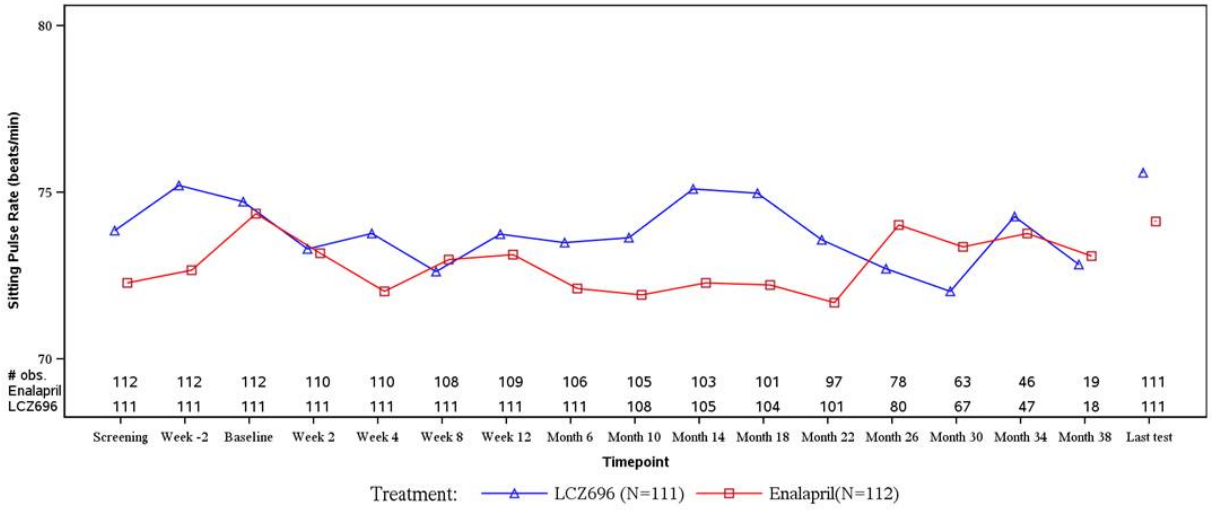
国内第 III 相試験，外国第 III 相試験の脈拍の臨床的に注目すべき異常値の発現率を Table 4-1 に示す。

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

脈拍数のベースラインからの変化は，いずれの群でも小さく，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.1.Sa，Figure 4-5）。

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，いずれの投与群でも同程度であった。脈拍が 50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超低下した被験者の割合は，LCZ696 群で 4.50%（5 名），エナラプリル群で 3.60%（4 名）であった（Table 4-1）。

Figure 4-5 脈拍数の推移（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF）



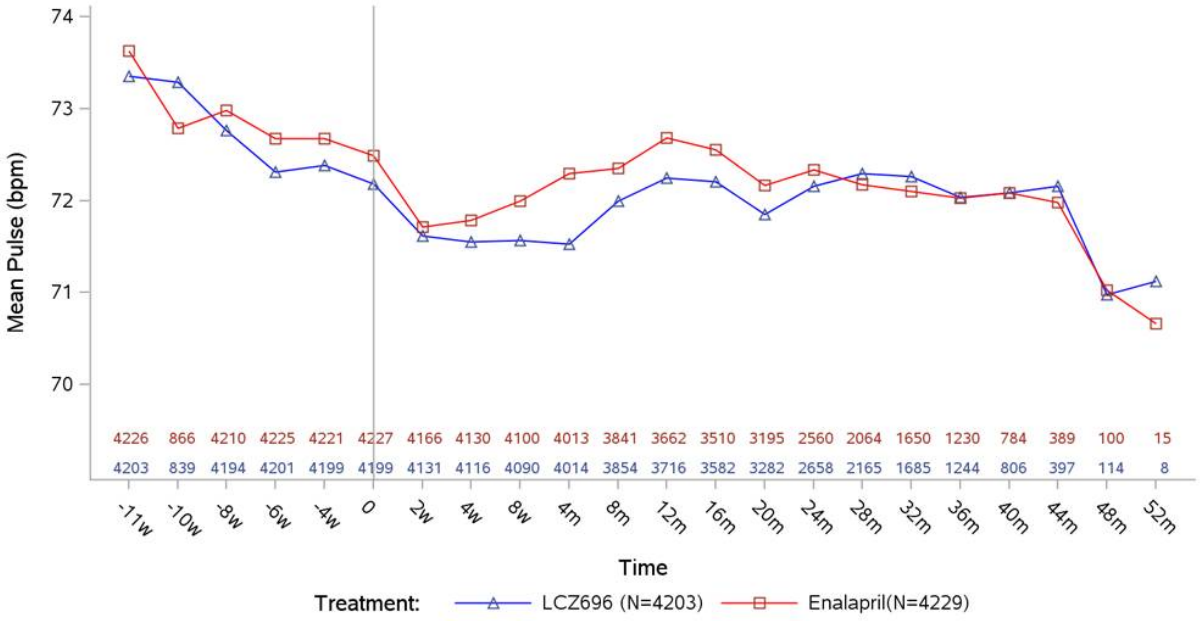
Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Figure 14.3-04.1.c.Sa
脈拍数の平均値の推移を示した。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

脈拍数のベースラインから変化は，いずれの群でも小さく，投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-3.1，Figure 4-6）。

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，いずれの投与群でも同程度であった。脈拍が 50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超低下した被験者の割合は，LCZ696 群で 3.06%，エナラプリル群で 2.74%であった（Table 4-1）。

Figure 4-6　脈拍数の推移（PARADIGM-HF，単盲検実薬投与観察期・二重盲検治療期，SAF）



Source: 5.3.5.1-2-B2314 試験-Figure 14.3-3.3

Table 4-1　脈拍の臨床的に注目すべき異常値の発現率（PARALLEL-HF，PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	PARALLEL-HF		PARADIGM-HF	
Abnormal Category	LCZ696 N = 111 n/m (%)	ENA N = 112 n/m (%)	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	ENA N = 4229 n/m (%)
Sitting Pulse Rate (bpm)				
Low only (< 50 / decrease from BL > 15)	5/111(4.50)	4/111(3.60)	128/ 4184 (3.06)	115/ 4202 (2.74)
High only (> 120 / increase from BL > 15)	1/111(0.90)	2/111(1.80)	57/ 4184 (1.36)	48/ 4202 (1.14)
Low and High	0/111(0.00)	0/111(0.00)	4/ 4184 (0.10)	0/ 4202 (0.00)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-04.4.Sa，5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-3.2

n = 新たに臨床的に注目すべき異常値に悪化した被験者数
m = ベースライン評価及び投与後に評価を行った被験者数

3）HTN 併合データ

坐位脈拍数の変化はほとんどみられず，最終評価時のベースラインからの平均変化は，LCZ696 単独投与群では−0.3 bpm，プラセボ群では−1.4 bpm であった（5.3.5.3-9-Table 4.1-3B+）。

4.2 心電図

1）国内第 III 相試験（PARALLEL-HF，HFrEF）

心拍数の変化はいずれの群も小さく，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同程度（LCZ696 群−0.59 bpm，エナラプリル群 0.04 bpm）であった。QRS 間隔の変化はいずれの群も小さく，ベースラインから最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で 0.35 msec，エナラプリル群で 2.80 msec であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3-05.1.Sa）。

2）外国第 III 相試験（PARADIGM-HF，HFrEF）

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った（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.3-4.1）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では，内因性要因として年齢，性別，腎機能障害，肝機能障害別の安全性，及び LVEF の保たれた心不全患者（PARAMOUNT）での安全性を，外因性要因として ACE 阻害薬又は ARB 無治療又は低用量の患者（TITRATION，PIONEER-HF），及び急性期の症状が安定した入院患者（PIONEER-HF，TRANSITION）での安全性を評価した。

5.1 内因性要因

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，臨床薬理試験，高血圧患者を対象とした臨床試験，及び LVEF の保たれた心不全患者を対象とした臨床試験（PARAMOUNT）で評価した内因性因子別の安全性を示す。なお，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部分集団別の安全性は，2.1.5 項の該当する項目で詳述した。

5.1.1 国内第 III 相試験，外国第 III 相試験での内因性要因別の安全性

5.1.1.1 年齢

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

65 歳未満，65 歳以上

いずれの群も 65 歳未満の被験者が 65 歳以上の被験者に比べて少なかった（LCZ696 群：65 歳未満 29 名，65 歳以上 82 名，以下同順，エナラプリル群 32 名，80 名）。LCZ696 群では，人口統計学的特性では eGFR の平均値（スクリーニング時：69.86 mL/min/1.73 m^2，54.27 mL/min/1.73 m^2，ランダム化時：70.62 mL/min/1.73 m^2，54.37 mL/min/1.73 m^2）が 65 歳以上で低く，また疾患特性では心不全診断からの期間の平均値が 65 歳以上で約 1.6 年長かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.F.1，Table 14.1-3.2.F.1）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満で 100%（29/29 名），65 歳以上で 97.56%（80/82 名）で，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た（Table 5-1）。

PT 別では，LCZ696 群の 65 歳未満では上咽頭炎，低血圧，心不全，下痢の順に，65 歳以上では上咽頭炎，心不全，低血圧，腎機能障害の順に発現率が高かった。LCZ696 群で 65 歳未満と 65 歳以上で発現率に 10%以上の差がみられた事象は上咽頭炎（62.07%，42.68%），皮脂欠乏性湿疹（13.79%，3.66%）で，いずれも 65 歳未満での発現率が高かった。

LCZ696 群の年齢別の重篤な有害事象の発現率は，65 歳未満で 44.83%（13/29 名），65 歳以上で 62.20%（51/82 名）であり，65 歳以上で重篤な有害事象の発現率が高かった。PT 別では 65 歳未満では心不全の発現率が高く，65 歳以上では心不全，急性心不全，慢性心不全，大腸ポリープ，肺炎，白内障の発現率が高かった。65 歳未満と 65 歳以上で 5%以上の差がみられた事象は，急性

心不全，慢性心不全，大腸ポリープ，白内障であり，いずれも 65 歳以上での発現率が高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-08.Sa.1）。

LCZ696 群の年齢別の中止に至った有害事象の発現率は，65 歳未満で 3.45%（1/29 名），65 歳以上で 12.20%（10/82 名）であり，65 歳以上で高かった。PT 別では，いずれの事象も 1 名での発現であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.Sa.1）。

Table 5-1 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	< 65 years				≥ 65 years			
	LCZ696 N = 29		ENA N = 32		LCZ696 N = 82		ENA N = 80	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	29	(100.00)	30	(93.75)	80	(97.56)	78	(97.50)
上咽頭炎	18	(62.07)	15	(46.88)	35	(42.68)	38	(47.50)
低血圧	9	(31.03)	2	(6.25)	18	(21.95)	8	(10.00)
心不全	8	(27.59)	10	(31.25)	27	(32.93)	26	(32.50)
下痢	6	(20.69)	4	(12.50)	13	(15.85)	13	(16.25)
脱水	5	(17.24)	3	(9.38)	12	(14.63)	5	(6.25)
背部痛	5	(17.24)	5	(15.63)	6	(7.32)	13	(16.25)
腎機能障害	5	(17.24)	5	(15.63)	14	(17.07)	18	(22.50)
便秘	4	(13.79)	5	(15.63)	10	(12.20)	13	(16.25)
高カリウム血症	2	(6.90)	3	(9.38)	11	(13.41)	14	(17.50)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-01.1.Sa.1

PT は 65 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

75 歳未満，75 歳以上

いずれの群も 75 歳未満の被験者数は 75 歳以上の被験者数に比べて多かった（LCZ696 群：75 歳未満 79 名，75 歳以上 32 名，以下同順，エナラプリル群 84 名，28 名）。LCZ696 群では，年齢別で人口統計学的特性に大きな違いはなく，疾患特性では NT-proBNP の中央値（スクリーニング時 1040.00 pg/ml，1510.00 pg/ml，ランダム化時 804.00 pg/ml，1347.00 pg/ml）が 75 歳未満で低かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.F.2，Table 14.1-3.2.F.2）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満で 97.47%（77/79 名），75 歳以上で 100%（32/32 名）で，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た（Table 5-2）。

PT 別では，LCZ696 群の 75 歳未満では上咽頭炎，心不全，低血圧，下痢の順に，75 歳以上では上咽頭炎，心不全，低血圧，腎機能障害の順に発現率が高かった。LCZ696 群で 75 歳未満と 75 歳以上で発現率に 10%以上の差がみられた事象は心不全（27.85%，40.63%），低血圧（20.25%，34.38%），肺炎（3.80%，18.75%），転倒（2.53%，15.63%），尿路感染（1.27%，

12.50%），変形性関節症（0%，12.50%），下痢（20.25%，9.38%）で，下痢を除き 75 歳以上での発現率が高かった。

LCZ696 群の年齢別の重篤な有害事象の発現率は，75 歳未満で 49.37%（39/79 名），75 歳以上で 78.13%（25/32 名）であり，75 歳以上で重篤な有害事象の発現率が高かった。PT 別では 75 歳未満では心不全，急性心不全，大腸ポリープの発現率が高く，75 歳以上では心不全，慢性心不全，肺炎，白内障の発現率が高かった。75 歳未満と 75 歳以上で 5%以上の差がみられた事象は，慢性心不全，肺炎，白内障であり，いずれも 75 歳以上での発現率が高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-08.Sa.1）。

LCZ696 群の年齢別の中止に至った有害事象の発現率は，75 歳未満で 6.33%（5/79 名），75 歳以上で 18.75%（6/32 名）であり，75 歳以上で高かった。PT 別では，いずれの事象も 1 名での発現であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.Sa.1）。

Table 5-2 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	< 75 years				≥ 75 years			
	LCZ696 N = 79		ENA N = 84		LCZ696 N = 32		ENA N = 28	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	77	(97.47)	81	(96.43)	32	(100.00)	27	(96.43)
上咽頭炎	38	(48.10)	41	(48.81)	15	(46.88)	12	(42.86)
心不全	22	(27.85)	25	(29.76)	13	(40.63)	11	(39.29)
低血圧	16	(20.25)	6	(7.14)	11	(34.38)	4	(14.29)
下痢	16	(20.25)	13	(15.48)	3	(9.38)	4	(14.29)
脱水	13	(16.46)	7	(8.33)	4	(12.50)	1	(3.57)
腎機能障害	12	(15.19)	14	(16.67)	7	(21.88)	9	(32.14)
便秘	10	(12.66)	12	(14.29)	4	(12.50)	6	(21.43)
背部痛	8	(10.13)	14	(16.67)	3	(9.38)	4	(14.29)
高カリウム血症	7	(8.86)	14	(16.67)	6	(18.75)	3	(10.71)
低カリウム血症	6	(7.59)	2	(2.38)	5	(15.63)	7	(25.00)
血圧低下	5	(6.33)	1	(1.19)	5	(15.63)	2	(7.14)
肺炎	3	(3.80)	7	(8.33)	6	(18.75)	4	(14.29)
転倒	2	(2.53)	1	(1.19)	5	(15.63)	0	(0.00)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-01.1.Sa.1

PT は 75 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

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

65 歳未満，65 歳以上

65 歳以上の被験者数は，いずれ群も約 5 割であった。LCZ696 群の年齢別のベースライン特性及び疾患特性に，大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1.1a，Table 14.1-3.2.1a）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満で 78.25%（1659/2120 名），65 歳以上で 84.49%（1760/2083 名）で，65 歳以上で高かった（Table 5-3）。

PT 別では，LCZ696 群の 65 歳未満の被験者では心不全，低血圧，高カリウム血症，咳嗽の順に，65 歳以上の被験者では低血圧，心不全，高カリウム血症，腎機能障害の順に発現率が高かった。LCZ696 群で 65 歳未満と 65 歳以上で発現率に 5%以上の差がみられた事象は腎機能障害で，65 歳以上での発現率が高かった（65 歳未満 7.22%，65 歳以上 13.11%）。この差はエナラプリル群でもみられた（65 歳未満 8.33%，65 歳以上 14.36%）。その他の事象も，LCZ696 群の 65 歳以上で 65 歳未満と比較して，発現率がやや高い傾向がみられたが，大きな違いはみられなかった。

65 歳未満で LCZ696 群とエナラプリル群で発現率に 5%以上の差がみられた事象はなく，65 歳以上で LCZ696 群とエナラプリル群で発現率に 5%以上の差がみられた事象は，低血圧（LCZ696 群 20.02%，エナラプリル群 13.33%）のみで，LCZ696 群での発現率が高かった。

Table 5-3 年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	< 65 years				≥ 65 years			
	LCZ696 N = 2120		ENA N = 2174		LCZ696 N = 2083		ENA N = 2055	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	1659	(78.25)	1760	(80.96)	1760	(84.49)	1743	(84.82)
心不全	341	(16.08)	385	(17.71)	385	(18.48)	440	(21.41)
低血圧	323	(15.24)	232	(10.67)	417	(20.02)	274	(13.33)
高カリウム血症	212	(10.00)	259	(11.91)	276	(13.25)	333	(16.20)
咳嗽	195	(9.20)	299	(13.75)	174	(8.35)	234	(11.39)
腎機能障害	153	(7.22)	192	(8.83)	273	(13.11)	295	(14.36)
浮動性めまい	125	(5.90)	93	(4.28)	141	(6.77)	113	(5.50)
上気道感染	107	(5.05)	122	(5.61)	96	(4.61)	79	(3.84)
呼吸困難	96	(4.53)	148	(6.81)	117	(5.62)	158	(7.69)
肺炎	94	(4.43)	112	(5.15)	168	(8.07)	151	(7.35)
心房細動	93	(4.39)	116	(5.34)	158	(7.59)	120	(5.84)
末梢性浮腫	93	(4.39)	100	(4.60)	122	(5.86)	113	(5.50)
上咽頭炎	87	(4.10)	84	(3.86)	113	(5.42)	91	(4.43)
尿路感染	75	(3.54)	78	(3.59)	124	(5.95)	117	(5.69)
下痢	73	(3.44)	76	(3.50)	121	(5.81)	113	(5.50)
貧血	54	(2.55)	87	(4.00)	114	(5.47)	114	(5.55)
気管支炎	53	(2.50)	96	(4.42)	130	(6.24)	128	(6.23)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.4.1a

PT は 65 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

75 歳未満，75 歳以上

75 歳以上の被験者数は，いずれの群も約 2 割であった。LCZ696 群の年齢別のベースライン特性及び疾患特性に，大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2314 試験-Table 14.1-3.1.1b，Table 14.1-3.2.1b）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満で 80.19%（2740/3417 名），75 歳以上で 86.39%（679/786 名）で，75 歳以上で高かった（Table 5-4）。

PT 別では，LCZ696 群の 75 歳未満の被験者では心不全，低血圧，高カリウム血症，咳嗽の順に，75 歳以上の被験者では低血圧，心不全，腎機能障害，高カリウム血症の順に発現率が高かった。LCZ696 群で 75 歳未満と 75 歳以上で発現率に 5%以上の差がみられた事象は低血圧（75 歳未満 16.59%，75 歳以上 22.01%，以下同順），腎機能障害（8.84%，15.78%）で，いずれも 75 歳以上での発現率が高かった。その他の事象も，LCZ696 群の 75 歳以上で 75 歳未満と比較して発現率がやや高い傾向がみられたが，大きな違いはみられなかった。

75 歳未満及び 75 歳以上で LCZ696 群とエナラプリル群で発現率に 5%以上の差がみられた事象は低血圧のみで，75 歳未満では LCZ696 群 16.59%，エナラプリル群 11.29%，75 歳以上では同様に 22.01%，14.94%で，いずれも LCZ696 群での発現率が高かった。

Table 5-4 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	< 75 years				≥ 75 years			
	LCZ696 N = 3417		ENA N = 3446		LCZ696 N = 786		ENA N = 783	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2740	(80.19)	2823	(81.92)	679	(86.39)	680	(86.85)
心不全	567	(16.59)	645	(18.72)	159	(20.23)	180	(22.99)
低血圧	567	(16.59)	389	(11.29)	173	(22.01)	117	(14.94)
高カリウム血症	382	(11.18)	453	(13.15)	106	(13.49)	139	(17.75)
咳嗽	310	(9.07)	446	(12.94)	59	(7.51)	87	(11.11)
腎機能障害	302	(8.84)	372	(10.80)	124	(15.78)	115	(14.69)
浮動性めまい	214	(6.26)	156	(4.53)	52	(6.62)	50	(6.39)
心房細動	194	(5.68)	186	(5.40)	57	(7.25)	50	(6.39)
肺炎	182	(5.33)	185	(5.37)	80	(10.18)	78	(9.96)
呼吸困難	173	(5.06)	250	(7.25)	40	(5.09)	56	(7.15)
上気道感染	166	(4.86)	175	(5.08)	37	(4.71)	26	(3.32)
上咽頭炎	156	(4.57)	147	(4.27)	44	(5.60)	28	(3.58)
末梢性浮腫	155	(4.54)	169	(4.90)	60	(7.63)	44	(5.62)
下痢	145	(4.24)	139	(4.03)	49	(6.23)	50	(6.39)
尿路感染	141	(4.13)	143	(4.15)	58	(7.38)	52	(6.64)
気管支炎	128	(3.75)	180	(5.22)	55	(7.00)	44	(5.62)
貧血	122	(3.57)	153	(4.44)	46	(5.85)	48	(6.13)
高血圧	94	(2.75)	149	(4.32)	32	(4.07)	44	(5.62)
便秘	72	(2.11)	84	(2.44)	14	(1.78)	40	(5.11)

Source: 5.3.5.3-8-Table 14.3.1-1.4.1b

PT は 75 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

5.1.1.2 性別

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

いずれの群も男性の割合が高く，約 85%が男性であった。LCZ696 群では，人口統計学的特性は女性で脈拍の平均値（スクリーニング時：女性 83.07 bpm，男性 72.43 bpm，以下同順，ランダム化時：83.47 bpm，73.35 bpm）及び eGFR の平均値（スクリーニング時：66.94 mL/min/1.73 m^2，57.00 mL/min/1.73 m^2，ランダム化時：66.56 mL/min/1.73 m^2，57.37 mL/min/1.73 m^2）が男性より高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.1.F.3）。また，疾患特性では，男性で心不全診断か

らの期間の平均値が女性より約 1.5 年長く，女性でスクリーニング時の心不全の病因が非虚血性である被験者の割合（80.00%，43.75%），心筋梗塞，経皮的冠動脈形成術の既往がない被験者の割合（心筋梗塞 93.33%，47.92%，経皮的冠動脈形成術 93.33%，54.17%），ランダム化時の NT-proBNP の中央値（2320.00 pg/ml，1070.00 pg/ml）が男性より高かった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.1-3.2.F.3）。

LCZ696 群の性別の有害事象発現率は，男性で 97.92%（94/96 名），女性で 100%（15/15 名）で，性別にかかわらずほとんどの被験者で有害事象を発現した（Table 5-5）。

PT 別では，LCZ696 群の男性では上咽頭炎，心不全，低血圧，下痢の順に，女性では上咽頭炎，心不全，低血圧，インフルエンザ，浮動性めまい，糖尿病の順に発現率が高かった。LCZ696 群で女性での発現がなかった一方で，男性での発現率が高かった事象は，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被験者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。

LCZ696 群の性別の重篤な有害事象の発現率は，男性で 58.33%（56/96 名），女性で 53.33%（8/15 名）であり，性別での重篤な有害事象の発現率は同様であった。PT 別では男性は心不全，肺炎，急性心不全，慢性心不全の発現率が高く，女性では 2 名で発現した大腸ポリープを除き，いずれも 1 名での発現であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-08.Sa.2）。

LCZ696 群の性別の中止に至った有害事象の発現率は，男性で 10.42%（10/96 名），女性で 6.67%（1/15 名）であった。PT 別では，男性，女性ともいずれの事象も 1 名での発現であった（5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-11.Sa.2）。

Table 5-5 性別の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が15%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	Male				Female			
	LCZ696 N = 96		ENA N = 96		LCZ696 N = 15		ENA N = 16	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	94	(97.92)	92	(95.83)	15	(100.00)	16	(100.00)
上咽頭炎	48	(50.00)	44	(45.83)	5	(33.33)	9	(56.25)
心不全	31	(32.29)	34	(35.42)	4	(26.67)	2	(12.50)
低血圧	24	(25.00)	9	(9.38)	3	(20.00)	1	(6.25)
下痢	19	(19.79)	15	(15.63)	0	(0.00)	2	(12.50)
腎機能障害	18	(18.75)	20	(20.83)	1	(6.67)	3	(18.75)
脱水	15	(15.63)	8	(8.33)	2	(13.33)	0	(0.00)
便秘	14	(14.58)	17	(17.71)	0	(0.00)	1	(6.25)
高カリウム血症	12	(12.50)	14	(14.58)	1	(6.67)	3	(18.75)
背部痛	11	(11.46)	15	(15.63)	0	(0.00)	3	(18.75)
インフルエンザ	6	(6.25)	5	(5.21)	3	(20.00)	3	(18.75)
浮動性めまい	6	(6.25)	6	(6.25)	3	(20.00)	1	(6.25)
咳嗽	6	(6.25)	8	(8.33)	2	(13.33)	3	(18.75)
糖尿病	5	(5.21)	12	(12.50)	3	(20.00)	1	(6.25)

Source: 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 14.3.1-01.1.Sa.2

PT は LCZ696 群の男性の発現率の降順に提示

5.1.2 臨床薬理試験及び高血圧患者を対象とした試験での内因性因子別の安全性

本項では，Table 5-6 に示す試験での内因性因子別の安全性を示す。

Table 5-6 内因性要因を評価した臨床薬理試験，及び高血圧患者を対象とした試験

内因性要因	評価した試験
年齢	臨床薬理試験（B2109），HTN 併合データ，高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした試験（A2316），高血圧患者を対象とした試験（A1306）
性別	臨床薬理試験（B2109），HTN 併合データ
腎機能障害	臨床薬理試験（A2204，A2205），腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験（A1304），HTN 併合データ
肝機能障害	臨床薬理試験（B2203）

5.1.2.1 年齢

5.1.2.1.1 臨床薬理試験

薬物動態パラメータに対する年齢及び性別の影響を検討した B2109 試験の結果の詳細は 2.7.2-2.4.1.1 項に示した。本項では B2109 試験の年齢別の安全性を，5.1.2.1.2 項で性別の安全性を検討した。

B2109 試験

B2109 試験は，外国人健康被験者 36 名［非高齢者：30～46 歳，高齢者：67～79 歳，各 18 名］を対象に，LCZ696 400 mg を単回経口投与したときの，薬物動態（PK）パラメータに対する年齢及び性別の影響を検討した。非高齢者と高齢者は BMI 及び人種でマッチングさせた。本試験では全被験者が試験を完了し，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の報告はなく，報告された有害事象の重症度はすべて軽度であった。有害事象は，全体で 36 名中 9 名（25.0%）に 17 件発現した。年齢区分別では，非高齢者で 18 名中 4 名（22.2%）に 7 件，高齢者で 18 名中 5 名（27.8%）に 10 件の発現であり，発現率は非高齢者と高齢者で同程度であった（5.3.3.3-4-B2109 試験-Table 14.3.1-1.1.2）。

5.1.2.1.2 高血圧患者

HTN 併合データ

LCZ696 単独投与群の二重盲検治療期を中止した被験者の割合及び主な中止理由，二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値に，年齢（65 歳未満，65 歳以上）別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 1.2-1B+a，Table 1.2-2B+a）。

LCZ696 単独投与群の年齢別の有害事象の発現率は，65 歳未満で 30.7%（656/2139 名），65 歳以上で 35.7%（358/1003 名）で，65 歳以上で高かった。PT 別では，LCZ696 単独投与群では 65 歳未満，65 歳以上ともに上咽頭炎（65 歳未満 4.8%，65 歳以上 5.9%，以下同順），上気道感染（1.8%，2.0%）の順に発現率が高かったが，いずれの事象も 65 歳未満と 65 歳以上での有害事象の発現率はほぼ同様であった。上咽頭炎はプラセボ群でも多くみられた（2.8%，4.3%）（5.3.5.3-9-Table 2.1-1B+a）。

LCZ696 単独投与群でカリウム，クレアチニン，BUN，ナトリウムの基準を超えた被験者の割合に，年齢別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+a）。

高血圧患者を対象とした臨床試験のうち，A2316 試験は 65 歳以上を対象とし，A1306 試験は比較的多くの高齢者が含まれたことから，本項にはこれらの試験での高齢者における LCZ696 の安全性の結果を示す。

A2316 試験

A2316 試験は，日本人を含むアジア人の高齢者（65 歳以上）の本態性高血圧患者を対象に，LCZ696 200 mg（qd）の有効性と安全性をオルメサルタン（OLM）20 mg と比較検討した。

本試験では 588 名（LCZ696 群 296 名，OLM 群 292 名）がランダム化され，そのうち 75 歳以上の割合は 21.6%（LCZ696 群 56 名，OLM 群 71 名）であった（5.3.5.4-5-A2316 試験-Table 14.1-4.1）。

LCZ696 群での有害事象の発現率は 47.6%，PT 別で比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（8.1%），高尿酸血症（3.7%），上気道感染（3.4%），浮動性めまい（2.0%）であった（5.3.5.4-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.1a）。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象は LCZ696 群で 7 名（2.4%）にみられたが，PT 別の事象はいずれも 1 名での発現であった。投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群で 3.4%（10/296 名）であり，2 名以上に報告された事象は，心房細動（2 名）のみであった（5.3.5.4-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5）。

A1306 試験

A1306 試験は，日本人の軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象に，LCZ696 2 用量（200 mg qd，400 mg qd）の有効性及び安全性を OLM 20 mg と比較検討した。

本試験では 1161 名（LCZ696 400 mg 群 385 名，200 mg 群 387 名，OLM 群 389 名）がランダム化され，そのうち 65 歳以上の割合は 32.9%（LCZ696 400 mg 群 127 名，200 mg 群 119 名，OLM 群 136 名）であった（5.3.5.4-4-A1306 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-4.1）。

LCZ696 群での有害事象の発現率は，65 歳未満（LCZ696 400 mg 群 36.0%，200 mg 群 35.8%）と 65 歳以上（LCZ696 400 mg 群 33.9%，200 mg 群 32.8%），さらに LCZ696 400 mg 群と 200 mg 群間で同様であった（5.3.5.4-4-A1306 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

5.1.2.2 性別

5.1.2.2.1 臨床薬理試験

B2109 試験

B2109 試験全体の概要は，年齢別の項（5.1.2.1.1 項）に示す。B2109 試験は，男性 19 名，女性 17 名が登録された。性別の有害事象は，男性で 19 名中 2 名（10.5%），女性で 17 名中 7 名（41.2%）にみられ，女性で有害事象の発現率が高かった。男性で複数名に発現した事象はなく，女性で複数名に発現した事象は，排尿困難，頭痛（いずれも 2 名）であった（5.3.3.3-4-B2109 試験-Table 14.3.1-1.1.1）。

5.1.2.2.2 HTN 併合データ

LCZ696 単独投与群の二重盲検治療期を中止した被験者の割合及び主な中止理由，二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値に，性別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 1.2-1B+c，Table 1.2-2B+c）。LCZ696 単独投与群の性別の有害事象の発現率は，男性で 30.4%（555/1827 名），女性で 34.9%（459/1315 名）で，女性で高かった。PT 別では，LCZ696 単独投与群では男性では上咽頭炎（男性 5.4%，女性 4.7%，以下同順），上気道感染（1.9%，1.9%）の順に，女性では上咽頭炎，頭痛（1.4%，2.1%）の順に発現率が高かったが，いずれの事象も男性と女性の有害事象の発現率はほぼ同様であった。上咽頭炎はプラセボ群でも多くみられた（3.1%，3.0%）

（5.3.5.3-9-Table 2.1-1B+c）。また，LCZ696 単独投与群でカリウム，クレアチニン，BUN，ナトリウムの基準を超えた被験者の割合に性別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+c）。

5.1.2.3 腎機能障害

本項では，臨床薬理試験及び高血圧患者を対象とした臨床試験を対象に，腎機能別の有害事象を検討した。

5.1.2.3.1 臨床薬理試験

軽度又は中等度の腎機能障害患者における薬物動態を検討した A2204 試験，及び重度の腎機能障害患者における薬物動態を検討した A2205 試験の結果の詳細は，2.7.2-2.4.1.3 項及び 2.4.1.4 項に示した。本項では，A2204 試験及び A2205 試験の腎機能別の安全性を検討した。

A2204 試験

A2204 試験は，外国人腎機能障害患者 16 名（クレアチニンクリアランスにより，軽度：50～80 mL/min，中等度：30～50 未満と分類した。各 8 名）を対象に，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態について，性別，年齢，及び BMI をマッチングさせた外国人健康被験者 16 名と比較検討した。本試験では全被験者が試験を完了し，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の報告はなく，報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.3.1-1.3）。有害事象は軽度腎機能障害患者で 8 名中 7 名（87.5%），中等度腎機能障害患者で 8 名中 8 名，健康被験者で 16 名中 4 名（25.0%）にみられ，健康被験者と比較して腎機能障害患者で多かった（5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.3.1-1.1）。また，腎機能関連の有害事象として，腎機能障害（中等度の腎機能障害患者 1 名）がみられ，本事象は治験担当医師により治験薬との関連を否定できないと判断された（5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.3.1-1.2）。

A2205 試験

A2205 試験は，外国人腎機能障害患者 6 名（クレアチニンクリアランスにより，重度：< 30 mL/min と分類した）を対象に，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態について，性別，年齢，及び BMI をマッチングさせた外国人健康被験者 6 名と比較検討した。本試験では全被験者が試験を完了し，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の報告はなく，報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.3.3-2-A2205 試験-Table 14.3.1-1.2）。有害事象は，高度腎機能障害患者では 6 名中 6 名（100%），健康被験者では 6 名中 5 名（83.3%）にみられ，高度腎機能障害患者と健康被験者で同程度であった。また，腎機能関連の有害事象の報告はなかった（5.3.3.3-2-A2205 試験-Table 14.3.1-1.1）。

5.1.2.3.2 高血圧患者

A1304 試験

A1304 試験では，腎機能障害［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 以上，60 未満］を伴う日本人高血圧患者を対象に，LCZ696（開始用量を LCZ696 100 mg とし，治療効果不十分で，かつ安全性の問題がみられない場合に，段階的に 200 mg，400 mg に増量）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性を評価した。治療期に登録された 32 名のうち，31 名が試験を完了した。有害事象の発現率は 43.8%（14/32 名），副作用発現率は 6.3%（2/32 名）であった。PT 別で最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎（18.8%，6 名）で，その他の有害事象はいずれも 1 名で発現した。副作用は，頭痛及びそう痒症（各 1 名）で，頭痛を発現した 1 名は治験薬の投与を中止した（5.3.5.4-11-A1304 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.6）。腎機能別の有害事象発現率は，eGFR が 30 未満で 57.1%（4/7 名），30 以上で 40.0%（10/25 名）であった（5.3.5.4-11-A1304 試験-Table 14.3.1-1.1c）。報告された有害事象の重症度はすべて軽度であった（5.3.5.4-11-A1304 試験-Table 14.3.1-1.2）。BUN がベースラインから 50%超増加した被験者は 18.8%（6 名），ナトリウムがベースラインから 5%超増加した被験者は 3.1%（1 名）であった（5.3.5.4-11-A1304 試験-Table 14.3-2.2）。4 週時にカリウムが 5.5 mmol/L 超に該当した被験者が 1 名報告されたが，6 週時には治験薬を中断することなく正常範囲に回復した（5.3.5.4-11-A1304 試験-Listing 16.2.8-1.2）。

HTN 併合データ

HTN 併合データでは，腎機能を eGFR（mL/min/1.73 m^2）30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，90 以上に分類して評価し，LCZ696 単独投与群の被験者数は，それぞれ 0 名，436 名，1981 名，719 名であった。

LCZ696 単独投与群の二重盲検治療期を中止した被験者の割合及び主な中止理由，二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値に，腎機能別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 1.2-1B+e, Table 1.2-2B+e）。

LCZ696 単独投与群の腎機能別の有害事象の発現率は，eGFR 90 以上で 26.5%（190/717 名），60 以上 90 未満で 33.1%（656/1981 名），30 以上 60 未満で 37.6%（164/436 名）で eGFR が 30 以上 60 未満の被験者で有害事象の発現率が高かった。PT 別では，LCZ696 単独投与群では 90 以上では上気道感染（2.1%），頭痛（1.8%）の順に，60 以上 90 未満では上咽頭炎（5.7%），上気道感染（2.0%）の順に，30 以上 60 未満では上咽頭炎（8.5%），浮動性めまい（2.1%）の順に発現率が高かった。上咽頭炎の発現率は eGFR が 30 以上 60 未満の被験者で発現率が高かったが，その他の事象は腎機能別で発現率に大きな違いはなかった。上咽頭炎はプラセボ群でも多くみられ，かつ 30 以上 60 未満での発現率が高かった（90 以上 2.3%，60 以上 90 未満 2.1%，30 以上 60 未満 10.8%）（5.3.5.3-9-Table 2.1-1B+e）。

また，LCZ696 単独投与群でカリウム，クレアチニン，BUN，ナトリウムの基準を超えた被験者の割合に，腎機能障害の程度別で大きな違いはなかった（5.3.5.3-9-Table 3.2-1B+e）。

5.1.2.4 肝機能障害

本項では，臨床薬理試験での軽度又は中等度の肝機能障害患者での安全性の結果を示す。なお，重度（Child-Pugh C 分類）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF でも重度の肝機能障害患者は除外した。

5.1.2.4.1 臨床薬理試験

軽度又は中等度の肝機能障害患者における薬物動態を検討した B2203 試験の結果の詳細は，2.7.2-2.4.1.2 項に示した。本項では B2203 試験の肝機能別の安全性を検討した。

B2203 試験

B2203 試験は，外国人肝機能障害患者 16 名（軽度：Child-Pugh スコア 5～6，中等度：Child-Pugh スコア 7～9，各 8 名）を対象に，LCZ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態について，性別，人種，年齢，及び体重をマッチングさせた正常な肝機能を有する外国人健康被験者 16 名と比較検討した。本試験では全被験者が試験を完了した。有害事象は全体で 32 名中 2 名（6.3%）に 3 件発現し，この 2 名はいずれも中等度肝機能障害患者であった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の報告はなく，報告された有害事象の重症度はすべて軽度であった。また，肝機能障害に関連する有害事象はみられなかった（5.3.3.3-3-B2203 試験-Table 14.3.1-1.1）。

5.1.3 LVEF の保たれた心不全患者での安全性

PARAMOUNT

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［コア期間（12 週間）及び継続投与期間（24 週間）の 2 期で構成］のコア期間を完了した被験者は全体で 261 名（86.7%）であり，コア期間に試験を中止した被験者は 40 名（13.3%）であった。主な中止理由は，有害事象（6.6%）及び同意撤回（4.7%）であった。コア期間を完了した被験者のうち 9 名を除く 252 名が継続投与期間に組み入れられ，継続投与期間解析対象集団は 252 名（LCZ696 群 127 名，バルサルタン群 125 名）であった。継続投与期間を完了した被験者は全体で 241 名（95.6%）であり，継続投与期間に試験を中止した被験者は 11 名（4.4%），主な中止理由は有害事象（3.2%）であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.1-2.1 core，Table 14.1-1.5 core，Table 14.1-1.2 ext.）。

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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-1.1 ext.）。

人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

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 79.1%であった。前治療の ACE 阻害薬の使用率は 54.2%，ARB は 39.5%であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.1-3.3 core）。

二重盲検治療期では，99.0%の被験者が心不全に関連する治療薬を使用し，92.0%の被験者が心血管系の治療薬を使用された。ループ利尿薬（フロセミド，トラセミド，ブメタニド）は LCZ696 群で約 58%，バルサルタン群で約 72%（以下同順），選択的β遮断薬は 61.1%，55.9%，スタチンは 61.1%，55.3%，血小板凝固阻害薬（ヘパリンを除く）は 55.0%，45.4%で使用された（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-1.8 ext.，Table 14.3-1.10 ext.）。心不全，心血管系を除く治療薬では，プロトンポンプ阻害薬（28.9%，26.3%），ビグアナイド（24.2%，15.8%）が多く使用された（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-1.6 ext.）。

有害事象

二重盲検治療期の有害事象の発現状況を投与群別に Table 5-7 に示す。

Table 5-7　有害事象の発現状況（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 149 n (%)	VAL N = 152 n (%)
有害事象	96 (64.4)	111 (73.0)
副作用	28 (18.8)	34 (22.4)
死亡	1 (0.7)	2 (1.3)
重篤な有害事象	22 (14.8)	30 (19.7)
投与中止に至った有害事象	15 (10.1)	17 (11.2)

Source：5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.1 ext.，Table 14.3.1-1.6 ext.，Table 14.3.1-1.3 ext.，Table 14.3.1-1.4 ext.，Table 14.3.1-1.5 ext.

有害事象発現率は，LCZ696 群で 64.4%，バルサルタン群で 73.0%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。一方，LCZ696 群と比較してバルサルタン群で 3%以上発現率が高かった有害事象は，呼吸困難（4.0%，9.2%），尿路感染（4.0%，7.2%），心房細動（2.0%，5.3%）であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.1 ext.）。

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。LCZ696 群，バルサルタン群ともに低血圧（9.4%，6.6%）の発現率が最も高かった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.6 ext.）。

二重盲検治療期に報告された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。高度な有害事象が発現した被験者の割合は LCZ696 群で 9.4%（14/149 名），バルサルタン群で 12.5%（19/152 名）であり，いずれかの群で 3%以上にみられた高度な有害事象は，SOC 別で心臓障害（LCZ696 群 3.4%，バルサルタン群 3.9%，以下同順），感染症および寄生虫症（2.0%，3.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（1.3%，3.3%）であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.2 ext.）。

二重盲検治療期に LCZ696 群の 1 名及びバルサルタン群の 2 名が死亡した。死亡に至った有害事象は，LCZ696 群の 1 名が腹腔ドレナージ，バルサルタン群の 2 名が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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Listing 14.3.2-1.1 ext.）。

重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群で 14.8%，バルサルタン群で 19.7%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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.4 ext）。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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Listing 14.3.2-1.2 ext.）。

投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群で 10.1%，バルサルタン群 11.2%であった。最も発現率の高かった事象は，高カリウム血症（LCZ696 群 3.4%，バルサルタン群 2.0%，以下同順），低血圧（1.3%，2.6%），末梢性浮腫（1.3%，0%）であった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3.1-1.5 ext.）。

血液学的検査項目では，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-2.1.1 ext.，Table 14.3-2.1.2 ext.）。

血液学的検査の注目すべき変動（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 9-4）のうち「ヘマトクリット 37%以下（男性），32%以下（女性）」の発現率は，バルサルタン群（14.0%）に比べて LCZ696 群（8.1%）で低かったが，ヘモグロビン［115 g/L 以下（男性），95 g/L 以下（女性）］，白血球数（2.8×10^9/L 以下又は 16.0×10^9/L 以上），血小板数（75×10^9/L 以下，又は 700×10^9/L 以上）の各基準に該当した被験者数はいずれの群でも少なく，投与群間に大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-2.6 ext.）。

血液生化学的検査項目は，尿酸値のベースラインから最終評価時までの変化量の中央値に，投与群間でわずかに違いがみられた（LCZ696 群−10 μmol/L，バルサルタン群 20 μmol/L）が，その

他の項目では，投与群間で大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-2.2.1 ext.）。

二重盲検治療期のクレアチニン，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を投与群別に 2.7.6-2214 試験-Table 4-12 に示した。

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 群で 16.2%，バルサルタン群で 11.2%であり，バルサルタン群より LCZ696 群で高かったが，「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。腎機能に関連するクレアチニン及び 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（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-2.8 ext.）。

体重，坐位及び立位の脈拍数について，ベースラインから最終評価時までの変化量はいずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-3.1 ext.）。なお，「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。一方，「坐位脈拍数が 50 bpm 以下及びベースラインから 15 bpm 以上低下」（LCZ696 群 2.0%，バルサルタン群 6.2%，以下同順）及び「msDBP が 105 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上上昇」（0.0%，2.8%）に該当した被験者の割合は，LCZ696 群と比べてバルサルタン群で高かった（5.3.5.1-5-B2214 試験-Table 14.3-3.3 ext.）。

5.2 外因性要因

本項では，TITRATION 及び PIONEER-HF で評価した ACE 阻害薬又は ARB 無治療又は低用量の患者での安全性，PIONEER-HF 及び TRANSITION で評価した急性期の症状が安定した入院患者での安全性の結果を示す。

5.2.1 ACE 阻害薬又は ARB 無治療又は低用量の患者

5.2.1.1 TITRATION

TITRATION 全体の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示し，本項には TITRATION のうち，ACE 阻害薬又は ARB の用量レベル別での結果を示す。ACE 阻害薬又は ARB の用量レベルの定義は以下とした。

- ACE 阻害薬又は ARB の高用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日超，エナラプリル 10 mg/日超，若しくはそれらに相当する用量（エナラプリル 10 mg/日相当超）の ACE 阻害薬又は ARB で治療中の患者
- ACE 阻害薬又は ARB の低用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日以下，エナラプリル 10 mg/日以下，若しくはそれらに相当する用量（エナラプリル 10 mg/日相当以下）の ACE 阻害薬又は ARB で治療中の患者，並びにスクリーニング前 4 週間に ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者

曝露状況

TITRATION では，540 名が非盲検実薬投与観察期（LCZ696 50 mg bid 5 日間投与）に組み入れられ，このうち 538 名［ACE 阻害薬又は ARB 高用量層 274 名，低用量層 264 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者 36 名を含む）］が LCZ696 の投与を開始した。このうち 40 名（7.4%）が非盲検実薬投与観察期を中止し，中止理由は有害事象が最も多く，その割合は全体の 5.6%（30/538 名）［高用量層 21 名（7.7%），低用量層 9 名（3.4%）（ACE 阻害薬／ARB 無治療 2 名を含む）］であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-10.1 項，Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3，Listing 14.3.2-2.7）。最も多くみられた中止に至った有害事象は，高用量層で低血圧［6 名（2.2%）］，低用量層で高カリウム血症［4 名（1.5%）］であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.7.1，Table 14.3.1-1.7.2）。

ランダム化治療期では，非盲検実薬投与観察期を完了した 498 名全員が 3 週間漸増群［247 名：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）］又は 6 週間漸増群［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）］にランダムに割り付けられた（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1）。このうち 69 名（13.9%）が中止し，中止の理由は有害事象が最も多かった［6.2%（31/498 名）］（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-1.5）。有害事象による中止と死亡（3 名）を合わせた 34 名の用量レベル別の内訳は，高用量層が 13 名，低用量層が 21 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療 5 名を含む）であり，最も多くみられた中止に至った有害事象は，いずれも低血圧［各 4 名（1.6%）］であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4）。

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（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-2.1）。

ランダム化治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 77.0（1.0～88.0）日で，ほとんどの被験者が各時期の規定の用量で治験薬を投与された（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3-1.1）。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の年齢の平均値は低用量層で 64.9 歳，高用量層で 63.1 歳であり，65 歳以上の割合はそれぞれ 53.8%，45.7%であった。性別は女性が低用量層で 21.9%，高用量層で 20.6%，人種はほとんどが白人（低用量層 94.8%，高用量層 90.7%）であった。BMI の平均値は低用量層 30.0 kg/m^2，高用量層で 31.6 kg/m^2 であった。ACE 阻害薬又は ARB の低用量層は全体の 50.4%（被験者の 6.6%が ACE 阻害薬／ARB 無治療），高用量層は 49.6%であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2）。

ベースライン時の FAS の LVEF の平均値は低用量層で 28.9%，高用量層で 30.5%であった。NYHA 心機能分類は II 度（低用量層 64.5%，高用量層 77.3%，以下同順）の割合が高かった。SBP の平均値は，低用量層，高用量層でそれぞれ 129.0 mmHg，132.7 mmHg，DBP の平均値は

76.8 mmHg，78.0 mmHg，eGFR の平均値は 68.8 mL/min/1.73 m^2，71.4 mL/min/1.73 m^2 であった。高用量層よりも低用量層の方が，LVEF < 30%の被験者（39.0%，27.9%），NYHA 心機能分類が III 度の被験者（35.1%，22.7%），eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者（37.8%，29.6%），及び入院被験者（15.5%，6.9%）が多く，平均 SBP（129.0 mmHg，132.7 mmHg）が低かった。その他の背景因子に ACE 阻害薬又は ARB の用量レベル間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2）。

心不全の主な原因が虚血性であった被験者の割合は 60.8%，心不全による入院経験がある被験者は 55.6%であった。心不全に対する前治療として，ACE 阻害薬（66.5%），ARB（26.9%），β 遮断薬（95.0%），MRA（60.0%），利尿薬（80.3%）等が投与されていた（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.1-3.2）。

ランダム化治療期では，治療薬としてスルホンアミド（71.8%），スタチン（60.6%），血小板凝固阻害薬（ヘパリンを除く）（60.0%），β 遮断薬（58.6%），MRA（57.9%）等が投与された（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3-1.4）。

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」（いずれもグループ化して評価）の発現被験者数・発現率を Table 5-8 に，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被験者数・発現率を 2.7.6-B2228 試験-Table 4-6 に示した。「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が（33 名），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（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-1.11）。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（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-1.2，Table 14.2-1.12）。

Table 5-8 低血圧，腎機能障害，高カリウム血症に関連する有害事象，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（ACE 阻害薬又は ARB 用量層別，TITRATION，ランダム化治療期，FAS）

Response variable	Stratum	LCZ696 3 週間漸増群 n/N (%)	LCZ696 6 週間漸増群 n/N (%)
低血圧	高用量層	5/120 (4.2)	7/127 (5.5)
	低用量層	19/127 (15.0)	14/124 (11.3)
	All	24/247 (9.7)	21/251 (8.4)
腎機能障害	高用量層	5/120 (4.2)	9/127 (7.1)
	低用量層	13/127 (10.2)	10/124 (8.1)
	All	18/247 (7.3)	19/251 (7.6)
高カリウム血症	高用量層	8/120 (6.7)	5/127 (3.9)
	低用量層	11/127 (8.7)	6/124 (4.8)
	All	19/247 (7.7)	11/251 (4.4)
血管浮腫	高用量層	0/120 (0.0)	1/127 (0.8)
	低用量層	0/127 (0.0)	1/124 (0.8)
	All	0/247 (0.0)	2/251 (0.8)

Source：5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-1.1
n = 当該有害事象を発現した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数
グループ化して評価した有害事象の定義は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

副次評価項目

副次評価項目である増量成功率（漸増期間を含む 12 週間，増量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）及び忍容率（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，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（73.6%）で低用量層の 6 週間漸増群（84.9%），及び高用量層（3 週間漸増群 82.6%，6 週間漸増群 83.8%）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，増量成功率は 3 週間漸増群（76.5%）と 6 週間漸増群（66.7%）で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（低用量層の 3 週間漸増群 80.2%，6 週間漸増群 86.6%，高用量層でそれぞれ 86.2%，88.0%，ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者でそれぞれ 82.4%，73.3%）（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.3）。

増量失敗の理由が低血圧，腎機能障害，高カリウム血症であった被験者の割合は，それぞれ全体で 6.6%，4.8%，4.6%であった。低血圧が増量失敗の理由となった被験者の割合は，高用量層（5.3%）に比べて低用量層（8.0%）で高かったが，腎機能障害又は高カリウム血症が増量失敗の

理由とな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（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.2-2.2）。

有害事象

二重盲検治療期有害事象の発現状況を投与群別に Table 5-9 に示す。

Table 5-9 有害事象の発現状況（ACE 阻害薬又は ARB 用量層別，TITRATION，ランダム化治療期，SAF）

	LCZ696 高用量層 N = 246	LCZ696 低用量層 N = 251
有害事象, n (%)	101 (41.1)	132 (52.6)
死亡, n	0	3
重篤な有害事象, n (%)	12 (4.9)	23 (9.2)
投与中止に至った有害事象, n (%)	13 (5.3)	21 (8.4)
投与中断・減量に至った有害事象, n (%)	38 (15.4)	50 (19.9)

Source: 5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.1.3，Table 14.3.1-1.1.4，Listing 14.3.2-2.1，Table 14.3.1-1.4.1，Table 14.3.1-1.4.2，Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4

有害事象の発現率は低用量層（52.6%）の方が高用量層（41.1%）よりも高く，特に低血圧の発現率が低用量層で高かった（低用量層 12.7%，高用量層 5.3%）（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.1.3，Table 14.3.1-1.1.4）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者での有害事象の発現状況は他の低用量層の被験者と同様であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Listing 14.3.2-2.3）。

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，うっ血性心不全を除き治験薬との関連を否定された（5.3.5.1-3-B2228 試験-Listing 14.3.2-2.1，14.3.3 項）。

重篤な有害事象の発現率は低用量層（9.2%）の方が高用量層（4.9%）よりも高かった。2 名以上にみられた事象は，低用量層では心不全，心房細動（各 3 名，1.2%），急性心筋梗塞，心原性ショック，心室性頻脈，うっ血性心不全（各 2 名，0.8%），高用量層では心不全（2 名，0.8%）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.4.1，Table 14.3.1-1.4.2）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，重篤な有害事象の発現率は 6.1%（2/33 名）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.4.3）。

投与中止に至った有害事象の発現率は低用量層（8.4%）の方が高用量層（5.3%）よりも高かった。2 名以上にみられた事象は，低用量層では低血圧（4 名，1.6%），高カリウム血症，糸球体濾過率減少（各 2 名，0.8%），高用量層では低血圧（4 名，1.6%），高カリウム血症，紅斑，腎機能障害（各 2 名，0.8%）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，投与中止に至った有害事象の発現率は 15.2%（5/33 名）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5.5）。

減量，中断又は投与中止に至った有害事象の発現率は，低用量層（19.9%）の方が高用量層（15.4%）よりも高かった。この差の主な原因は，減量，中断又は投与中止に至った低血圧の発現率が高用量層（4.5%）より低用量層（7.2%）で高かったためであった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，減量，中断又は投与中止に至った有害事象の発現率は 27.3%（9/33 名）であった（5.3.5.1-3-B2228 試験-Table 14.3.1-1.5.5）。

5.2.1.2 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，5.2.2.1 項に示す。

5.2.2 急性期の症状が安定した入院患者

5.2.2.1 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比較した。なお，有効性の主要評価項目は NT-proBNP のベースラインからの変化量とした。PIONEER-HF の全試験期間の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示し，本項では，主に二重盲検治療期の安全性の結果を示す。なお，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，高カリウム血症関連事象（カリウムが 5.5 mEq/L 超），腎機能障害（腎機能の悪化）と定義した。これらの事象を，FAS を対象に評価した。

曝露状況

PIONEER-HF には，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。また，治験薬が投与された 875 名が SAF の対象となった。

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，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希望（3.6%，4.7%）であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.1-1.1）。ランダム化された被験者のうち，全試験期間中（非盲検期を含む）に死亡により試験を中止した被験者は，計 11 名（4 名，7 名）であった。

二重盲検治療期での治験薬投与期間の平均値（± 標準偏差）は，LCZ696 群で 50.4（±18.7）日，エナラプリル群で 50.7（±17.9）日であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3-1.1）。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 群が 56.9%，エナラプリル群が 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 群で 55.4%，エナラプリル群が 61.5%であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3-1.2）。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS 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。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

有害事象

二重盲検治療期の有害事象の発現状況を投与群別に Table 5-10 に示す。

Table 5-10 有害事象の発現状況（PIONEER-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 439 n (%)	ENA N = 436 n (%)
有害事象	323 (73.6)	334 (76.6)
副作用	142 (32.3)	133 (30.5)
死亡	10 (2.3)	15 (3.4)
重篤な有害事象	117 (26.7)	132 (30.3)
投与中止に至った有害事象	54 (12.3)	52 (11.9)

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.8，Table 14.3.1-1.11

二重盲検治療期に報告された有害事象発現率は，LCZ696 群で 73.6%，エナラプリル群で 76.6%であった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，低血圧（LCZ696 群 18.0%，エナラプリル群 18.1%，以下同順），高カリウム血症（12.5%，9.2%），浮動性めまい（8.9%，7.6%），急性腎障害（8.2%，8.5%），血中クレアチニン増加（7.1%，4.4%），及びうっ血性心不全（5.0%，7.3%）であった。エナラプリル群に比べて LCZ696 群で 2%以上高かった有害事象は，高カリウム血症，血中クレアチニン増加，及び頭痛（4.3%，2.3%）であった。うっ血性心不全の発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で 2%以上低かった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3.1-1.1）。

二重盲検治療期の副作用発現率は LCZ696 群で 32.3%，エナラプリル群で 30.5%であった。発現率が最も高かった副作用はいずれの投与群も低血圧（12.5%，11.7%）であった。エナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が 2%以上高かった副作用は，高カリウム血症（8.2%，5.5%）であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3.1-1.3）。

二重盲検治療期の死亡率は LCZ696 群で 2.3%，エナラプリル群で 3.4%であった。死因は心血管系（1.1%，1.8%）が最も多く，内訳は心突然死及び心不全／心原性ショック（0.5%，0.7%）が最も多かった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3-6.1）。

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 26.7%，エナラプリル群 30.3%，以下同順］。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）は，うっ血性心不全（3.6%，6.7%），急性腎障害（3.6%，3.4%），低血圧（2.5%，3.9%），心不全（1.6%，3.4%），高カリウム血症（2.3%，0.5%），及び急性心不全（1.8%，2.5%）であった。高カリウム血症の発現率は，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で高かったが，その他の重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度又はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table14.3.1-1.6）。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（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

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投与群間で同程度であった［LCZ696 群 12.3%，エナラプリル群 11.9%，以下同順］。投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）は，低血圧（2.5%，2.8%），急性腎障害（0.7%，1.6%），高カリウム血症（0.5%，1.1%），及び血管浮腫（0%，1.4%）であり，その発現率は投与群間で同程度であった（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.3.1-1.8）。

FAS における二重盲検治療期の症候性低血圧の有害事象の発現率（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関連事象（カリウムが 5.5 mEq/L 超）の発現率（11.6%，9.3%）は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かったが，相対リスクは 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（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-2.1.1）。二重盲検治療期（FAS）の腎機能の悪化（クレアチニンが 0.5 mg/dL 以上），腎機能異常（クレアチニンが 0.5 mg/dL 以上かつ eGFR の低下率が 25%以上），及び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（5.3.5.1-4-BUS01 試験-Tables 14.2-2.1.1，Table 14.2-2.1.10）。

ACE 阻害薬／ARB 無治療の部分集団における安全性

PIONEER-HF 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。

FAS における ACE 阻害薬／ARB 使用歴の有無別の，注目すべき有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-11 に示す。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。

Table 5-11 ACE 阻害薬／ARB 使用歴の有無別の注目すべき有害事象の発現被験者数・発現率（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）

	Prior ACEi/ARB: Yes		Prior ACEi/ARB: No	
	LCZ696 (N = 208)	ENA (N = 214)	LCZ696 (N = 232)	ENA (N = 227)
Symptomatic hypotension during 8 weeks of treatment, n (%)	28 (13.5)	27 (12.6)	38 (16.4)	29 (12.8)
Relative risk [95% CI][a)]	1.07 [0.65, 1.75]		1.28 [0.82, 2.01]	
Hyperkalemia during 8 weeks of treatment, n (%)	22 (10.6)	19 (8.9)	29 (12.5)	22 (9.7)
Relative risk [95% CI][a)]	1.19 [0.66, 2.13]		1.29 [0.76, 2.18]	
All angioedema during 8 weeks of treatment, n (%)	0	7 (3.3)	1 (0.4)	4 (1.8)
Relative risk [95% CI][a)]			0.24 [0.03, 2.17]	
Positively adjudicated angioedema during 8 weeks of treatment, n (%)	0	4 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
Relative risk [95% CI][a)]			0.49 [0.04, 5.36]	
Worsening renal function during 8 weeks of treatment, n (%)	40 (19.2)	43 (20.1)	35 (15.1)	32 (14.1)
Relative risk [95% CI][a)]	0.96 [0.65, 1.41]		1.07 [0.69, 1.67]	

Source：5.3.5.1-4-BUS01 試験-Table 14.2-2.1.8
a) 相対リスク（LCZ696 群/エナラプリル群）は，少なくとも 1 回重要な有害事象が発現した被験者数に基づき算出した。

5.2.2.2 TRANSITION

TRANSITION 全体の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示し，本項には TRANSITION のうち主に治療期（10 週間）の安全性の結果を示す。

曝露状況

TRANSITION には，誤ってランダム化された 4 名を含む計 1002 名が RAN の対象となった。RAN のうち，選択基準不適合，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。RAN のうち，選択基準不適合の被験者，治験実施計画書に規定された許容期間外に治験薬投与を開始した被験者，及び適格性確認前にランダム化された被験者を除く 991 名が FAS の対象となった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.5）。

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。治療期に治験薬の投与を中止または中断した被験者は 112 名（11.2%）であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.1-1.2）。

試験期間全体（治療期及び追跡調査期）で，治験薬の投与を中断した期間を含まない治験薬投与期間の中央値（範囲）は，入院中投与開始群が 26.0（0.3～30.3）週，退院後投与開始群が 25.4（0.4～29.9）週であった。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（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-1.7）。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の背景因子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。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

主要評価項目

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］（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-1.1）。

副次評価項目

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 100 mg bid 又は 200 mg bid 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 62.1%，退院後投与開始群が 68.5%であり，投与群間に有意な差が認められた［相対リスク（95% CI）0.906（0.827～0.993），p = 0.034，CMH 検定］（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-1.4）。「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］（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-1.5）。また，「治療期に有害事象により LCZ696 の投与を中止した被験者の割合」は，入院中投与開始群が 7.3%，退院後投与開始群が 4.9%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）1.489（0.901～2.461），p = 0.117，CMH 検定］（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-1.6）。

有害事象

治療期の有害事象の発現状況を Table 5-12 に示す。

Table 5-12　有害事象の発現状況（TRANSITION，治療期，SAF）

	LCZ696 入院中投与開始群 N = 493 n (%)	LCZ696 退院後投与開始群 N = 489 n (%)
有害事象	341 (69.2)	322 (65.8)
副作用	129 (26.2)	112 (22.9)
死亡	14 (2.8)	6 (1.2)
重篤な有害事象	93 (18.9)	86 (17.6)
投与中止に至った有害事象	37 (7.5)	26 (5.3)

Source：5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.15

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%，退院後投与開始群が 65.8%であった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，低血圧（入院中投与開始群 12.8%，退院後投与開始群 9.6%，以下同順），高カリウム血症（11.4%，11.5%），心不全（7.1%，8.6%），浮動性めまい（5.7%，4.3%），腎機能障害（5.1%，3.3%）であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.9）。

治療期に報告された副作用の発現率は，入院中投与開始群が 26.2%，退院後投与開始群が 22.9%であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，低血圧（入院中投与開始群 9.1%，退院後投与開始群 7.4%，以下同順），高カリウム血症（6.9%，5.3%），浮動性めまい（3.2%，1.4%），腎機能障害（2.8%，1.4%）であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.15）。

治療期に報告された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。高度の有害事象の発現率は，入院中投与開始群で 9.5%（47/493 名），退院後投与開始群で 7.6%（37/489 名）であった。高度の低血圧の発現率はいずれの投与群も 0.4%であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.4）。

治療期に，入院中投与開始群の 14 名（2.8%），退院後投与開始群の 6 名（1.2%）が死亡した。最も多かった死因は SOC 別で心臓障害であり，発現率は入院中投与開始群の 10 名（2.0%），退院後投与開始群の 2 名（0.4%）であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.10）。

治療期に報告された重篤な有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 18.9%，退院後投与開始群が 17.6%であった。最も発現率の高かった事象は，心不全（入院中投与開始群 5.1%，退院後投与開始群 5.9%）であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-2.1）。

治療期に報告された投与中止に至った有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 7.5%，退院後投与開始群が 5.3%であった。最も発現率の高かった事象は，低血圧（入院中投与開始群 1.2%，退院後投与開始群 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（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3.1-1.13）。

血液学的検査及び血液生化学的検査の値は，いずれもベースラインから治療期（10 週間）及び試験期間全体（26 週間）を通して投与群間で同程度であった（5.3.5.2-2-B2401 試験-Table 14.3-2.4, Table 14.3-2.5）。

5.3 薬物間相互作用

LCZ696 開発プログラムでは，日本人及び外国人被験者を対象に，2.7.2-Table 1-2 に示す 12 種類の薬剤（アムロジピン，カルベジロール，ヒドロクロロチアジド，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）について薬物間相互作用を検討した。その結果，LCZ696 と併用した薬剤の 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 がこれらの併用薬と 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た（2.7.2-3.3.2 項）。

一方，アトルバスタチンと LCZ696 の併用ではアトルバスタチンの曝露量が増加し，フロセミドと LCZ696 の併用ではフロセミドの曝露量が低下したことから，本項では，アトルバスタチンと LCZ696 と併用したときの安全性を示す。

B2115 試験

アトルバスタチンと LCZ696 併用投与時の薬物間相互作用を検討した結果，有害事象の発現率は，LCZ696 単独投与時 14.3%（4/28 名），アトルバスタチン単独投与時 7.4%（2/27 名），LCZ696 及びアトルバスタチン併用投与時 11.1%（3/27 名）であった。併用投与時に 2 名以上の被験者で発現した有害事象はなかった。また，死亡及び重篤な有害事象の報告もなかった（5.3.3.4-2-B2115 試験-Table 14.3.1-1.1b）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1）妊娠している婦人に対する影響

1）臨床試験

妊娠中の女性に対する LCZ696 の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。心不全患者を対象とした臨床試験では，2018 年 7 月 31 日までの報告で 5 名の妊娠が報告されている。いずれも PARADIGM-HF で LCZ696 群にランダム化された被験者で，2 名は自然流産し，2 名は正常児の出産（出生児に重篤なイベントの報告なし），残る 1 名の転帰は不明であった。高血圧患者を対象とした試験では，妊娠の報告はなかった（5.3.6-1-PSUR 6）。

2）非臨床試験

LCZ696 のラット及びウサギを用いた胚・胎児に関する試験では，ラット及びウサギで胚・胎児死亡を含む胚・胎児毒性が確認され，ウサギで催奇形性が認められた。なお，胚毒性及び胎児死亡は，サクビトリル及びバルサルタンの生殖発生毒性試験でも認められている。バルサルタンのラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の高用量群では，出生児において出生後の発生・発達の遅延，体重増加の抑制及び生存率の低下が認められた。サクビトリルのラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験の高用量群では，可逆的な体重の軽度の低下が認められた（2.4-5.5 項，7 項）。

（2）授乳中の婦人に対する影響

1）臨床試験

授乳中の女性に対する LCZ696 の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。また，LCZ696 の臨床試験で授乳中の女性は除外基準としたため，授乳中の女性の組入れはなく，LCZ696 の授乳中の女性への投与経験はない。

2）非臨床試験

授乳中ラットに放射性標識した LCZ696［[^{14}C] LCZ696（サクビトリル部分を標識）］を投与した結果，sacubitrilat の乳汁中への移行が認められた。また，授乳中ラットに放射性標識をしたバルサルタンを投与した結果，バルサルタンの乳汁中への移行が認められた。なお，バルサルタンの総放射能の乳汁中/血漿中曝露量比は低かった（2.4-4.4 項）。

（3）受胎能

1）臨床試験

LCZ696 の受胎能を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

2）非臨床試験

LCZ696 のラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験の結果，受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった（2.4-5.5 項）。

5.5 過量投与

臨床薬理試験で健康被験者を対象に LCZ696 を 1 日最大 1200 mg まで単回投与，900 mg を 14 日間反復投与した結果，安全性に特定の問題はなく，忍容であった（5.3.4.1-2-A2102 試験）。

LCZ696 の過量投与による安全性上の懸念は，LCZ696 の血圧低下作用による低血圧であり，過量投与時には対症療法を行う必要がある。

5.6 薬物乱用

薬物乱用に関連する特別な臨床試験は実施していない。なお，非臨床試験及び臨床試験で LCZ696 の依存性を示唆する結果はみられなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

心不全患者を対象とした臨床試験では，離脱症状及び反跳現象に関する検討を行っておらず，LCZ696 による離脱症状及び反跳現象に関するデータは得られていない。

高血圧患者を対象とした臨床試験のうち，A2219 試験及び A2201 試験では治療期（8 週間）終了後に退薬期（1 週間）を設定し，LCZ696 投与中止後の安全性を評価したが，両試験とも

LCZ696 を中断後もベースラインを上回る血圧の上昇はみられなかった（2.7.6-A2219 試験，2.7.6-A2201 試験）。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転に対する影響を調べた特別な試験は実施していない。LCZ696 が自動車運転及び機械操作に対する影響，精神機能の障害を示唆するデータは得られていないが，症候性低血圧，めまいは報告されており，PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF での浮動性めまいの発現率は，LCZ696 群でそれぞれ 8.11%，6.33%であった。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

安全性評価に使用した臨床試験のうち，本承認申請時点で PARALLEL-HF の非盲検継続投与パートが進行中である。

6.2 市販後の経験

LCZ696 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，2019 年 5 月現在，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いる。

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。

なお，全世界から集積された安全性情報は海外本社にて定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の CDS version 1.2 に反映されている。最新の CDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

6.2.1 推定患者数

上市から 2018 年 7 月までの総販売量に基づく推定使用患者数は約 604,216 人・年である。

6.2.1.1 グローバル Risk Management Plan（EU RMP）の概要

最新のグローバル RMP version 1.4 では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）：
  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
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：
  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

6.2.1.2 PSUR の要約

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 PSUR 6 によると，2018 年 7 月 31 日までに臨床試験で報告された重篤な有害事象は 9,644 件であった。また，2018 年 2 月 1 日から 2018 年 7 月 31 日の間に市販後で報告された重篤な副作用は，自発報告（文献を含む）2,133 件，試験／調査等からの報告 2,476 件であった。これらの安全性情報からは，新たな安全性の懸念は特定されなかった。本剤の安全性プロファイル及びリスク／ベネフィットプロファイルは良好であり，変更はなかった。

7 付録

Table 7-1 安全性モニタリング基準（PARALLEL-HF）

パラメータ	スクリーニング時（Visit 1）	単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199）	非盲検継続投与期の増量時（Visit 302）
カリウム値	K ≤ 5.2 mmol/L（実施医療機関で測定）	K ≤ 5.4 mmol/L（実施医療機関で測定）	K ≤ 5.4 mmol/L
腎機能	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2（実施医療機関で測定）	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 Visit 1 と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%（実施医療機関で測定）	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 Visit 301 と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%
血圧	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 100 mmHg 以上であること	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 95 mmHg 以上であること	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 95 mmHg 以上であること
有害事象又は状態	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと

Source：2.7.6-B1301 試験-Table 4-1

スクリーニング時（Visit 1），単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199），及び非盲検継続投与期の増量時（Visit302）に満たす必要がある基準を示す。

Table 7-2 安全性モニタリング基準（PARADIGM-HF）

パラメータ	スクリーニング時（Visit 1）	単盲検実薬投与観察期の Visit 3 及び Visit 5
カリウム値	K ≤ 5.2 mmol/L	K ≤ 5.4 mmol/L
腎機能	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 Visit 1 と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%
血圧	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 100 mmHg 以上であること	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 95 mmHg 以上であること
有害事象又は状態	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと

Source: 5.3.5.1-2-B2314 試験-Appendix 16.1.1-Table 4-2

スクリーニング時（Visit 1），単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了時（Visit3），及び LCZ696 投与終了時（Visit 5）に満たす必要がある基準を示す。

Table 7-3 安全性モニタリング基準（TITRATION）

パラメータ	基準
カリウム値	K ≤ 5.4 mmol/L
腎機能	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2
	スクリーニング時と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%
血圧	症候性低血圧がみられず，SBP が 95 mmHg 以上であること
有害事象又は状態	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと

Source：2.7.6-B2228-Table 4-1
Visit 3～6 に満たす必要がある基準を示す。

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

Flesch G, Muller Ph, Lloyd P (1997) Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. Eur J Clin Pharmacol; 52:115-20. (available upon request)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[CONSENSUS Trial Study Group (1987)] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med; 316(23):1429-35.

[Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. (2000)] Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol; 35(5):1245-55.

[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.

[Neuenschwander B, Capkun-Niggli G, Branson M, et al. (2010)] Summarizing historical information on controls in clinical trials. Clin Trials; 7(1):5-18.

[Packer M (2001)] Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. J Card Fail; 7(2):176-82.

[Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. (2002)] Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation; 106(8):920-6.

[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.

[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.

[SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. (1992)] Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med; 327(10):685-91.

[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.

[2009 年度合同研究班 (2010)] 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）
(internet) Available from:
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf> (Accessed 16 Jan 2018)

[新谷博一，安田寿一，河合忠一，他 (1988)] うっ血性心不全に対する Enalapril Maleate (MK-421) の急性効果および慢性効果 Multiclinic Open Study の成績. 薬理と治療; 16(6):2515-45.

[新谷博一，安田寿一，河合忠一，他 (1989)] 慢性心不全に対する Enalapril Maleate (MK-421) の長期投与試験成績. 薬理と治療; 17(12):5855-73.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. (2012)] Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. Eur J Heart Fail; 14(3):302-11.

[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.

[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.

[Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS (2002)] The liver in heart failure. Clin Liver Dis; 6(4):947-67, viii-ix.

[Lin RY and Shah SN (2008)] Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol; 101(2):185-92.

[Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. (2009)] Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis; 53(6):982-92.

[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.

[van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. (2010)] Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail; 16(1):84-90.

[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.