2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 4
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 8
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 8
1.1.1 B2107 試験（評価資料） 8
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 27
1.2.1 A2103 試験（参考資料） 27
1.2.2 B2114 試験（参考資料） 35
1.2.3 B2126 試験（参考資料） 49
1.2.4 B2130 試験（参考資料） 65
2 臨床薬物動態（PK）試験 79
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 79
2.1.1 A1101 試験（評価資料） 79
2.1.2 A2101 試験（参考資料） 117
2.1.3 B2105 試験（参考資料） 130
2.2 内因性要因を検討した PK 試験 143
2.2.1 A2204 試験（評価資料） 143
2.2.2 A2205 試験（評価資料） 183
2.2.3 B2203 試験（評価資料） 209
2.2.4 B2109 試験（評価資料） 226
2.3 外因性要因を検討した PK 試験 250
2.3.1 B2122 試験（評価資料） 250
2.3.2 B2115 試験（参考資料） 273
2.3.3 A2119 試験（参考資料） 296
2.3.4 A2120 試験（参考資料） 309
2.3.5 B2111 試験（参考資料） 321
2.3.6 B2112 試験（参考資料） 332
2.3.7 B2113 試験（参考資料） 345
2.3.8 B2125 試験（参考資料） 358
2.3.9 B2225 試験（参考資料） 370
2.3.10 A2124 試験（参考資料） 399
2.3.11 B2132 試験（参考資料） 415
2.3.12 B2116 試験（参考資料） 435
3 臨床薬力学（PD）試験 453
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 453

3.1.1 B2123 試験（評価資料） 453
3.1.2 A2102 試験（参考資料） 486
3.1.3 A2126 試験（参考資料） 525
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 548
3.2.1 B2223 試験（参考資料） 548
3.2.2 B2207 試験（参考資料） 602
3.2.3 A2222 試験（参考資料） 619
3.2.4 A2117 試験（参考資料） 640
4 有効性及び安全性試験 653
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 653
4.1.1 B1301 試験（PARALLEL-HF）（評価資料） 653
4.1.2 B2314 試験（PARADIGM-HF）（評価資料） 907
4.1.3 B2228 試験（TITRATION）（評価資料） 1130
4.1.4 BUS01 試験（PIONEER-HF）（参考資料） 1175
4.1.5 B2214 試験（PARAMOUNT）（参考資料） 1196
4.1.6 D2301 試験（PARAGON-HF）（評価資料） 1215
4.2 非対照試験 1833
4.2.1 B2317 試験（PARADIGM-OLE）（参考資料） 1833
4.2.2 B2401 試験（TRANSITION）（参考資料） 1844
4.3 その他の臨床試験 1863
4.3.1 A2219 試験（参考資料） 1863
4.3.2 A2201 試験（参考資料） 1901
4.3.3 A2223 試験（参考資料） 1945
4.3.4 A1306 試験（参考資料） 1981
4.3.5 A2316 試験（参考資料） 2022
4.3.6 A2319 試験（参考資料） 2062
4.3.7 A2315 試験（参考資料） 2089
4.3.8 A2318 試験（参考資料） 2103
4.3.9 VNP489A2102 試験（参考資料） 2115
4.3.10 VNP489A2103 試験（参考資料） 2130
4.3.11 A1304 試験（参考資料） 2151
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 2172

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
AE	adverse event	有害事象
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
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
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
CASP	central aortic systolic blood pressure	中心大動脈収縮期血圧
CEC	Clinical Endpoint Adjudication Committee	エンドポイント判定委員会
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum / blood) (CSF) concentration	最高血漿（血清／血液）（CSF）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (CSF) concentration	定常状態における最高血漿（CSF）中薬物濃度
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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（%）
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
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
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
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
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
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
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
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
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
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
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

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

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

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

1.1.1 B2107 試験（評価資料）

5.3.1.1-1-B2107 試験

試験の標題

A randomized, open-label, three-period crossover study to determine the effect of food on the pharmacokinetics of a single 400 mg oral dose of LCZ696 in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を単回投与したときの薬物動態に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験で食事の影響を検討する。被験者は 6 通りの投与順序にランダム化された。試験デザインをTable 1-1に，3 期の投与順序（ランダム化）をTable 1-2に示す。

本試験は，スクリーニング期，第 1 期～第 3 期のベースライン及び投与期，及び試験終了時検査で構成された。各試験期の間にウォッシュアウト期を設定した。LCZ 400 mg は，空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後の 3 投与方法を 6 通りの投与順序で，3 期の試験期にクロスオーバー

法で投与した。組入れ基準を満たした被験者を，6 通りの投与順序にランダム化し，割付けられた投与順序に従って投与した。試験終了時検査を終了することにより試験完了とした。

Table 1-1　　試験デザイン（B2107 試験）

期	SCR	BS1	試験期 1					WO [b]	BS2	試験期 2					WO [b]	BS3	試験期 3				試験終了時検査
Day	−21 ～ −2	−1	1	2	3	4	5	6 ～ 10	−1	1	2	3	4	5	6 ～ 10	−1	1	2	3	4	5
治験薬投与 [a]			X							X							X				
PK サンプル			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
入院		X	X	X					X	X	X					X	X	X			

Source：B2107 試験-Figure 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期，WO = ウォッシュアウト期
a) LCZ 400 mg の単回投与
b) ウォッシュアウト期は 5 日間以上 10 日間以内

Table 1-2　　3 期の投与順序（ランダム化）（B2107 試験）

投与順序	試験期 1	試験期 2	試験期 3
1（n = 6）	空腹時	高脂肪食後	低脂肪食後
2（n = 6）	空腹時	低脂肪食後	高脂肪食後
3（n = 6）	高脂肪食後	空腹時	低脂肪食後
4（n = 6）	高脂肪食後	低脂肪食後	空腹時
5（n = 6）	低脂肪食後	高脂肪食後	空腹時
6（n = 6）	低脂肪食後	空腹時	高脂肪食後

Source：B2107 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：36 名

目標完了被験者数：30 名

被験者数設定の根拠

A1101 試験における探索的な検討の結果から，LCZ 単回経口投与後のバルサルタン（VAL）の PK は食事の影響を受けないことが示唆された。A2103 試験において VAL の Cmax の CV は 36.4%，AUC の CV は約 30%であったことから，保守的に VAL の PK パラメータの CV を 40%と見積もり，VAL の PK パラメータの幾何平均値の比（食後対空腹時の比較）を適切な精度で評価するためには計 30 名が必要と算出された。LBQ657 の PK パラメータは，CV が約 15%（B2111 試験）と小さいので VAL より高い精度が確保される。30 名の被験者から算出される PK パラメータの幾何平均値の比の 90%の被覆確率を有する 90%信頼区間をTable 1-3に示す。36 名の被験者を組み入れることにより，30 名の試験完了被験者数を確保できると推定した。

Table 1-3 30 名の被験者から算出される PK パラメータの幾何平均値の比の 90%の被覆確率を有する 90%信頼区間（B2107 試験）

PK パラメータの幾何平均値の比	90%の被覆確率を有する 90%信頼区間	
	VAL の AUC 及び Cmax（仮定 CV = 40%）	LBQ657 の AUC 及び Cmax（仮定 CV = 15%）
0.5	0.41, 0.61	0.46, 0.54
0.6	0.49, 0.73	0.56, 0.65
0.7	0.58, 0.85	0.65, 0.76
0.8	0.66, 0.97	0.74, 0.86

Source：B2107 試験-Table 9-7

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 年齢が 18～55 歳の者
- 健康な男性及び女性
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- スクリーニング時及びベースライン時（ベースライン期 1）に，体温が 35.0～37.5°C，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg，脈拍数が 50～90 bpm の範囲にある者。体位変換による血圧変化の基準（坐位から立位への体位変換時に SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加した者）に該当しない者
- スクリーニング時に体重が 55 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲内にある者
- 試験担当者との良好な意思疎通ができ，試験要件を理解し遵守が可能な者

除外基準

- 妊娠の可能性がある女性，妊婦又は授乳婦
- スクリーニング時又はベースライン時（ベースライン期 1）のヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 未満の者
- 治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある者
- 投与開始前 2 週間以内に，処方薬，植物由来のサプリメント，OTC 薬，又はビタミン剤を摂取した者

治験薬

治験薬をTable 1-4に示す。

Table 1-4　　治験薬（B2107 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤

Source：B2107 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

空腹時，低脂肪食後，又は高脂肪食後で，LCZ 400 mg の単回経口投与を 3 期クロスオーバー法で実施した。各投与は午前 7:00～9:00 に行われ，3 期でほぼ同じ時刻に投与した。以下にそれぞれの投与法を記す。

- 空腹時投与：少なくとも 10 時間絶食し，LCZ 400 mg 錠 1 錠を投与した。
- 低脂肪食後投与：少なくとも 10 時間絶食し，500～600 kcal の食事を摂取した後，LCZ 400 mg 錠 1 錠を投与した。
- 高脂肪食後投与：少なくとも 10 時間絶食し，800～1000 kcal の食事を摂取した後，LCZ 400 mg 錠 1 錠を投与した。

被験者は治験薬を 240 mL の水とともに服用し，2 時間臥位を保持し観察を行った。

用法・用量設定の根拠

健康成人において，LCZ は単回経口投与で 1200 mg まで，14 日間の 1 日 1 回の反復投与で 900 mg まで安全性及び忍容性が確認されている。高血圧患者又は心不全患者を長期にわたり治療する場合に，臨床的に意味のある LCZ の用量として 400 mg を選択した。単回投与は食事の影響に関するガイダンスに従うものである。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日以内（Day −21～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：5 日間（Day 1～5）：投与は各試験期の Day 1，試験終了時検査は試験期 3 の Day 5
- ウォッシュアウト期：5 日以上 10 日以内（Day 6～10）
- 追跡調査：1～30 日間（Day 6～35）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 1-5に示す。

Table 1-5　検査・観察スケジュール（B2107 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン期 1	試験期 1						ベースライン期 2	試験期 2						ベースライン期 3	試験期 3				試験終了時検査	追跡調査
Visit 番号[a)]	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7		V8	V9	V10	V11	V12	V13		V14	V15	V16	V17	V18	V777	V999
Day	−21 〜−2	−1	1	2	3	4	5		−1	1	2	3	4	5		−1	1	2	3	4	5	6〜35
選択／除外基準	X	X[b)]																				
既往歴／合併症	X																					
人口統計学的特性	X																					
診察[j)]	X	X																			X	
肝炎，HIV 検査[j)]	X																					
薬理遺伝学検査		X[i)]																				
アルコール検査，薬物検査[j)]	X	X																				
妊娠検査	X	X							X							X					X	
身長	X																					
体重	X	X																			X	
体温	X	X																			X	
血圧／脈拍数[c)]	X	X	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]		X	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]		X	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]	X[d)]	
12 誘導心電図	X	X	X[e)]						X	X[e)]						X	X[e)]				X	
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X	X						X	X						X	X				X	
治験薬投与[f)]			X							X							X					
食事の記録		X[k)]	X						X[k)]	X						X[k)]	X					
PK 評価用採血[g)]			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
重篤な有害事象[l)]	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	必要な場合に実施
併用薬／非薬物治療	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	

ウオッシュアウト[h)]

ウオッシュアウト[h)]

期	スクリーニング期	ベースライン期 1	試験期 1						ベースライン期 2	試験期 2						ベースライン期 3	試験期 3				試験終了時検査	追跡調査
Visit 番号[a)]	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7		V8	V9	V10	V11	V12	V13		V14	V15	V16	V17	V18	V777	V999
Day	−21 〜−2	−1	1	2	3	4	5		−1	1	2	3	4	5		−1	1	2	3	4	5	6〜35
コメント	必要な場合に実施								必要な場合に実施							必要な場合に実施						
入院		X----------X							X----------X							X----------X						
PK 評価用採血のため来院					X	X	X					X	X	X					X	X	X	
試験完了																					X	

Source：B2107 試験-Table 9-4
a) Visit 番号は，治験依頼者のプログラム上の目的により付される。
b) 組入れ基準の最終評価はベースライン期 1 で実施する。
c) 血圧及び脈拍数は，スクリーニング期，ベースライン期 1，及び試験終了時では坐位と立位で測定する。その他の visit では臥位で測定する。
d) 血圧の測定は，0 時間（投与前）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96 時間後とした。
e) 12 誘導心電図の測定は，投与前及び投与 3 時間後とした。
f) LCZ 400 mg は単回で経口投与した。
g) PK 評価用採血は，0 時間（投与前）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96 時間後とした。
h) ウォッシュアウト期は Day 6〜Day 10 の 5 日間であるが，10 日間まで延長可能とした。
i) 薬理遺伝学検査は任意で別途同意を取得した。サンプルは Visit 2 又はその次の Visit で採取された。
j) 原資料のみに記録された。
k) ベースライン期の Visit では，夕食と夜の軽食のみ CRF に記録した。
l) 重篤な有害事象の調査は，同意取得後から開始し，試験終了時検査の 30 日後（Day 35）まで追跡した。

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータをノンコンパートメント法にて算出した。
  - Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，及び T1/2

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与法別に，発現例数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与法別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，及び visit 別に示した。記述統計量は投与法別及び visit 別に集計した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，及び visit 別に示した。記述統計量は投与法別及び visit 別に集計した。
- 心電図：心電図所見を投与法別，被験者別，及び visit 別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，及び visit 別に示した。記述統計量は投与法別及び visit 別に集計した。

（4）PK

- VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータの記述統計量を投与群別に算出した。一般的に Tmax はノンパラメトリック法により評価されるため，最小値，中央値，及び最大値を示した。
- 本試験の主要評価である VAL 及び LBQ657 の PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）について，対数変換値を投与法，投与順序，期，及び被験者を固定効果とした線形固定モデルを用いて解析した。対数平均の差を変換して食後／空腹時の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 36 名の被験者がランダム化され，試験を完了した被験者は 33 名（91.7%）であった。中止した被験者数は合計 3 名で，中止理由は有害事象，治験実施計画書からの逸脱，及び同意撤回が各 1 名であった。中止した 3 名のうち 1 名は試験期 3（低脂肪食後）の投与が行われなかった。被験者の内訳をTable 1-6に示す。

Table 1-6　　被験者の内訳（B2107 試験，全被験者）

	空腹時 N = 36 n (%)	低脂肪食 N = 35 n (%)	高脂肪食 N = 36 n (%)	合計 N = 36 n (%)
被験者				
完了例数	34 (94.4)	34 (97.1)	36 (100)	33 (91.7)
中止例数	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.3)
中止理由				
有害事象	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
治験実施計画書からの逸脱	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
同意撤回	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)

Source：B2107 試験-Table 14.1-1.2
N = それぞれの投与法における総被験者数

解析したデータセット

ランダム化された 36 名はすべて SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。解析対象集団をTable 1-7に示す。

Table 1-7　　解析対象集団（B2107 試験，全被験者）

	投与順序 1 (N = 6)	投与順序 2 (N = 6)	投与順序 3 (N = 6)	投与順序 4 (N = 6)	投与順序 5 (N = 6)	投与順序 6 (N = 6)	合計 (N = 36)
ランダム化された被験者数	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
SAF	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
PK 解析対象集団	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	36 (100%)

Source：B2107 試験-Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及び他の基準値の特性をTable 1-8に示す。本試験でランダム化された 36 名の平均年齢は 43.2 歳（範囲：26～55 歳），平均体重は 76.52 kg（範囲：58.2～109.0 kg），平均身長は 170.32 cm（範囲：152.5～194.5 cm）であった。男性は 25 名，女性は 11 名であった。

Table 1-8　　人口統計学的データ及び他の基準値の特性（B2107 試験，SAF）

		投与順序 1 (N = 6)	投与順序 2 (N = 6)	投与順序 3 (N = 6)	投与順序 4 (N = 6)	投与順序 5 (N = 6)	投与順序 6 (N = 6)	合計 (N = 36)
年齢 (歳) [a]	平均値 (標準偏差)	42.7 (3.50)	40.7 (8.98)	43.8 (11.53)	44.5 (6.63)	42.5 (6.60)	45.0 (9.14)	43.2 (7.67)
	中央値	42.0	40.5	49.0	43.0	43.0	46.0	43.0
	範囲	38～48	28～55	26～53	37～53	32～50	32～55	26～55
性別- n (%)	女性	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	11 (30.6)
	男性	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)	25 (69.4)
人種- n (%)	白人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	33 (91.7)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (5.6)
民族- n (%)	ヒスパニック又はラテン	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	34 (94.4)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.6)
体重 (kg) [b]	平均値 (標準偏差)	78.40 (12.076)	76.25 (10.415)	77.92 (21.101)	75.68 (11.380)	77.72 (11.298)	73.17 (11.490)	76.52 (12.601)
	中央値	76.95	74.75	75.45	78.35	77.40	72.00	75.60
	範囲	66.2～92.8	64.8～94.8	58.2～109.0	62.2～91.2	61.9～90.6	62.4～93.1	58.2～109.0

		投与順序 1 (N = 6)	投与順序 2 (N = 6)	投与順序 3 (N = 6)	投与順序 4 (N = 6)	投与順序 5 (N = 6)	投与順序 6 (N = 6)	合計 (N = 36)
身長 (cm) [b]	平均値 (標準偏差)	169.58 (5.472)	170.42 (12.659)	171.92 (15.045)	168.83 (9.943)	173.50 (6.986)	167.67 (9.606)	170.32 (9.881)
	中央値	170.25	171.00	171.00	165.75	173.75	170.50	170.75
	範囲	162.0～176.0	152.5～185.0	155.0～194.5	156.0～185.0	162.0～182.0	156.0～178.0	152.5～194.5
BMI (kg/m^2) [b]	平均値 (標準偏差)	27.128 (2.6814)	26.287 (2.5253)	25.890 (2.9767)	26.520 (3.0695)	25.877 (3.8559)	26.007 (3.0938)	26.285 (2.8708)
	中央値	27.105	26.385	26.515	26.740	27.400	26.460	27.085
	範囲	24.32～29.96	23.65～29.77	21.66～28.82	22.71～29.78	20.45～29.77	20.88～29.38	20.45～29.96

Source：B2107 試験-Table 14.1-3.1
a) 年齢は投与開始日と誕生日から算出した。
b) 体重，身長，及び BMI はスクリーニング時にバイタルサインとして測定した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ランダム化された 36 名はすべて割付けられた投与順序で投与が開始され，33 名が完了した。3 名が試験を中止したが，2 名は 3 回の投与が行われ，1 名は試験期 3（低脂肪食後）の投与が行われなかった。

（2）有害事象

1）有害事象

投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 1-9に示す。

有害事象は，全体で 36 名中 9 名（25.0%）に 19 件報告され，投与法別では，空腹時 36 名中 5 名（13.9%）に 12 件，低脂肪食後 35 名中 3 名（8.6%）に 4 件，及び高脂肪食後 36 名中 3 名（8.3%）に 3 件であった。

PT 別で，「上部気道感染」及び「頭痛」が各 2 名（5.6%）にみられた以外は各 1 名の発現であった。投与法別では，空腹時に「頭痛」が 2 名（5.6%）にみられた以外は各 1 名の発現であった。

Table 1-9 投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2107 試験，SAF）

SOC　PT	空腹時 N = 36 n (%)	低脂肪食 N = 35 n (%)	高脂肪食 N = 36 n (%)	全体 N = 36 n (%)
合計	5 (13.9)	3 (8.6)	3 (8.3)	9 (25.0)
血液およびリンパ系障害				
合計	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
正色素性正球性貧血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
眼障害				
合計	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
複視	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
感染症および寄生虫症				
合計	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (5.6)
上気道感染	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (5.6)
障害，中毒および処置合併症				
合計	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
交通事故	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
多発性外傷	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
裂傷	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
臨床検査				
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
代謝および栄養障害				
合計	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害				
合計	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)
神経系障害				
合計	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
頭痛	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
浮動性めまい	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
合計	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.6)
口腔咽頭痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
発声障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害				
合計	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
蕁麻疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
血管浮腫	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
血管障害				
合計	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
低血圧	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

Source：B2107 試験-Table 14.3.1-1.1
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.0 を使用した。
N：全被験者数，n：有害事象発現被験者数
「血管浮腫」及び「蕁麻疹」は同一被験者に同時に発現したが，それぞれが有害事象として報告された。
「交通事故」（医師記載名：サイクリング中に車が衝突），「多発性外傷」及び「裂傷」は同一被験者に同時に発現したが，それぞれが有害事象として報告された。

2）副作用

副作用は 36 名中 4 名（11.1%）にみられた。内訳は空腹時で 4 名（「頭痛」が 2 名，「蕁麻疹」及び「血管浮腫」が 1 名，「低血圧」が 1 名）及び高脂肪食後で 1 名（「頭痛」）であった。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，中等度が 2 名に 3 件（「高トリグリセリド血症」が 1 名，「頭痛」及び「複視」が 1 名），高度が 1 名に 2 件（「交通事故」及び「多発性外傷」）みられた以外，ほとんどの有害事象は軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は，1 名に 2 件（「交通事故」及び「多発性外傷」）が報告された。いずれの事象も重症度は高度で治験薬との関連を否定された。「多発性外傷」の発現により被験者は試験を中止した。

（4）重要な有害事象

1）試験中止に至った有害事象

1 名が有害事象（「多発性外傷」）により試験を中止した（「（1）治験薬の暴露状況」及び「（3）死亡及び重篤な有害事象，2）重篤な有害事象」参照）。

2）その他重要な有害事象

「血管浮腫」が 1 名に認められた。「血管浮腫」は空腹時投与後に発現し，軽度で 24 時間以内に消失した。治験担当医師により，本事象の治験薬との関連を否定できないと判断された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常による有害事象として，「白血球数増加」及び「正色素性正球性貧血」が各 1 名に認められた。いずれも軽度で，回復が確認され，治験薬との関連を否定された。これらの 2 名を含め，血液学的検査において，臨床上問題となる異常値は認められなかった。血液学的検査値の平均値は，試験期間を通して変化が認められなかった。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査において，1 名の被験者でベースライン期 2 にトリグリセリドの上昇が認められ，有害事象「高トリグリセリド血症」として報告されたが，来院前に摂取した高脂肪食の影響であり，治験薬との関連を否定された。その他，正常範囲を超えたパラメータで臨床上問題となるものはなかった。血液生化学的検査値の平均値は，試験期間を通して変化が認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの異常値による有害事象として「低血圧」が 1 名に報告された以外は，臨床上問題となる異常はなかった。「低血圧」は，軽度で 11 時間以内に消失した。本事象は治験薬との関連を否定できないと判断された。

血圧及び脈拍数は，被験者数が少なく，被験者間の差が大きかった。Day −1 から Day 5 までの血圧及び脈拍数の 1 日ごとの推移に変化はなく，投与法間の違いはなかった。

SBP の Day 1 での推移は，空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後いずれの投与法でも投与 2 時間以内に低下し，2 時間の最大平均変化量はそれぞれ 5.2 mmHg，6.7 mmHg，及び 6.4 mmHg であった。3 時間後には投与前値まで回復し，その後再度低下した。なお，投与 2 時間後までは被験者は臥位を保持し血圧測定を行った。

DBP の Day 1 での推移は，空腹時では，投与 3 時間後までは変化がなく，低脂肪食後及び高脂肪食後では，投与 1.5 時間後に最大となる低下がみられ，最大平均変化量はそれぞれ 5.6 mmHg 及び 5.9 mmHg であった。空腹時投与と食後投与での DBP の推移は，LCZ の血漿中濃度から推定される変化と一致する。投与後 3 時間以降の DBP の推移に投与法間の違いはなかった。

脈拍数の Day 1 での推移は，空腹時では，投与 4 時間後までは変化がなく，低脂肪食後及び高脂肪食後では，投与 0.5 時間後に上昇がみられ，平均変化量はそれぞれ 7.4 bpm 及び 7.3 bpm であった。空腹時投与と食後投与での脈拍数の推移は，LCZ の血漿中濃度から推定される変化と一致する。投与後 4 時間以降の脈拍数の推移に投与法間の違いはなかった。

2）心電図

臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。脈拍数，PR 間隔，QRS 幅，QTcF 間隔の平均値に治験薬投与後の変化はみられなかった。

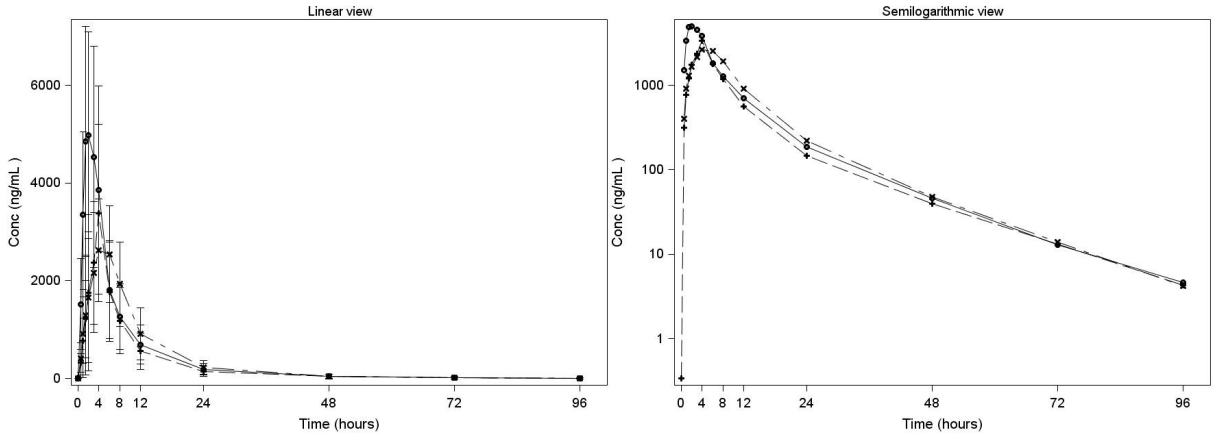
PK の結果

（1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単回経口投与したときの VAL の血漿中濃度の推移及び PK パラメータをそれぞれFigure 1-1及びTable 1-10に示す。

VAL の Cmax は，空腹時と比べ食後投与（低脂肪食後及び高脂肪食後とも）で減少した。VAL の Cmax の平均値は，空腹時に 5680 ng/mL で，低脂肪食後及び高脂肪食後にそれぞれ 3710 ng/mL 及び 3260 ng/mL であった。VAL の Tmax は，食事により遅延した。VAL の Tmax の中央値は，空腹時に 1.75 時間であったのに対し，低脂肪食後及び高脂肪食後にいずれも 4.0 時間であった。VAL の AUCinf 及び AUClast ともに空腹時と比べ低脂肪食後で減少した。

Figure 1-1　　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（B2107 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2107 試験-Figure 14.2-1.1
○：空腹時，＋：低脂肪食，×：高脂肪食

Table 1-10　　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの VAL の PK パラメータ（B2107 試験，PK 解析対象集団）

		空腹時 LCZ 400 mg	低脂肪食 LCZ 400 mg	高脂肪食 LCZ 400 mg
Cmax	n	36	35	36
（ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	5680 ± 2450	3710 ± 2000	3260 ± 1050
	中央値	5630	3630	3170
	最小値～最大値	1590～10900	246～9180	802～6050
	CV%	43.1	53.8	32.2
AUCinf	n	35	33	35
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	37000 ± 17800	25900 ± 13900	32900 ± 13200
	中央値	33400	25200	32900
	最小値～最大値	10000～84700	2070～76000	11300～63000
	CV%	48.0	53.5	40.0
AUClast	n	36	35	36
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	36500 ± 17500	25000 ± 13600	32000 ± 13000
	中央値	32900	24800	30700
	最小値～最大値	9860～84300	1960～75800	11000～62300
	CV%	48.0	54.2	40.6

		空腹時 LCZ 400 mg	低脂肪食 LCZ 400 mg	高脂肪食 LCZ 400 mg
Tmax	n	36	35	36
（h）	平均値 ± 標準偏差	1.92 ± 0.592	3.71 ± 0.98	4.61 ± 1.71
	中央値	1.75	4.00	4.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～6.00	1.50～8.00
	CV%	30.9	26.4	37.0

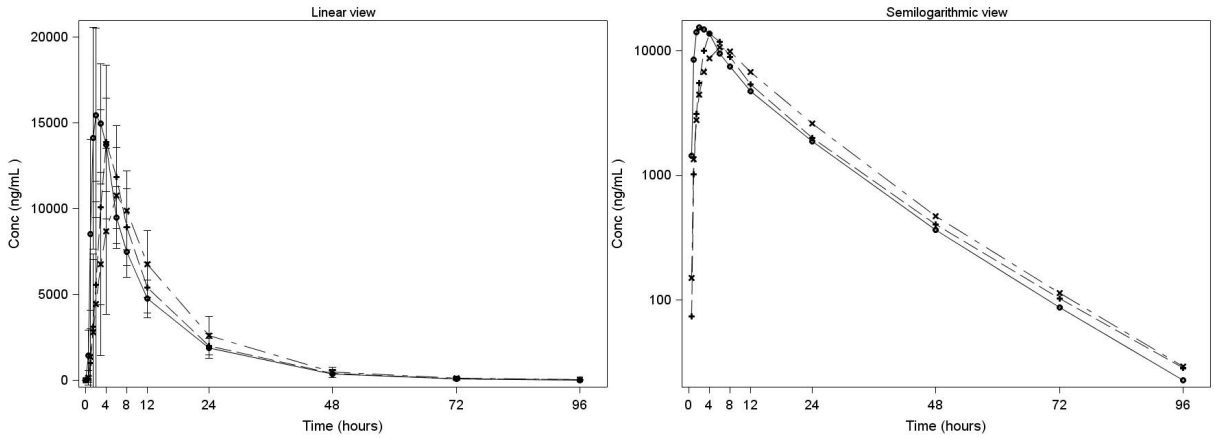
Source：B2107 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.3

（2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単回経口投与したときの LBQ657 の血漿中濃度の推移及び PK パラメータをそれぞれFigure 1-2及びTable 1-11に示す。

LBQ657 の Cmax は，空腹時と比べ食後投与（低脂肪食後及び高脂肪食後とも）で減少した。LBQ657 の Cmax の平均値は，空腹時に 17800 ng/mL で，低脂肪食後及び高脂肪食後にそれぞれ 15500 ng/mL 及び 12800 ng/mL であった。LBQ657 の Tmax は，食事により遅延した。LBQ657 の Tmax の中央値は，空腹時に 2.0 時間であったのに対し，低脂肪食後及び高脂肪食後にそれぞれ 4.0 時間及び 6.0 時間であった。LBQ657 の AUCinf 及び AUClast は，空腹時と食後投与（低脂肪食後及び高脂肪食後とも）で同程度であった。

Figure 1-2　　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（B2107 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2107 試験-Figure 14.2-1.1
○：空腹時，＋：低脂肪食，×：高脂肪食

Table 1-11　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（B2107 試験，PK 解析対象集団）

		空腹時 LCZ 400 mg	低脂肪食 LCZ 400 mg	高脂肪食 LCZ 400 mg
Cmax	n	36	35	36
（ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	17800 ± 3910	15500 ± 3930	12800 ± 2620
	中央値	17100	15200	13100
	最小値～最大値	11500～25900	348～23900	7550～19300
	CV%	22.0	25.3	20.4
AUCinf	n	36	34	36
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	184000 ± 36600	185000 ± 36300	193000 ± 42900
	中央値	188000	183000	191000
	最小値～最大値	103000～257000	124000～265000	112000～273000
	CV%	19.9	19.6	22.3
AUClast	N	36	35	36
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	183000 ± 36200	179000 ± 46700	192000 ± 42700
	中央値	187000	180000	190000
	最小値～最大値	103000～256000	4230～263000	111000～272000
	CV%	19.8	26.1	22.2
Tmax	N	36	35	36
（h）	平均値 ± 標準偏差	2.46 ± 1.03	3.97 ± 1.12	5.78 ± 2.38
	中央値	2.00	4.00	6.00
	最小値～最大値	1.50～6.00	2.00～6.00	2.00～12.00
	CV%	41.9	28.3	41.2

Source：B2107 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.3

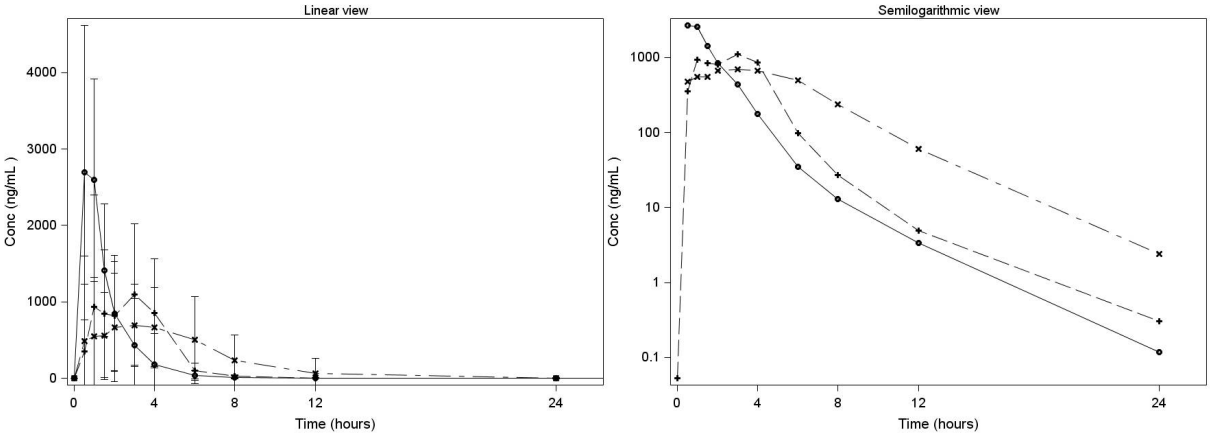
（3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単回経口投与したときの AHU377 の血漿中濃度の推移及び PK パラメータをそれぞれFigure 1-3及びTable 1-12に示す。

AHU377 の Cmax は，空腹時と比べ食後投与（低脂肪食後及び高脂肪食後とも）で減少した。AHU377 の Cmax の平均値は，空腹時に 3610 ng/mL で，低脂肪食後及び高脂肪食後にそれぞれ 2110 ng/mL 及び 1670 ng/mL であった。AHU377 の Tmax は，食事により遅延した。AHU377 の Tmax の中央値は，空腹時に 1.0 時間であったのに対し，低脂肪食後及び高脂肪食後にそれぞれ 2.0 時間及び 3.0 時間であり，いずれも遅延した。

AHU377 の AUCinf 及び AUClast は，空腹時と比べ低脂肪食後でわずかに減少したが，高脂肪食後の AHU377 の AUCinf 及び AUClast は空腹時とほとんど差が認められなかった。

Figure 1-3　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの平均血漿中 AHU377 濃度推移（B2107 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2107 試験-Figure 14.2-1.1
○：空腹時，＋：低脂肪食，×：高脂肪食

Table 1-12　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの AHU377 の PK パラメータ（B2107 試験，PK 解析対象集団）

		空腹時 LCZ 400 mg	低脂肪食 LCZ 400 mg	高脂肪食 LCZ 400 mg
Cmax	N	36	35	36
（ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	3610 ± 1590	2110 ± 1190	1670 ± 1050
	中央値	3270	1740	1360
	最小値～最大値	701～7060	33.9～5380	338～5960
	CV%	44.0	56.3	62.9
AUCinf	N	36	33	29
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	4820 ± 1840	4340 ± 1760	4700 ± 1760
	中央値	4380	4190	4340
	最小値～最大値	1890～11300	114～7860	1670～9370
	CV%	38.2	40.6	37.5
AUClast	N	36	35	36
（h・ng/mL）	平均値 ± 標準偏差	4810 ± 1840	4360 ± 1790	5140 ± 2150
	中央値	4380	4180	5040
	最小値～最大値	1890～11300	110～7850	1650～12400
	CV%	38.3	41.0	41.9
Tmax	N	36	35	36
（h）	平均値 ± 標準偏差	0.917 ± 0.387	2.30 ± 1.11	3.67 ± 2.46
	中央値	1.00	2.00	3.00
	最小値～最大値	0.50～2.00	0.50～4.00	0.50～12.00
	CV%	42.3	48.4	67.1

Source：B2107 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.3

（4）PK パラメータの比較

VAL

LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に投与したときの VAL の PK パラメータの比較をTable 1-13に示す。

VAL の Cmax は，空腹時と比べ低脂肪食後及び高脂肪食後の投与で，それぞれ 39%及び 40%減少した。Tmax は，低脂肪食後及び高脂肪食後の投与のいずれにおいても遅延した。AUCinf 及び AUClast は，空腹時と比べ低脂肪食後でそれぞれ 34%及び 33%減少したが，高脂肪食後では 9%減少した。

Table 1-13　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの VAL の PK パラメータの比較（B2107 試験，PK 解析対象集団）

	調整した幾何平均値 [a)]			比 (低脂肪食／空腹時) [a)]	比に対する 90%信頼区間 [下限, 上限] [a)]	比 (高脂肪食／空腹時) [a)]	比に対する 90%信頼区間 [下限, 上限] [a)]
PK パラメータ	空腹時	低脂肪食	高脂肪食				
AUCinf (h・ng/mL)	33249.64	21913.93	30154.03	0.66	[0.57 , 0.75]	0.91	[0.79 , 1.04]
AUClast (h・ng/mL)	32223.57	21537.67	29349.73	0.67	[0.58 , 0.76]	0.91	[0.79 , 1.04]
Cmax (ng/mL)	5113.75	3123.59	3076.25	0.61	[0.51 , 0.71]	0.60	[0.51 , 0.70]

Source：B2107 試験-Table 14.2-1.4
a) 対数変換により算出した値を指数変換した
解析モデル：対数変換した PK パラメータを，投与法，投与順序，期，及び被験者を固定効果とした 線形固定効果モデルを用いて解析した。

LBQ657

LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比較をTable 1-14に示す。

LBQ657 の Cmax は，空腹時と比べ低脂肪食後及び高脂肪食後の投与で，それぞれ 19%及び 28%減少した。Tmax は，低脂肪食後及び高脂肪食後の投与のいずれにおいても遅延した。AUCinf 及び AUClast は，低脂肪食後及び高脂肪食後のいずれにおいても空腹時とほとんど差が認められなかった。

Table 1-14　LCZ 400 mg を空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比較（B2107 試験，PK 解析対象集団）

	調整した幾何平均値 [a)]			比 (低脂肪食／空腹時) [a)]	比に対する 90% 信頼区間 [下限, 上限] [a)]	比 (高脂肪食／空腹時) [a)]	比に対する 90%信頼区間 [下限, 上限] [a)]
PK パラメータ	空腹時	低脂肪食	高脂肪食				
AUCinf (h・ng/mL)	180183.3	180543.8	187917.3	1.00	[0.97 , 1.02]	1.04	[1.01 , 1.06]
AUClast (h・ng/mL)	179311.1	163317.8	187237.6	0.91	[0.80 , 1.03]	1.04	[0.92 , 1.18]
Cmax (ng/mL)	17411.29	14087.30	12567.98	0.81	[0.70 , 0.92]	0.72	[0.63 , 0.82]

Source：B2107 試験-Table 14.2-1.4
a) 対数変換により算出した値を指数変換した
解析モデル：対数変換した PK パラメータを，投与法，投与順序，期，及び被験者を固定効果とした 線形固定効果モデルを用いて解析した。

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 A2103 試験（参考資料）

5.3.1.2-1-A2103 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two-treatment, two period crossover, single-dose study to determine the relative bioavailability of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 compared to 320 mg Diovan® in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング検査日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を単回投与したときのバルサルタン（VAL）の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を Diovan®（VAL）320 mg（外国市販製剤）との比較により評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした単施設，ランダム化，非盲検，2 群，2 期クロスオーバー，単回投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，試験終了時で構成された。試験期の第 1 期と第 2 期の間には，5 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

投与順序をTable 1-1に示す。

Table 1-1 投与順序（A2103 試験）

	第 1 期	第 2 期
投与順序 1	LCZ 400 mg	VAL 320 mg

	第 1 期	第 2 期
投与順序 2	VAL 320 mg	LCZ 400 mg

Source：A2103 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：56 名（各投与順序：28 名）
目標完了被験者数：44 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 19～55 歳の者
- 健康な男性，及び閉経後又は卵巣摘出術をした女性
- 女性については，スクリーニングの 6 ヵ月以上前に卵巣摘出術（子宮の摘出は問わない）を受けた者。閉経後女性では，組入れ前の 1 年以上，定期的な月経出血が認められない者。閉経後 2 年未満の女性では，血漿中卵胞刺激ホルモン値が 40 IU/L を超えていることが確認された者。
- 男性については，試験期間中，2 種類の方法（例：殺精子ジェル及びコンドーム）で避妊することに同意した者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬をTable 1-2に示す。

Table 1-2　　治験薬（A2103 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 50 mg	錠剤
LCZ696 錠 300 mg	錠剤
VAL489（Diovan®）カプセル 160 mg	カプセル

Source：A2103 試験-Section 9.4.2

用量及び投与方法

投与順序 1 及び 2（Table 1-1）に従い，治験薬を投与した。被験者は 10 時間以上絶食した後，第 1 期及び第 2 期の Day 1 の朝（7：00～9：00）に 240 mL の水で治験薬を服用し，服用後 4 時間まで絶食した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日以内（Day −21～−2）
- ベースライン期：各投与期 1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 第 1 期：4 日間（Day 1～4），単回投与（Day 1）
  - ウォッシュアウト期間：5 日間以上
  - 第 2 期：4 日間（Day 1～4），単回投与（Day 1）
- 試験終了時検査：第 2 期の治験薬投与 72 時間後（第 2 期 Day 4）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- 血漿中 VAL 濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast，AUCinf，Cmax，及び Tmax

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：PK 測定を完了したすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与薬剤別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与薬剤別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

（4）PK

対数変換した VAL の AUClast，AUCinf，及び Cmax を線形混合効果モデルにより解析した。本モデルでは，固定効果を投与順序，投与群，及び投与期とし，変量効果を被験者とした。LCZ 錠（試験製剤）と VAL カプセル剤（標準製剤）の VAL の相対的 BA の評価には，幾何平均値の比とその 90%信頼区間を用いた。

試験成績

被験者の内訳

計 56 名の健康被験者がランダム化され，治験薬を投与された。そのうち 51 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 5 名の中止理由は，臨床検査値の異常 4 名及び同意撤回 1 名であった。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 1-3に示す。

Table 1-3　　解析対象集団（A2103 試験）

	LCZ 400 mg	VAL 320 mg	合計
ランダム化された被験者数	56	56	56
安全性解析対象集団（SAF）	53	54	56
PK 解析対象集団	52	54	56

Source：A2103 試験- Table 14.2-1.3 及び Table 14.3.1-1.1

人口統計学的特性及びその他の特性

投与順序 1 の被験者の平均年齢は 30.7 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 179.2 cm，79.5 kg であった。BMI は 24.8 kg/m^2 であった。男性は 89.3%（25/28 名），女性は 10.7%（3/28 名）であった。ほとんどの被験者は白人であった（96.4%，27/28 名）。

投与順序 2 の被験者の平均年齢は 26.5 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 177.1 cm，77.0 kg であった。BMI は 24.6 kg/m^2 であった。男性は 96.4%（27/28 名），女性は 3.6%（1/28 名）であった。ほとんどの被験者は白人であった（82.1%，23/28 名）。

人口統計学的データは類似していた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

56 名がランダム化された順序に従って治験薬を投与された。投与順序 1 では，26 名が LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与され，残りの 2 名は LCZ 400 mg のみ単回投与された。投与順序 2 では，25 名が VAL 320 mg 及び LCZ 400 mg を単回投与され，残りの 3 名は VAL 320 mg のみ単回投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

投与薬剤別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 1-4に示す。

有害事象は全体で 56 名中 15 名（26.8%）の被験者に計 25 件発現した。投与薬剤別の有害事象発現率及び発現件数は，LCZ 400 mg 投与時で 18.9%（10/53 名）に 12 件，VAL 320 mg 投与時で 14.8%（8/54 名）に 13 件であった。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与薬剤で 2 名以上発現）は「頭痛」であった。

Table 1-4　　投与薬剤別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2103 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N=53 n (%)	VAL 320 mg N=54 n (%)	全体 N=56 n (%)
合計		10 (18.9)	8 (14.8)	15 (26.8)
胃腸障害	合計	2 (3.8)	4 (7.4)	6 (10.7)
	腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	便秘	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)
	消化不良	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	悪心	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
全身障害および投与局所様態	合計	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.6)
	疲労	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	疼痛	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	合計	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)
	筋骨格痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	合計	7 (13.2)	3 (5.6)	9 (16.1)
	浮動性めまい	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
	頭痛	6 (11.3)	2 (3.7)	7 (12.5)
	傾眠	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.6)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	合計	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)
	紅斑	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)

SOC	PT	LCZ 400 mg N=53 n (%)	VAL 320 mg N=54 n (%)	全体 N=56 n (%)
血管障害	合計	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
	低血圧	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)

Source：A2103 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は全体で 9 例 15 件報告された。その内訳は，LCZ 400 mg 投与時に 6 例 8 件，VAL 320 mg 投与時に 5 例 7 件であった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象は 25 件中 22 件が軽度，3 件が中等度であった。中等度の有害事象の内訳は，「頭痛」（2 件）及び「上腹部痛」（1 件）であった。重度の有害事象は認められなかった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。

4 名が臨床検査値の異常により投与を中止した。その内訳は，ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が 1 名（LCZ 400 mg 投与時），AST（GOT）及び ALT（GPT）の増加が 1 名（VAL 320 mg 投与時），ALT（GPT），ビリルビン，及びトリグリセリドの増加が 1 名（VAL 320 mg 投与時），並びにクレアチンキナーゼ及び AST（GOT）の増加が 1 名（LCZ 400 mg 投与時）であった。いずれも有害事象と判断されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

1 例（VAL 320 mg 投与時）で「低血圧」が有害事象として報告された。本被験者は VAL 320 mg の投与 24 時間後に血圧が低下したが，翌日には基準範囲内に戻った。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

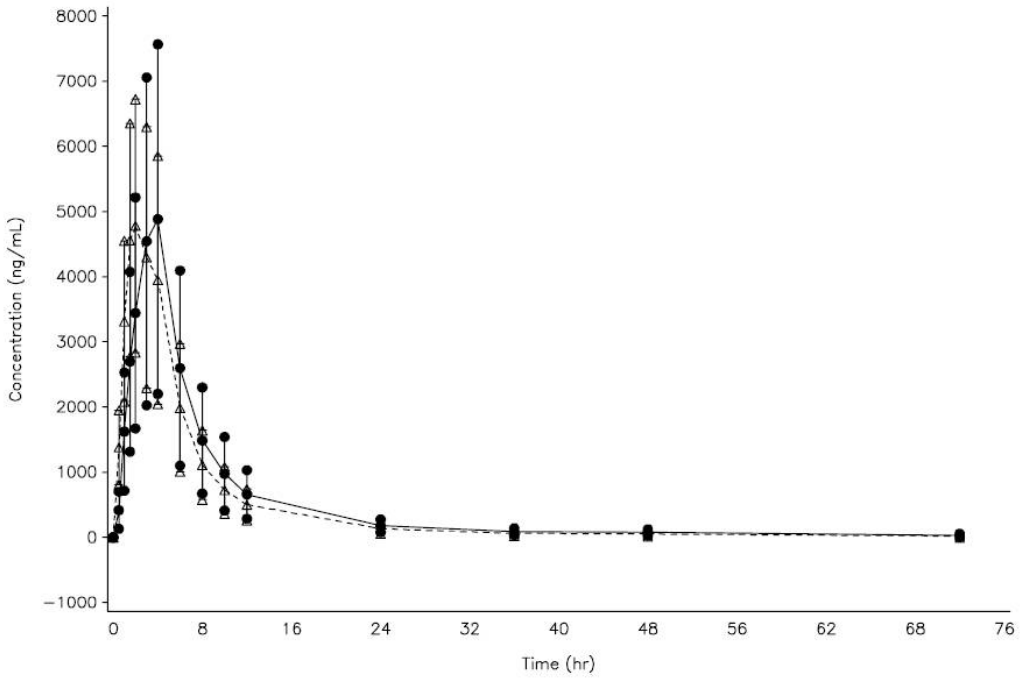
LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 1-1に，VAL の PK パラメータをTable 1-5に示す。

LCZ 400 mg 投与時及び VAL 320 mg 投与時の Tmax の中央値はそれぞれ 2 時間及び 4 時間であった。

LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの解析結果をTable 1-6に，用量補正した PK パラメータを用いた場合の解析結果をTable 1-7に示す。

用量補正した PK パラメータを用いた場合，LCZ 400 mg を単回投与したときの VAL の AUCinf 及び Cmax は，VAL 320 mg と比べそれぞれ 40%及び 52%高かった。

Figure 1-1　LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（A2103 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2103 試験-Figure 11-1
△：LCZ 400 mg，●：VAL 320 mg

Table 1-5　LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（A2103 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n=52	VAL 320 mg n=54
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差 中央値	32692.94 ± 11318.47 32272.75	37353.49 ± 18415.25 35600.04

		LCZ 400 mg n=52	VAL 320 mg n=54
	最小値～最大値	9139.31～56092.68	14272.79～131182.5
	CV%	34.6	49.3
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	31959.07 ± 11402.40	36449.22 ± 18022.02
	中央値	31560.68	35523.84
	最小値～最大値	8916.63～55349.11	13211.24～128832.2
	CV%	35.7	49.4
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5011.920 ± 1837.770	5204.630 ± 2569.990
	中央値	4950	5015
	最小値～最大値	1450.00～10200.00	1910.00～18000.00
	CV%	36.7	49.4
Tmax (h)	中央値	2	3.983
	最小値～最大値	0.98～4.00	1.50～4.02

Source：A2103 試験-Table 14.2-1.3

Table 1-6　LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの VAL の PK パラメータの比較（A2103 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ 400 mg	VAL 320 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	30713	34047	0.90	(0.82～0.99)
AUClast (ng·h/mL)	29903	33197	0.90	(0.81～1.00)
Cmax (ng/mL)	4639.8	4734.4	0.98	(0.87～1.10)

Source：A2103 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

Table 1-7　LCZ 400 mg 及び VAL 320 mg を単回投与したときの VAL の用量補正した PK パラメータの比較（A2103 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ 400 mg	VAL 320 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	149.09	106.40	1.40	(1.27～1.55)
Cmax (ng/mL)	22.52	14.79	1.52	(1.35～1.71)

Source：A2103 試験-Table 14.2-1.2
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

1.2.2 B2114 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2-B2114 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single-dose, two-treatment, two-sequence, three-period, replicate, crossover study to determine the bioequivalence of 50 mg LCZ696 final market image (FMI) tablet and the 50 mg LCZ696 clinical service form (CSF) in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 50 mg を単回投与したときの市販予定製剤（final market image, FMI）及び臨床試験製剤（clinical service form，CSF）の生物学的同等性を検討する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 50 mg の FMI 及び CSF を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関連する遺伝子の違いが LCZ696 の曝露量に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象として LCZ696 50 mg FMI 及び LCZ696 50 mg CSF の生物学的同等性を評価する非盲検，ランダム化，2 群，3 期クロスオーバー，単回投与試験である。試験デザインを Table 1-1 に示す。本試験は，スクリーニング期，3 期の試験期（各期にベースライン期を含む），及び試験終了時で構成された。各試験期の間には 7 日以上 14 日以内のウォッシュアウト期間を設けた。

スクリーニング期に組入れ基準を満たした被験者を，投与順序 1 又は投与順序 2 のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。投与順序 1 では試験期 1，2，及び 3 にそれぞれ FMI，CSF，及び FMI を単回投与し，投与順序 2 ではそれぞれ CSF，FMI，及び CSF を単回投与した。薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び安全性を各投与の投与前から投与 72 時間後まで評価した。

Table 1-1　　試験デザイン（B2114 試験）

投与順序	試験期 1		試験期 2		試験期 3
1	LCZ696 50 mg FMI	ウォッシュアウト	LCZ696 50 mg CSF	ウォッシュアウト	LCZ696 50 mg FMI
2	LCZ696 50 mg CSF		LCZ696 50 mg FMI		LCZ696 50 mg CSF

Source：B2114 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 84 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者。
- 年齢が 18～55 歳の者。
- 健康な男性及び女性。
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者。
- スクリーニング時及びベースライン時に臥位で測定した口腔体温が 35.0～37.5°C，並びに脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の範囲にある者。体位変換による血圧変化の基準（臥位から立位への体位変換時に SBP が 20 mmHg を超えて低下，DBP が 10 mmHg を超えて低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加）に該当しない者。
- 体重が 55 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲内にある者。
- 主な除外基準
  - 症候性起立性低血圧又は失神の既往歴がある者。
  - 臨床的に重要な心電図異常の既往を有するか，スクリーニング時又はベースライン時の安静時心電図で以下の異常が認められた者。
    - PR 間隔が 220 ms 超
    - QRS 間隔が 120 ms 超
    - QTcB 間隔が 470 ms 超（女性）又は 450 ms 超（男性）
  - QT 延長症候群の所見，既往歴，又は家族歴がある者。
  - 血管神経性浮腫の既往歴がある者。

- 50 歳未満で心臓に起因する突然死をした家族を有する者。
- 過去 3 ヵ月以内に喫煙している者。
- スクリーニング時のヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 未満の者。
- 妊娠可能な女性。

治験薬

治験薬を Table 1-2 に示す。

Table 1-2　　治験薬（B2114 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 50 mg FMI	錠剤
LCZ696 50 mg CSF	錠剤

Source：B2114 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

LCZ696 50 mg FMI 又は LCZ696 50 mg CSF 1 錠を 240 mL の水で，各試験期 Day 1 の 7:00～9:00 に経口投与した。服用前少なくとも 10 時間は絶食し，服用後 4 時間絶食した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 29～2 日（Day −29～−2）
- 試験期：
  - 試験期 1 及び 2：ベースライン期（Day−1），治験薬の投与（Day 1），ウォッシュアウト期（Day 2～7）
  - 試験期 3：ベースライン期（Day −1），治験薬の投与（Day 1）
- 試験終了時検査：試験期 3 の Day 4

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び身体的検査

PK

LCZ696 単回投与後の以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），バルサルタン：AUCinf，AUClast，Cmax，T1/2，及び Tmax

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 15.0 を用いた。有害事象は，製剤別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を製剤別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を製剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を製剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を製剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を製剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。

（4）PK

- 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度は，製剤別及び測定時点別に示した。
- PK パラメータはノンコンパートメント法にて算出した。
- PK パラメータの記述統計量として，平均値，標準偏差，CV%，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値を算出した。
- サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの対数変換した AUClast，AUCinf，及び Cmax を，製剤，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。製剤の比較（FMI / CSF）では，それぞれ対数変換した PK パラメータの平均値の差及び 90%信頼区間を逆変換して，幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲に含まれるときに，両製剤間に生物学的同等性があると判断した。

試験成績

被験者の内訳

85 名の健康被験者がランダム化されて治験薬を投与され，このうち 81 名が試験を完了した。治験薬の投与を中止した 4 名の内訳は，追跡不能が 2 名，治験責任医師の判断及び治験実施計画書からの逸脱が各 1 名であった（B2114 試験-Table 14.1-1.2）。

解析したデータセット

ランダム化された 85 名が SAF に含まれた。84 名が PK 解析対象集団に含まれ，試験を中止した 1 名は除外された（B2114 試験-Table 11-1）。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で男性が 63 名，女性が 22 名であった。平均年齢は 40.3 歳（範囲：19～55 歳），平均体重は 76.49 kg（範囲：57.0～103.2 kg），平均身長 170.28 cm（範囲：149.5～190.5 cm）であった（B2114 試験-Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ランダム化された 85 名はすべて割り付けられた投与順序で投与を開始され，81 名が完了した。中止した 4 名のうち 1 名は試験期 1 に CSF を，2 名は試験期 1 に FMI を投与され，その後試験を

中止した。残りの 1 名は試験期 1 に CSF，試験期 2 に FMI を投与され，その後試験を中止した（B2114 試験-Listing 16.2.1-1.1）。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 1-3 に示す。

Table 1-3　有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（B2114 試験，SAF）

	LCZ696 50 mg FMI N = 84 n (%)	LCZ696 50 mg CSF N = 83 n (%)	全体 N = 85 n (%)
有害事象	7 (8.3)	9 (10.8)	15 (17.6)
重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：B2114 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

製剤別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-4 に示す。

有害事象の発現率は全体で 17.6%（15/85 名）であり，製剤別では，LCZ696 50 mg FMI で 8.3%（7/84 名），LCZ696 50 mg CSF で 10.8%（9/83 名）であった。

PT 別で全体で 3 名以上にみられた有害事象は，頭痛（LCZ696 50 mg FMI 0%，LCZ696 50 mg CSF 4.8%，以下同順），浮動性めまい（3.6%，0%），ウイルス性上気道感染（1.2%，2.4%）であった。CSF と比較して FMI で 3%以上高かった有害事象は，浮動性めまいであった。

Table 1-4　　製剤別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2114 試験，SAF）

PT	LCZ696 50 mg FMI N = 84 n (%)	LCZ696 50 mg CSF N = 83 n (%)	全体 N = 85 n (%)
合計	7 (8.3)	9 (10.8)	15 (17.6)
頭痛	0	4 (4.8)	4 (4.7)
浮動性めまい	3 (3.6)	0	3 (3.5)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.5)
上腹部痛	0	1 (1.2)	1 (1.2)
ざ瘡	1 (1.2)	0	1 (1.2)
結膜炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)
鼻閉	1 (1.2)	0	1 (1.2)
口腔咽頭痛	0	1 (1.2)	1 (1.2)
動悸	1 (1.2)	0	1 (1.2)
膿尿	0	1 (1.2)	1 (1.2)
嘔吐	0	1 (1.2)	1 (1.2)

Source：B2114 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は 85 名中 2 名（2.4%）にみられ，内訳は FMI 投与時に浮動性めまいが 1 名（1.2%），CSF 投与時に頭痛が 1 名（1.2%）であった（B2114 試験-Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はいずれも軽度であり，中等度又は高度の有害事象は認められなかった（B2114 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査では有害事象として報告された異常はなかった。尿検査では，1 名で試験期 3 のベースラインで膿尿が認められ，有害事象として報告された。膿尿は，最

終評価日の 17 日後に消失した。膿尿と治験薬との関連は否定された（B2114 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-2.1）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象又は臨床的に重要なバイタルサインの異常値は報告されなかった（B2114 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

臨床的に重要な心電図異常所見及び有害事象として報告された異常所見はなかった（B2114 試験-Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

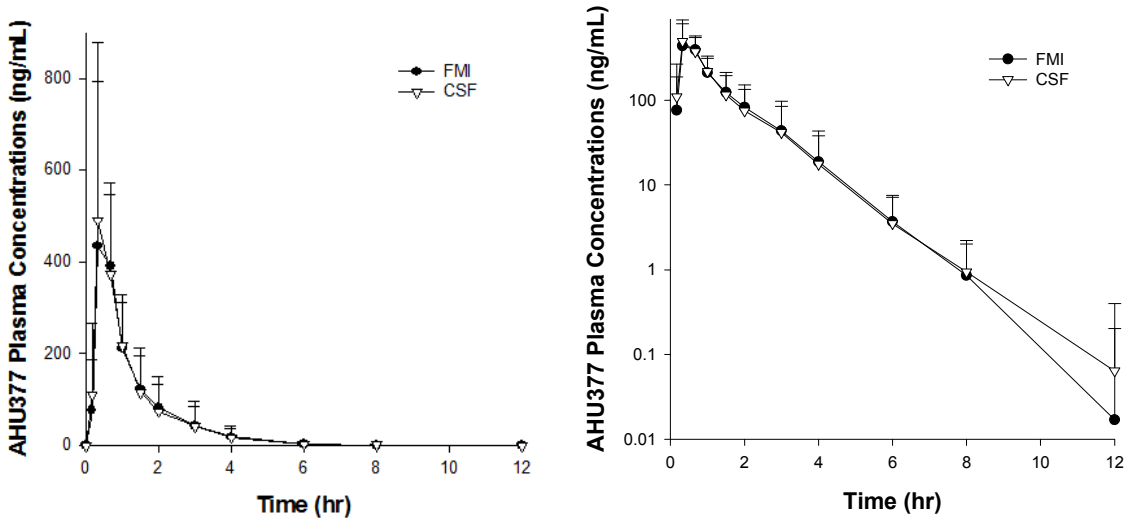
（1）サクビトリルの PK パラメータ

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中サクビトリル濃度の推移を Figure 1-1 に，PK パラメータを Table 1-5 に，PK パラメータの比較を Table 1-6 に示す。

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与した後のサクビトリルの Tmax（中央値）は FMI で 0.53 時間，CSF で 0.33 時間であった。サクビトリルの AUC，Cmax，及び T1/2（平均値）は，いずれも FMI と CSF で同程度であった。FMI では，AUCinf が 547 ng·h/mL，AUClast が 541 ng·h/mL，Cmax が 561 ng/mL，T1/2 が 0.994 時間であった。CSF では，AUCinf が 547 ng·h/mL，AUClast が 544 ng·h/mL，Cmax が 580 ng/mL，T1/2 が 0.990 時間であった。

CSF 投与時に対する FMI 投与時のサクビトリルの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.98（0.95～1.00），0.97（0.95～1.00），及び 0.96（0.87～1.07）であった。これらの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，FMI 及び CSF のサクビトリルは生物学的に同等であることが示された。

Figure 1-1　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中サクビトリル濃度の推移（実数及び片対数グラフ）（B2114 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2114 試験-Figure 14.2-1.1

AHU377 = サクビトリル

平均値 + 標準偏差

Table 1-5　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2114 試験，PK 解析対象集団）

製剤		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
FMI	N	122	124	124	122	124
	平均値 ± 標準偏差	547 ± 159	541 ± 159	561 ± 287	0.994 ± 0.239	-
	中央値	528	525	511	0.948	0.533
	最小値～最大値	120～993	117～989	92.0～1850	0.534～2.10	0.333～4.00
	CV%	29.1	29.4	51.1	24.0	-
CSF	N	123	123	123	123	123
	平均値 ± 標準偏差	547 ± 161	544 ± 161	580 ± 333	0.990 ± 0.277	-
	中央値	516	514	499	0.943	0.333
	最小値～最大値	170～1020	168～1010	116～1650	0.552～2.09	0.333～3.00
	CV%	29.5	29.6	57.4	28.0	-

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.4

本試験では各被験者が一方の製剤を 1 回，もう一方の製剤を 2 回服用した。N は，各製剤の累計投与被験者数とした。

Table 1-6　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータの比較（B2114 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N) [a]		幾何平均値の比 [b]	
	FMI	CSF	FMI/CSF	90%信頼区間
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)
Cmax (ng/mL)	485.52 (122)	504.82 (123)	0.96	(0.87～1.07)

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.1

a) 各製剤の累計投与被験者数

b) 対数変換値を逆変換した。

対数変換した PK パラメータを製剤，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

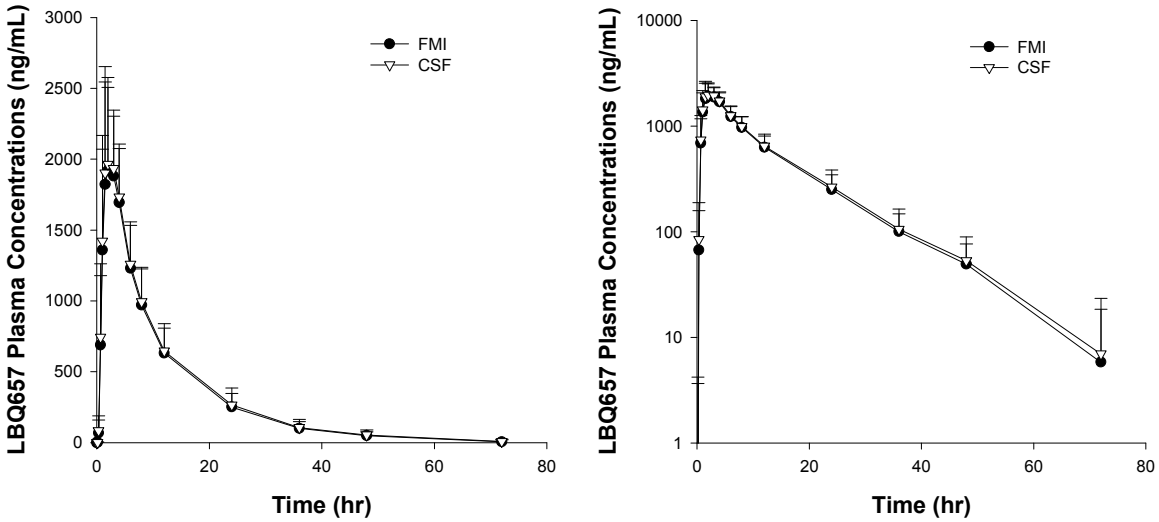
（2）Sacubitrilat の PK パラメータ

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 sacubitrilat 濃度の推移を Figure 1-2 に，PK パラメータを Table 1-7 に，PK パラメータの比較を Table 1-8 に示す。

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与した後の sacubitrilat の Tmax（中央値）は，FMI 及び CSF のいずれも 2.00 時間であった。Sacubitrilat の AUCinf，AUClast，Cmax，及び T1/2（平均値）は，FMI と CSF で同程度であった。FMI では，AUCinf が 23300 ng·h/mL，AUClast が 22800 ng·h/mL，Cmax が 2180 ng/mL，T1/2 が 10.1 時間であった。CSF では，AUCinf が 24200 ng·h/mL，AUClast が 23600 ng·h/mL，Cmax が 2220 ng/mL，T1/2 が 10.2 時間であった。

CSF 投与時に対する FMI 投与時の sacubitrilat の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.99（0.98～1.00），0.99（0.98～1.00），及び 1.00（0.97～1.02）であった。これらの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，FMI 及び CSF の sacubitrilat は生物学的に同等であることが示された。

Figure 1-2　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（実数及び片対数グラフ）（B2114 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2114 試験-Figure 14.2-1.1

平均値 + 標準偏差

Table 1-7　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2114 試験，PK 解析対象集団）

製剤		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
FMI	N	124	124	124	124	124
	平均値 ± 標準偏差	23300 ± 6210	22800 ± 6080	2180 ± 482	10.1 ± 2.28	-
	中央値	22600	22000	2180	9.53	2.00
	最小値～最大値	6450～57400	5980～56100	497～4240	6.68～19.6	1.00～6.00
	CV%	26.6	26.7	22.1	22.7	-
CSF	N	123	123	123	123	123
	平均値 ± 標準偏差	24200 ± 7140	23600 ± 6910	2220 ± 505	10.2 ± 2.59	-
	中央値	23400	22700	2140	9.43	2.00
	最小値～最大値	8960～59400	8590～57300	822～4130	6.56～18.5	1.00～4.00
	CV%	29.5	29.3	22.8	25.3	-

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.4

本試験では各被験者が一方の製剤を 1 回，もう一方の製剤を 2 回服用した。N は，各製剤の累計投与被験者数とした。

Table 1-8　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータの比較（B2114 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N) [a)]		幾何平均値の比 [b)]	
	FMI	CSF	FMI/CSF	90%信頼区間
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)
Cmax (ng/mL)	2134.68 (122)	2140.84 (123)	1.00	(0.97～1.02)

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.1

a)　各製剤の累計投与被験者数

b)　対数変換値を逆変換した。

対数変換した PK パラメータを製剤，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

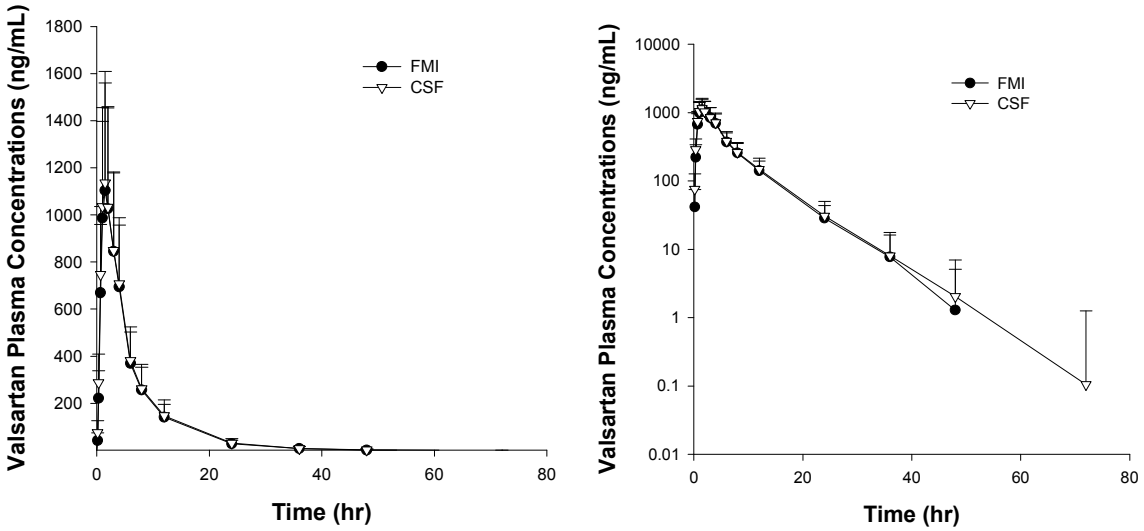
(3) バルサルタンの PK パラメータ

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中バルサルタン濃度の推移を Figure 1-3 に，PK パラメータを Table 1-9 に，PK パラメータの比較を Table 1-10 に示す。

LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与した後のバルサルタンの Tmax（中央値）は，FMI 及び CSF のいずれも 1.50 時間であった。バルサルタンの AUC，Cmax，及び T1/2（平均値）は，FMI と CSF で同程度であった。FMI では，AUCinf が 7030 ng·h/mL，AUClast が 6890 ng·h/mL，Cmax が 1160 ng/mL，T1/2 が 5.76 時間であった。CSF では，AUCinf が 7300 ng·h/mL，AUClast が 7130 ng·h/mL，Cmax が 1190 ng/mL，T1/2 が 6.11 時間であった。

CSF 投与時に対する FMI 投与時のバルサルタンの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.96（0.90～1.01），0.96（0.90～1.02），及び 0.96（0.89～1.03）であった。これらの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，FMI 及び CSF のバルサルタンは生物学的に同等であることが示された。

Figure 1-3　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中バルサルタン濃度の推移（実数及び片対数グラフ）（B2114 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2114 試験-Figure 14.2-1.1

Valsartan = バルサルタン

平均値 + 標準偏差

Table 1-9　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2114 試験，PK 解析対象集団）

製剤		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)
FMI	N	123	123	123	123	123
	平均値 ± 標準偏差	7030 ± 2480	6890 ± 2480	1160 ± 455	5.76 ± 1.83	-
	中央値	6840	6700	1080	5.38	1.50
	最小値～最大値	2210～15400	1830～15300	315～2680	3.68～20.4	0.667～4.00
	CV%	35.3	36.0	39.1	31.7	-
CSF	N	118	120	120	118	120
	平均値 ± 標準偏差	7300 ± 2740	7130 ± 2720	1190 ± 463	6.11 ± 4.27	-
	中央値	6890	6760	1120	5.43	1.50
	最小値～最大値	2010～18000	1890～17700	288～3680	3.34～48.6	0.667～4.00
	CV%	37.6	38.2	39.0	69.9	-

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.4

本試験では各被験者が一方の製剤を 1 回，もう一方の製剤を 2 回服用した。N は，各製剤の累計投与被験者数とした。

Table 1-10　LCZ696 50 mg FMI 及び CSF を単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータの比較（B2114 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N) [a)]		幾何平均値の比 [b)]	
	FMI	CSF	FMI/CSF	90%信頼区間
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)
Cmax (ng/mL)	1070.45 (121)	1117.86 (120)	0.96	(0.89～1.03)

Source：B2114 試験-Table 14.2-1.1

a) 各製剤の累計投与被験者数

b) 対数変換値を逆変換した。

対数変換した PK パラメータを製剤，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

1.2.3 B2126 試験（参考資料）

添付資料番号： 5.3.1.2-3-B2126 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single-dose, crossover study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of the 200 mg LCZ696 mini-tablet compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet under fasted condition and also to evaluate the effect of food on the bioavailability of 200 mg LCZ696 mini-tablet

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 3.125 mg ミニタブレット（以下，ミニタブレット）を用いて LCZ696 200 mg（投与量）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを，市販予定製剤（final market image，FMI）との比較により評価する。
- 健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを空腹時に単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに少量の軟らかい食物（プリン）が及ぼす影響を評価する。
- 健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットをプリンに振りかけて単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに高脂肪食が及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及び FMI を空腹時又は食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関与する遺伝子の個人間の違いが LCZ696 の反応に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，4 期クロスオーバー試験である。

本試験は，スクリーニング期，第 1 期～4 期のベースライン及び試験期，並びに試験終了時検査で構成された。各試験期でベースライン時に来院し，治験薬を単回投与した。次の試験期開始前に 7～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。組入れ基準を満たした被験者は，試験期 1 の Day −1 の評価のため，治験薬投与開始 10 時間前までに入所した。試験期 1 のベースライン時の評価で組入れ基準を満たした 40 名の被験者を，Williams デザインを用いて以下の 4 通りの投与順序（各投与順序 10 名）にランダム化した。

- ABCD，BDAC，CADB，及び DCBA（A：FMI，B：ミニタブレット，C：プリンに振りかけたミニタブレット，D：高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレット）

4 期の投与順序を Table 1-1 に示す。

試験終了時検査は，試験期 4 の投与後 96 時間の薬物動態（pharmacokinetics，PK）評価用採血後又は退所前（中止時）に実施した。

Table 1-1　　治験薬の投与順序（B2126 試験）

投与順序	試験期 1	ウォッシュアウト期	試験期 2	ウォッシュアウト期	試験期 3	ウォッシュアウト期	試験期 4
1	A	7～14 日	B	7～14 日	C	7～14 日	D
2	B		D		A		C
3	C		A		D		B
4	D		C		B		A

Source：B2126 試験-Table 9-1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

目標被験者数

目標組入れ被験者数：40 名（10 名／投与順序）

目標完了被験者数：32 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18～55 歳の男性及び女性で，スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者。
- スクリーニング時及び最初のベースライン時に臥位で測定した口腔体温が 35.0～37.5℃，脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 100～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の範囲にある者。
- 主な除外基準

- 症候性起立性低血圧又は失神の既往歴がある者。
- 妊娠の可能性がある女性。
- 喫煙者（過去 3 ヵ月間に煙草製品を使用）。
- 投与開始前 2 週間以内に，処方薬，植物由来のサプリメント，OTC 薬，又は栄養補助食品（ビタミン剤を含む）を摂取した者。

治験薬

治験薬を Table 1-2 に示す。

Table 1-2 治験薬（B2126 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 3.125 mg ミニタブレット	錠剤
LCZ696 200 mg FMI	錠剤

Source：B2126 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

治験薬は少なくとも 10 時間絶食後，午前 7:00～9:00 に投与し，投与後 4 時間まで絶食した。各投与日でほぼ同じ時間に治験薬を投与した。治験薬は噛まずに飲み込むよう指導した。以下にそれぞれの投与法を記載する。

- A 及び B：朝の空腹時に LCZ696 200 mg FMI 又は LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを 240 mL の水とともに投与した。
- C：朝の空腹時に小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを投与し，続けて 240 mL の水を摂取した。
- D：高脂肪の朝食（800～1000 kcal，蛋白質 15%，炭水化物 25%，及び脂肪 60%）を摂取した 30 分後に小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを投与し，続けて 240 mL の水を摂取した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～3 日（Day −21～ −3）
- ベースライン期（試験期 1～試験期 4）：各試験期 1 日間（Day −1）
- 試験期（試験期 1～試験期 4）
  - 各試験期 5 日間（Day 1～5），投与は各試験期の Day 1
  - ウォッシュアウト期：各試験期の間で 7～14 日間
- 試験終了時検査：試験期 4 の Day 5（試験期 4 の評価終了後）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び身体的検査

PK

LCZ696 単回投与後の以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタン：AUCinf，AUClast，Cmax，T1/2，及び Tmax

主要評価項目は，AUCinf，AUClast，及び Cmax とした。

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析対象集団は，実際に投与された治験薬に基づき解析した。

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な PK データを有し，PK データに重要な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 21.0 を用いた。有害事象は，投与別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を投与別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与別及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を投与別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与別及び測定時点別に示した。

（4）PK

対数変換した血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの AUClast，AUCinf，及び Cmax を，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。投与間［ミニタブレット対 FMI（B 対 A），プリンに振りかけたミニタブレット対ミニタブレット（C 対 B），及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレット対プリンに振りかけたミニタブレット（D 対 C）］の対数平均の差を逆変換して幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。多重性の調整はしなかった。

試験成績

被験者の内訳

40 名（各投与順序 10 名）が試験に組み入れられ，このうち 39 名が試験を完了した。1 名が試験期 3 で薬物スクリーニング検査陽性となり，組入れ基準を満たさなくなったため，試験を中止した（B2126 試験-Table 14.1-1.1）。

解析したデータセット

試験に組み入れられた 40 名すべてが SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた（B2126 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及びその他の特性

試験に組み入れられた 40 名（男性：30 名，女性：10 名）の被験者の平均年齢は 42.0 歳（範囲：25～54 歳），平均 BMI は 27.2 kg/m^2（範囲：21～30 kg/m^2）であった。被験者のほとんどが白人（82.5%）であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与順序間で不均衡はなかった（B2126 試験-Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

試験に組み入れられた 40 名中 39 名が治験実施計画書の規定のとおりに治験薬を投与された。試験期 3 の Day −1 に試験を中止した 1 名は，試験期 1 の Day 1 に LCZ696 200 mg FMI，試験期 2 の Day 1 に LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを投与され，試験期 3 のプリンに振りかけたミニタブレット及び試験期 4 の高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットは投与されなかった（B2126 試験-Table 14.3.1-1.4）。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 1-3 に示す。

Table 1-3　有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（B2126 試験，SAF）

	A N = 40 n (%)	B N = 40 n (%)	C N = 39 n (%)	D N = 39 n (%)	全体 N = 40 n (%)
有害事象	1 (2.5)	0	3 (7.7)	0	4 (10.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

Source：B2126 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

1）有害事象

投与別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-4 に示す。

試験に組み入れられた 40 名中 4 名（10.0%）に 5 件の有害事象が発現し，内訳は便秘，斑状出血，裂傷，血管穿刺部位疼痛，及び血管穿刺部位腫脹であった。5 件の有害事象のうち 4 件がプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを単回投与後に発現し，1 件が LCZ696 200 mg FMI を単回投与後に発現した。

Table 1-4　投与別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2126 試験，SAF）

PT	A N = 40 n (%)	B N = 40 n (%)	C N = 39 n (%)	D N = 39 n (%)	全体 N = 40 n (%)
合計	1 (2.5)	0	3 (7.7)	0	4 (10.0)
便秘	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
斑状出血	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)
裂傷	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)

Source：B2126 試験-Table 14.3.1-1.1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

2）副作用

本試験では，副作用の報告はなかった。

3）重症度別の有害事象

本試験で報告された 5 件の有害事象のうち，1 件（裂傷）が中等度で，高度の有害事象はなかった。すべての事象が処置なく最終観察時点までに消失した。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった（B2126 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査のいずれも有害事象として報告された臨床的に重要な基準値からの逸脱はなかった（B2126 試験-Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.8-2.2，Listing 16.2.8-2.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象又は臨床的に重要なバイタルサインの異常値は報告されなかった（B2126 試験-Listing 16.2.9-1.1.1，Listing 16.2.9-1.1.2）。

2）心電図

臨床的に重要な心電図の異常所見はなかった（B2126 試験-Listing 16.2.9-1.2.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

（1）サクビトリルの PK

投与別の血漿中サクビトリル濃度の推移を Figure 1-1 に，PK パラメータを Table 1-5 に，PK パラメータの比較を Table 1-6，Table 1-7，及び Table 1-8 に示す。

LCZ696 200 mg 単回投与後のサクビトリルの Tmax の中央値は FMI，ミニタブレット，及びプリンに振りかけたミニタブレットのいずれも 0.5 時間であったのに対し，高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットでは 3.0 時間に遅延した。サクビトリルの Cmax（平均値，以下同

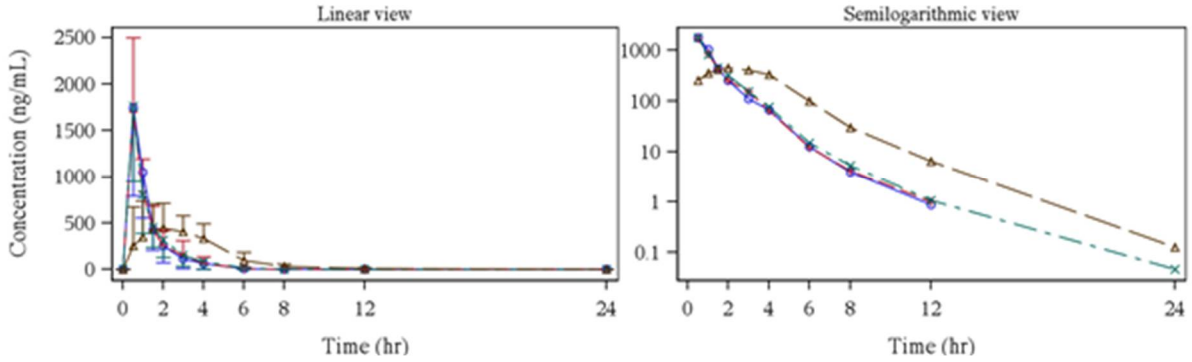
様）は FMI で 1910 ng/mL，ミニタブレットで 1780 ng/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 1810 ng/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 713 ng/mL であった。サクビトリルの AUCinf は FMI で 2060 ng·h/mL，ミニタブレットで 1970 ng·h/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 2080 ng·h/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 2080 ng·h/mL であった。サクビトリルの T1/2 はいずれの投与も約 1.5 時間であった。

ミニタブレットを FMI と比較したとき，サクビトリルの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれ，ミニタブレット及び FMI は生物学的に同等であることが示された。

プリンに振りかけたミニタブレットをミニタブレット単独と比較したとき，サクビトリルの PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲に含まれ，少量の軟らかい食物はミニタブレットのサクビトリルの Cmax 及び AUC のいずれにも影響を及ぼさないことが示された。

高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットをプリンに振りかけたミニタブレット（空腹時）と比較したとき，サクビトリルの Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.40（0.34～0.46）であり，90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲に含まれなかった。高脂肪食により，ミニタブレットのサクビトリルの Cmax が約 60%低下した。サクビトリルの AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性基準の範囲に含まれ，高脂肪食はミニタブレットのサクビトリルの AUC に影響を及ぼさないことが示された。

Figure 1-1　投与別の血漿中サクビトリル濃度の推移（B2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ696 200 mg FMI，＋：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，×：プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，△：高脂肪食後かつプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット

Table 1-5 投与別の血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験，PK 解析対象集団）

		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
A	N	40	40	40	40	40
	平均値 ± 標準偏差	2060 ± 475	2050 ± 475	1910 ± 805	-	1.51 ± 0.659
	中央値	1930	1930	1950	0.50	1.38
	最小値～最大値	1190～3000	1180～2990	497～3500	0.50～4.00	0.68～3.33
	CV%	23.1	23.1	42.1	-	43.6
B	N	40	40	40	40	40
	平均値 ± 標準偏差	1970 ± 483	1970 ± 483	1780 ± 700	-	1.49 ± 0.727
	中央値	1980	1970	1820	0.50	1.28
	最小値～最大値	1080～2970	1080～2970	408～3390	0.50～1.50	0.74～4.02
	CV%	24.5	24.5	39.4	-	48.8
C	N	39	39	39	39	39
	平均値 ± 標準偏差	2080 ± 498	2070 ± 497	1810 ± 771	-	1.46 ± 0.679
	中央値	2110	2100	1820	0.50	1.24
	最小値～最大値	987～3280	984～3270	425～3820	0.50～1.50	0.68～3.67
	CV%	24.0	24.0	42.6	-	46.6
D	N	38	39	39	39	38
	平均値 ± 標準偏差	2080 ± 528	2060 ± 519	713 ± 368	-	1.43 ± 0.601
	中央値	1930	1910	660	3.00	1.31
	最小値～最大値	1070～3740	1070～3710	334～2210	0.50～4.00	0.76～4.13
	CV%	25.4	25.1	51.7	-	42.0

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

Table 1-6 LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	B	A	B/A	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	1914 (40)	2002 (40)	0.96	(0.92, 1.00)
AUClast (ng·h/mL)	1910 (40)	1997 (40)	0.96	(0.92, 1.00)
Cmax (ng/mL)	1623 (40)	1721 (40)	0.94	(0.80, 1.11)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.3
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。

対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-7 プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及びミニタブレットを空腹時に単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	C	B	C/B	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	2005 (39)	1930 (39)	1.04	(1.00, 1.08)
AUClast (ng·h/mL)	2001 (39)	1926 (39)	1.04	(1.00, 1.08)
Cmax (ng/mL)	1627 (39)	1629 (39)	1.00	(0.85, 1.18)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.4
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-8 プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを高脂肪食後及び空腹時に単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	D	C	D/C	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	2008 (38)	1992 (38)	1.01	(0.97, 1.05)
AUClast (ng·h/mL)	2000 (39)	2001 (39)	1.00	(0.96, 1.04)
Cmax (ng/mL)	650 (39)	1628 (39)	0.40	(0.34, 0.46)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.5
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

（2）Sacubitrilat の PK パラメータ

投与別の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移を Figure 1-2 に，PK パラメータを Table 1-9 に，PK パラメータの比較を Table 1-10，Table 1-11，及び Table 1-12 に示す。

LCZ696 200 mg 単回投与後の sacubitrilat の Tmax の中央値は FMI，ミニタブレット，及びプリンに振りかけたミニタブレットのいずれも 2.0 時間であったのに対し，高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットでは 4.0 時間に遅延した。sacubitrilat の Cmax（平均値，以下同様）は FMI で 7920 ng/mL，ミニタブレットで 7530 ng/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 7470 ng/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 5980 ng/mL であった。

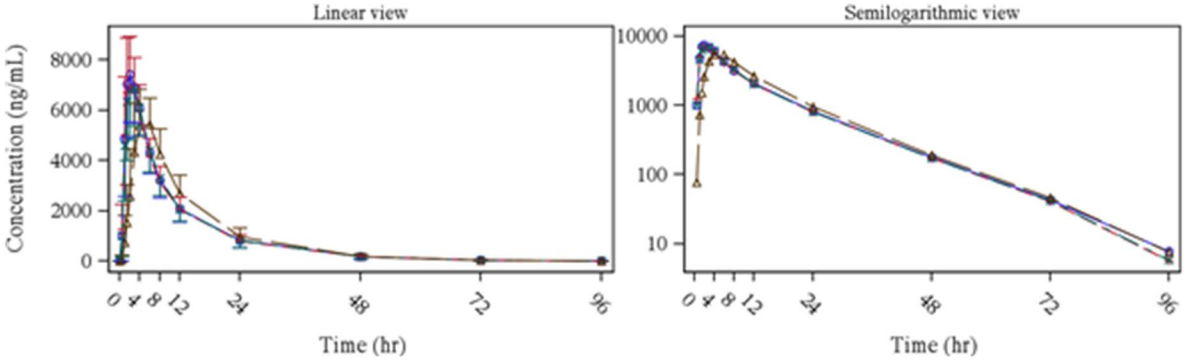
Sacubitrilat の AUCinf は FMI で 83400 ng·h/mL，ミニタブレットで 81500 ng·h/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 82300 ng·h/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 84100 ng·h/mL であった。sacubitrilat の T1/2 はいずれの投与も約 11 時間であった。

ミニタブレットを FMI と比較したとき，sacubitrilat の PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれ，ミニタブレット及び FMI は生物学的に同等であることが示された。

プリンに振りかけたミニタブレットをミニタブレット単独と比較したとき，sacubitrilat の PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲に含まれ，少量の軟らかい食物はミニタブレットの sacubitrilat の Cmax 及び AUC のいずれにも影響を及ぼさないことが示された。

高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットをプリンに振りかけたミニタブレット（空腹時）と比較したとき，sacubitrilat の Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.81（0.77～0.85）であり，90%信頼区間の下限が生物学的同等性基準の範囲に含まれなかった。高脂肪食により，ミニタブレットの sacubitrilat の Cmax が約 19%低下した。sacubitrilat の AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性基準の範囲に含まれ，高脂肪食はミニタブレットの sacubitrilat の AUC に影響を及ぼさないことが示された。

Figure 1-2　投与別の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（B2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ696 200 mg FMI，+：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，×：プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，△：高脂肪食後かつプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット

Table 1-9　投与別の血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験，PK 解析対象集団）

		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
A	N	40	40	40	40	40
	平均値 ± 標準偏差	83400 ± 18900	82700 ± 18900	7920 ± 1540	-	11.0 ± 1.70

		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
	中央値	79400	78800	7600	2.00	11.2
	最小値～最大値	58000～158000	57200～157000	4680～12000	1.00～6.00	8.20～14.7
	CV%	22.6	22.8	19.5	-	15.4
B	N	40	40	40	40	40
	平均値 ± 標準偏差	81500 ± 18600	80800 ± 18600	7530 ± 1610	-	10.9 ± 2.25
	中央値	78900	78300	7080	2.00	10.5
	最小値～最大値	52100～152000	51300～151000	4820～11400	1.00～4.00	7.31～17.9
	CV%	22.9	23.0	21.4	-	20.6
C	N	39	39	39	39	39
	平均値 ± 標準偏差	82300 ± 18800	81600 ± 18800	7470 ± 1740	-	11.3 ± 3.07
	中央値	80400	79700	7220	2.00	10.8
	最小値～最大値	57400～154000	56800～153000	4260～12400	1.47～6.00	7.90～27.5
	CV%	22.8	23.0	23.3	-	27.1
D	N	39	39	39	39	39
	平均値 ± 標準偏差	84100 ± 20300	83400 ± 20300	5980 ± 1180	-	10.8 ± 2.09
	中央値	79500	78900	5850	4.00	10.5
	最小値～最大値	60000～160000	59200～159000	3620～10500	2.00～6.00	7.41～18.5
	CV%	24.2	24.3	19.8	-	19.3

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

Table 1-10 LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	B	A	B/A	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	79673 (40)	81590 (40)	0.98	(0.96, 0.99)
AUClast (ng·h/mL)	79005 (40)	80929 (40)	0.98	(0.96, 0.99)
Cmax (ng/mL)	7374 (40)	7771 (40)	0.95	(0.91, 0.99)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.3
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-11 LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットとプリンに振りかけたミニタブレットを空腹時に単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	C	B	C/B	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	80421 (39)	79831 (39)	1.01	(0.99, 1.03)
AUClast (ng·h/mL)	79731 (39)	79175 (39)	1.01	(0.99, 1.03)
Cmax (ng/mL)	7279 (39)	7373 (39)	0.99	(0.95, 1.03)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.4
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-12 プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを高脂肪食後及び空腹時に単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	D	C	D/C	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	81983 (39)	80425 (39)	1.02	(1.00, 1.04)
AUClast (ng·h/mL)	81332 (39)	79734 (39)	1.02	(1.00, 1.04)
Cmax (ng/mL)	5872 (39)	7279 (39)	0.81	(0.77, 0.85)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.5
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

(3) バルサルタンの PK パラメータ

投与別の血漿中バルサルタン濃度の推移を Figure 1-3 に，PK パラメータを Table 1-13 に，PK パラメータの比較を Table 1-14，Table 1-15，及び Table 1-16 に示す。

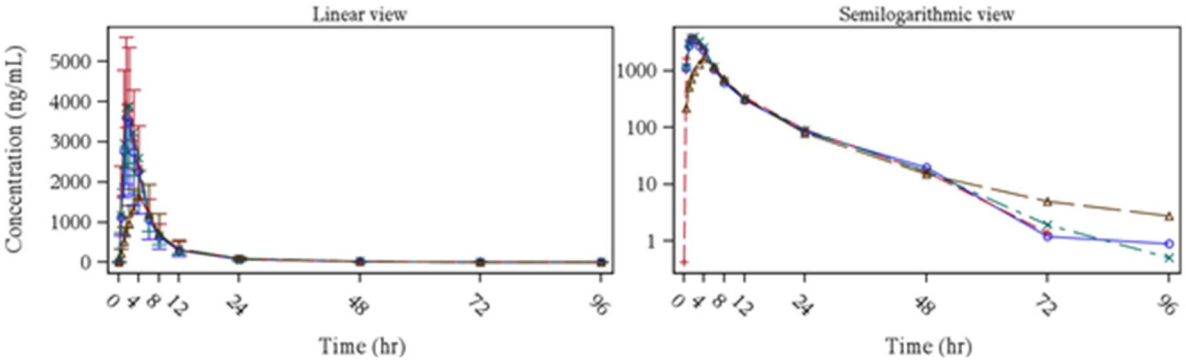
LCZ696 200 mg 単回投与後のバルサルタンの Tmax の中央値は FMI 及びミニタブレットで 1.5 時間，プリンに振りかけたミニタブレットで 2.0 時間であったのに対し，高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットでは 4.0 時間に遅延した。バルサルタンの Cmax（平均値，以下同様）は FMI で 3840 ng/mL，ミニタブレットで 4110 ng/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 4090 ng/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 1750 ng/mL であった。バルサルタンの AUCinf は FMI で 21000 ng·h/mL，ミニタブレットで 23300 ng·h/mL，プリンに振りかけたミニタブレットで 23000 ng·h/mL，及び高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットで 14300 ng·h/mL であった。バルサルタンの T1/2 はいずれの投与も約 8 時間であった。

ミニタブレットを FMI と比較したとき，バルサルタンの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれ，ミニタブレット及び FMI は生物学的に同等であることが示された。

プリンに振りかけたミニタブレットをミニタブレット単独と比較したとき，バルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲に含まれ，少量の軟らかい食物はミニタブレットのバルサルタンの Cmax 及び AUC のいずれにも影響を及ぼさないことが示された。

高脂肪食後かつプリンに振りかけたミニタブレットをプリンに振りかけたミニタブレット（空腹時）と比較したとき，バルサルタンの Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.43（0.38～0.48）であり，90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲に含まれなかった。高脂肪食により，ミニタブレットのバルサルタンの Cmax が約 57%低下した。バルサルタンの AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.60（0.54～0.66）及び 0.59（0.54～0.65）であり，いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲に含まれなかった。高脂肪食により，ミニタブレットのバルサルタンの AUCinf 及び AUClast がそれぞれ約 40%及び約 41%低下した。

Figure 1-3　投与別の血漿中バルサルタン濃度の推移（B2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ696 200 mg FMI，＋：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，×：プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット，△：高脂肪食後かつプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット

Table 1-13　投与別の血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験，PK 解析対象集団）

		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
A	N	38	40	40	40	38
	平均値 ± 標準偏差	21000 ± 9210	20700 ± 8970	3840 ± 1770	-	8.64 ± 2.94
	中央値	19300	19300	3430	1.50	8.21

		AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
	最小値～最大値	4880～46000	4630～45400	849～8180	1.00～4.00	4.69～17.3
	CV%	43.9	43.4	46.0	-	34.0
B	N	39	40	40	40	39
	平均値 ± 標準偏差	23300 ± 9090	22700 ± 9210	4110 ± 1640	-	8.11 ± 2.08
	中央値	22400	22100	3960	1.50	8.40
	最小値～最大値	5230～58500	4990～58400	822～9490	1.00～4.00	4.34～13.5
	CV%	39.0	40.6	40.0	-	25.6
C	N	39	39	39	39	39
	平均値 ± 標準偏差	23000 ± 7430	22600 ± 7420	4090 ± 1510	-	8.54 ± 3.55
	中央値	21500	21200	3720	2.00	8.00
	最小値～最大値	6930～39000	6720～38700	722～8580	1.00～4.00	4.18～20.5
	CV%	32.4	32.8	36.8	-	41.6
D	N	35	39	39	39	35
	平均値 ± 標準偏差	14300 ± 7320	14000 ± 6960	1750 ± 704	-	7.65 ± 2.86
	中央値	13400	13100	1670	4.00	7.10
	最小値～最大値	5810～40100	5570～39900	680～3980	1.00～6.00	4.08～17.5
	CV%	51.1	49.6	40.2	-	37.4

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.1
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与

Table 1-14 LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータの比較（B2126 試験, PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	B	A	B/A	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	21414 (37)	19251 (37)	1.11	(1.00, 1.24)
AUClast (ng·h/mL)	20772 (40)	18798 (40)	1.11	(1.00, 1.22)
Cmax (ng/mL)	3767 (40)	3459 (40)	1.09	(0.98, 1.21)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.3
A：LCZ696 200 mg FMI 単回経口投与
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-15 プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット及びミニタブレットを空腹時に単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	C	B	C/B	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	21598 (38)	21226 (38)	1.02	(0.93, 1.11)
AUClast (ng·h/mL)	21343 (39)	20598 (39)	1.04	(0.94, 1.14)
Cmax (ng/mL)	3792 (39)	3720 (39)	1.02	(0.92, 1.13)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.4
B：LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

Table 1-16 プリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレットを高脂肪食後及び空腹時に単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータの比較（B2126 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	調整済み幾何平均値 (N)		幾何平均値の比 [a)]	
	D	C	D/C	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	13032 (35)	21878 (35)	0.60	(0.54, 0.66)
AUClast (ng·h/mL)	12653 (39)	21376 (39)	0.59	(0.54, 0.65)
Cmax (ng/mL)	1617 (39)	3797 (39)	0.43	(0.38, 0.48)

Source：B2126 試験-Table 14.2-1.5
C：小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
D：高脂肪食後かつ小さじ一杯のプリンに振りかけた LCZ696 200 mg（投与量）のミニタブレット単回経口投与
a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

1.2.4 B2130 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-4-B2130 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two-treatment, two-period crossover, single-dose study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of LCZ696 analytes following oral administration of the 200 mg LCZ696 liquid formulation compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）
2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg（投与量）の液剤を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを市販予定製剤（final market image，FMI）との比較により評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ696 200 mg（投与量）の液剤及び FMI を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関与する遺伝子の個人間の違いが LCZ696 の反応に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，2 群，2 期クロスオーバー，単回投与試験である。

試験デザインを Table 1-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期，2 期のベースライン及び試験期，及び試験終了時検査で構成された。

スクリーニング期に組入れ基準を満たした被験者は，試験期 1 のベースライン時（Day −1）の評価のため，治験薬投与開始 10 時間前までに入所した。試験期 1 のベースライン時に組入れ基

準を満たした被験者を，投与順序 1 又は投与順序 2 のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。投与順序 1 では試験期 1 に液剤，試験期 2 に FMI を単回投与し，投与順序 2 では試験期 1 に FMI，試験期 2 に液剤を単回投与した。試験期 1 及び試験期 2 に薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び安全性を各投与の投与前から投与後 72 時間まで評価し，試験期 1 の投与から試験期 2 の投与までに少なくとも 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

試験終了時検査は，試験期 2 の投与後 72 時間の PK 評価用採血後又は退所前（中止時）に実施した。

Table 1-1　　試験デザイン（B2130 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン	試験期 1	ベースライン 2	試験期 2
Day	–21～–2	–1	1～4	5	6～9
投与順序 1			LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 a)		LCZ696 200 mg FMI
投与順序 2			LCZ696 200 mg FMI		LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 a)
		入所	Day 1 でランダム化，投与後 72 時間の PK プロファイル		投与後 72 時間の PK プロファイル，Day 9 の PK 及び安全性評価後に退所

Source：B2130 試験-Figure 9-1
a) 100 mL の水に溶かした 64 錠の LCZ696 3.125 mg ミニタブレット

目標被験者数

目標組入れ被験者数：28 名（14 名／投与順序）
目標完了被験者数：24 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者。
- 年齢が 18～45 歳の健康な男性及び女性で，スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者。
- 体重が 50 kg 以上，BMI が 18～32 kg/m^2 の範囲内にある者。
- スクリーニング時及び最初のベースライン時に坐位で測定した口腔体温が 35.0～37.5°C，脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の範囲にある者。体位変換による血圧変化の基準（坐位から立位への体位変換時に SBP が 20 mmHg を超えて低下，DBP が 10 mmHg を超えて低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加）に該当しない者。
- 主な除外基準
  - 症候性起立性低血圧又は失神の既往歴がある者。

- 血管神経性浮腫の既往歴がある者。
- 臨床的に重要な心電図異常の既往を有するか，スクリーニング時又は最初のベースライン時の安静時心電図で QTcF 間隔が 450 ms 超（男性）又は 460 ms 超（女性）の者。
- 組入れ前 3 ヵ月以内に喫煙歴があり，試験期間中の禁煙が不可能な者。
- 投与開始前 2 週間以内に，処方薬，植物由来のサプリメント，OTC 薬，又は栄養補助食品（ビタミン剤を含む）を摂取した者。
- ヘモグロビン濃度が 11 g/dL 未満の者。

治験薬

治験薬を Table 1-2 に示す。

Table 1-2　　治験薬（B2130 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 3.125 mg ミニタブレット	錠剤
LCZ696 200 mg FMI	錠剤

Source：B2130 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

治験薬投与前に少なくとも 10 時間絶食し，投与後 4 時間まで絶食した。投与前後 1 時間は治験薬投与以外の水分摂取を禁止した。それぞれの投与法を以下に記載する。

- LCZ696 200 mg FMI：朝の空腹時に 240 mL の水とともに投与した。
- LCZ696 200 mg（投与量）の液剤：250 mL 用のガラス瓶に LCZ696 ミニタブレットを 64 錠入れ，投与前に 100 mL の水を加え，15 分経過後に 15 秒間振とうしたものを投与した。投与後，瓶に 70 mL の水を加えて 5 回転倒混和したものを再投与することを 2 回繰り返した。ミニタブレットに 100 mL の水を加えてから 30 分～1 時間以内にすべての懸濁液の投与を完了した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日（Day −21～ −2）
- ベースライン期（試験期 1 及び試験期 2）：各試験期 1 日間（Day −1 及び 5）
- 試験期（試験期 1 及び試験期 2）
  - 各試験期 4 日間（試験期 1：Day 1～4，試験期 2：Day 6～9），投与は Day 1 及び 6
  - ウォッシュアウト期：試験期 1 と試験期 2 の各投与の間で少なくとも 5 日間
- 試験終了時検査：Day 9（試験期 2 の評価終了後）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び身体的検査

PK

LCZ696 単回投与後の以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタン：AUCinf，AUClast，Cmax，T1/2，Tmax，CL/F（sacubitrilat を除く），及び Vz/F（sacubitrilat を除く）

主要評価項目は，AUCinf，AUClast，及び Cmax とした。

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析対象集団は，実際に投与された治験薬に基づき解析した。

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，評価可能な PK データを有し，PK データに重要な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 21.0 を用いた。有害事象は，製剤別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を製剤別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を製剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。

- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は製剤別及び測定時点別に示した。

（4）PK

対数変換した血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの AUCinf，AUClast，及び Cmax を，投与順序，製剤，試験期，及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。製剤間の対数平均の差及び 90%信頼区間を逆変換して幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出し，LCZ696 200 mg（投与量）の液剤の相対的バイオアベイラビリティを FMI と比較した。

試験成績

被験者の内訳

28 名の被験者が本試験に組み入れられ，全被験者が試験を完了した（B2130 試験-Table 14.1-1.1）。

解析したデータセット

試験に組み入れられた 28 名すべてが SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた（B2130 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及びその他の特性

試験に組み入れられた 28 名すべてが男性で，被験者の平均年齢は 30.3 歳（範囲：19～41 歳），平均 BMI は 26.8 kg/m^2 であった。人種は白人が 64.3%，アフリカ系米国人が 32.1%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与順序間で不均衡はなかった（B2130 試験-Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

試験に組み入れられた 28 名がランダム化され，14 名が投与順序 1［LCZ696 200 mg（投与量）の液剤，次いで LCZ696 200 mg FMI］，14 名が投与順序 2［LCZ696 200 mg FMI，次いで LCZ696 200 mg（投与量）の液剤］で治験薬が投与された（B2130 試験-Table 14.1-4.1）。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（B2130 試験，SAF）

	LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28 n (%)	LCZ696 200 mg FMI N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
有害事象	2 (7.1)	2 (7.1)	4 (14.3)
重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：B2130 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1

1）有害事象

製剤別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 1-4 に示す。

試験に組み入れられた 28 名中 4 名（14.3%）に有害事象が発現し，内訳は LCZ696 200 mg（投与量）の液剤投与後に 2 名（7.1%），LCZ696 200 mg FMI 投与後に 2 名（7.1%）であった。いずれの有害事象も 1 名のみに発現した。

Table 1-4 製剤別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2130 試験，SAF）

PT	LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28 n (%)	LCZ696 200 mg FMI N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計	2 (7.1)	2 (7.1)	4 (14.3)
下痢	0	1 (3.6)	1 (3.6)
鼓腸	0	1 (3.6)	1 (3.6)
頭痛	1 (3.6)	0	1 (3.6)
血尿	1 (3.6)	0	1 (3.6)

Source：B2130 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は 2 名に報告され，いずれも LCZ696 200 mg（投与量）の液剤投与後に発現し，内訳は頭痛及び血尿が各 1 名であった（B2130 試験-Table 14.3.1-1.4，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

本試験で報告された有害事象はいずれも軽度で，すべての事象が処置なく最終観察時点までに消失した（B2130 試験-Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（B2130 試験-Table 14.3.2-1.4）。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった（B2130 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（B2130 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査及び血液生化学的検査

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれも有害事象として報告された臨床的に重要な基準値からの逸脱はなかった（B2130 試験-Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.8-2.2）。血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量は，ベースラインと試験終了時で同程度であった（B2130 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2）。

2）尿検査

LCZ696 200 mg（投与量）の液剤投与後（試験期 1）の 1 名に尿潜血 3+及び 2+がそれぞれ Day 3 及び 4 で認められ，血尿が有害事象として報告された。血尿は軽度で，治験薬との関連は否定されなかった。血尿は，試験期 1 の Day 5 で処置なく消失した（B2130 試験-Listing 16.2.7-1.1）。血尿以外に有害事象として報告された臨床的に重要な基準値からの逸脱はなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象又は臨床的に重要なバイタルサインの異常値は報告されなかった（B2130 試験-Listing 16.2.9-1.1）。各測定時点のバイタルサインの平均値は基準範囲内であった（B2130 試験-Table 14.3-2.1）。

2）心電図

臨床的に重要な心電図の異常所見はなかった（B2130 試験-Listing 16.2.9-1.2.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。心電図パラメータの記述統計量は，ベースラインと試験終了時で同程度であった（B2130 試験-Table 14.3-3.1）。

PK の結果

（1）サクビトリルの PK パラメータ

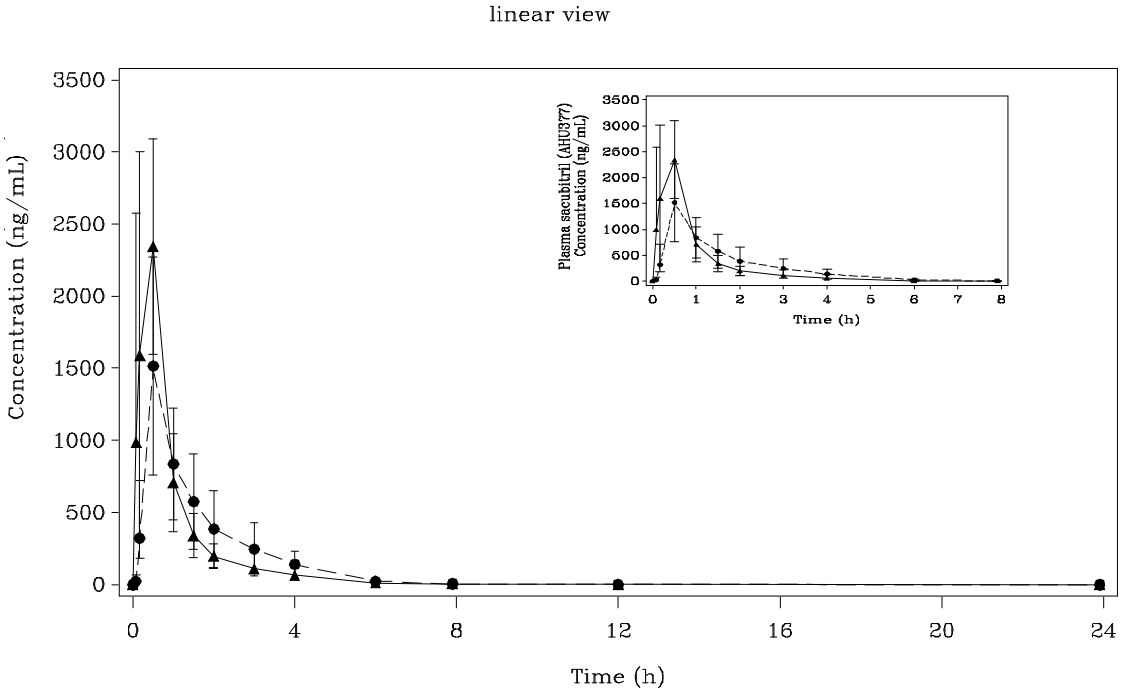
製剤別の血漿中サクビトリル濃度の推移を Figure 1-1 に，PK パラメータを Table 1-5 に，PK パラメータの比較を Table 1-6 に示す。

LCZ696 200 mg 単回投与後のサクビトリルの Tmax の中央値は液剤と FMI で同じ（0.50 時間）であった。サクビトリルの T1/2（平均値，以下同様）は液剤で 1.76 時間，FMI で 1.27 時間であった。サクビトリルの AUCinf 及び AUClast は液剤で 2320 ng·h/mL 及び 2310 ng·h/mL，FMI でい

ずれも 2220 ng·h/mL であり，液剤と FMI で同程度であった。サクビトリルの Cmax は，液剤で 2730 ng/mL，FMI で 1600 ng/mL であり，FMI に比べて液剤で約 70%上昇した。サクビトリルの CL/F 及び Vz/F は液剤で 44.6 L/h 及び 110 L，FMI で 46.0 L/h 及び 82.7 L であり，剤型の違いによる明らかな変化は認められなかった。

液剤投与に対する FMI 投与のサクビトリルの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，AUCinf 及び AUClast がいずれも 1.04（1.00～1.07），Cmax が 1.72（1.48～1.98）であり，AUCinf 及び AUClast の 90%信頼区間は生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれたが，Cmax は含まれなかった。サクビトリルの AUCinf 及び AUClast は液剤と FMI で同程度であったが，Cmax は FMI に比べて液剤の方が 72%高かった。

Figure 1-1　製剤別の血漿中サクビトリル濃度の推移（B2130 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2130 試験-Figure 14.2-1.1.1
AHU377 = サクビトリル
平均値 ± 標準偏差
▲：LCZ696 200 mg（投与量）の液剤，●：LCZ696 200 mg FMI

Table 1-5　製剤別の血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ		LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28	LCZ696 200 mg FMI N = 28
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2320 ± 591	2220 ± 508
	中央値	2240	2180

PK パラメータ		LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28	LCZ696 200 mg FMI N = 28
	最小値～最大値	1230～3570	1260～3470
	CV%	25.5	22.9
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2310 ± 592	2220 ± 508
	中央値	2230	2170
	最小値～最大値	1230～3570	1250～3460
	CV%	25.6	22.9
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2730 ± 1260	1600 ± 650
	中央値	2490	1540
	最小値～最大値	1220～7880	636～2990
	CV%	46.1	40.5
Tmax (h)	中央値	0.50	0.50
	最小値～最大値	0.08～1.00	0.50～3.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.76 ± 0.713	1.27 ± 0.367
	中央値	1.86	1.28
	最小値～最大値	0.590～3.33	0.601～2.00
	CV%	40.5	28.9
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	44.6 ± 11.9	46.0 ± 10.8
	中央値	43.4	44.6
	最小値～最大値	27.2～79.0	28.0～77.2
	CV%	26.7	23.4
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	110 ± 45.9	82.7 ± 25.1
	中央値	106	79.7
	最小値～最大値	29.4～240	35.8～129
	CV%	41.8	30.4

Source：B2130 試験-Table 14.2-2.1

Table 1-6 LCZ696 200 mg（投与量）の液剤及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータの比較（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	幾何平均値の比	
	LCZ696 200 mg（投与量）の液剤/FMI	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	1.04	(1.00, 1.07)
AUClast (ng·h/mL)	1.04	(1.00, 1.07)
Cmax (ng/mL)	1.72	(1.48, 1.98)

Source：B2130 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した主要な PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）を，投与順序，製剤，試験期，及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

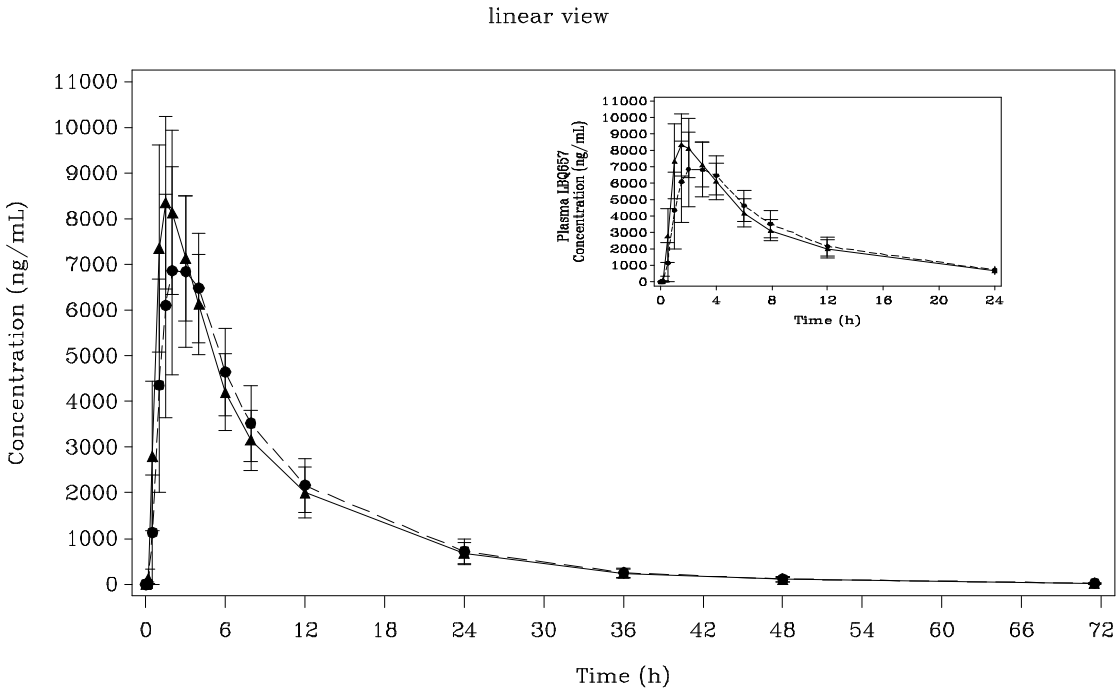
（2）Sacubitrilat の PK パラメータ

製剤別の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移を Figure 1-2 に，PK パラメータを Table 1-7 に，PK パラメータの比較を Table 1-8 に示す。

LCZ696 200 mg 単回投与後の sacubitrilat の Tmax の中央値は液剤で 1.50 時間，FMI で 3.00 時間であり，液剤の方が 1.50 時間早かった。sacubitrilat の T1/2（平均値，以下同様）は液剤で 9.20 時間，FMI で 9.04 時間であった。sacubitrilat の AUCinf 及び AUClast は液剤及び FMI のいずれも 78800 ng·h/mL 及び 78200 ng·h/mL であり，液剤と FMI で同程度であった。sacubitrilat の Cmax は，液剤で 8580 ng/mL，FMI で 7650 ng/mL であり，FMI に比べて液剤の方が約 13%高かった。

液剤投与に対する FMI 投与の sacubitrilat の PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.00（0.98～1.02），1.00（0.98～1.02），及び 1.13（1.08～1.18）であり，90%信頼区間はいずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれた。液剤及び FMI の sacubitrilat は生物学的に同等であることが示された。

Figure 1-2　製剤別の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（B2130 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2130 試験-Figure 14.2-1.1.2
平均値 ± 標準偏差
▲：LCZ696 200 mg（投与量）の液剤，●：LCZ696 200 mg FMI

Table 1-7 製剤別の血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ		LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28	LCZ696 200 mg FMI N = 28
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	78800 ± 18000	78800 ± 18900
	中央値	75700	73900
	最小値～最大値	52700～124000	48500～114000
	CV%	22.9	24.0
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	78200 ± 18000	78200 ± 18900
	中央値	75200	73200
	最小値～最大値	51800～123000	48100～113000
	CV%	23.0	24.2
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	8580 ± 1960	7650 ± 1990
	中央値	8230	7480
	最小値～最大値	5820～14000	4470～12300
	CV%	22.9	26.0
Tmax (h)	中央値	1.50	3.00
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～6.02
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	9.20 ± 1.49	9.04 ± 1.37
	中央値	9.31	9.34
	最小値～最大値	6.83～13.4	6.29～11.3
	CV%	16.2	15.1

Source：B2130 試験-Table 14.2-2.1

Table 1-8 LCZ696 200 mg（投与量）の液剤及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータの比較（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	幾何平均値の比	
	LCZ696 200 mg（投与量）の液剤/FMI	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	1.00	(0.98, 1.02)
AUClast (ng·h/mL)	1.00	(0.98, 1.02)
Cmax (ng/mL)	1.13	(1.08, 1.18)

Source：B2130 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した主要な PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）を，投与順序，製剤，試験期，及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

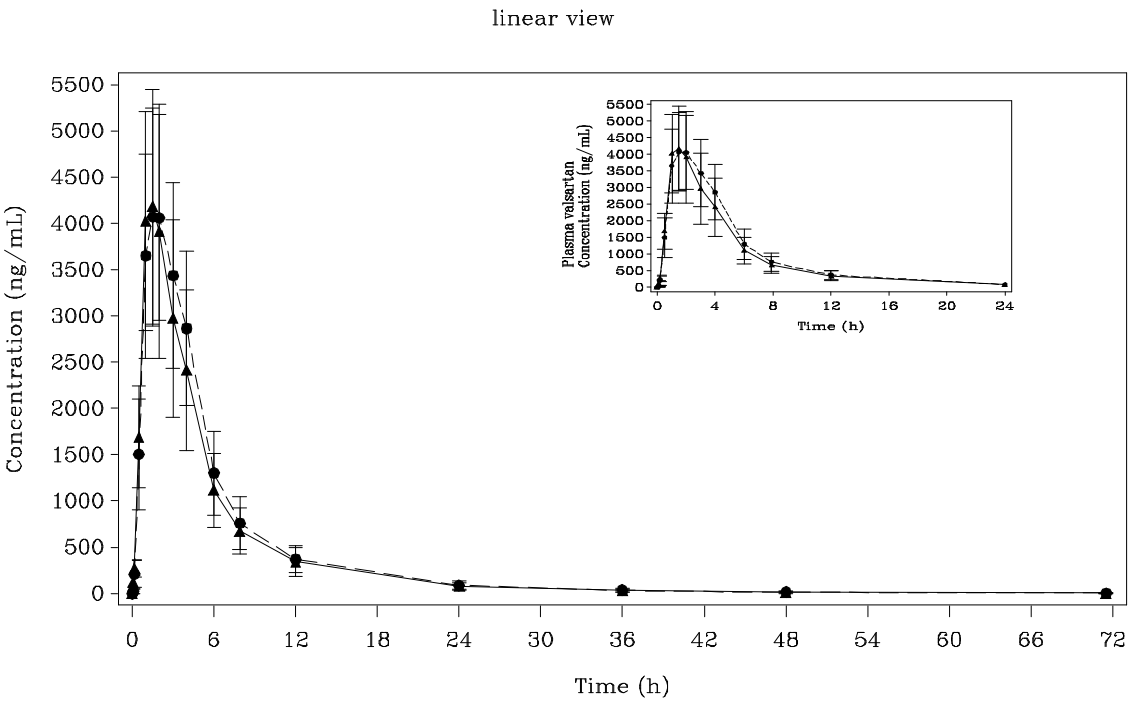
(3) バルサルタンの PK パラメータ

製剤別の血漿中バルサルタン濃度の推移を Figure 1-3 に，PK パラメータを Table 1-9 に，PK パラメータの比較を Table 1-10 に示す。

LCZ696 200 mg 単回投与後のバルサルタンの Tmax の中央値は，液剤と FMI で同じ（1.50 時間）であった。バルサルタンの T1/2（平均値，以下同様）は液剤で 8.58 時間，FMI で 8.61 時間であった。バルサルタンの AUCinf 及び AUClast は液剤で 23000 ng·h/mL 及び 22800 ng·h/mL，FMI で 24900 ng·h/mL 及び 24700 ng·h/mL であり，液剤と FMI で同程度であった。バルサルタンの Cmax は，液剤で 4430 ng/mL，FMI で 4360 ng/mL であり，液剤と FMI で同程度であった。バルサルタンの CL/F 及び Vz/F は液剤で 5.04 L/h 及び 62.4 L，FMI で 4.47 L/h 及び 52.5 L であり，FMI に比べて液剤で明らかな変化は認められなかった。

液剤投与に対する FMI 投与のバルサルタンの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，AUCinf が 0.91（0.83～0.99），AUClast が 0.91（0.83～1.00），Cmax が 1.00（0.91～1.10）であり，90%信頼区間はいずれも生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲に含まれた。液剤及び FMI のバルサルタンは生物学的に同等であることが示された。

Figure 1-3　製剤別の血漿中バルサルタン濃度の推移（B2130 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2130 試験-Figure 14.2-1.1.3
Valsartan = バルサルタン
平均値 ± 標準偏差
▲：LCZ696 200 mg（投与量）の液剤，●：LCZ696 200 mg FMI

Table 1-9 製剤別の血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ		LCZ696 200 mg（投与量）の液剤 N = 28	LCZ696 200 mg FMI N = 28
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	23000 ± 6950	24900 ± 6770
	中央値	23900	25100
	最小値～最大値	8550～33600	14400～39800
	CV%	30.3	27.2
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	22800 ± 6930	24700 ± 6700
	中央値	23700	24800
	最小値～最大値	8350～33200	14200～39500
	CV%	30.4	27.2
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4430 ± 1350	4360 ± 1200
	中央値	4770	4000
	最小値～最大値	1840～6600	2340～6590
	CV%	30.3	27.5
Tmax (h)	中央値	1.50	1.50
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.00～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	8.58 ± 3.44	8.61 ± 3.56
	中央値	7.20	8.20
	最小値～最大値	5.34～21.1	4.05～19.1
	CV%	40.1	41.3
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	5.04 ± 2.04	4.47 ± 1.32
	中央値	4.31	4.11
	最小値～最大値	3.07～12.1	2.59～7.16
	CV%	40.5	29.5
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	62.4 ± 37.3	52.5 ± 19.4
	中央値	52.1	47.2
	最小値～最大値	26.5～173	28.5～113
	CV%	59.8	37.0

Source：B2130 試験-Table 14.2-2.1

Table 1-10 LCZ696 200 mg（投与量）の液剤及び FMI を空腹時に単回投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータの比較（B2130 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	幾何平均値の比	
	LCZ696 200 mg（投与量）の液剤/FMI	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	0.91	(0.83, 0.99)
AUClast (ng·h/mL)	0.91	(0.83, 1.00)
Cmax (ng/mL)	1.00	(0.91, 1.10)

Source：B2130 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した主要な PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）を，投与順序，製剤，試験期，及び投与順序内でネストした被験者を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A1101 試験（評価資料）

5.3.3.1-1-A1101 試験

試験の標題

A single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, ascending single oral dose study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of LCZ696 in Japanese healthy male subjects

治験実施医療機関

1 施設（日本）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

日本人健康男性被験者を対象に，LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を単回投与したときの LCZ の安全性，忍容性，並びに薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

日本人健康男性被験者に，LCZ 200 mg を単回投与したときの LCZ の（PK）に及ぼす食事の影響を探索的に検討する。

試験方法

本試験は，日本人健康男性被験者を対象とした二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間，用量漸増，単回投与試験である。また，LCZ の PK に及ぼす食事の影響を探索的に検討した。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，試験終了時で構成された。本試験では，5 つのコホート（LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg）を設定し，コホート 1 から順に被験者を組入れた。次のコホートへの移行は，移行前のコホートで少なくとも 8 名の被験者の Day 8 までの安全性データに基づき決定することとした。コホート 3 以外のコホートでは治験薬を空腹時に 1 回投与した。コホート 3（LCZ 200 mg）では，食事の影響を検討することと

し，空腹時と食後の各投与期で治験薬を 1 回ずつ投与した。空腹時と食後の投与期は 7 日間以上間隔をあけることとした。

各コホートの用量をTable 2-1に示す。

Table 2-1　　各コホートの用量（A1101 試験）

投与量	20 mg	80 mg	200 mg	400 mg	600 mg
コホート	1				
		2			
			3（空腹時）		
			3（食後）	4	
					5

Source：A1101 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：50 名［各コホート 10 名（LCZ 投与群 8 名，プラセボ群 2 名）］

目標完了被験者数：50 名

被験者数設定の根拠

被験者数は各コホート 10 名，そのうち LCZ 投与を 8 名，プラセボ投与を 2 名に設定した。本被験者数設定の根拠はヒトに対する初回投与試験で標準的に用いられており，被験者数が 8 名の場合，真の発現率が 10%の有害事象を 1 名以上の被験者で認める確率は 57%であり，同様に 20%の有害事象は 83%，30%の有害事象は 94%の確率となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 20～45 歳の者
- 健康な日本人男性
- 非喫煙者又は軽い喫煙者（～5 本／日）
- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査，及び尿検査により健康状態が良好と判断された者
- スクリーニング時に体重 50 kg 以上，BMI が 17～28 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（A1101 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 5 mg	錠剤
LCZ696 錠 50 mg	錠剤
LCZ696 錠 300 mg	錠剤
LCZ696 錠 5 mg プラセボ	錠剤
LCZ696 錠 50 mg プラセボ	錠剤
LCZ696 錠 300 mg プラセボ	錠剤

Source：A1101 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

各コホートとも以下のTable 2-3に従った。

Table 2-3　　各コホートにおける投与量（A1101 試験）

コホート	用量	LCZ 投与群（n=8）	プラセボ群（n=2）
1 (n=10)	20 mg	LCZ696 錠 5 mg × 4	LCZ696 錠 5 mg プラセボ × 4
2 (n=10)	80 mg	LCZ696 錠 5 mg × 6 + LCZ696 錠 50 mg × 1	LCZ696 錠 5 mg プラセボ × 6 + LCZ696 錠 50 mg プラセボ × 1
3 (n=10)	200 mg	LCZ696 錠 50 mg × 4	LCZ696 錠 50 mg プラセボ × 4
4 (n=10)	400 mg	LCZ696 錠 50 mg × 2 + LCZ696 錠 300 mg × 1	LCZ696 錠 50 mg プラセボ × 2 + LCZ696 錠 300 mg プラセボ × 1
5 (n=10)	600 mg	LCZ696 錠 300 mg × 2	LCZ696 錠 300 mg プラセボ × 2

Source：A1101 試験-Section 16.1.1-Table 15-1

被験者は 10 時間以上絶食した後，朝（7：30～10：00）に 240 mL の水で治験薬を服用した。食後投与の場合は，10 時間以上絶食した後，治験薬投与前 30 分以内に標準的な朝食（日本食，500~600 kcal，55%~65% 炭水化物， 20%~25% 脂質，及び 15%~20%蛋白質）を摂取した。

用法・用量の設定根拠

LCZ 600 mg は，バルサルタン（VAL）308.5 mg 及び AHU377 291.5 mg で構成されている。

VAL については，海外では，既に II 型糖尿病患者を対象とした VAL の反復投与試験（26 週間）で 640 mg/day までの忍容性が確認された。AHU377 については，健康被験者を対象とした AHU377 の試験において，AHU377 600 mg までの単回投与，AHU377 600 mg/day までの用量漸増反復投与（14 日間），及び VAL 320 mg/day との併用投与（14 日間）で，試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

これらのことから，本試験では LCZ の初回投与量を 20 mg とし，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の 5 用量を設定した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 30～2 日以内（Day −30～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：投与後 96 時間（Day 1～5）
  - 治験薬の単回投与（Day 1）
  - 食事の影響：単回投与（第 1 期：空腹時，第 2 期：食後，各 1 回），ウォッシュアウト期間 7 日間以上
- 試験終了時検査：治験薬投与後 8 日目（Day 8）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-4に示す。

Table 2-4 検査・観察スケジュール（A1101 試験）

試験段階		スクリーニング期	ベースライン期	試験期																	試験終了時
Visit番号[a)]		1	2 (9)	3 (10)												4 (11)		5 (12)	6 (13)	7(14)	8 (777)
Day		–30～–2	–1	1												2		3	4	5	8
時間				pre	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	16	24	36	48	72	96	
同意取得		X																			
選択／除外基準		X [b)]	X																		
既往歴／合併症		X [b)]	X																		
人口統計学的特性		X																			
身体的検査		X	X	X					X		X		X			X		X	X	X	X
肝炎，HIV，梅毒検査		X																			
アルコール検査，薬物検査		X																			
治験薬投与記録					X																
食事の記録				X [c)]																	
バイタルサイン及び身体測定	身長	X																			
	体重	X	X	X												X		X		X	X
	体温	X	X	X								X		X		X		X		X	X
	血圧／脈拍数	X [d)]	X [d)]	X			X		X [d)]		X [d)]	X	X	X		X	X	X		X	X
ECG評価		X	X							X						X		X		X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査		X	X													X		X		X	X
薬物動態評価用採血				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態評価用採尿			–12～96時間																		
試験完了情報																					X
有害事象				随時[e)]																	
併用薬／非薬物治療		X	X	随時[e)]																	
コメント		随時																			

Source：A1101 試験-Assessment schedule

a) Visit 番号は，治験依頼者のプログラム上の目的により付される。

b) 選択／除外基準及び合併症の評価はベースライン時（Visit 2）に実施する。

c) 食事の影響を検討する試験期にのみ記録する。

d) 臥位及び立位 3 分後の血圧並びに脈拍数を測定する。

e) 治験薬の初回投与から試験終了時までを評価する。

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- LCZ の単回経口投与後に血液及び尿を採取し，VAL，LBQ657（AHU377 の活性代謝物），及び AHU377 の血漿中及び尿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast，AUC0-24h，AUC0-72h，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，Vz/F，Ae0-24h，Ae0-96h，CLr，及び fe
- 食事の影響

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population, SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。解析は実際に投与された投与方法に従い実施した。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与群別，因果関係別，及び重症度別に，発現例数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与群及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

（4）PK

- 用量比例性：LCZ の用量と VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータ（AUC 及び Cmax）との関係をパワーモデル（$Y = a\ dose^b$, Y: AUC 又は Cmax, dose: 投与量）を用いて検討した。$Y = a\ dose^b$ を対数変換して直線回帰分析とする。
- 食事の影響：対数変換した VAL，LBQ657，及び AHU377 の AUC 及び Cmax を対応のある t 検定を用いて解析した。食後投与と空腹時投与の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 114 名の健康被験者がスクリーニングされ，うち 71 名がスクリーニング時及びベースライン時に適格と判断された。そのうち 50 名がランダムに割付けられ，5 名は予備の被験者とされた。治験薬は各コホートで 10 名（LCZ 投与群 8 名，プラセボ群 2 名）に投与された。計 50 名が 5 つのコホートで治験薬を投与され，うち 40 名は LCZ を投与された。割付けられた被験者はすべて試験を完了した。被験者の内訳をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　被験者の内訳（A1101 試験）

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 5	合計
スクリーニング例数	25	23	22	23	21	114
適格例数	15	14	13	14	15	71
組入れ基準不適格例数	10	9	9	9	6	43
割付け例数	10	10	10	10	10	50
治験薬投与例数	10	10	10	10	10	50
完了例数	10	10	10	10	10	50
中止例数	0	0	0	0	0	0

Source：A1101 試験-Table 10-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-6に示す。

Table 2-6　　解析対象集団（A1101 試験）

	コホート 1 20 mg N=10	コホート 2 80 mg N=10	コホート 3 200 mg N=10	コホート 4 400 mg N=10	コホート 5 600 mg N=10
安全性解析対象集団（SAF）	10	10	10	10	10
PK 解析対象集団	8	8	8	8	8

Source：A1101 試験-Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全体で被験者の平均年齢は 25.9 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 170.8 cm，61.95 kg であった。平均 BMI は 21.24 kg/m^2 であった（Table 2-7）。被験者はすべて日本人男性であった。各コホートの人口統計学的データは類似していた。

Table 2-7　　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（A1101 試験，SAF）

			LCZ 投与群					
		プラセボ群 N=10	20 mg N=8	80 mg N=8	200 mg[a)] N=8	400 mg N=8	600 mg N=8	合計 N=50
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	26.1 (6.23)	27.5 (7.84)	25.6 (5.68)	25.4 (4.37)	24.6 (1.92)	25.9 (4.67)	25.9 (5.26)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	170.4 (4.62)	171.1 (6.31)	171.9 (5.99)	171.1 (5.33)	172.1 (5.59)	168.0 (4.84)	170.8 (5.33)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	61.16 (5.623)	63.83 (9.130)	60.25 (4.702)	62.61 (6.779)	64.84 (7.519)	59.19 (6.500)	61.95 (6.738)
BMI[b)] (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	21.080 (1.9946)	21.793 (2.8434)	20.425 (1.7071)	21.359 (1.8197)	21.850 (1.9933)	20.943 (1.7189)	21.235 (2.0015)

Source：A1101 試験-Table 14.1-3.1
a) LCZ 200 mg を 2 回投与（空腹時及び食後）
b) BMI の算出にはスクリーニング時の体重及び身長を用いた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

各コホートでは，LCZ 20 mg，80 mg，400 mg，及び 600 mg 又はプラセボを空腹時にそれぞれ単回投与した。食事の影響を検討するコホートでは，空腹時及び食後に LCZ 200 mg 又はプラセボを単回投与した（計 2 回投与）。1 回目の投与後に 12 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

（2）有害事象

1）有害事象

投与群別，重症度別の有害事象発現例数及び発現率をTable 2-8に示す。

有害事象は，全体で 50 名中 16 名（32.0%）に計 24 件発現した。その内訳は，LCZ 投与群で 40 名中 14 名（35.0%）に 22 件，プラセボ群で 10 名中 2 名（20.0%）に 2 件であった。LCZ の用量別では，LCZ 20 mg 群で 8 名中 2 名に 3 件，LCZ 80 mg 群で 8 名中 2 名に 2 件，LCZ 200 mg 群で 8 名中 3 名に 6 件，LCZ 400 mg 群で 8 名中 5 名に 6 件，及び LCZ 600 mg 群で 8 名中 2 名に 5 件であった。PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 2 名以上発現）は，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（LCZ 400 mg 投与群 2 名，プラセボ群 1 名）であった。

いずれの有害事象も，用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった。

食事の影響を検討した LCZ 200 mg 群では，有害事象は空腹時投与で 8 名中 2 名（25.0%），食後投与で 8 名中 3 名（37.5%）に発現した。

Table 2-8 投与群別，重症度別の有害事象発現例数及び発現率（A1101 試験, SAF）

			LCZ 投与群						
		プラセボ群	20 mg	80 mg	200 mg (空腹時)	200 mg (食後)	400 mg	600 mg	全体
		N=10	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=50
SOC　PT	重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	軽度	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	16 (32.0)
胃腸障害									
合計	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
腹痛	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
下痢	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
悪心	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
傷害，中毒及び処置合併症									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
関節捻挫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査									
合計	軽度	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (12.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
好酸球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
リンパ球数減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
好中球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
潜血陽性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
白血球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)

			LCZ 投与群						
		プラセボ群	20 mg	80 mg	200 mg (空腹時)	200 mg (食後)	400 mg	600 mg	全体
		N=10	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=50
SOC　PT	重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系及び結合組織障害									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
背部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
神経系障害									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
体位性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (8.0)
頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
失神	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害									
合計	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
咽喉頭疼痛	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
血管障害									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.0)
起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.0)

Source：A1101 試験-Table 14.3.1-1.1 及び Listing 16.2.7-1.1

2）副作用

投与群別，重症度別の副作用発現例数及び発現率をTable 2-9に示す。

副作用は，LCZ 投与群では 40 名中 10 名（25.0%）に 15 件発現し，プラセボ群では 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件発現した。LCZ の用量別では，LCZ 20 mg 群で 8 名中 1 名に 1 件，LCZ 80 mg 群で 8 名中 1 名に 1 件，LCZ 200 mg 群で 8 名中 2 名に 3 件，LCZ 400 mg 群で 8 名中 5 名に 6 件，及び LCZ 600 mg 群で 8 名中 1 名に 4 件であった。PT 別で比較的よくみられた副作用（いずれかの群で 2 名以上発現）は，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（LCZ 400 mg 投与群 2 名，プラセボ群 1 名）であった。

食事の影響を検討した LCZ 200 g 群では，副作用は空腹時投与で 8 名中 2 名（25.0%），食後投与で 8 名中 1 名（12.5%）に発現した。

Table 2-9 投与群別，重症度別の副作用発現例数及び発現率（A1101 試験, SAF）

			LCZ 投与群						
		プラセボ群	20 mg	80 mg	200 mg (空腹時)	200 mg (食後)	400 mg	600 mg	全体
		N=10	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=50
SOC PT	重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	軽度	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	11 (22.0)
臨床検査									
合計	軽度	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
好酸球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
リンパ球数減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
好中球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
潜血陽性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
白血球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.0)
神経系障害									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
体位性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (8.0)
頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
失神	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
血管障害									
合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.0)
起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.0)

Source：A1101 試験-Table 14.3.1-1.2 及び Listing 16.2.7-1.1

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度で，一過性のものであった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。また，臨床的に意味のある臨床検査値の異常はすべて有害事象と判断された。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」3 名（LCZ 400 mg 群 2 名，プラセボ群 1 名），「好酸球数増加」1 名（LCZ 20 mg 群），「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」1 名（LCZ 200 mg 群，空腹時投与），「白血球数増加」，「好中球数増加」，「リンパ球数減少」，及び「潜血陽性」各 1 名（LCZ 600 mg 群，いずれも同一被験者で発現）であった。「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」以外の事象はすべて治験薬との関連を否定できないと判断された。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

「起立性低血圧」が 2 名の被験者に認められた。1 名（LCZ 200 mg 群，空腹時投与）は投与 4 時間後に発現し，他の 1 名（LCZ 400 mg 群）は投与 2 時間後に発現した。いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。

2）心電図

いずれの被験者においても，心電図に臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

（1）血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

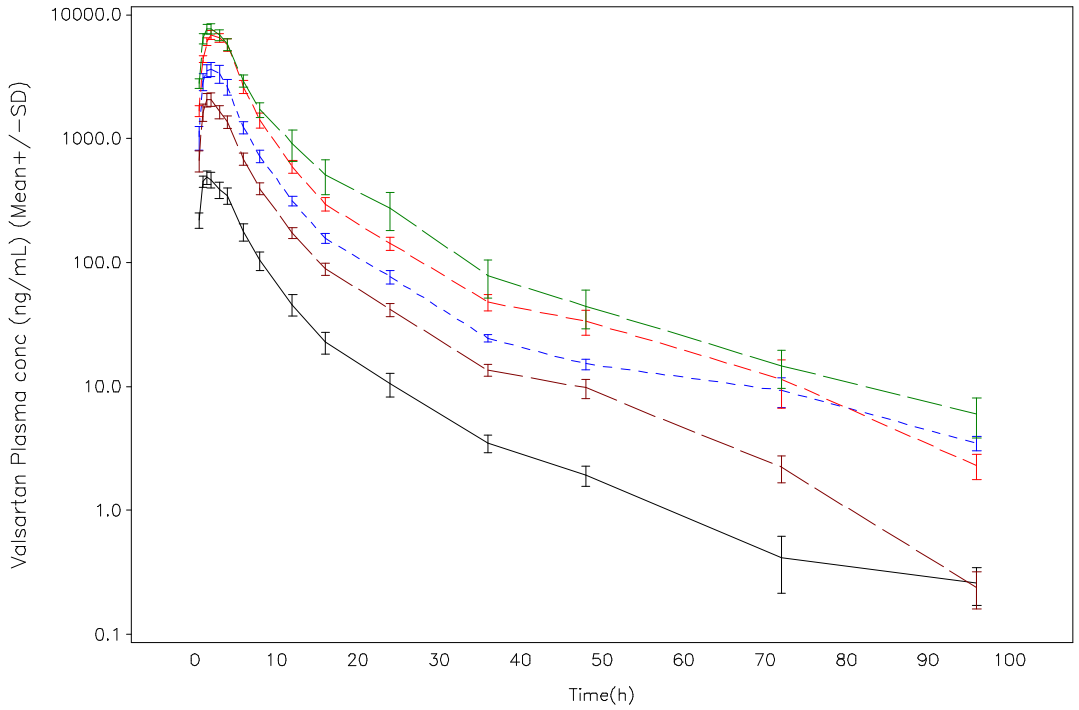
LCZ を日本人健康被験者に単回投与（空腹時）した後，LCZ は速やかに吸収され，効率的に VAL 及び LBQ657（AHU377 の活性代謝物）に変換された。

1）VAL の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-1に，VAL の PK パラメータをTable 2-10に示す。

血漿中 VAL 濃度は 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の各用量で投与 1.3～2.0 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 11.0～18.9 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 3020 ± 1140 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），12000 ± 3270 ng·h/mL，22200 ± 6670 ng·h/mL，42900 ± 11200 ng·h/mL，及び 52300 ± 18000 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 525 ± 187 ng/mL，2220 ± 704 ng/mL，3980 ± 1390 ng/mL，7400 ± 1490 ng/mL，及び 8050 ± 2040 ng/mL であった。Cmax 及び AUCinf の変動係数（CV%）はそれぞれ 20.2%～35.6%及び 26.1%～37.9%であった。

Figure 2-1　LCZ を単回投与（空腹時）したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.1
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：LCZ 20 mg，——（茶点線）：LCZ 80 mg，----（青点線）：LCZ 200 mg（空腹時投与），- -（赤点線）：LCZ 400 mg，－－（緑点線）：LCZ 600 mg

Table 2-10 LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3020.124 ± 1144.0478	12031.416 ± 3273.0256	22180.951 ± 6673.0135	13298.170 ± 4004.3577	42857.768 ± 11169.7174	52344.999 ± 18031.9206
	中央値	2692.177	12489.18	24050.4	11984.11	42385.11	47969.31
	最小値～最大値	1720.18～5232.62	5362.25～15499.01	12768.67～29425.69	8356.68～20403.80	24534.49～64488.50	27015.80～87611.27
	CV%	37.9	27.2	30.1	30.1	26.1	34.4
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2997.321 ± 1144.0441	11980.472 ± 3259.6317	22076.178 ± 6691.0768	13241.006 ± 3995.2826	42811.361 ± 11152.0034	52205.294 ± 17921.2635
	中央値	2676.105	12423.36	24010.57	11902.86	42351.86	47875.12
	最小値～最大値	1688.23～5214.06	5340.66～15408.92	12681.24～29299.40	8304.43～20352.28	24497.74～64391.77	26940.06～87132.00
	CV%	38.2	27.2	30.3	30.2	26.0	34.3
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2860.904 ± 1074.5159	11369.825 ± 3196.6104	20784.025 ± 6649.8281	12065.044 ± 3741.5627	40474.788 ± 10273.1647	48402.588 ± 14953.3354
	中央値	2616.105	11843.25	23010.4	10552.4	40213.9	44963.5
	最小値～最大値	1549.27～4938.60	4666.05～14520.20	11455.20～27701.00	7784.95～18463.00	23362.00～60301.00	26014.20～74856.00
	CV%	37.6	28.1	32.0	31.0	25.4	30.9
AUC0-72h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3005.316 ± 1133.9173	11985.392 ± 3252.4928	21922.818 ± 6733.9509	13160.171 ± 3975.9260	42649.315 ± 10985.6862	51957.434 ± 17746.7171
	中央値	2689.065	12443.04	23947.69	11752.98	42231.7	47740.24
	最小値～最大値	1688.23～5182.74	5340.66～15408.92	12555.84～29120.60	8304.43～20248.00	24497.74～63806.80	26852.10～86358.00
	CV%	37.7	27.1	30.7	30.2	25.8	34.2
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	525.000 ± 186.9538	2219.875 ± 703.8588	3981.250 ± 1392.7920	1945.000 ± 686.2944	7400.000 ± 1492.2179	8047.500 ± 2037.5949
	中央値	523	2345	4685	1720	7380	8685
	最小値～最大値	271.00～860.00	759.00～3150.00	1880.00～5290.00	980.00～3010.00	4450.00～9390.00	5260.00～10400.00
	CV%	35.6	31.7	35.0	35.3	20.2	25.3

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Tmax (h)	中央値	1.25	1.5	1.5	4	2	1.75
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.00～2.00	1.00～3.00	1.50～4.00	1.50～4.00	1.50～3.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	11.022 ± 4.6519	12.690 ± 4.0602	18.864 ± 7.3565	14.967 ± 3.8635	12.642 ± 2.6145	15.592 ± 2.8046
	中央値	9.295	12.531	19.089	14.486	12.139	14.984
	最小値～最大値	6.54～20.89	8.07～16.94	10.12～33.41	8.92～21.31	9.43～18.25	11.83～20.91
	CV%	42.2	32.0	39.0	25.8	20.7	18.0
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	3820.154 ± 1308.5628	3796.253 ± 1641.3973	5101.532 ± 1767.1077	8349.043 ± 2374.9291	5124.406 ± 1496.5897	6550.464 ± 2352.9283
	中央値	3848.385	3323.768	4287.844	8599.981	4861.746	6477.748
	最小値～最大値	1968.42～5987.76	2658.23～7683.34	3500.34～8066.62	5048.08～12325.47	3194.37～8396.34	3526.94～11437.75
	CV%	34.3	43.2	34.6	28.4	29.2	35.9
Vz/F (mL)	平均値 ± 標準偏差	63955.803 ± 48805.5369	65781.563 ± 22165.2895	139716.199 ± 82960.5921	177987.599 ± 60849.9719	92980.381 ± 30716.0034	146467.835 ± 55828.3330
	中央値	52524.22	65878.46	107475.7	182183	88421.08	130821.5
	最小値～最大値	26479.46～ 180463.20	38353.40～95993.58	77925.95～ 313614.28	91583.60～ 276398.04	58520.92～ 140255.66	82457.26～ 246115.27
	CV%	76.3	33.7	59.4	34.2	33.0	38.1

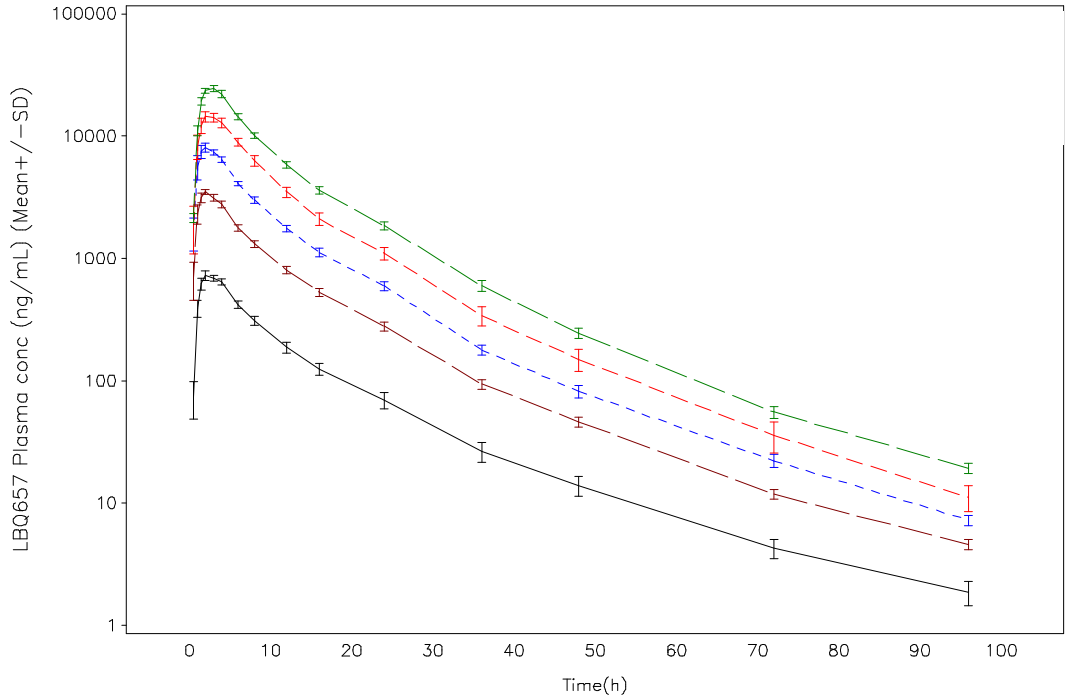
Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.1

2）LBQ657 の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-2に，LBQ657 の PK パラメータをTable 2-11に示す。

血漿中 LBQ657 濃度は 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の各用量で投与 2.0～3.0 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 12.1～15.9 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 7440 ± 1610 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），32000 ± 4500 ng·h/mL，71800 ± 13100 ng·h/mL，138000 ± 26800 ng·h/mL，及び 228000 ± 30800 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 778 ± 128 ng/mL，3660 ± 515 ng/mL，8480 ± 1540 ng/mL，16200 ± 3160 ng/mL，及び 25400 ± 4090 ng/mL であった。Cmax 及び AUCinf の CV%はそれぞれ 14.1%～19.5%及び 13.5%～21.6%であった。

Figure 2-2　　LCZ を単回投与（空腹時）したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.3
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：LCZ 20 mg，——（茶点線）：LCZ 80 mg，----（青点線）：LCZ 200 mg（空腹時投与），- -（赤点線）：LCZ 400 mg，ー ー（緑点線）：LCZ 600 mg

Table 2-11 LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	7440.040 ± 1605.8567	32048.860 ± 4500.5327	71775.936 ± 13098.0723	66110.495 ± 10578.1477	137786.451 ± 26833.8918	227576.567 ± 30756.7842
	中央値	6965.128	32197.82	67163.46	61175.43	134181.4	221411.2
	最小値～最大値	5706.84～10488.71	24483.33～38891.53	61252.54～99818.94	56931.53～85972.26	100353.79～193978.76	193052.54～293012.15
	CV%	21.6	14.0	18.2	16.0	19.5	13.5
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	7391.778 ± 1590.0519	31952.196 ± 4504.0193	71635.166 ± 13073.7305	65978.369 ± 10533.1529	137586.156 ± 26697.1380	227241.984 ± 30710.3019
	中央値	6931.91	32082.89	67025.73	61040.49	134047	221078.3
	最小値～最大値	5667.01～10393.03	24435.88～38819.30	61117.04～99600.40	56829.85～85725.40	100249.78～193416.23	192724.80～292541.20
	CV%	21.5	14.1	18.3	16.0	19.4	13.5
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	6286.675 ± 1102.7624	27968.550 ± 3799.3879	63810.731 ± 11053.9666	56597.488 ± 8237.8206	123194.063 ± 20833.6535	202989.375 ± 25666.3698
	中央値	6024.65	27808.96	59924.55	53708	120444	199737.5
	最小値～最大値	4916.65～8155.75	21841.00～33699.50	54881.00～86902.00	49175.65～71447.80	91073.50～164188.00	173430.00～256990.00
	CV%	17.5	13.6	17.3	14.6	16.9	12.6
AUC0-72h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	7320.723 ± 1553.6114	31755.056 ± 4487.3278	71281.331 ± 12980.7472	65597.563 ± 10403.5814	137021.363 ± 26298.4996	226345.584 ± 30530.7090
	中央値	6875.87	31841.72	66667.35	60671.85	133618.8	220264.1
	最小値～最大値	5607.97～10235.83	24320.44～38614.70	60837.80～98992.00	56550.85～85025.80	99980.50～191806.00	191888.40～291211.60
	CV%	21.2	14.1	18.2	15.9	19.2	13.5

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	778.125 ± 128.4105	3655.000 ± 515.0312	8482.500 ± 1541.9538	6181.250 ± 781.2524	16225.000 ± 3159.0007	25437.500 ± 4085.1429
	中央値	742.5	3555	7915	6205	16300	24150
	最小値～最大値	619.00～981.00	3100.00～4400.00	6560.00～10700.00	5230.00～7140.00	11500.00～20300.00	21000.00～32800.00
	CV%	16.5	14.1	18.2	12.6	19.5	16.1
Tmax (h)	中央値	2	2	2	4	3	2.5
	最小値～最大値	2.00～4.00	1.50～3.02	1.50～3.00	4.00～6.00	1.50～6.00	2.00～3.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	15.851 ± 1.9768	14.158 ± 2.7253	13.402 ± 0.9748	12.246 ± 0.7128	12.140 ± 0.6080	12.081 ± 0.9912
	中央値	16.093	13.143	13.507	12.095	12.018	12.407
	最小値～最大値	12.30～18.37	12.06～20.43	12.09～14.85	11.49～13.65	11.55～13.45	10.17～13.36
	CV%	12.5	19.2	7.3	5.8	5.0	8.2
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	1260.556 ± 244.9210	1150.401 ± 171.8837	1290.244 ± 194.2999	1394.439 ± 193.8217	1354.056 ± 245.1630	1207.928 ± 146.2393
	中央値	1299.594	1125.547	1346.028	1478.034	1348.928	1223.969
	最小値～最大値	861.88～1584.06	930.79～1478.56	905.64～1475.86	1051.50～1587.87	933.09～1803.62	924.88～1403.76
	CV%	19.4	14.9	15.1	13.9	18.1	12.1
Vz/F (mL)	平均値 ± 標準偏差	28884.369 ± 7177.9220	23668.010 ± 6651.9171	25050.919 ± 4765.8039	24602.497 ± 3532.6575	23599.131 ± 3760.4140	21117.934 ± 3637.1374
	中央値	26443.09	21855.2	25711.35	25334.17	22853.86	21693.54
	最小値～最大値	19823.47～39683.29	16199.81～37902.83	16916.30～30631.04	19516.75～29539.72	18099.60～30551.62	16752.56～27062.70
	CV%	24.9	28.1	19.0	14.4	15.9	17.2

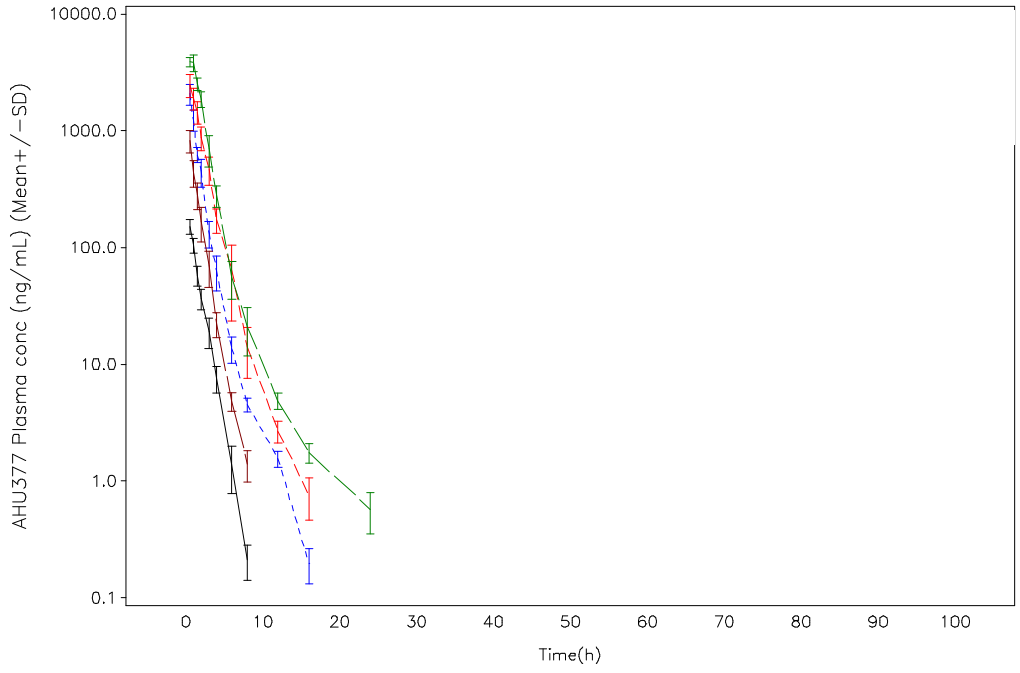
Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.3

3）AHU377 の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-3に，AHU377 の PK パラメータをTable 2-12に示す。

血漿中 AHU377 濃度は 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の各用量で投与 0.5～1.0 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 0.9～3.4 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 218 ± 67.6 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），1020 ± 178 ng·h/mL，2580 ± 325 ng·h/mL，4470 ± 1120 ng·h/mL，及び 7850 ± 990 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 157 ± 52.0 ng/mL，1010 ± 351 ng/mL，2470 ± 923 ng/mL，3110 ± 1350 ng/mL，及び 4430 ± 1060 ng/mL であった。Cmax 及び AUCinf の CV%はそれぞれ 24.0%～43.3%及び 12.6%～31.0%であった。

Figure 2-3　　LCZ を単回投与（空腹時）したときの平均血漿中 AHU377 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.2
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：LCZ 20 mg，——（茶点線）：LCZ 80 mg，----（青点線）：LCZ 200 mg（空腹時投与），- -（赤点線）：LCZ 400 mg，－－（緑点線）：LCZ 600 mg

Table 2-12 LCZ を単回投与したときの AHU377 の PK パラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	218.351 ± 67.5942	1017.162 ± 178.4839	2581.442 ± 324.6794	2064.295 ± 353.9187	4474.903 ± 1116.9751	7845.055 ± 990.3716
	中央値	227.752	1085.974	2523.398	2176.362	4419.235	7847.468
	最小値～最大値	111.79～316.74	618.34～1162.59	2053.76～3100.13	1448.55～2609.87	3170.22～6843.29	5873.30～8918.37
	CV%	31.0	17.5	12.6	17.1	25.0	12.6
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	215.226 ± 67.6627	1013.895 ± 178.3352	2577.075 ± 325.3342	2060.049 ± 354.3140	4469.928 ± 1116.4383	7838.550 ± 992.4880
	中央値	224.93	1082.933	2519.1	2172.815	4413.53	7840.78
	最小値～最大値	109.27～314.09	616.22～1160.45	2048.50～3096.66	1441.17～2605.07	3166.33～6838.22	5861.25～8913.16
	CV%	31.4	17.6	12.6	17.2	25.0	12.7
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	217.989 ± 67.5213	1017.463 ± 179.0258	2580.683 ± 325.5010	2065.531 ± 354.3590	4475.130 ± 1116.4495	7841.500 ± 992.6478
	中央値	227.47	1085.313	2522.44	2178.375	4419.66	7843.22
	最小値～最大値	111.50～316.33	617.70～1163.95	2052.04～3101.18	1448.69～2611.07	3170.91～6843.38	5861.25～8913.16
	CV%	31.0	17.6	12.6	17.2	24.9	12.7
AUC0-72h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	217.989 ± 67.5213	1017.463 ± 179.0258	2580.683 ± 325.5010	2065.531 ± 354.3590	4475.130 ± 1116.4495	7844.943 ± 992.5970
	中央値	227.47	1085.313	2522.44	2178.375	4419.66	7846.28
	最小値～最大値	111.50～316.33	617.70～1163.95	2052.04～3101.18	1448.69～2611.07	3170.91～6843.38	5868.51～8919.16
	CV%	31.0	17.6	12.6	17.2	24.9	12.7
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	157.050 ± 51.9656	1012.000 ± 351.0250	2471.250 ± 923.3083	664.000 ± 167.6007	3106.250 ± 1346.2958	4432.500 ± 1064.9715
	中央値	148.5	1025.5	2735	639	3100	4320
	最小値～最大値	83.40～263.00	484.00～1540.00	1070.00～3470.00	478.00～963.00	1180.00～5080.00	3000.00～6160.00
	CV%	33.1	34.7	37.4	25.2	43.3	24.0

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Tmax (h)	中央値	0.5	0.5	0.5	2	0.75	1
	最小値～最大値	0.50～1.00	0.50～1.50	0.50～1.00	1.00～3.00	0.50～1.50	0.50～1.50
T1/2 (h)	平均値±標準偏差	0.850 ± 0.1044	1.037 ± 0.2492	1.942 ± 1.0165	1.547 ± 0.3484	2.039 ± 0.8406	3.389 ± 1.8308
	中央値	0.82	0.979	1.723	1.453	1.74	2.781
	最小値～最大値	0.70～1.01	0.80～1.53	1.06～4.03	1.10～2.22	1.10～3.37	1.60～6.90
	CV%	12.3	24.0	52.4	22.5	41.2	54.0
CL/F (mL/h)	平均値±標準偏差	49141.561 ± 18299.1118	39620.521 ± 9735.0105	38105.632 ± 4867.3294	48367.971 ± 9353.0930	45446.725 ± 9950.2673	37692.055 ± 5470.3668
	中央値	43304.39	35734.06	38441.17	44569.79	44060.99	37082.07
	最小値～最大値	30624.17～86772.67	33373.68～62748.92	31288.99～47230.54	37166.64～66963.45	28348.92～61194.42	32629.29～49546.26
	CV%	37.2	24.6	12.8	19.3	21.9	14.5
Vz/F (mL)	平均値±標準偏差	59667.749 ± 20525.0716	59684.071 ± 20868.0966	108717.025 ± 60300.2102	105923.189 ± 19766.3988	126335.870 ± 39651.5873	193340.233 ± 136640.8774
	中央値	58172.32	50954.38	100920.5	108082.4	116479.1	147901.9
	最小値～最大値	36274.05～98109.74	40558.99～89983.51	48064.75～224873.22	70937.21～131457.92	74094.49～197798.60	85605.30～493357.55
	CV%	34.4	35.0	55.5	18.7	31.4	70.7

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.2

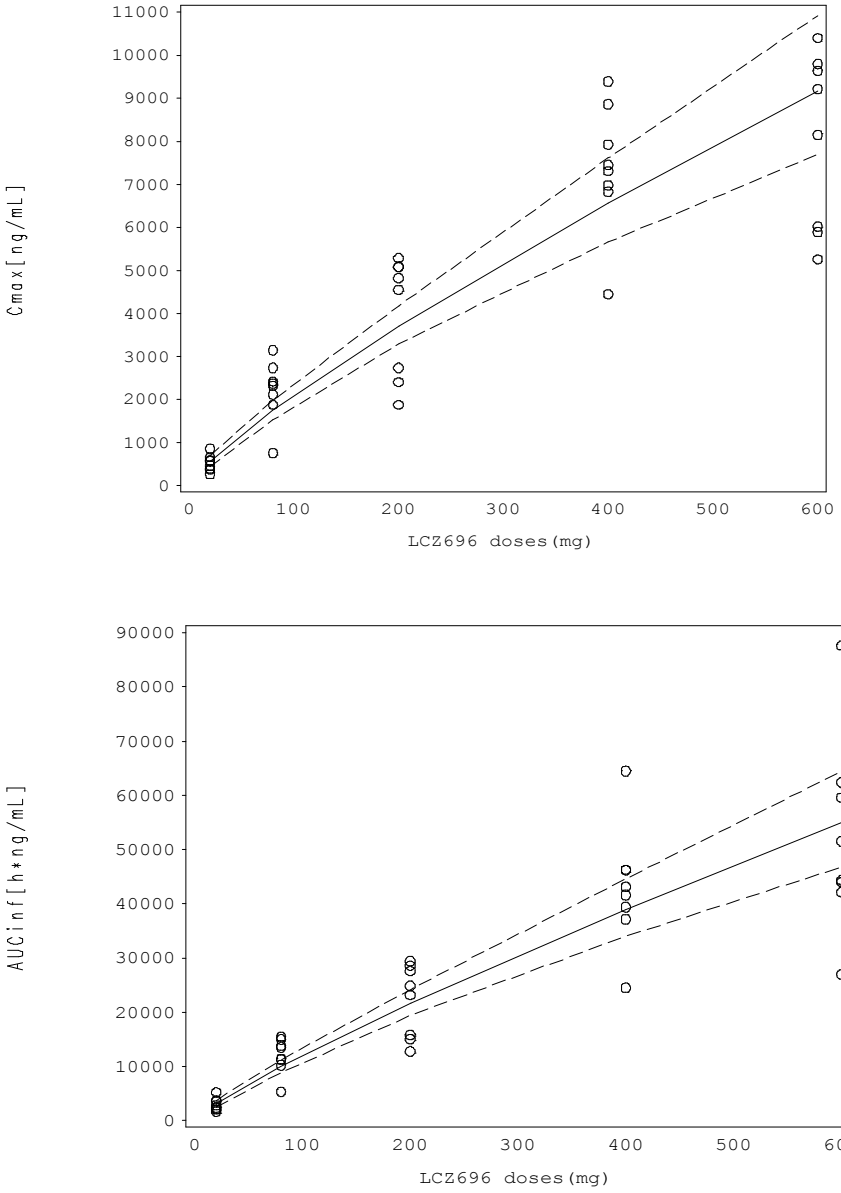
（2）用量比例性

1）VAL の用量比例性

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの投与量と VAL の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をFigure 2-4に示す。

600 mg 投与時の Cmax 及び AUCinf は，用量比を下回った。

Figure 2-4　　LCZ を単回投与（空腹時）したときの投与量と VAL の Cmax 及び AUCinf との関係（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.2.1 及び Figure 14.2-1.2.2
実線：推定値，点線：パワーモデルから算出した 95%信頼区間

投与量と VAL の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をパワーモデルにより解析した結果をTable 2-13に示す。

パワーモデル（a dose^b）の指数パラメータ b［対数尺度における式 ln (a) + b ln (dose) の傾き b］は，Cmax で 0.82（90%信頼区間：0.74～0.90），AUCinf で 0.85（90%信頼区間：0.77～0.92）であった。90%信頼区間幅の 1 / 2（点推定値から信頼限界までの距離）は，点推定値の 10%未満であった。LCZ の投与量と VAL の PK パラメータとの関係について検討したところ，Cmax 及び AUC（AUCinf 及び AUClast）ともに用量比例性は認められなかったが，400 mg までの範囲で用量の増加に伴い，曝露量は増大した。

Table 2-13　LCZ を単回投与したときの VAL の用量比例性（A1101 試験，PK 解析対象集団）

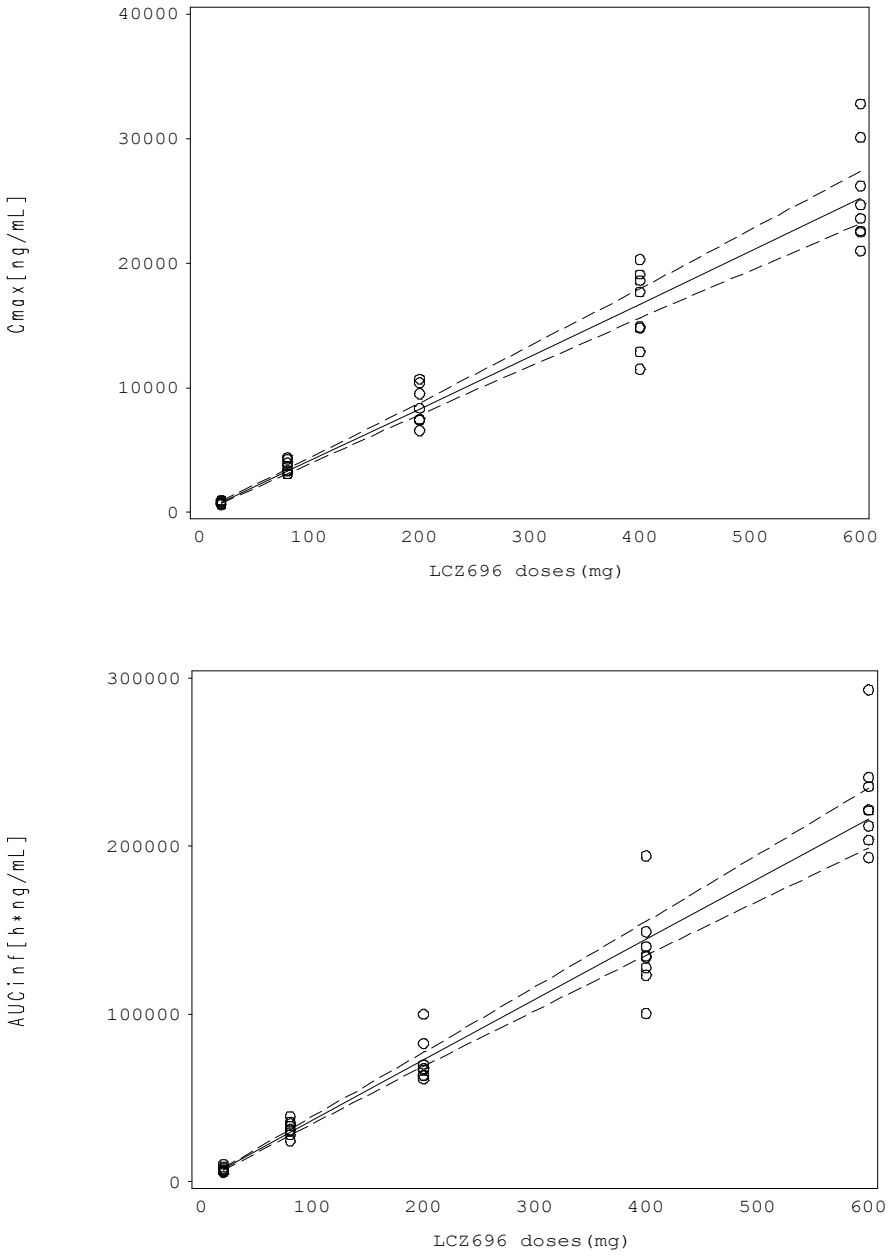
		パワーモデルの指数パラメータ [a)]		
	N	推定値	90%信頼区間	p 値 [b)]
AUCinf	40	0.85	(0.77-0.92)	<0.001
AUClast	40	0.85	(0.77-0.92)	0.001
Cmax	40	0.82	(0.74-0.90)	<0.001

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.4.1
a) パワーモデルは a dose^b であり，指数パラメータ b 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した。
b) p 値は，帰無仮説（指数パラメータ b = 1）の検定結果。

2）LBQ657 の用量比例性

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの投与量と LBQ657 の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をFigure 2-5に示す。

Figure 2-5　　LCZ を単回投与（空腹時）したときの投与量と LBQ657 の Cmax 及び AUCinf との関係（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.2.5 及び Figure 14.2-1.2.6
実線：推定値，点線：パワーモデルから算出した 95%信頼区間

投与量と LBQ657 の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をパワーモデルにより解析した結果をTable 2-14に示す。

LCZ の投与量と LBQ657 の PK パラメータとの関係について検討したところ，20 mg～600 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC（AUCinf 及び AUClast）ともにほぼ用量比例性が認められた。傾きの推定値は，Cmax で 1.01（90%信頼区間：0.97～1.05），AUCinf で 0.99（90%信頼区間：0.95～1.02）であった。

Table 2-14　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の用量比例性（A1101 試験，PK 解析対象集団）

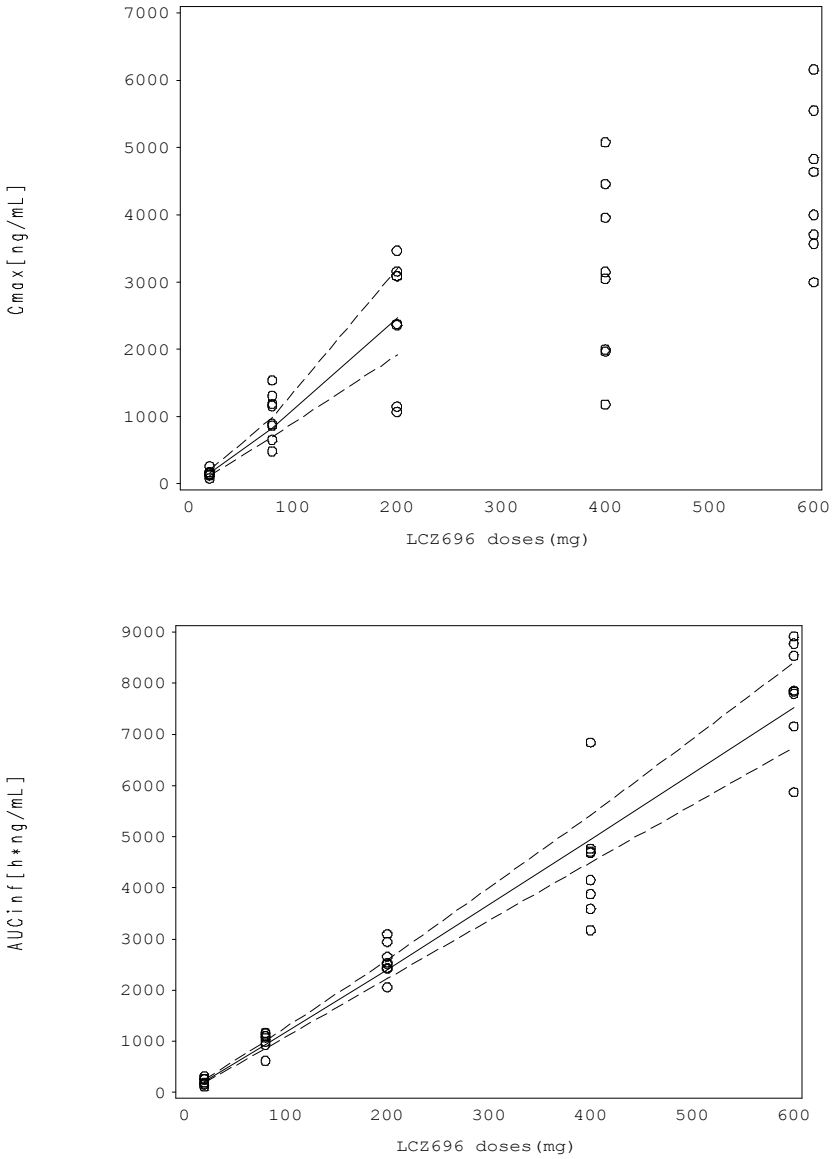
		パワーモデルの指数パラメータ [a)]		
	N	推定値	90%信頼区間	p 値 [b)]
AUCinf	40	0.99	(0.95-1.02)	0.584
AUClast	40	0.99	(0.95-1.03)	0.630
Cmax	40	1.01	(0.97-1.05)	0.648

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.4.3
a) パワーモデルは $a\ dose^b$ であり，指数パラメータ b 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した。
b) p 値は，帰無仮説（指数パラメータ b = 1）の検定結果。

3）AHU377 の用量比例性

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの投与量と AHU377 の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をFigure 2-6に示す。

Figure 2-6　　LCZ を単回投与（空腹時）したときの投与量と AHU377 の Cmax 及び AUCinf との関係（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.2.3 及び Figure 14.2-1.2.4
実線：推定値，点線：パワーモデルから算出した 95%信頼区間

投与量と AHU377 の PK パラメータ（Cmax 及び AUCinf）との関係をパワーモデルにより解析した結果をTable 2-15に示す。LCZ の投与量と AHU377 の PK パラメータとの関係について検討したところ，20 mg～600 mg の用量範囲で，AUC（AUCinf 及び AUClast）に用量比例性が認められた。AUC の傾きの推定値は，1.04（90%信頼区間：0.99～1.09）であった。一方，Cmax については，パワーモデルの不適合度（lack-of-fit）検定が有意（p = 0.0087）であったことから，20 mg

～600 mg のすべての用量範囲に対して本モデルは適用できないことが示された。20 mg～200 mg の用量範囲に対しては本モデルは適用できることから，この範囲で解析したが，用量比例性は認められなかった。この用量範囲での Cmax の傾きの推定値は，1.19（90%信頼区間：1.05～1.34）であった。

Table 2-15　LCZ を単回投与したときの AHU377 の用量比例性（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		パワーモデルの指数パラメータ [a)]		
	N	推定値	90%信頼区間	p 値 [b)]
AUCinf	40	1.04	(0.99-1.09)	0.186
AUClast	40	1.04	(0.99-1.09)	0.149

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.4.2
a) パワーモデルは $a\ dose^b$ であり，指数パラメータ b 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した。
b) p 値は，帰無仮説（指数パラメータ b = 1）の検定結果。

（3）尿中排泄

1）VAL の尿中排泄

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの未変化体 VAL の尿中排泄に関するパラメータをTable 2-16に示す。

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの未変化体 VAL の Ae0-96h は，それぞれ 1610 ± 471 µg（平均値 ± 標準偏差，以下同様），6770 ± 2640 µg，11200 ± 3160 µg，22700 ± 4200 µg，及び 25300 ± 8950 µg であった。LCZ 中の VAL の投与量に対する未変化体 VAL の尿中排泄率は，それぞれ 15.7 ± 4.58%，16.4 ± 6.40%，10.9 ± 3.07%，11.0 ± 2.04%，及び 8.19 ± 2.90% であった。また，CLr は，それぞれ 546 ± 54.2 mL/h，549 ± 114 mL/h，516 ± 86.9 mL/h，546 ± 102 mL/h，及び 486 ± 91.3 mL/h であった。

Table 2-16 LCZ を単回投与したときの未変化体 VAL の尿中排泄に関するパラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	1543440.300 ± 451229.5010	6443354.875 ± 2511892.8359	10583648.750 ± 3181027.8490	8310311.625 ± 2728917.3434	21486245.000 ± 3912113.1805	23519811.250 ± 7455313.0517
	中央値	1469490	6314665	10559890	7599845	22127725	21963600
	最小値～最大値	830718.00～ 2177072.00	1968486.00～ 10723990.00	5838350.00～ 15511220.00	5645622.00～ 13942950.00	15337580.00～ 27136690.00	11215290.00～ 35765200.00
Ae0-96h (ng)	平均値 ± 標準偏差	1611294.538 ± 471303.1508	6768136.700 ± 2637038.3666	11200023.563 ± 3162442.2038	8873096.075 ± 2871108.0705	22734620.600 ± 4201594.4030	25286316.063 ± 8949388.5514
	中央値	1500389	6574677	10927710	8366759	23333341	23330870
	最小値～最大値	912367.30～ 2249319.40	2150045.00～ 11364660.00	6453660.00～ 16210410.00	5918994.80～ 14900568.90	15942656.70～ 28801621.00	11655584.30～ 41742699.00
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	546.199 ± 54.1995	548.928 ± 113.7707	515.552 ± 86.9354	669.784 ± 75.0151	546.357 ± 101.9636	486.346 ± 91.2728
	中央値	554.665	508.931	497.844	698.587	511.099	472.077
	最小値～最大値	429.86～615.60	400.96～733.25	379.44～651.40	532.24～737.79	446.62～725.08	387.09～683.02
fe (%)	平均値 ± 標準偏差	15.651 ± 4.5779	16.435 ± 6.4036	10.879 ± 3.0718	8.619 ± 2.7888	11.041 ± 2.0406	8.187 ± 2.8976
	中央値	14.574	15.965	10.614	8.127	11.332	7.554
	最小値～最大値	8.86～21.85	5.22～27.60	6.27～15.75	5.75～14.47	7.74～13.99	3.77～13.52

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.1
fe：尿中排泄率（LCZ 中の VAL の投与量に対する未変化体 VAL の尿中排泄量の割合）

2）LBQ657 の尿中排泄

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの LBQ657 の尿中排泄に関するパラメータをTable 2-17に示す。

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの LBQ657 の Ae0-96h は，それぞれ 4740 ± 358 µg（平均値 ± 標準偏差，以下同様），20800 ± 2000 µg，49400 ± 6490 µg，98900 ± 6420 µg，及び 146000 ± 11500 µg であった。LCZ 中の AHU377 の投与量に対する LBQ657 の尿中排泄率（モル換算）は，それぞれ 52.4 ± 3.96%，57.5 ± 5.52%，54.6 ± 7.17%，54.7 ± 3.55%，及び 54.0 ± 4.25%であった。また，CLr は，それぞれ 661 ± 133 mL/h，661 ± 125 mL/h，700 ± 115 mL/h，739 ± 138 mL/h，及び 654 ± 106 mL/h であった。

Table 2-17 LCZ を単回投与したときの LBQ657 の尿中排泄に関するパラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	4085301.750 ± 359646.5680	18478673.750 ± 1909221.6843	44442760.000 ± 5928153.4631	42336890.000 ± 6048169.9986	89251225.000 ± 7043135.4679	132193750.00 ± 11193902.492
	中央値	4066365	19068580	44685200	42701740	89492350	1.2776E8
	最小値～最大値	3647340.00～ 4543354.00	14492310.00～ 20485460.00	36777600.00～ 53879220.00	34119100.00～ 51289020.00	77968500.00～ 102805100.00	118961700.00～ 148339900.00
Ae0-96h (ng)	平均値 ± 標準偏差	4740422.775 ± 358343.1451	20789060.200 ± 1997121.4256	49366033.400 ± 6487950.9724	48063555.850 ± 6559591.5337	98870663.375 ± 6421368.9056	146441375.00 ± 11532861.321
	中央値	4657388	21677999	49956176	48264564	98741858	1.4379E8
	最小値～最大値	4371060.60～ 5282205.00	16489711.00～ 22384015.00	40832076.00～ 59668062.00	39128621.00～ 58809553.00	87149216.00～ 109830565.00	132616680.00～ 162258763.00
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	660.852 ± 133.3385	661.056 ± 125.0161	699.718 ± 114.5919	737.779 ± 125.3617	739.042 ± 138.0969	654.204 ± 106.3784
	中央値	690.637	619.731	726.461	741.55	746.477	643.377
	最小値～最大値	418.03～846.33	529.78～899.57	513.27～902.61	558.69～958.32	519.19～959.58	478.52～824.39
fe (%)	平均値 ± 標準偏差	52.417 ± 3.9624	57.468 ± 5.5208	54.586 ± 7.1740	53.146 ± 7.2532	54.663 ± 3.5502	53.976 ± 4.2508
	中央値	51.499	59.926	55.239	53.368	54.592	52.997
	最小値～最大値	48.33～58.41	45.58～61.88	45.15～65.98	43.27～65.03	48.18～60.72	48.88～59.81

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.3
fe：尿中排泄率［LCZ 中の AHU377 の投与量に対する LBQ657 の尿中排泄量の割合（モル換算）］

3）AHU377 の尿中排泄

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの未変化体 AHU377 の尿中排泄に関するパラメータをTable 2-18に示す。

LCZ 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの未変化体 AHU377 の Ae0-96h は，それぞれ 73.3 ± 50.3 µg（平均値 ± 標準偏差，以下同様），574 ± 161 µg，1210 ± 492 µg，2230 ± 1160 µg，及び 2460 ± 932 µg であった。LCZ 中の AHU377 の投与量に対する未変化体 AHU377 の尿中排泄率は，それぞれ 0.756 ± 0.518%，1.48 ± 0.416%，1.25 ± 0.507%，1.15 ± 0.598%，及び 0.845 ± 0.320%であり，非常に低かった。CLr は，それぞれ 397 ± 309 mL/h，571 ± 150 mL/h，486 ± 251 mL/h，487 ± 188 mL/h，及び 322 ± 143 mL/h であった。

Table 2-18 LCZ を単回投与したときの未変化体 AHU377 の尿中排泄に関するパラメータ（A1101 試験，PK 解析対象集団）

		20 mg n=8	80 mg n=8	200 mg (空腹時) n=8	200 mg (食後) n=8	400 mg n=8	600 mg n=8
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	73340.300 ± 50257.1778	573904.538 ± 161299.8621	1208944.675 ± 491990.1891	1240583.425 ± 427951.7069	2231498.175 ± 1160703.4702	2459592.813 ± 932347.0929
	中央値	70722.3	640800	1011754	1252333	2025496	2321603
	最小値～最大値	20698.00～165798.00	311040.00～750769.40	763140.00～2069848.90	782596.00～2121053.80	915166.80～4103454.70	1302432.00～4105088.00
Ae0-96h (ng)	平均値 ± 標準偏差	73340.300 ± 50257.1778	573904.538 ± 161299.8621	1208944.675 ± 491990.1891	1240583.425 ± 427951.7069	2231498.175 ± 1160703.4702	2459592.813 ± 932347.0929
	中央値	70722.3	640800	1011754	1252333	2025496	2321603
	最小値～最大値	20698.00～165798.00	311040.00～750769.40	763140.00～2069848.90	782596.00～2121053.80	915166.80～4103454.70	1302432.00～4105088.00
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	396.507 ± 309.3166	571.395 ± 150.2694	486.414 ± 250.8549	599.767 ± 172.5718	487.461 ± 188.3412	322.481 ± 142.7534
	中央値	278.591	579.508	368.483	570.866	497.015	278.538
	最小値～最大値	65.35～835.24	269.75～757.46	287.53～1007.84	392.30～974.65	194.36～677.16	165.79～573.61
fe (%)	平均値 ± 標準偏差	0.756 ± 0.5179	1.478 ± 0.4155	1.246 ± 0.5070	1.278 ± 0.4410	1.150 ± 0.5980	0.845 ± 0.3202
	中央値	0.729	1.651	1.043	1.29	1.044	0.797
	最小値～最大値	0.21～1.71	0.80～1.93	0.79～2.13	0.81～2.19	0.47～2.11	0.45～1.41

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.1.2
fe：尿中排泄率（LCZ 中の AHU377 の投与量に対する未変化体 AHU377 の尿中排泄量の割合）

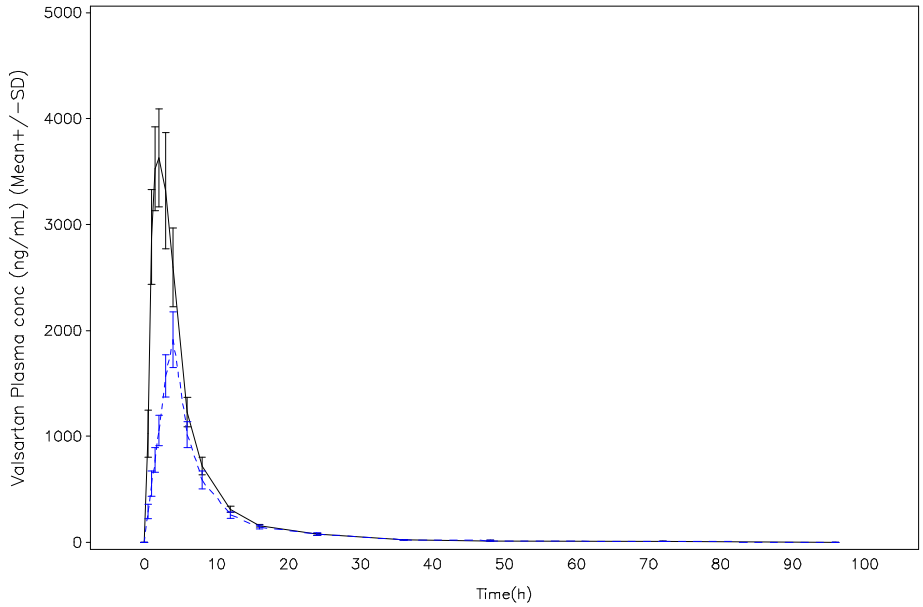
（4）食事の影響

1）VAL に対する食事の影響

LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-7に，PK パラメータの解析結果をTable 2-19に示す。

食後投与における血漿中 VAL 濃度は，空腹時投与と比べ低かった。食後投与における AUCinf, AUClast，及び Cmax は，空腹時投与と比べてそれぞれ 40%，40%，及び 51%減少した。また，食後投与の Tmax（中央値）は 4.0 時間であり，空腹時投与の 1.5 時間と比べ延長した（Table 2-10）。

Figure 2-7　　LCZ 200 mg を単回投与（空腹時及び食後）したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.4
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：空腹時投与，----（青点線）：食後投与

Table 2-19　LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの VAL の PK パラメータの比較（A1101 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値			幾何平均値の比（食後／空腹時）	
	食後投与	空腹時投与	p 値	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	12799	21209	0.010	0.60	(0.46～0.79)
AUClast (ng·h/mL)	12742	21093	0.010	0.60	(0.46～0.79)
Cmax (ng/mL)	1837	3726	0.008	0.49	(0.34～0.71)

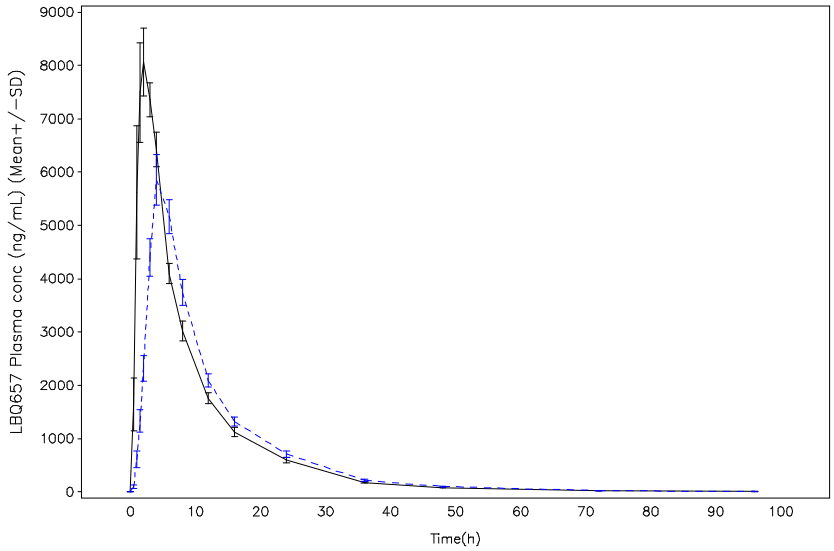
Source：A1101 試験-Table 14.2-1.5.1

2）LBQ657 に対する食事の影響

LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-8に，PK パラメータの解析結果をTable 2-20に示す。

食後投与における血漿中 LBQ657 濃度は，空腹時投与と比べわずかに低かった。食後投与における AUCinf，AUClast，及び Cmax は空腹時投与と比べてそれぞれで 8%，8%，及び 27%減少した。また，食後投与の Tmax（中央値）は 4.0 時間であり，空腹時投与の 2.0 時間と比べ延長した（Table 2-11）。

Figure 2-8　LCZ 200 mg を単回投与（空腹時及び食後）したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.6
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：空腹時投与，----（青点線）：食後投与

Table 2-20　LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比較（A1101 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値			幾何平均値の比（食後／空腹時）	
	食後投与	空腹時投与	p 値	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	65436	70860	0.001	0.92	(0.90～0.95)
AUClast (ng·h/mL)	65308	70721	0.001	0.92	(0.90～0.95)
Cmax (ng/mL)	6138	8363	<0.001	0.73	(0.70～0.77)

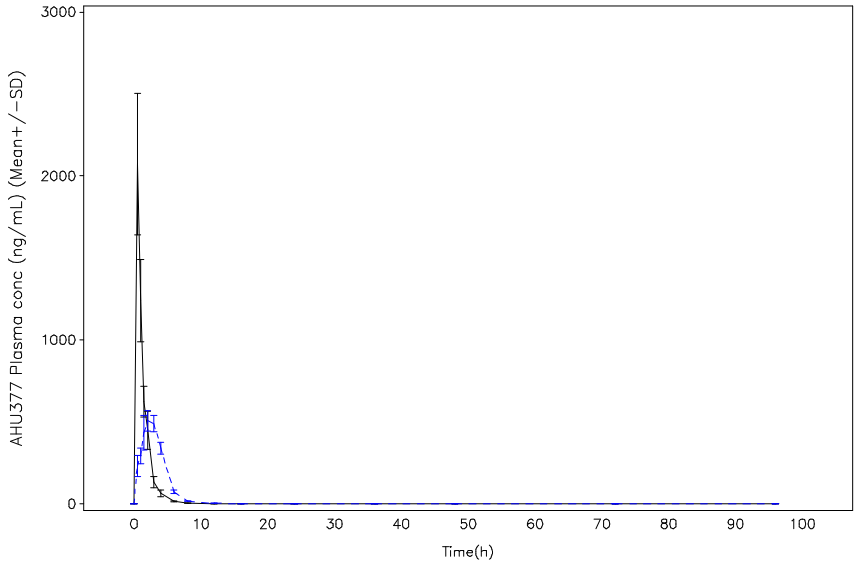
Source：A1101 試験-Table 14.2-1.5.3

3）AHU377 に対する食事の影響

LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-9に，PK パラメータの解析結果をTable 2-21に示す。

血漿中 AHU377 濃度は低く，変動が大きかったものの，食後投与における血漿中 AHU377 濃度は，空腹時投与と比べ低かった。食後投与における AUCinf，AUClast，及び Cmax は空腹時投与に比べてそれぞれ 21%，21%，及び 72%減少した。また，食後投与の Tmax（中央値）は 2.0 時間であり，空腹時投与の 0.5 時間と比べ延長した（Table 2-12）。

Figure 2-9　LCZ 200 mg を単回投与（空腹時及び食後）したときの平均血漿中 AHU377 濃度推移（A1101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A1101 試験-Figure 14.2-1.1.5
平均値 ± 標準偏差
—（黒実線）：空腹時投与，----（青点線）：食後投与

Table 2-21　LCZ 200 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの AHU377 の PK パラメータの比較（A1101 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値			幾何平均値の比（食後／空腹時）	
	食後投与	空腹時投与	p 値	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	2036	2564	0.024	0.79	(0.68～0.92)
AUClast (ng·h/mL)	2031	2559	0.024	0.79	(0.68～0.92)
Cmax (ng/mL)	647	2277	<0.001	0.28	(0.20～0.40)

Source：A1101 試験-Table 14.2-1.5.2

2.1.2 A2101 試験（参考資料）

5.3.3.1-2-A2101 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo controlled, time-lagged, two-period, parallel-group, ascending single oral dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング検査日）
2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ を単回投与したときの LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377）の薬物動態を評価する。
- LCZ 及び VAL 40 mg を単回投与したときの VAL の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- LCZ 5～80 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を確認する。

副次目的

該当なし

試験方法

本試験は，単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照， 2 期並行群間，用量漸増，単回投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，試験終了時で構成された。本試験では，3 つのコホート（LCZ 5 mg，20 mg，及び 80 mg）を設定し，LCZ 5 mg から順に被験者に投与した。次のコホートへの移行は，移行前のコホートにおける投与後 36 時間までの安全性及び忍容性データに基づき決定することとした。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（A2101 試験）

スクリーニング期	ベースライン期	第 1 期				第 2 期			
Day −21～Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
		LCZ 単回投与	72 時間観察			VAL 40 mg 単回投与	72 時間観察		

Source：A2101 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：30 名［各コホート 10 名（LCZ 投与群 8 名，プラセボ群 2 名）］
目標 LCZ 投与被験者数：24 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18～55 歳の者
- 健康な男性及び女性
- 女性については，投与の 1 年以上前に子宮摘出術を受けたか，又は閉経した者。閉経後女性では過去 5 ヵ月間にホルモン補充療法を受けていない者。更年期の女性では，スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン濃度が 40 IU/L 以上であることが確認された者。
- 男性については，試験期間中（試験終了時検査まで），2 種類の方法（例：殺精子ジェル及びコンドーム）で避妊することに同意した者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 18～32 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬

治験薬	剤型
LCZ696 錠 5 mg	錠剤
LCZ696 錠 50 mg	錠剤
LCZ696 錠 5 mg プラセボ	錠剤
LCZ696 錠 50 mg プラセボ	錠剤
VAL489 錠 40 mg	錠剤
VAL489 錠 40 mg プラセボ	錠剤

Source：A2101 試験-Section 9.3.2

用量及び投与方法

各コホートとも以下のTable 2-3に従った。

Table 2-3　　各コホートにおける投与量（A2101 試験）

		第 1 期		第 2 期	
コホート	用量	LCZ 投与群	プラセボ群	VAL 投与群	プラセボ群
1 (n = 10)	5 mg	LCZ696 錠 5 mg × 1	LCZ696 錠 5 mg プラセボ × 1	VAL489 錠 40 mg × 1	VAL489 錠 40 mg プラセボ × 1
2 (n = 11)	20 mg	LCZ696 錠 5 mg × 4	LCZ696 錠 5 mg プラセボ × 4	VAL489 錠 40 mg × 1	VAL489 錠 40 mg プラセボ × 1
3 (n = 10)	80 mg	LCZ696 錠 5 mg × 6 + LCZ696 錠 50 mg × 1	LCZ696 錠 5 mg プラセボ × 6 + LCZ696 錠 50 mg プラセボ × 1	VAL489 錠 40 mg × 1	VAL489 錠 40 mg プラセボ × 1

Source：A2101 試験-Appendix 16.1.3

第 1 期で LCZ を投与された被験者はすべて第 2 期で VAL 40 mg を投与された。一方，第 1 期でプラセボを投与された被験者はすべて第 2 期でもプラセボを投与された。

被験者は 10 時間以上絶食した後，朝（7：00～9：00）に 240 mL の水で治験薬を服用した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日以内（Day −21～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 第 1 期：治験薬（LCZ 又はプラセボ）の単回投与（Day 1），治験薬投与後 72 時間（Day 1～4）
  - 第 2 期：治験薬（VAL 40 mg 又はプラセボ）の単回投与，治験薬投与後 72 時間（Day 1～4）
- 試験終了時検査：最終の PK 用採血後 24 時間以内（第 2 期の Day 4）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- LCZ 及び VAL40 mg の単回経口投与後に血液を採取し，VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUCinf，AUC0-24h，Cmax，Tmax，及び T1/2

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与群別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された有害事象を投与群別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別及びコホート別に示した。本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

（4）PK

- 用量補正後に対数変換した PK パラメータについて，線形混合効果モデルを用いて各コホートの同等性及びバイオアベイラビリティを検討した。本モデルでは，投与群（LCZ 及び VAL 40 mg）を固定効果とし，被験者を変量効果とした。被験薬（LCZ）と対照薬（VAL 40 mg）の差及びその 90%信頼区間を算出した。差の最小二乗平均及びその信頼区間を逆変換し，幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。VAL の解析には，LCZ 及び VAL 40 mg をそれぞれ第 1 期及び第 2 期に投与された被験者のみを用いた。

- 投与量（対数変換値）を共変量とし，3 つのコホートのデータ（対数変換値）を用いて線形回帰モデルにより用量比例性を検討した。VAL，LBQ657，及び AHU377 の解析には，第 1 期で LCZ を投与された被験者を用いた。
- 投与量と PK データ（用量補正後の対数変換値）の間の相互作用を一元配置分散分析により検討した。その結果，有意な相互作用は認められなかったことから，3 つのコホートの PK データ（用量補正後の対数変換値）を併合し，線形混合モデルを用いて相対的バイオアベイラビリティを検討した。被験薬と対照薬との差及びその両側 90%信頼区間を算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 31 名の健康被験者がランダム化され，治験薬を投与された。被験者は 3 つのコホートに 10 名ずつランダム化され，治験薬を投与されたが，そのうち 1 名が臨床検査値の異常により試験を中止したため，新たに 1 名が追加された。追加された 1 名が試験を完了したため，計 30 名の被験者が試験完了となった。被験者の内訳をTable 2-4に示す。

Table 2-4　　被験者の内訳（A2101 試験）

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	合計
ランダム化及び治験薬投与被験者数	10	11	10	31
完了被験者数	10	10	10	30
中止被験者数	0	1	0	1
主な中止理由				
その他	0	1	0	1

Source：A2101 試験-Table 10-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　解析対象集団（A2101 試験）

	コホート 1 N=10	コホート 2 N=11	コホート 3 N=10	合計 N=31
安全性解析対象集団（SAF）	10	11	10	31
PK 解析対象集団	10	11 [a)]	10	31

Source：A2101 試験-Table 11-1
a) 被験者番号 5207 の PK データは用量比例性の解析には用いたが，VAL 40 mg のバイオアベイラビリティの評価には用いなかった。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体での被験者の平均年齢は 31.4 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 177.58 cm，83.88 kg であった。平均 BMI は 26.64 kg/m^2 であった。各コホートの人口統計学的データは類似していた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

第 1 期では LCZ 5 mg を 8 名，LCZ 20 mg を 9 名，LCZ 80 mg を 8 名に単回投与した。LCZ を投与された 25 名のうち，24 名が第 2 期で VAL 40 mg を投与された。6 名の被験者は第 1 期，2 期ともプラセボを投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-6に示す。

有害事象は，全体で 31 名中 6 名（19.4%）に計 8 件発現した。投与群別では LCZ 5 mg 群で 8 名中 2 名に 2 件，LCZ 20 mg 群で 9 名中 2 名に 2 件，LCZ 80 mg 群で 8 名中 1 名に 2 件，VAL 40 mg 群で 24 名中 2 名に 2 件であった。プラセボ群では有害事象は発現しなかった。

Table 2-6　　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2101 試験，SAF）

		LCZ 投与群			VAL	プラセボ	
		5 mg	20 mg	80 mg	40 mg 群	群	全体
		N = 8	N = 9	N = 8	N = 24	N = 6	N = 31
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		2 (25.0)	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	6 (19.4)
神経系障害	合計	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (6.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.2)
	頭痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
眼障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胃腸障害	合計	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	排便回数増加	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
全身障害および投与局所様態	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	合計	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	伝染性単核症	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	合計	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.2)
	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.2)
	筋骨格痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

Source：A2101 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は全体で 2 名に 3 件発現した。投与群別では LCZ 80 mg 群 8 名中 1 名に 2 件（「疲労」及び「霧視」），VAL 40 mg 群で 24 名中 1 名に 1 件（「浮動性めまい」）発現した。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常として，1 名（LCZ 20 mg 投与時）に肝機能検査値の異常が認められ，試験が中止された。これは，「伝染性単核症」（有害事象として報告）に伴う異常と考えられた。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

試験期間中，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。LCZ 投与群の 25 名中 20 名及びプラセボ群の 6 名中 3 名に起立性の脈拍変化が認められたが，失神を伴うものではなく，用量との関連もないと考えられた（本事象はコホート 1 及び 3 でよくみられた）。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

（1）LCZ 投与時の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ を健康被験者に単回投与（空腹時）した後，LCZ は速やかに活性成分である VAL 及び LBQ657 に変換された。

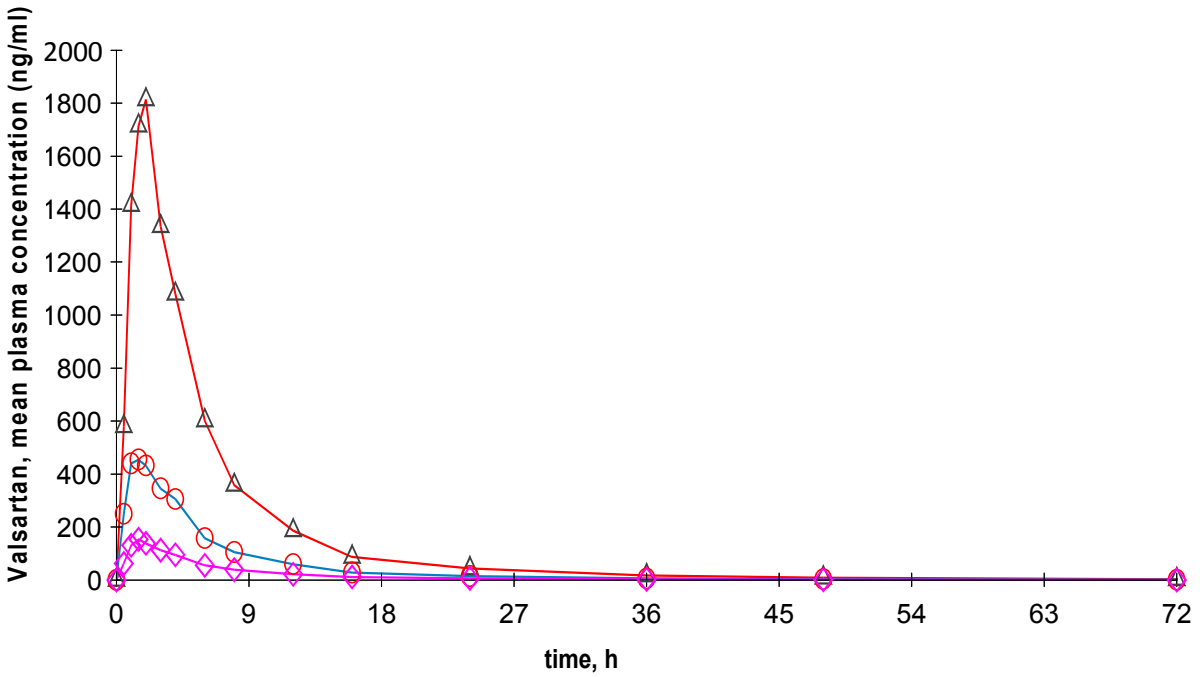
1）VAL の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 5 mg，20 mg，及び 80 mg を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-1に，VAL の PK パラメータをTable 2-7に示す。

血漿中 VAL 濃度は 5 mg，20 mg，及び 80 mg の各用量で投与 1.3～1.8 時間後（平均値）に最高値に到達し，その後は 9.4～15.2 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 1007 ± 298 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），3021 ± 642 ng·h/mL，及び 10580 ± 3406 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 157 ± 52 ng/mL，477 ± 113 ng/mL，及び 1835 ± 563 ng/mL であった。

LCZ を投与したときの VAL の曝露量にはほぼ用量比例性が認められた。これは，対数変換した PK データを用いた，投与量（対数変換値）を共変量とする線形回帰モデルにより確認された。

Figure 2-1　LCZ を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2101 試験-Figure 11-2
◇：LCZ 5 mg（n = 8），○：LCZ 20 mg（n = 8），△：LCZ 80 mg（n = 8）

Table 2-7　LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

		5 mg n = 8	20 mg n = 9	80 mg n = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1007 ± 298	3021 ± 642	10580 ± 3406
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	157 ± 52	477 ± 113	1835 ± 563
Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	1.8 ± 0.9	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.3
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	9.4 ± 2.5	15.2 ± 4.7	14.3 ± 4.5

Source：A2101 試験-Table 11-3

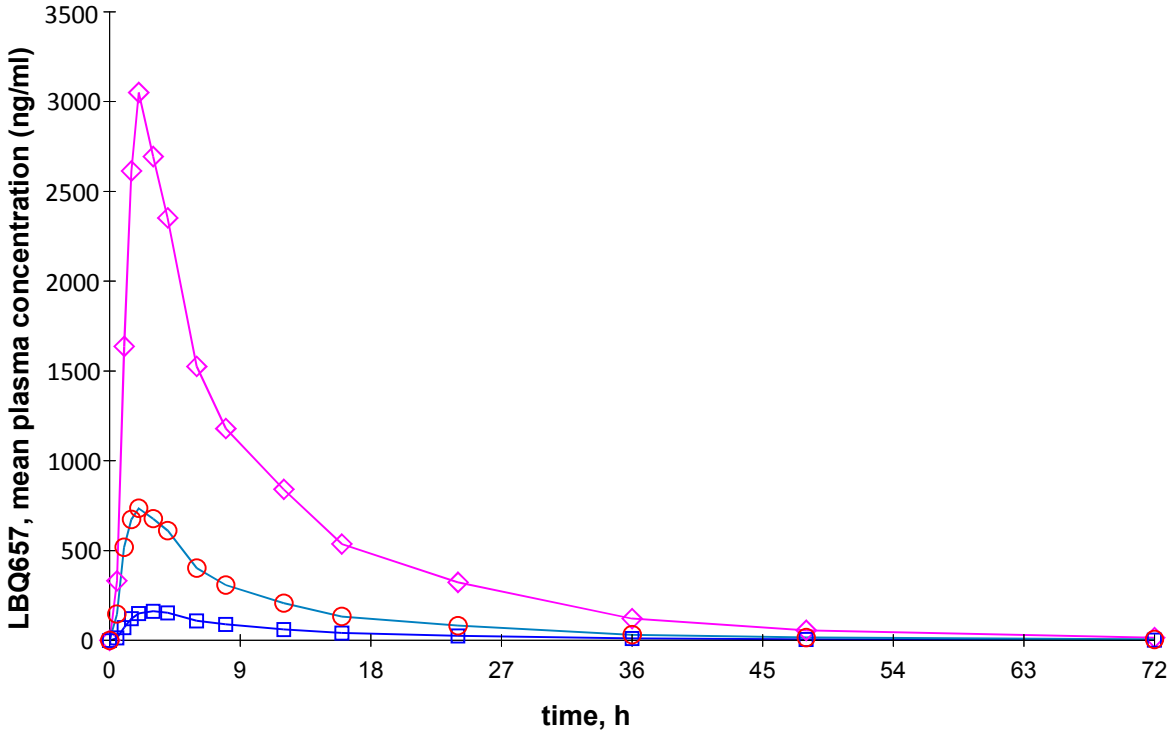
2）LBQ657 の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 5 mg，20 mg，及び 80 mg を単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-2に，LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

血漿中 LBQ657 濃度は 5 mg，20 mg，及び 80 mg の各用量で投与 2.0～3.0 時間後（平均値）に最高値に到達し，その後は 12.2～16.1 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 2190 ± 286 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），7820 ± 912 ng·h/mL，及び

30136 ± 9273 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 165 ± 26.5 ng/mL，745 ± 98.3 ng/mL，及び 3108 ± 793 ng/mL であった。

Figure 2-2　LCZ を単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2101 試験-Figure 11-2
□：LCZ 5 mg（n = 8），○：LCZ 20 mg（n = 8），◇：LCZ 80 mg（n = 8）

Table 2-8　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

		5 mg n = 8	20 mg n = 9	80 mg n = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2190 ± 286	7820 ± 912	30136 ± 9273
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	165 ± 26.5	745 ± 98.3	3108 ± 793
Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 0.5	2.1 ± 0.4	2.0 ± 0.5
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	16.1 ± 1.2	14.0 ± 0.9	12.2 ± 1.1

Source：A2101 試験-Table 11-3

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 5 mg，20 mg，及び 80 mg を単回投与したときの AHU377 の PK パラメータをTable 2-9に示す。

血漿中 AHU377 濃度は 5 mg，20 mg，及び 80 mg の各用量で投与 0.5～0.8 時間後に最高値に到達し，その後は 0.8～1.1 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各用量でそれぞれ 62.9 ± 21.5 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），191 ± 62.3 ng·h/mL，及び 904 ± 149 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 44.0 ± 12.3 ng/mL，215 ± 73.7 ng/mL，及び 803 ± 281 ng/mL であった。

Table 2-9　LCZ を単回投与したときの AHU377 の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

		5 mg n = 8	20 mg n = 9	80 mg n = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	62.9 ± 21.5	191 ± 62.3	904 ± 149
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	44.0 ± 12.3	215 ± 73.7	803 ± 281
Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.0	0.8 ± 0.4
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.0	1.1 ± 0.3

Source：A2101 試験-Table 11-3

（2）VAL 40 mg 投与時の PK パラメータ

VAL 40 mg を単回投与したときの VAL の PK パラメータをTable 2-10に示す。

血漿中 VAL 濃度はコホート 1～3 で投与 2.4～3.0 時間後に最高値に到達し，その後は 15.9～21.6 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は各コホートでそれぞれ 8595 ± 2487 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），8693 ± 3085 ng·h/mL，及び 6450 ± 2483 ng·h/mL，また，Cmax は各コホートでそれぞれ 1119 ± 317 ng/mL，1069 ± 305 ng/mL，及び 892 ± 348 ng/mL であった。

Table 2-10　VAL 40 mg を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

		コホート 1 n = 8	コホート 2 n = 8	コホート 3 n = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	8595 ± 2487	8693 ± 3085	6450 ± 2483
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1119 ± 317	1069 ± 305	892 ± 348
Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	2.4 ± 0.6	3.0 ± 0.9	2.6 ± 1.1
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 11.5	15.9 ± 6.0	21.6 ± 12.3

Source：A2101 試験-Table 11-4

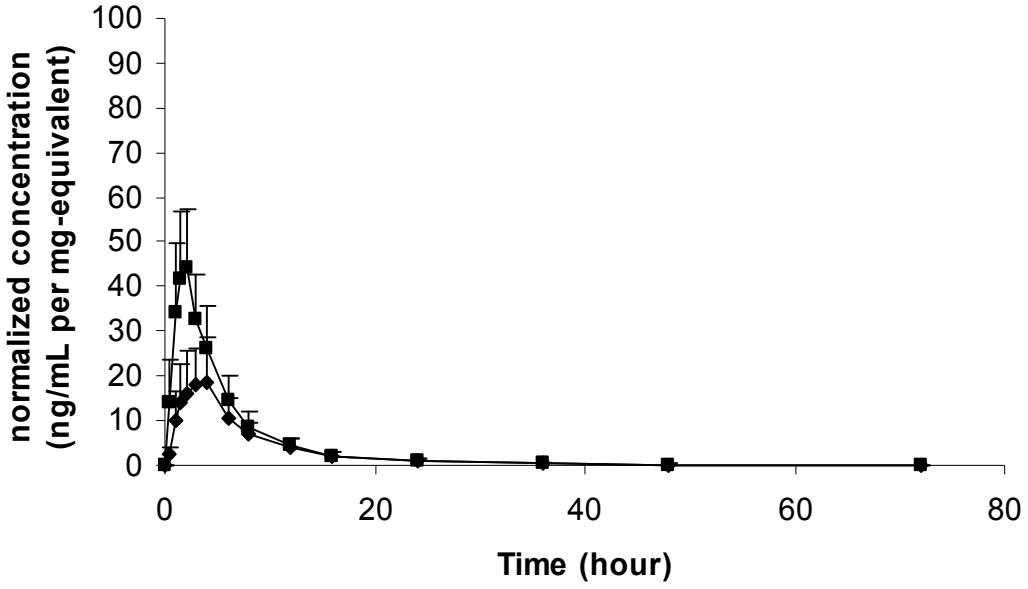
（3）LCZ 投与時と VAL 40 mg 投与時の VAL の PK パラメータの比較

LCZ 80 mg 及び VAL 40 mg を単回投与したときの用量補正した平均血漿中 VAL 濃度推移を Figure 2-3に示す。また，LCZ 5 mg，20 mg，80 mg，又は VAL 40 mg を単回投与したときの VAL の用量補正した PK パラメータの解析結果をTable 2-11に示す。

LCZ 5 mg，20 mg，及び 80 mg を投与したとき VAL の用量補正した AUC0-24h は，VAL 40 mg に比べ，幾何平均値でそれぞれ 81%，38%，及び 67%増加し，用量補正した Cmax は，それぞれ 109%，69%，及び 110%増加した。

LCZ を投与したときの VAL の曝露量にはほぼ用量比例性が認められた。これは，対数変換した PK データを用いた，投与量（対数変換値）を共変量とする線形回帰モデルにより確認された。VAL の用量補正した曝露量において，3 つのコホートの間に有意な交互作用はなかったことから，これらのデータを併合し（n = 24），LCZ 及び VAL 40 mg を投与したときの VAL の相対的バイオアベイラビリティを検討した。併合データでは，LCZ を投与したときの VAL の用量補正した AUC0-24h は，VAL 40 mg に比べ，幾何平均値で 61%増加した。同様に，LCZ を投与したときの VAL の用量補正した Cmax は，VAL 40 mg に比べ，幾何平均値で 95%増加した。

Figure 2-3　LCZ 80 mg 及び VAL 40 mg（コホート 3）を単回投与したときの用量補正した平均血漿中 VAL 濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2101 試験- Figure 11-3
平均値 ± 標準偏差
◆：VAL 40 mg（n = 8），■：LCZ 80 mg（n = 8）
分子量に基づき，LCZ 80 mg では VAL は 41.132 mg，VAL 40 mg では VAL は 40 mg と設定した。

Table 2-11　LCZ 及び VAL 40 mg を単回投与したときの VAL の用量補正した PK パラメータの比較（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ	VAL 40 mg	推定値	90%信頼区間
コホート 1（LCZ 5 mg）				
AUCinf (ng·h/mL/mg-equivalent)	372	205	1.81	(1.32～2.49)
AUC0-24h (ng·h/mL/mg-equivalent)	364	201	1.81	(1.31～2.50)
Cmax (ng/mL/mg-equivalent)	56	27	2.09	(1.29～3.38)
コホート 2（LCZ 20 mg）				
AUCinf (ng·h/mL/mg-equivalent)	284	206	1.38	(1.08～1.77)
AUC0-24h (ng·h/mL/mg-equivalent)	280	203	1.38	(1.07～1.77)
Cmax (ng/mL/mg-equivalent)	44	26	1.69	(1.26～2.27)
コホート 3（LCZ 80 mg）				
AUCinf (ng·h/mL/mg-equivalent)	245	149	1.64	(1.31～2.06)
AUC0-24h (ng·h/mL/mg-equivalent)	244	146	1.67	(1.33～2.08)
Cmax (ng/mL/mg-equivalent)	43	20	2.1	(1.55～2.86)
併合（コホート 1～3）[b)]				
AUCinf (ng·h/mL/mg-equivalent)	296	185	1.6	(1.39～1.84)
AUC0-24h (ng·h/mL/mg-equivalent)	292	182	1.61	(1.40 ～1.85)
Cmax (ng/mL/mg-equivalent)	47	24	1.95	(1.62～2.36)

Source：A2101 試験-Table 11-5
a) LCZ / VAL 40 mg
b) VAL の用量補正した曝露量に 3 つのコホートで有意な差は認められなかったことから，3 つのデータを併合した。

2.1.3 B2105 試験（参考資料）

5.3.3.1-3-B2105 試験

試験の標題

An open-label, single dose study to investigate the absorption, distribution, metabolism and elimination of 200 mg [^{14}C] LCZ696 and its metabolites in healthy male subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング検査日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- LCZ の排泄経路，尿及び便中における総放射能のマスバランスを明らかにする。
- 血漿中の LCZ，血液及び血漿中の放射能の薬物動態を明らかにする。
- 血漿，尿，及び便中における LCZ の AHU377 部分の代謝物を同定し，定量する。
- ヒトにおける LCZ の AHU377 部分の主要な代謝経路及びクリアランス機序を解明する。

副次目的

- [^{14}C] LCZ 200 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，非盲検，単回投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，試験終了時で構成された。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2105 試験）

	スクリーニング期	ベースライン期	試験期		試験終了時
期間	投与開始前 21 日以内	1 日間	7 日間		1 日間
Visit	1	2	3	4～9	777
Day	−21～−2	−1	1	2～7	8
治験薬	-	-	[^{14}C]-標識 LCZ 200 mg 単回投与	-	-

Source：B2105 試験-Table 10-3

目標被験者数

目標組入れ被験者数：4 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18～45 歳の者
- 健康な男性
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，心電図検査，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- バイタルサインが以下の範囲にある者
  - 口腔体温：35.0～37.5°C
  - 収縮期血圧：110～145 mmHg
  - 拡張期血圧：70～95 mmHg
  - 脈拍数：50～90 bpm
- 試験期間中，2 種類の方法（例：殺精子ジェル及びコンドーム）で避妊することに同意した者
- 体重 60 kg 以上，BMI が 18～29 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

LCZ の AHU377 部分を ^{14}C で標識した。

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2105 試験）

治験薬	剤型	含量
[^{14}C] LCZ696 100 mg	ゼラチンカプセル	LCZ696 100 mg（放射能活性 13.9 kBq/mg）含有

Source：B2105 試験-Table 10-1

用量及び投与方法

被験者は 10 時間以上絶食した後，240 mL の水で[^{14}C] LCZ 100 mg を 2 カプセル服用し，服用後 4 時間まで絶食した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日以内（Day −21～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：7 日間
  - [^{14}C] LCZ の単回投与：1 日間（Day 1）
- 試験終了時検査：治験薬投与後 8 日目（Day 8）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- 血液及び血漿中放射能，並びに LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - Cmax，Tmax，T1/2，AUCinf，AUClast，CL/F，Vz/F
- 放射能の排泄及びマスバランス
- 血漿，尿，及び便中の代謝物組成
- AHU377 の代謝物の同定

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：本試験に組入れられ，治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- 主要な PK 解析対象集団：主要な PK パラメータを有する被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分

類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を被験者別に示した。

- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

（4）PK

- PK データは，被験者別に示した。また，記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 4 名の健康被験者が試験に組入れられ，[^{14}C] LCZ 200 mg を単回投与された。すべての被験者が試験を完了し，試験を中止した被験者は認められなかった。被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2105 試験）

	被験者数
スクリーニング被験者数	12
組入れ基準不適格被験者数	8
適格被験者数	4
投与被験者数	4
完了被験者数	4
中止被験者数	0

Source：B2105 試験-Table 11-1 及び Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-4に示す。

Table 2-4　　解析対象集団（B2105 試験）

	LCZ 200 mg N=4 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	4 (100)
主要な PK 解析対象集団	4 (100)

Source：B2105 試験-Table 14.1-2.1

人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の平均年齢は 25.8 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 174.3 cm，78.53 kg であった。平均 BMI は 25.611 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人男性であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

すべての被験者（4 名）が治験実施計画書に従って，[^{14}C] LCZ 200 mg を投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-5に示す。

有害事象は，4 名中 2 名（50.0%）に計 7 件発現した。

Table 2-5　有害事象発現被験者数及び発現率（B2105 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 200 mg N=4 n (%)
合計		2 (50.0)
胃腸障害	合計	1 (25.0)
	下痢	1 (25.0)
全身障害および投与局所様態	合計	1 (25.0)
	静脈穿刺部位腫脹	1 (25.0)
	血管穿刺部位血腫	1 (25.0)
	血管穿刺部位疼痛	1 (25.0)
神経系障害	合計	1 (25.0)
	頭痛	1 (25.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	1 (25.0)
	咳嗽	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	合計	1 (25.0)
	ざ瘡	1 (25.0)

Source：B2105 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は 1 名に 1 件（「頭痛」）発現した。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。

血液学的検査及び血液生化学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも有害事象と判断されず，また試験継続に影響を及ぼすものではなかった。尿検査でも臨床的に意味のある異常は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。一過性の血圧低下がみられたが，これは LCZ の作用機序によるものである。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められず，また，心電図関連の有害事象も報告されなかった。

PK の結果

（1）血液及び血漿中放射能，並びに LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK

[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移及び LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の血漿中濃度推移をFigure 2-1，Figure 2-2，Figure 2-3，及びFigure 2-4に示す。また，血液及び血漿中放射能，並びに LCZ（LBQ657 及び AHU377）の PK パラメータをTable 2-6に，LCZ（VAL）の PK パラメータをTable 2-7に示す。

1）血液及び血漿中放射能の PK パラメータ

[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの Tmax は，血液中放射能及び血漿中放射能でそれぞれ 1.88 時間及び 1.75 時間時間（中央値）であった。Cmax（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，血液中放射能で 5231 ± 985 ngEq/mL，血漿中放射能で 10858 ± 1726 ngEq/mL であった。AUClast

は，血液中放射能で 43374 ± 10004 ngEq·h/mL，血漿中放射能で 92316 ± 15856 ngEq·h/mL であり，放射能の曝露量は血液中に比べて血漿中で高かった。

2）LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK パラメータ

VAL は，投与 1.5 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 20.8 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 26913 ± 9741 ng·h/mL，Cmax は 5360 ± 2163 ng/mL であった。

LBQ657 は，投与 2 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 12.0 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は 71420 ± 7403 ng·h/mL，Cmax は 8623 ± 1512 ng/mL であった。

AHU377 は，投与 0.5 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 1.31 時間（平均値）の半減期で消失した。AUCinf は 2561 ± 1705 ng·h/mL，Cmax は 2115 ± 1301 ng/mL であった。

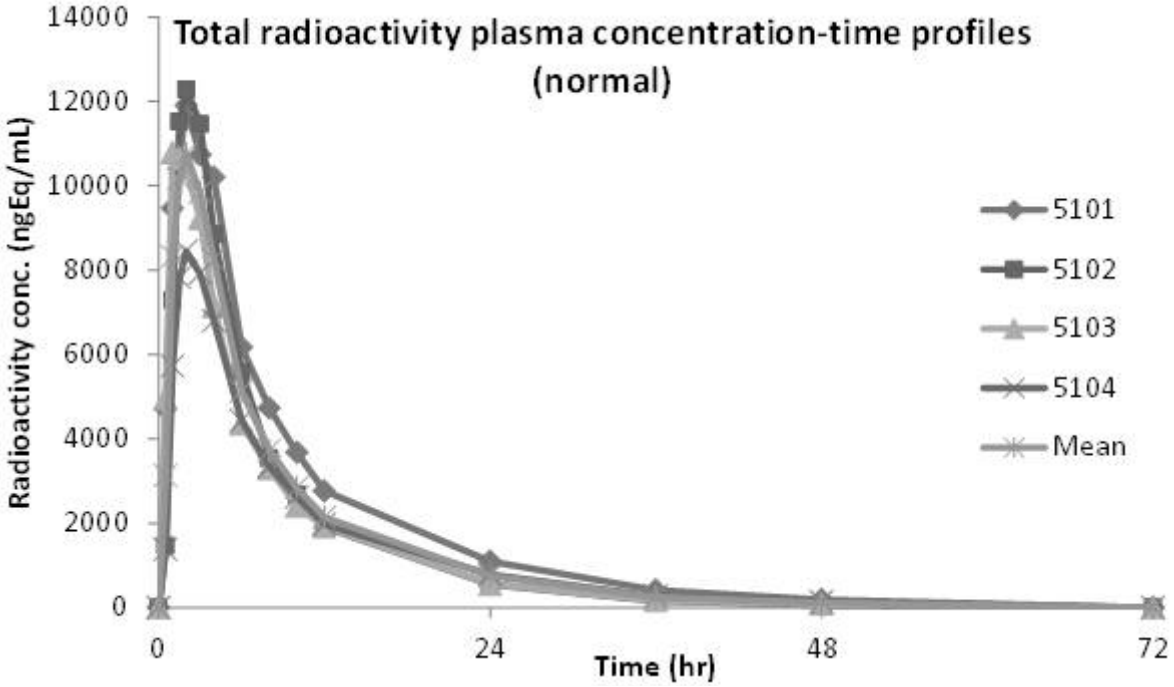
3）血漿中放射能と LCZ（LBQ657 及び AHU377）の AUC の比較

VAL は ^{14}C で標識しておらず，総放射能には含まない。

LBQ657（主要代謝物）の全身曝露量は，総放射能の 76.8%（平均値）であった。

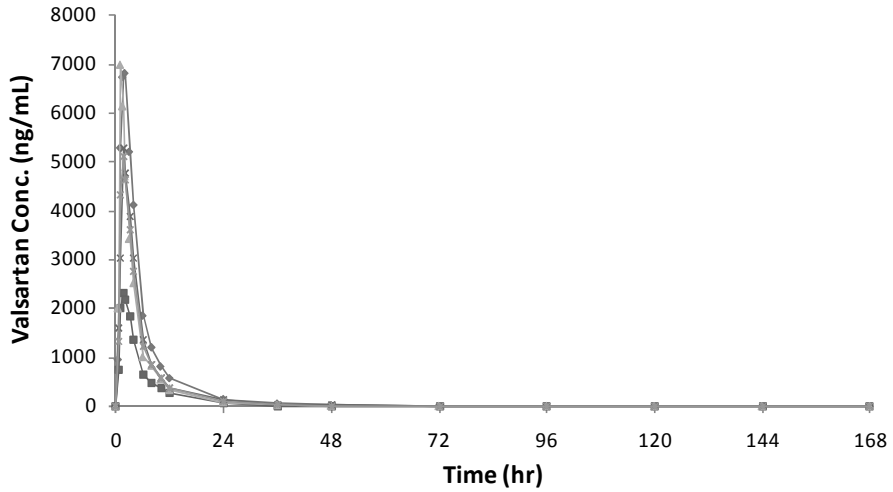
AHU377 の全身曝露量は，総放射能の 2.6%であった。血漿中の残りの放射能は，複数の低濃度の代謝物であった。

Figure 2-1　　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）



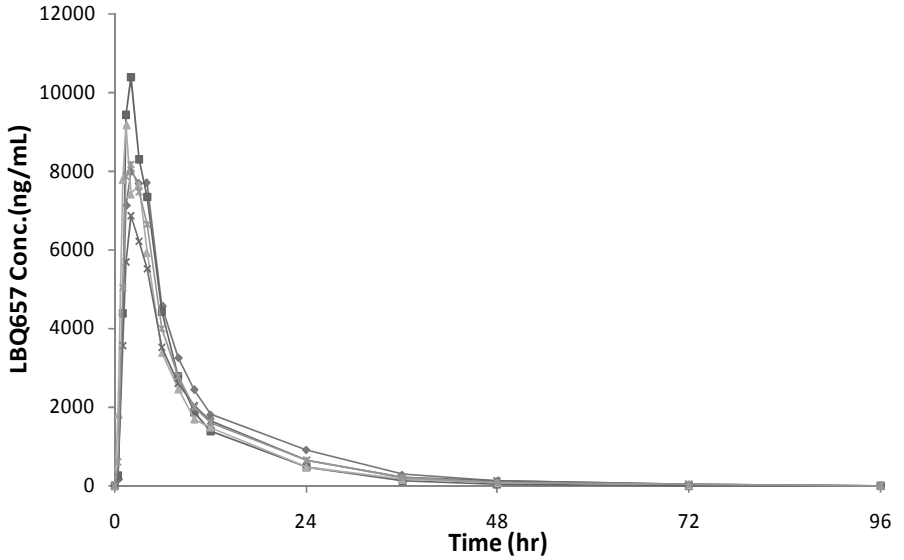
Source：B2105 試験-Figure 12-3
◆：被験者 5101，■：被験者 5102，▲：被験者 5103，×：被験者 5104，*：平均値

Figure 2-2　　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 VAL 濃度推移（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）



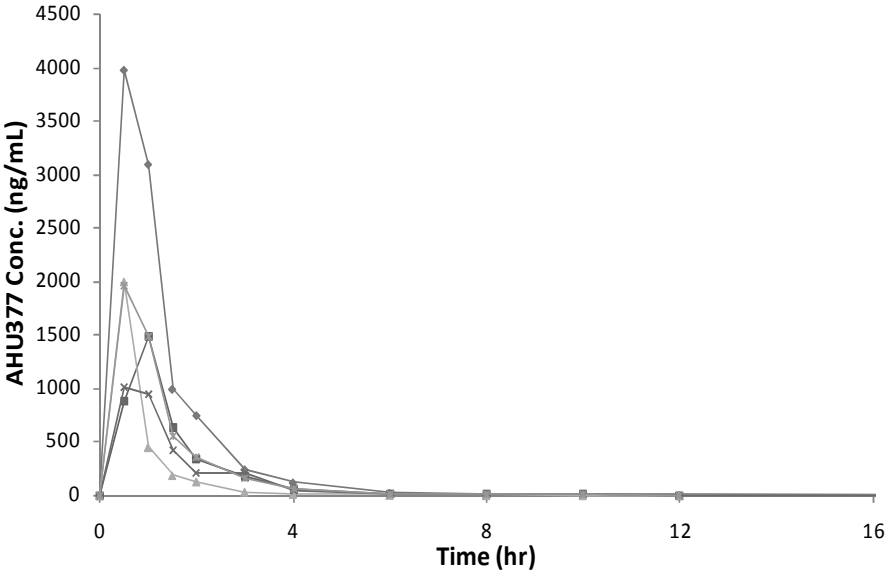
Source：B2105 試験-Figure 14.2-1.28
◆：被験者 5101，■：被験者 5102，▲：被験者 5103，×：被験者 5104，*：平均値

Figure 2-3　　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 LBQ657 濃度推移（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）



Source：B2105 試験-Figure 14.2-1.32
◆：被験者 5101，■：被験者 5102，▲：被験者 5103，×：被験者 5104，*：平均値

Figure 2-4　　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 AHU377 濃度推移（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）



Source：B2105 試験-Figure 14.2-1.30
◆：被験者 5101，■：被験者 5102，▲：被験者 5103，×：被験者 5104，*：平均値

Table 2-6 [^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能，並びに LCZ（LBQ657 及び AHU377）の PK パラメータ及び AUC の比較（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）

		血液中放射能 n=4	血漿中放射能 n=4	LBQ657 n=4	AHU377 n=4	血漿中 AUC 比 AHU377 / 放射能	血漿中 AUC 比 LBQ657 / 放射能
AUCinf [a)] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	44529 ± 9768	93784 ± 16437	71420 ± 7403	2561 ± 1705	0.026 ± 0.012	0.768 ± 0.049
	最小値～最大値	36168～58513	81972～117837	66204～82122	1472～5093	-	-
AUClast [a)] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	43374 ± 10004	92316 ± 15856	71245 ± 7435	2557 ± 1702	-	-
	最小値～最大値	35048 ～ 57854	80158～115305	65959～81979	1471～5086	-	-
Cmax [b)] (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5231 ± 985	10858 ± 1726	8623 ± 1512	2115 ± 1301	-	-
	最小値～最大値	3824 ～6073	8453～12292	6890～10400	1010～3970	-	-
Tmax (h)	中央値	2	2	2	0.5	-	-
	最小値～最大値	1.5～2	1～2	1.5～2	0.5～1	-	-
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	10.1 ± 2.29	8.11 ± 1.04	12.0 ± 1.88	1.31 ± 0.52	-	-
	最小値～最大値	7.29～12	7.16～9.24	10.1～13.9	0.97～2.08	-	-
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	2.25 ± 0.44	1.06 ± 0.17	-	49.4 ± 21.3	-	-
	最小値～最大値	1.65～2.68	0.82～1.19	-	19.6～67.9	-	-
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	26.2 ± 16.3	12.4 ± 1.86	-	82.7 ± 23.0	-	-
	最小値～最大値	2.55～38.4	11～15	-	58.8～113	-	-

Source：B2105 試験-Table 12-6, Table 14.2-1.17, Table 14.2-1.18, Table 14.2-1.20, Table 14.2-1.21, 及び Table 12-7, Amendment-Table 12-2, Table 12-3, Table 12-7
a) 放射能の単位（ngEq·h/mL）
b) 放射能の単位（ngEq/mL)

Table 2-7　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの VAL の PK パラメータ（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）

		VAL n=4
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	26913 ± 9741
	最小値～最大値	14249～38003
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	26869 ± 9723
	最小値～最大値	14238～37950
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5360 ± 2163
	最小値～最大値	2330～7000
Tmax (h)	中央値	1.5
	最小値～最大値	1～2
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	20.8 ± 18.4
	最小値～最大値	8.1～48
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	4.22 ± 1.92
	最小値～最大値	2.63～7.02
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	101 ± 77.4
	最小値～最大値	57～217

Source：B2105 試験-Table 14.2-1.19

（2）放射能の排泄

[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの尿及び便中における放射能の累積排泄率をTable 2-8に示す。

放射能の累積排泄率（平均値）は，尿中で投与放射能量の 60.7%，便中で 41.8%，合計 102.5%であった。2 名の被験者で累積排泄率が 100%を超えたが，これは実験的変動によると考えられた。

Table 2-8　[^{14}C] LCZ 200 mg を単回経口投与したときの尿及び便中における放射能排泄率（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）

	放射能の累積排泄率（%）				
	被験者番号				平均値 ± 標準偏差
	5101	5102	5103	5104	
尿	67.8	61.5	51.7	61.7	60.7 ± 6.96
便	40.0	36.9	48.3	41.9	41.8 ± 4.81
合計	108	98.4	100.0	104	102.5 ± 4.30

Source：B2105 試験-Table 12-17

（3）代謝

1）血漿中の代謝物組成

活性代謝物である LBQ657 は，血漿中では AHU377 のエステル加水分解により生成される。その他，P22.5 及び P23 が検出された。

4 名の被験者とも，P22.5 及び P23 は総 AUClast の 1%未満だった。血漿中放射能では，LBQ657 が最も多くみられ，次いで AHU377 であった。

2）尿及び便中の代謝物組成

投与量（AHU377）に対する尿及び便中の代謝物の割合をTable 2-9及びTable 2-10に示す。

尿中の LBQ657 は投与量の 44.0%～53.8%であった。AHU377 は投与量の 0.82%～2.82%，P22.5 及び P23 はそれぞれ 1.52%～2.82%及び 0.82%～1.45%であった。その他に P21.5，P24，P24.7，P25.5，P25.8，及び P26 がごくわずかに尿中でみられた。LBQ657 由来の P24，P24.7，及び P25.5 は尿中にのみ認められ，P25.8 のみ尿及び便中のいずれでも認められた。

便中の LBQ657 は投与量の 31.6%～41.5%であった。AHU377 は投与量の 1%未満，P22.5 及び P23 は投与量の 0.81%～2.33%であった。

Table 2-9　投与量に対する尿中の代謝物の割合（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）

被験者番号（投与後時間）	投与量に対する割合（%）				
	P22.5	P23	LBQ657	AHU377	合計
5101 (0-24 h)	2.82	1.45	53.8	2.82	60.8
5102 (0-24 h)	2.66	0.91	52.3	1.16	57.0
5103 (0-24 h)	1.52	0.82	44.0	1.17	47.5
5104 (0-24 h)	2.44	1.12	48.4	0.82	53.8

Source：B2105 試験-Table 14.2-1.15

Table 2-10　投与量に対する便中の代謝物の割合（B2105 試験，主要な PK 解析対象集団）

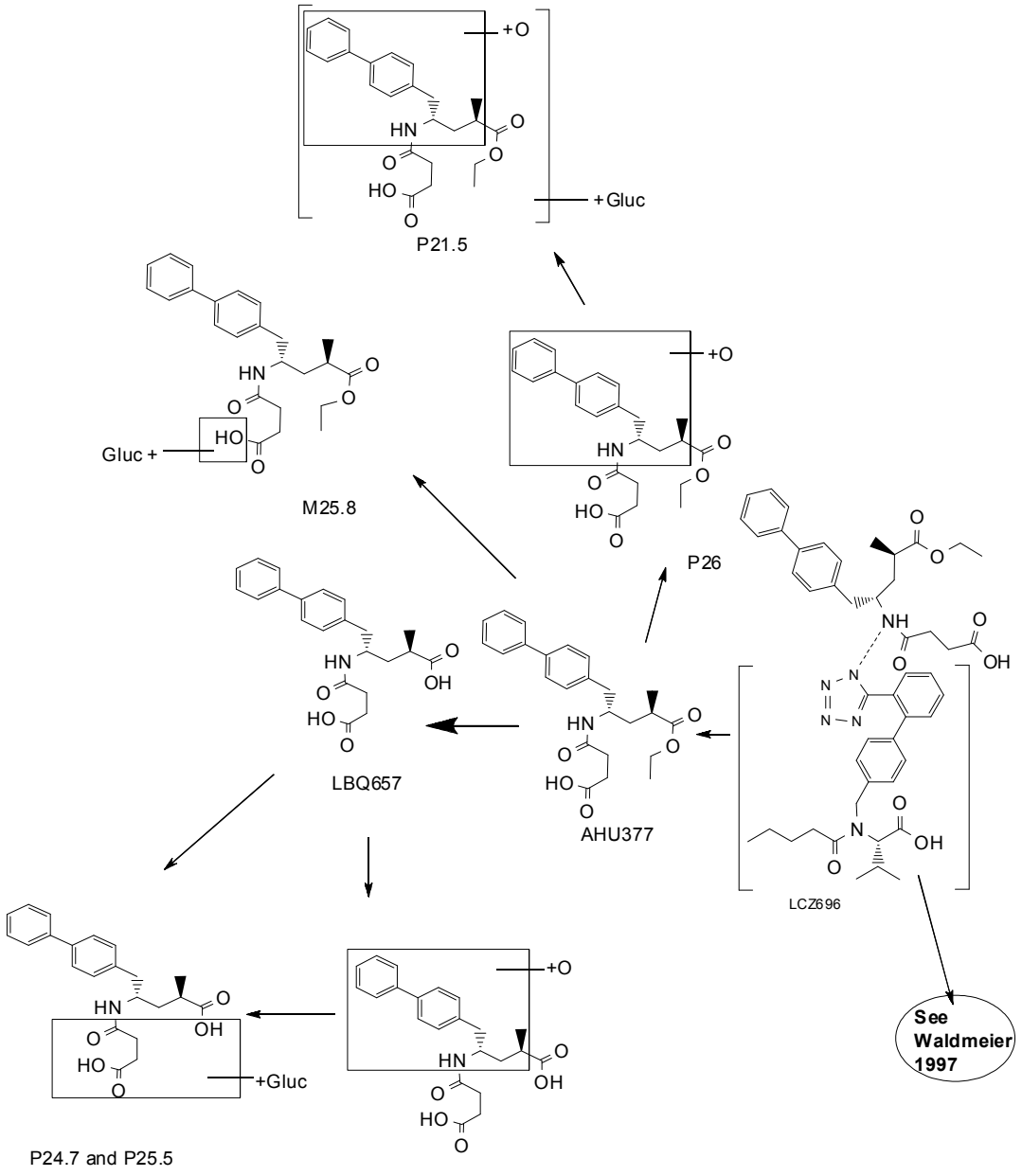
被験者番号（投与後時間）	投与量に対する割合（%）				
	P22.5	P23	LBQ657	AHU377	合計
5101 (24-96 h)	2.33	1.88	34.1	0.45	38.8
5102 (0-48 h)	2.09	1.71	31.6	0.57	36.0
5103 (0-120 h)	1.56	0.81	41.5	0.31	44.2
5104 (0-96 h)	2.12	1.78	36.4	0.96	41.3

Source：B2105 試験-Table 14.2-1.16

3）代謝経路

ヒトにおける LCZ696（AHU377）の代謝経路をFigure 2-5に示す。

Figure 2-5　　ヒトにおける LCZ696（AHU377）の代謝経路（B2105 試験）



Gluc: glucuronic acid

Source：B2105 試験-Appendix Figure 12-23

Waldmeier F, et al (1997). Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. Xenobiotica; 27(1): 59-71.

2.2 内因性要因を検討した PK 試験

2.2.1 A2204 試験（評価資料）

5.3.3.3-1-A2204 試験

試験の標題

An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with mild and moderate renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function

治験実施医療機関

3 施設（ドイツ，ロシア，セルビア）

試験期間

2009 年 2 月 12 日（最初の被験者の登録日）
2009 年 8 月 31 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 軽度及び中等度の腎機能障害患者を対象に，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの LCZ 及びその代謝物の薬物動態（PK）を，健康被験者と比較する。
- 軽度及び中等度の腎機能障害患者並びに対照健康被験者に，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 軽度及び中等度の腎機能障害患者並びに健康被験者に LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの 24 時間尿中ナトリウム排泄量に及ぼす影響を検討する。

試験方法

本試験は，軽度及び中等度腎機能障害患者，並びに年齢，性別，及び BMI をマッチングさせた健康被験者を対象とした非盲検，並行群間，反復投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，投与期，後観察期からなる。試験デザインを Table 2-1に示す。

Table 2-1　　試験の概要（A2204 試験）

	スクリーニング期	ベースライン期	投与期	後観察期
期間	投与開始前 28 日以内	2 日間	5 日間	3 日間
Visit	1	2～3	4～8	9～11
Day	−28～−3	−2～−1	1～5	6～8
治験薬	-	-	LCZ 400 mg 1 日 1 回 5 日間投与	-

Source：A2204 試験-Table 9-2

目標被験者数

目標組入れ被験者数：32 名（軽度及び中等度腎機能障害患者各 8 名，健康被験者 16 名）

被験者数設定の根拠

腎機能障害患者と，健康被験者間の PK パラメータの差を，両側有意水準 0.05 として 2 標本 t 検定で比較するとき，幾何平均の比 1.67 倍（A2101 試験）を検出力 80%で検出できる被験者数として腎機能障害の分類ごとに 8 名を設定した。算出の際に被験者内の変動係数（CV）を 35%（A2101 試験成績から）とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

腎機能障害患者及び健康被験者共通

- 年齢が 18～65 歳の者
- 女性については，スクリーニングの 6 ヵ月以上前に不妊手術（卵巣摘出，ただし子宮の摘出は問わない）を受けた者。閉経後女性では，組入れ前 1 年以上，定期的な月経出血が認められない者。更年期は，血漿中卵胞刺激ホルモン値が 40 IU/L 以上であることが確認された者。
- 男性については，試験期間中，2 種類の方法（例：殺精子ジェル及びコンドーム）で避妊することに同意した者
- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 40 kg/m^2 以下の範囲にある者

腎機能障害患者

- 障害の程度が安定している［クレアチニンクリアランス（Ccr）に臨床的に意味のある変動が 12 週間ない］腎疾患の患者で，進行性腎疾患である根拠がない者
  - 軽度：Ccr が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下
  - 中等度：Ccr が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満
- バイタルサインが以下の範囲にある者（臥位）
  - 口腔体温：35.0～37.8°C

- 収縮期血圧：95～180 mmHg
- 拡張期血圧：60～110 mmHg
- 脈拍数：54～95 bpm

健康被験者

- 既往歴及び身体的検査によって，健康状態が良好と判断された者。
- Ccr が 80 mL/min を超える者
- 年齢（± 5 歳），性別，及び BMI（± 10%）で腎機能障害患者とマッチングされた者。
- バイタルサインが以下の範囲にある者（臥位）
  - 口腔体温：35.0～37.2°C
  - 収縮期血圧：95～140 mmHg
  - 拡張期血圧：60～100 mmHg
  - 脈拍数：45～90 bpm

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（A2204 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤

Source：A2204 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。被験者は 10 時間以上絶食した後，240 mL の水で治験薬を服用した。

用法・用量の設定根拠

1 日臨床用量として 400 mg の用量を選択した。本用量は約 200 mg のバルサルタン（VAL）及び約 200 mg の AHU377 に相当する。LCZ 400 mg は外国市販製剤 VAL 320 mg の投与に相当する曝露量になると予想された。

LCZ 900 mg までの 14 日間反復投与（A2102 試験）及び各成分の併用試験などから，LCZ 400 mg の投与における安全性並びに良好な忍容性が示されている。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 28 日～3 日以内（Day -28～-3）

- ベースライン期：2 日間（Day -2～-1）
- 投与期：5 日間の反復投与（Day 1～5）
- 後観察期：治験薬投与開始後 6～8 日目（Day 6～8）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-3に示す。

Table 2-3 検査・観察スケジュール（A2204 試験）

試験段階	スクリーニング期	ベースライン期		投与期					後観察期		
Visit 番号 [a)]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 (777)
Day	–28～–3*	–2	–1	1	2	3	4	5	6	7	8
選択／除外基準	X		X[b)]								
既往歴／合併症	X		X[b)]								
人口統計学的特性	X										
診察	X		X								X
肝炎，HIV 検査	X										
アルコール検査，薬物検査	X		X								
妊娠検査	X		X								X
血清クレアチニン（Ccr 算出）	X										
食事の記録		Day -2 は来院後のすべての食事，Day -1 ～7 はすべての食事を記録									
治験薬投与記録				X	X	X	X	X			
試験終了情報											X
コメント	必要に応じて記録										
身長	X										
体重	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
体温	X		X					X			X
血圧／脈拍数 [c)]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図評価 [d)]	X		X	X				X			X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X		X	X		X		X			X
血清電解質	X		X	X		X		X			X
有害事象				必要に応じて記録							
併用薬／非薬物治療				必要に応じて記録							
PK 評価用採血 [e)]				X				X	X	X	X
PK 評価用採尿 [f)]				X				X	X	X	X
24 時間尿中ナトリウム，クレアチニン排出 [g)]		X	X	X	X	X	X	X		X	

Source：A2204 試験-Table 9-2

*被験者は，Day −3 の夜からベースライン期のために実施医療機関に入る。

a) Visit 番号は，治験依頼者のプログラム上の目的により付される。

b) 選択／除外基準及び合併症の評価はベースライン時に実施する。

c) 血圧，脈拍数：スクリーニング時*，ベースライン時*，Day 1：投与前，投与 1，2，4*，6*，8*，12 時間後，Day 2～5：投与前，投与 2，4*，8*，12 時間後，Day 6～7：投与前，投与後 4*，8*時間と同時刻，Day 8：投与前と同時刻（注：測定はすべて臥位で行い 3 回測定した。*は臥位で測定後起立し立位での血圧測定を示す。起立後 1，2，3 分に測定した。）

d) 心電図評価：スクリーニング時，ベースライン時，Day 1：投与前，投与 2 時間後，投与終了時（Day 5）：投与前，投与 2 時間後，試験終了時（Day 8）：投与前と

同時刻
e) 採血：Day 1：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24 時間後，Day 5：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36，48，72 時間後
f) 採尿：Day 1，5，6，7：投与前，投与後 0～6，6～12，12～24 時間
g) 蓄尿（0～24 時間）は投与前に完了していること。

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- LCZ の反復経口投与後に，VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中及び尿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - Tmax，Cmax，AUC0-24h，T1/2，CL/F，CLr，Racc，及び Ae0-24h

PD

- LCZ が 24 時間尿中ナトリウム排泄量に及ぼす影響
- 血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，腎機能障害の程度別，治験薬との関連別，及び重症度別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を腎機能障害の程度及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を腎機能障害の程度及び被験者別に示した。また，記述統計量を腎機能障害の程度別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を腎機能障害の程度及び被験者別に示した。また，記述統計量を腎機能障害の程度別に示した。
- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値を腎機能障害の程度及び被験者別に示した。

（4）PK

- VAL，LBQ657，AHU377 の PK パラメータを腎機能障害患者は障害の程度ごとに，健康被験者はマッチングさせた腎機能障害の程度ごと並びに全健康被験者について要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。
- 対数変換した PK パラメータ（Day 1 及び Day 5 の AUC0-24h 及び Cmax）に対して分散分析（ANOVA）を行い，腎機能障害の程度ごとに腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者を比較した。ANOVA モデルには，マッチングした「ペア」を変量効果として含めた。
- マッチングした「ペア」を変量効果として含めない ANOVA も行い，障害の程度ごとに腎機能障害患者と健康被験者全体を比較した。
- ANOVA による群間比較により，幾何平均値， 幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

- 24 時間尿中ナトリウム排泄量及びクレアチニン排泄量の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

腎機能障害患者 16 名（軽度，中等度各 8 名），健康被験者 16 名の計 32 名が試験に組入れられた。すべての被験者が試験を完了した。被験者の内訳をTable 2-4に示す。

Table 2-4　被験者の内訳（A2204 試験）

	合計	軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者	健康被験者 b)	腎機能障害患者	健康被験者 b)	
	N = 32 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 16 n (%)
投与被験者数	32 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
完了被験者数	32 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)

Source：A2204 試験-Table 10-1
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　解析対象集団（A2204 試験）

	軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計	合計
	腎機能障害患者	健康被験者 b)	腎機能障害患者	健康被験者 b)		
	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 16 n (%)	N = 32 n (%)
安全性解析対象集団	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	32 (100)
PK 解析対象集団	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	32 (100)

Source：A2204 試験-Table 14.1-2.1
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 52.5 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 172.0 cm，78.3 kg であった。平均 BMI は 26.435 kg/m^2 であった（Table 2-6）。性別は男性が 75.0%（24/32），女性が 25.0%（8/32）であった。人種はすべて白人であった。

Table 2-6　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2204 試験，SAF）

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計	合計
		腎機能障害患者	健康被験者 b)	腎機能障害患者	健康被験者 b)		
		N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 16	N = 32
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	51.0 (10.88)	50.6 (11.70)	54.5 (8.33)	53.9 (8.95)	52.3 (10.20)	52.5 (9.72)
性別 n (%)	男性 女性	7 (87.5) 1 (12.5)	7 (87.5) 1 (12.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	12 (75.0) 4 (25.0)	24 (75.0) 8 (25.0)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	174.9 (6.94)	173.3 (4.37)	168.3 (7.92)	171.8 (10.05)	172.5 (7.53)	172.0 (7.64)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	85.8 (15.50)	83.4 (9.36)	71.3 (7.29)	73.0 (11.67)	78.2 (11.54)	78.3 (12.56)
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	27.971 (4.1478)	27.776 (2.8453)	25.324 (3.6685)	24.669 (2.9337)	26.223 (3.2202)	26.435 (3.5906)

Source：A2204 試験-Table 14.1-3.1
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

1 名を除くすべての被験者が LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与された。1 名は Day 2 に低血圧が認められたため，1 日間休薬した。

（2）有害事象

1）有害事象

グループ別の有害事象発現被験者数，発現率，及び重症度をTable 2-7に示す。

有害事象は，全体で 32 名中 19 名（59.4%）に計 71 件発現した。その内訳は，軽度腎機能障害患者で 8 名中 7 名（87.5%）に 29 件，及びその対照軽度健康被験者で 8 名中 3 名（37.5%）に 7 件，中等度腎機能障害患者で 8 名中 8 名（100%）に 33 件，中等度及びその対照健康被験者で 8 名中 1 名（12.5%）に 2 件であった。基本語（PT）別で比較的よくみられた有害事象（いずれかのグループで 2 名以上発現）は，「起立性頻脈症候群」（軽度腎機能障害患者 2 名，中等度腎機能障害患者 2 名），「洞性徐脈」（軽度腎機能障害患者 1 名，中等度腎機能障害患者 4 名），「起立性高血圧」（軽度腎機能障害患者 2 名，中等度腎機能障害患者 2 名），「起立性低血圧」（軽度腎機能障害患者 2 名，及びその対照軽度健康被験者 2 名，中等度腎機能障害患者 5 名，中等度及びその対照健康被験者 1 名）であった。

Table 2-7 グループ別の有害事象発現被験者数，発現率，及び重症度（A2204 試験，SAF）

			軽度 [a]		中等度 [a]		健康被験者合計	合計
			腎機能障害患者	健康被験者 [b]	腎機能障害患者	健康被験者 [b]		
			N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 16	N = 32
SOC	PT	重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	合計	軽度	5 (62.5)	2 (25.0)	8 (100)	0 (0.0)	2 (12.5)	15 (46.9)
		中等度	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (12.5)	4 (12.5)
心臓障害	合計	軽度	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (21.9)
	起立性頻脈症候群	軽度	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)
	洞性徐脈	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (15.6)
胃腸障害	合計	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	下痢	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	疲労	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
代謝および栄養障害	合計	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
	高カリウム血症	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	高尿酸血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害	合計	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	傾眠	軽度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
腎および尿路障害	合計	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
		中等度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	血尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
		中等度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	白血球尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	腎機能障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

			軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計	合計
			腎機能障害患者	健康被験者 b)	腎機能障害患者	健康被験者 b)		
			N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 16	N = 32
SOC	PT	重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	合計	中等度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	そう痒症	中等度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血管障害	合計	軽度	5 (62.5)	1 (12.5)	7 (87.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	13 (40.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (12.5)	2 (6.3)
	拡張期高血圧	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	高血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	低血圧	軽度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (3.1)
	起立性高血圧	軽度	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)
	起立性低血圧	軽度	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	8 (25.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (12.5)	2 (6.3)

Source：A2204 試験-Table 14.3.1-1.3
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，1 名として集計する
同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は，SOC の合計欄では 1 名と集計する
同一被験者に重症度が異なる同一の有害事象が発現した場合は，最も重い重症度で集計する
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

2）副作用

グループ別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-8に示す。

副作用は，全体で 32 名中 8 名（25.0%）に計 22 件発現した。その内訳は，軽度腎機能障害患者で 8 名中 2 名（25.0%）に 8 件，軽度その対照健康被験者で 8 名中 3 名（37.5%）に 7 件，中等度腎機能障害患者で 8 名中 2 名（25.0%）に 5 件，中等度及びその対照健康被験者で 8 名中 1 名（12.5%）に 2 件であった。PT 別で比較的よくみられた副作用（いずれかのグループで 2 名以上発現）は，「起立性低血圧」（軽度腎機能障害患者 1 名，及び軽度その対照健康被験者 2 名，中等度腎機能障害患者 2 名，中等度及びその対照健康被験者 1 名）であった。

Table 2-8 グループ別の副作用発現被験者数，発現率（A2204 試験，SAF）

		軽度 a)		中等度 a)			
		腎機能障害患者	健康被験者 b)	腎機能障害患者	健康被験者 b)	健康被験者合計	合計
		N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 16	N = 32
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	合計	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (25.0)	8 (25.0)
胃腸障害	合計	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	下痢	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	疲労	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
代謝および栄養障害	合計	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	高カリウム血症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害	合計	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	傾眠	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
腎および尿路障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血管障害	合計	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)	7 (21.9)
	低血圧	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	2 (6.3)
	起立性低血圧	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)	6 (18.8)

Source：A2204 試験- Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，1 名としてカウント
同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は，SOC の合計欄では 1 名と集計する
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象は，71 件中 66 件が軽度，5 件が中等度であった。中等度有害事象の内訳は，「起立性低血圧」（2 件），「血尿」，「そう痒症」，及び「低血圧」（各 1 件）であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。

本試験では，多くの被験者に，尿素，血清クレアチニン，カリウム，BUN，尿酸の値の上昇が認められた。これは，腎機能障害患者で予想されるものであった。3 名の軽度腎機能障害患者，及び 2 名の中等度腎機能障害患者で軽度のカリウム増加が認められ，1 名が軽度の「高カリウム血症」と診断された。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

ほとんどの被験者が血圧の低下を示した。これは治験薬の薬理作用によるものと考えられた。

2）心電図

いずれの被験者においても，心電図に臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

1）VAL の PK

a）VAL の PK に及ぼす腎機能障害の影響

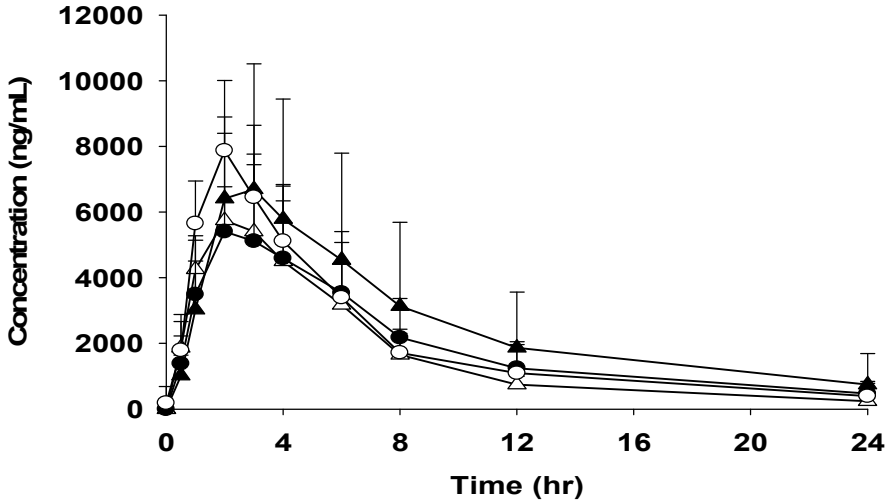
LCZ 400 mg を軽度及び中等度腎機能障害患者，並びに健康被験者に単回経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-1に，PK パラメータをTable 2-9に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-2に，PK パラメータをTable 2-10に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax を用いて健康被験者

に対する腎機能障害患者の幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出し，比較した結果をTable 2-11に示す。

単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，血漿中 VAL 濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 2.5 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。VAL の Cmax 及び AUC0-24h は，単回投与時及び反復投与後の定常状態ともに腎機能障害患者と健康被験者の間でいずれのグループもほぼ同程度であった。反復投与後の血漿中 VAL 濃度の半減期（平均値）は，健康被験者ではおよそ 13 時間であったのに対して，中等度腎機能障害患者ではおよそ 23 時間と長かった。反復投与後の累積は，グループ間で同程度であった。

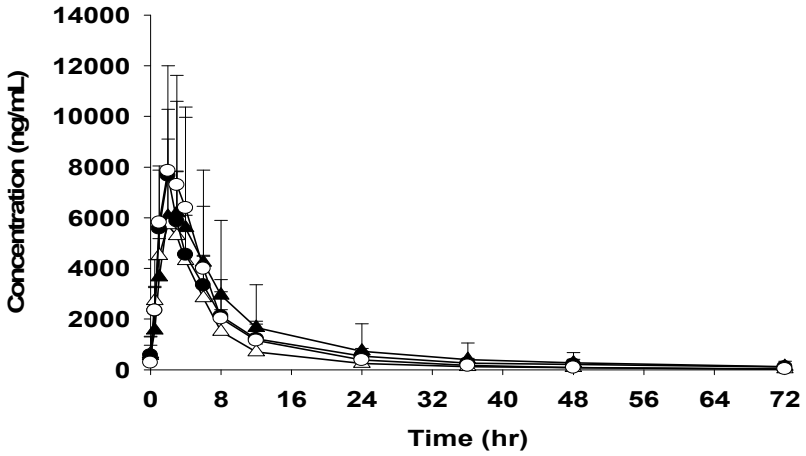
腎機能障害患者では，VAL の Ae0-24h 及び CLr が健康被験者と比較して低く，尿中排泄率は投与量の 10%未満であった。

Figure 2-1　　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 VAL 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験- Figure 11-7
平均値 ± 標準偏差
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Figure 2-2　　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 VAL 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-8
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Table 2-9 LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における VAL の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	62410 ± 43846	40660 ± 11401	47130 ± 21560	50220 ± 19732	45440 ± 16332
	中央値	48820	40050	50500	44650	42120
	最小値～最大値	20000～150000	22100～57700	14200～77000	29400～85800	22100～85800
	CV%	70.25	28.04	45.74	39.29	35.94
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	7208 ± 3606.3	6215 ± 1588.0	6178 ± 2583.7	7981 ± 2058.6	7098 ± 1996.6
	中央値	7665	6005	6315	8035	6780
	最小値～最大値	2700～13800	4490～9330	1800～9900	5090～11100	4490～11100
	CV%	50.04	25.55	41.83	25.79	28.13
Tmax (h)	中央値	2.500	2.000	2.000	2.000	2.000
	最小値～最大値	2.00～3.00	2.00～4.00	1.00～6.00	1.00～3.00	1.00～4.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	7206000 ± 3082500	13790000 ± 5250500	4156000 ± 2633800	16900000 ± 4627800	15350000 ± 5043700
	中央値	7219000	12130000	3527000	16860000	13690000
	最小値～最大値	3650000～11500000	7850000～25100000	1010000～7860000	10500000～22000000	7850000～25100000
	CV%	42.78	38.07	63.38	27.38	32.86

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-10 LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における VAL の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 [a]		中等度 [a]		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	59220 ± 50669	39520 ± 17227	51780 ± 18967	56460 ± 31412	47990 ± 25991
	中央値	44000	37560	56360	54060	44930
	最小値～最大値	31200～183000	13500～68000	16300～74300	9380～116000	9380～116000
	CV%	85.56	43.59	36.63	55.64	54.16
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	6873 ± 4347.5	6275 ± 2242.5	7665 ± 2611.8	8006 ± 3895.0	7141 ± 3197.8
	中央値	5315	6060	7700	7545	6975
	最小値～最大値	3610～16800	2850～9200	3090～11500	2290～15500	2290～15500
	CV%	63.26	35.74	34.07	48.65	44.78
Tmax (h)	中央値	2.500	2.000	2.000	2.000	2.000
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～3.00	2.00～2.00	1.00～2.00	1.00～3.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	15.43 ± 4.7258	14.46 ± 3.6738	22.72 ± 14.643	12.36 ± 2.9853	13.41 ± 3.4106
	中央値	13.44	14.51	17.37	12.13	12.44
	最小値～最大値	10.5～23.1	10.2～21.4	9.84～51.0	8.61～18.2	8.61～21.4
	CV%	30.63	25.41	64.45	24.15	25.43
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	4636 ± 1707.7	6499 ± 3876.2	4929 ± 3260.1	5988 ± 6568.2	6244 ± 5216.7
	中央値	4681	5584	3655	3819	4597
	最小値～最大値	1130～6610	3030～15200	2770～12700	1770～22000	1770～22000
	CV%	36.83	59.64	66.15	109.69	83.55
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	141.6 ± 84.722	348.1 ± 115.65	73.19 ± 43.058	317.0 ± 108.99	331.5 ± 109.22
	中央値	117.8	398.0	62.28	308.1	310.5
	最小値～最大値	60.7～332	190～509	27.7～167	190～515	190～515
	CV%	59.85	33.23	58.83	34.38	32.95

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
Racc	平均値 ± 標準偏差	1.041 ± 0.40106	0.9362 ± 0.21534	1.262 ± 0.64495	1.120 ± 0.49674	1.028 ± 0.38185
	中央値	1.101	0.9165	1.091	1.255	0.9597
	最小値～最大値	0.477～1.70	0.612～1.35	0.669～2.70	0.319～1.89	0.319～1.89
	CV%	38.54	23.00	51.09	44.35	37.14
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	6849000 ± 3851600	12710000 ± 5800000	3713000 ± 1843300	16390000 ± 8259900	14670000 ± 7220100
	中央値	4787000	13200000	3434000	16950000	16320000
	最小値～最大値	4520000～14600000	3620000～19400000	451000～6770000	3590000～31400000	3590000～31400000
	CV%	56.23	45.63	49.64	50.41	49.21

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-11　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの VAL の PK パラメータの比較（A2204 試験，PK 解析対象集団）

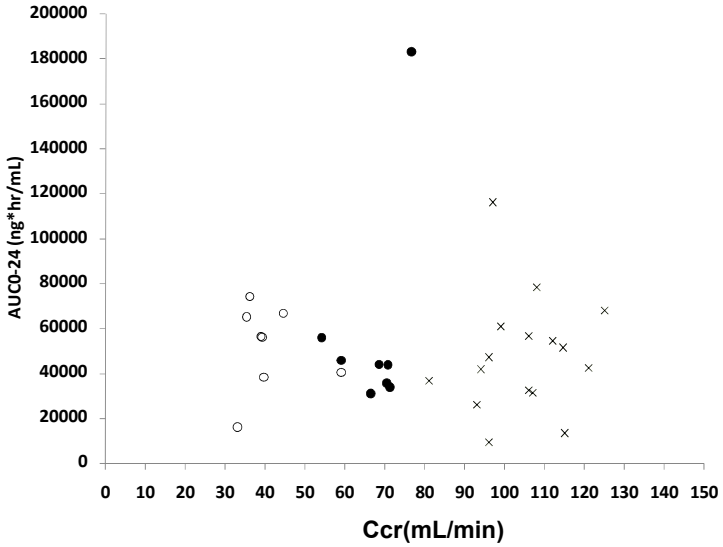
PK パラメータ	比較グループ	幾何平均値		幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の90%信頼区間
		腎機能障害患者	健康被験者 b)		
Day 1					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 a)	50820	39130	1.30	0.82～2.05
	中等度 a)	41250	47060	0.88	0.55～1.39
Cmax (ng/mL)	軽度 a)	6393	6052	1.06	0.73～1.54
	中等度 a)	5552	7741	0.72	0.49～1.04
Day 5					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 a)	49220	35810	1.37	0.82～2.30
	中等度 a)	47530	46900	1.01	0.61～1.69
Cmax (ng/mL)	軽度 a)	6042	5887	1.03	0.68～1.56
	中等度 a)	7193	7098	1.01	0.67～1.54

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.7
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

b）VAL の PK パラメータと Ccr の関係

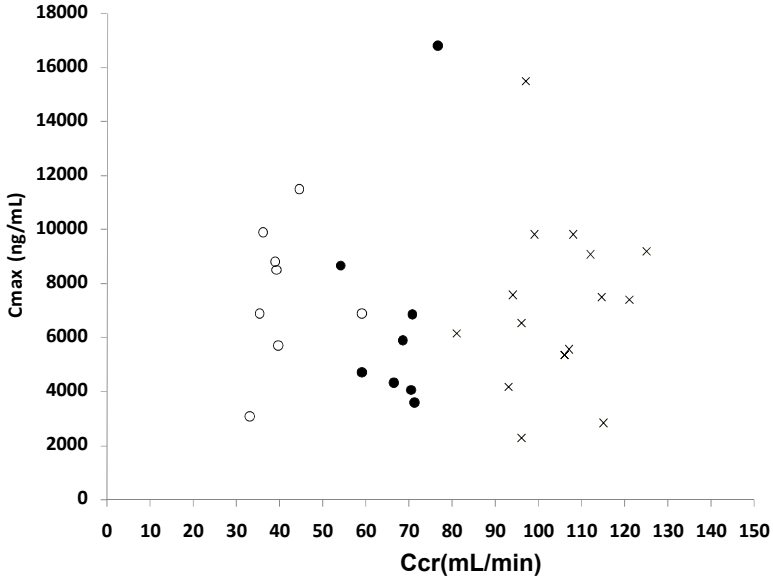
Day 5 における VAL の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）と Ccr の関係をFigure 2-3及びFigure 2-4に示す。

Figure 2-3　Day 5 における VAL の AUC0-24h と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-9
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

Figure 2-4　Day 5 における VAL の Cmax と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-9
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），〇：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

2）LBQ657 の PK

a）LBQ657 の PK に及ぼす腎機能障害の影響

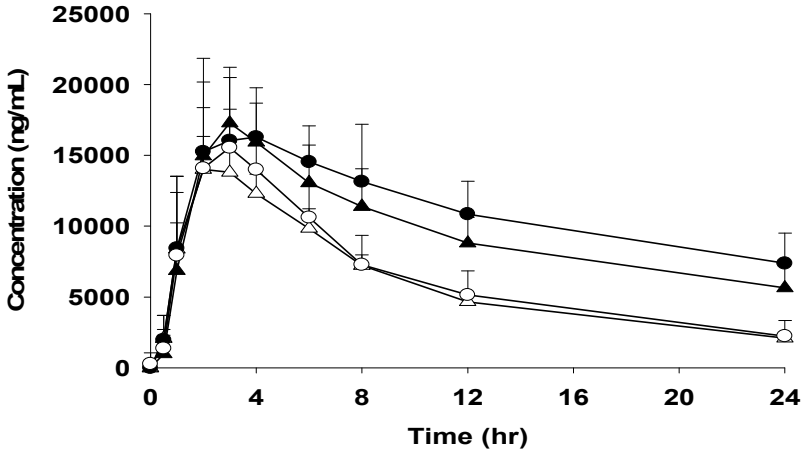
LCZ 400 mg を軽度中等度腎機能障害患者並びに健康被験者に単回経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-5に，PK パラメータをTable 2-12に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-6に，PK パラメータをTable 2-13に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax を幾何平均値で示し，健康被験者群に対する腎機能障害患者群の比の 90%信頼区間を算出した（Table 2-14）。

単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，活性代謝物である LBQ657 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 3 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，腎機能障害患者の Cmax は，健康被験者よりも高かった。同様に，腎機能障害患者の AUC0-24h は Day 1 で最大 1.5 倍，Day 5 で最大 2 倍程度，健康被験者よりも大きかった。血漿中 LBQ657 濃度の半減期（平均値）は，健康被験者では 12 時間であったのに対して，腎機能障害患者では 21～24 時間と長かった。

反復投与後の LBQ657 の累積は，腎機能障害患者のほうが健康被験者と比較して高かった（最大 1.3 倍）。

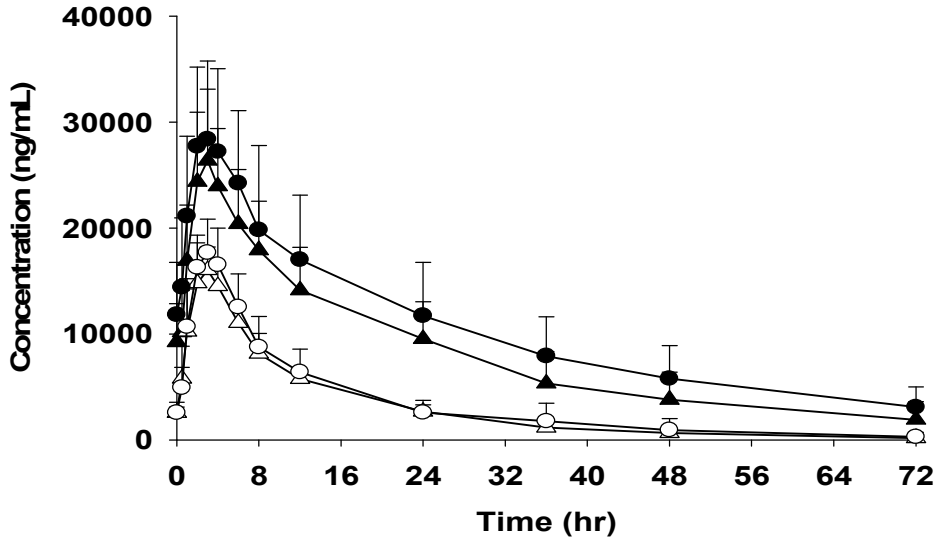
腎クリアランスは，軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者ではそれぞれのマッチングさせた健康被験者の 51%及び 23%であった。

Figure 2-5　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-4
平均値 ± 標準偏差
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Figure 2-6　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-5
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Table 2-12 LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における LBQ657 の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 [a]		中等度 [a]		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	226200 ± 49810	144500 ± 15533	262400 ± 52115	154900 ± 31504	149700 ± 24585
	中央値	224100	142700	277600	162200	152300
	最小値～最大値	172000～302000	125000～165000	199000～315000	104000～191000	104000～191000
	CV%	22.02	10.75	19.86	20.34	16.42
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	17580 ± 3500.1	15200 ± 2958.3	18180 ± 3210.1	16000 ± 2451.2	15600 ± 2656.8
	中央値	17050	15550	18350	15850	15800
	最小値～最大値	13500～22600	10500～18700	12300～23500	13100～20200	10500～20200
	CV%	19.92	19.46	17.66	15.32	17.03
Tmax (h)	中央値	3.000	2.000	3.000	3.000	2.534
	最小値～最大値	2.00～4.00	2.00～3.00	2.00～8.00	2.00～3.00	2.00～3.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	52690000 ± 17107000	68400000 ± 17535000	29650000 ± 11767000	75700000 ± 15612000	72050000 ± 16475000
	中央値	47900000	69550000	27300000	71250000	71250000
	最小値～最大値	34500000～82400000	43100000～96300000	12600000～47900000	57900000～95900000	43100000～96300000
	CV%	32.47	25.64	39.68	20.62	22.87

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6

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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-13 LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における LBQ657 の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 [a]		中等度 [a]		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	371300 ± 99259	172300 ± 21925	437100 ± 146930	190600 ± 44468	181500 ± 35158
	中央値	355100	177500	406100	204700	178300
	最小値～最大値	249000～520000	136000～205000	245000～617000	113000～246000	113000～246000
	CV%	26.73	12.72	33.61	23.33	19.37
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	27150 ± 6448.7	16840 ± 3062.6	28990 ± 7860.8	18380 ± 3215.5	17610 ± 3135.7
	中央値	25450	17450	31650	18200	17800
	最小値～最大値	20000～39000	12400～21400	19000～37600	14300～22200	12400～22200
	CV%	23.75	18.19	27.12	17.50	17.81
Tmax (h)	中央値	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
	最小値～最大値	2.00～4.00	2.00～3.00	2.00～4.00	2.00～4.00	2.00～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	21.08 ± 8.2838	12.65 ± 1.6826	23.71 ± 4.9572	12.32 ± 2.2154	12.49 ± 1.9079
	中央値	19.61	12.66	22.50	11.26	12.41
	最小値～最大値	12.4～37.5	9.69～15.4	16.1～31.5	9.91～16.5	9.69～16.5
	CV%	39.30	13.30	20.91	17.98	15.28
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	0.000 ± 0.0000	0.000 ± 0.0000	0.000 ± 0.0000	0.000 ± 0.0000	0.000 ± 0.0000
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	最小値～最大値	0.00～0.00	0.00～0.00	0.00～0.00	0.00～0.00	0.00～0.00
	CV%	-	-	-	-	-
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	253.1 ± 98.992	552.6 ± 216.52	111.0 ± 81.356	486.0 ± 85.684	517.1 ± 157.94
	中央値	237.2	488.6	92.30	460.2	470.1
	最小値～最大値	145～454	340～951	36.2～301	391～604	340～951
	CV%	39.12	39.18	73.31	17.63	30.55

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
Racc	平均値 ± 標準偏差	1.644 ± 0.26712	1.193 ± 0.091827	1.632 ± 0.28419	1.224 ± 0.082214	1.208 ± 0.085747
	中央値	1.687	1.187	1.582	1.242	1.212
	最小値～最大値	1.13～2.07	1.08～1.33	1.18～1.99	1.09～1.32	1.08～1.33
	CV%	16.25	7.70	17.41	6.72	7.10
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	87770000 ± 21278000	92070000 ± 27758000	43950000 ± 20678000	92110000 ± 22572000	92090000 ± 24186000
	中央値	80350000	79850000	39510000	96450000	87410000
	最小値～最大値	64500000～120000000	67700000～134000000	10700000～73500000	44300000～116000000	44300000～134000000
	CV%	24.24	30.15	47.05	24.50	26.26

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-14　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比較（A2204 試験，PK 解析対象集団）

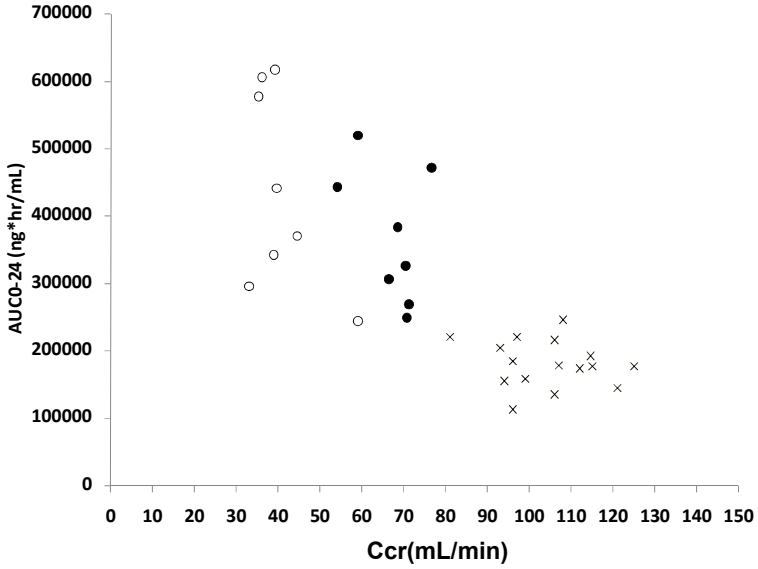
PK パラメータ	比較グループ	幾何平均値		幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
		腎機能障害患者	健康被験者 b)		
Day 1					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 a)	221600	143800	1.54	1.31～1.82
	中等度 a)	257700	151800	1.70	1.44～2.00
Cmax (ng/mL)	軽度 a)	17270	14930	1.16	0.99～1.35
	中等度 a)	17910	15840	1.13	0.97～1.32
Day 5					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 a)	359800	171100	2.10	1.67～2.65
	中等度 a)	414900	185500	2.24	1.78～2.82
Cmax (ng/mL)	軽度 a)	26520	16590	1.60	1.33～1.92
	中等度 a)	27970	18130	1.54	1.29～1.85

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.7
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

b）LBQ657 の PK パラメータと Ccr の関係

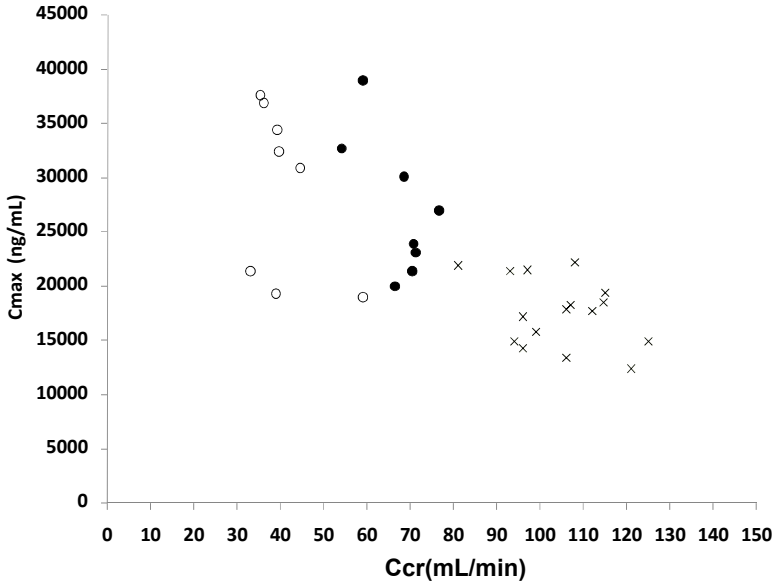
Day 5 における LBQ657 の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）と Ccr の関係をFigure 2-7及びFigure 2-8に示す。

Figure 2-7　Day 5 における LBQ657 の AUC0-24h と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-6
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），〇：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

Figure 2-8　Day 5 における LBQ657 の Cmax と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-6
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），〇：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

3）AHU377 の PK

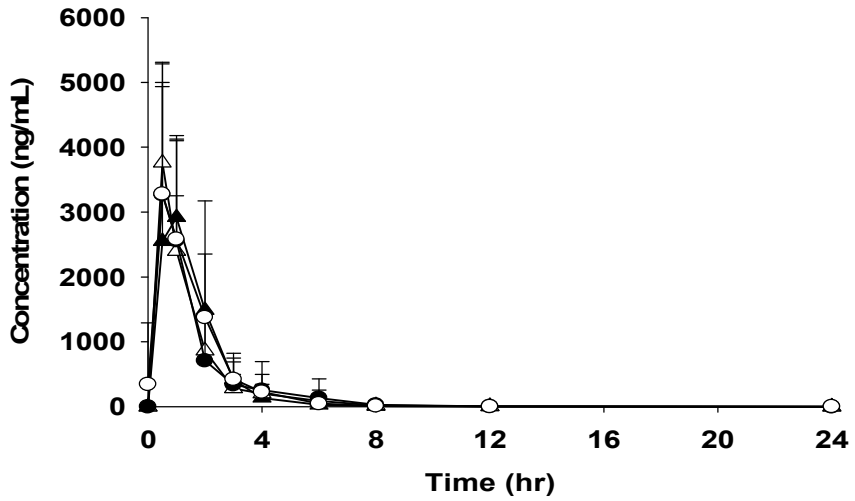
a）AHU377 の PK に及ぼす腎機能障害の影響

LCZ 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経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-9に，PK パラメータをTable 2-15に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-10に，PK パラメータをTable 2-16に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax を幾何平均値で示し健康被験者に対する腎機能障害患者の比とその 90%信頼区間を算出した（Table 2-17）。

単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，血漿中 AHU377 濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 1 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。AHU377 の Cmax 及び AUC0-24h は，Day 1 及び Day 5 とも腎機能障害患者と健康被験者の間で同程度であった。T1/2 は，いずれのグループでも 1.6～4.7 時間（平均値）であった。LCZ を反復投与したとき，すべてのグループで AHU377 の累積はみられなかった。

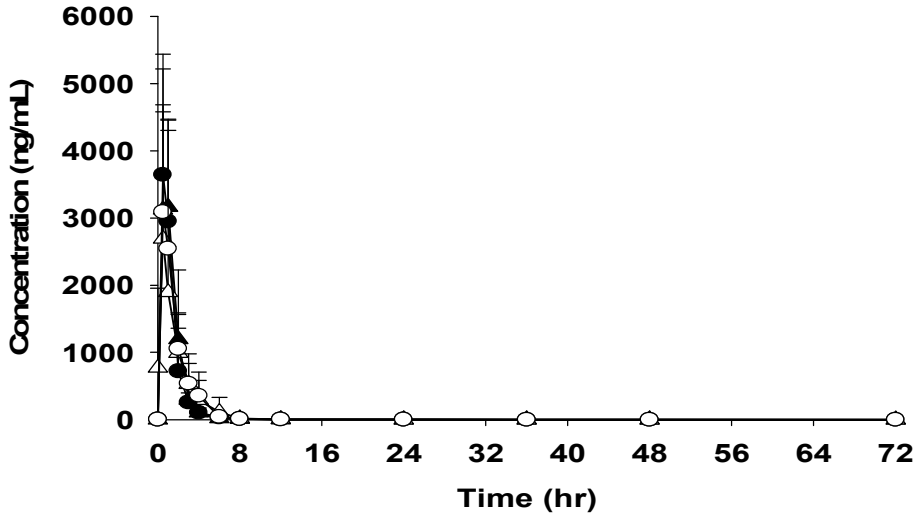
尿中排泄率は，腎機能障害患者及び健康被験者のいずれのグループでも投与量の 10%未満であった。

Figure 2-9　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 AHU377 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-1
平均値 ± 標準偏差
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Figure 2-10　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 AHU377 濃度推移（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-2
▲：軽度腎機能障害患者（n = 8），△：軽度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8），●：中等度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者（n = 8）

Table 2-15 LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における AHU377 の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	5679 ± 1863.6	5396 ± 1196.7	5359 ± 2287.4	5963 ± 2558.5	5679 ± 1951.6
	中央値	5929	5194	5489	5394	5394
	最小値～最大値	3450～8520	4050～7810	2970～10200	3200～11100	3200～11100
	CV%	32.82	22.18	42.69	42.91	34.36
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4220 ± 1513.8	3995 ± 1367.8	3539 ± 1413.7	3743 ± 1486.3	3869 ± 1386.0
	中央値	5085	3955	3565	3455	3590
	最小値～最大値	2210～5520	1700～5980	1320～5470	2620～7200	1700～7200
	CV%	35.87	34.24	39.95	39.71	35.83
Tmax (h)	中央値	1.000	0.5000	0.5000	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.500～1.00	0.500～4.00	0.00～2.00	0.00～2.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	360200 ± 99050	1560000 ± 1293500	419400 ± 351050	2083000 ± 2496400	1821000 ± 1939500
	中央値	319900	1119000	364900	979600	1113000
	最小値～最大値	264000～555000	474000～4290000	63000～1150000	137000～7360000	137000～7360000
	CV%	27.50	82.93	83.70	119.87	106.50

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-16 LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における AHU377 の PK パラメータ（A2204 試験，PK 解析対象集団）

		軽度 [a]		中等度 [a]		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 [b] N = 8	N = 16
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	5656 ± 1859.0	5221 ± 1161.6	5283 ± 2267.4	5716 ± 1848.9	5468 ± 1513.4
	中央値	5952	5275	4719	5857	5566
	最小値～最大値	3290～7740	3180～6610	2630～9640	3150～8160	3150～8160
	CV%	32.87	22.25	42.92	32.35	27.67
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3904 ± 1779.5	3125 ± 1728.5	4109 ± 1739.1	3756 ± 1644.3	3441 ± 1662.0
	中央値	4110	2975	3195	3455	2975
	最小値～最大値	1790～6990	1650～6920	2290～6560	2130～6240	1650～6920
	CV%	45.58	55.31	42.33	43.78	48.31
Tmax (h)	中央値	1.000	0.5000	0.5000	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.00～2.00	0.500～1.00	0.500～1.00	0.00～2.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.604 ± 0.56053	4.732 ± 5.9929	2.850 ± 2.3328	1.824 ± 1.1672	3.278 ± 4.4330
	中央値	1.610	2.099	2.049	1.406	1.445
	最小値～最大値	0.960～2.57	0.917～18.6	0.867～7.80	1.02～4.56	0.917～18.6
	CV%	34.96	126.64	81.85	64.00	135.23
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	38260 ± 14002	39140 ± 10451	42700 ± 17238	37900 ± 14487	38520 ± 12220
	中央値	32700	36800	41680	33140	34880
	最小値～最大値	25100～58900	29400～60900	20100～73700	23800～61700	23800～61700
	CV%	36.59	26.70	40.37	38.22	31.72
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	81.18 ± 30.547	141.4 ± 97.720	48.88 ± 36.314	143.9 ± 145.23	142.8 ± 121.00
	中央値	75.14	148.2	37.39	91.63	107.2
	最小値～最大値	43.1～141	40.3～309	11.1～113	29.8～483	29.8～483
	CV%	37.63	69.10	74.29	100.90	84.76

		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
Racc	平均値 ± 標準偏差	1.001 ± 0.13681	0.9811 ± 0.20098	0.9917 ± 0.15147	0.9930 ± 0.16368	0.9870 ± 0.17717
	中央値	1.021	0.9656	0.9587	0.9886	0.9886
	最小値～最大値	0.799～1.20	0.692～1.33	0.731～1.17	0.735～1.29	0.692～1.33
	CV%	13.66	20.49	15.27	16.48	17.95
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	426200 ± 120320	806500 ± 681380	316800 ± 362930	790800 ± 872640	798100 ± 761440
	中央値	443300	747900	137200	532700	587000
	最小値～最大値	262000～618000	129000～2000000	29400～1090000	171000～2890000	129000～2890000
	CV%	28.23	84.49	114.56	110.34	95.40

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-17　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの AHU377 の PK パラメータの比較（A2204 試験，PK 解析対象集団）

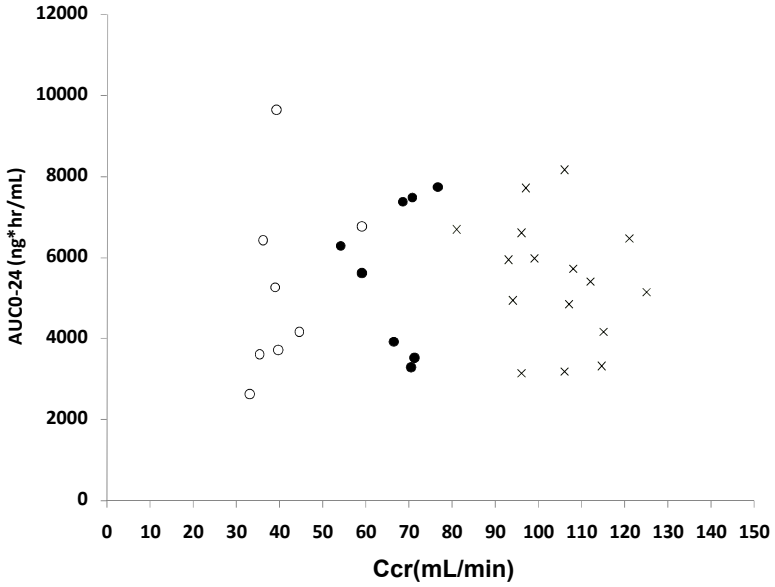
PK パラメータ	グループ	幾何平均値		幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
		腎機能障害患者	健康被験者 [b)]		
Day 1					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 [a)]	5403	5290	1.02	0.75～1.39
	中等度 [a)]	4986	5529	0.90	0.66～1.23
Cmax (ng/mL)	軽度 [a)]	3940	3757	1.05	0.79～1.39
	中等度 [a)]	3255	3550	0.92	0.69～1.21
Day 5					
AUC0-24h (ng·h/mL)	軽度 [a)]	5366	5095	1.05	0.77～1.43
	中等度 [a)]	4891	5426	0.90	0.66～1.23
Cmax (ng/mL)	軽度 [a)]	3540	2793	1.27	0.88～1.83
	中等度 [a)]	3806	3444	1.10	0.76～1.60

Source：A2204 試験-Table 14.2-1.7
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

b）AHU377 の PK パラメータと Ccr の関係

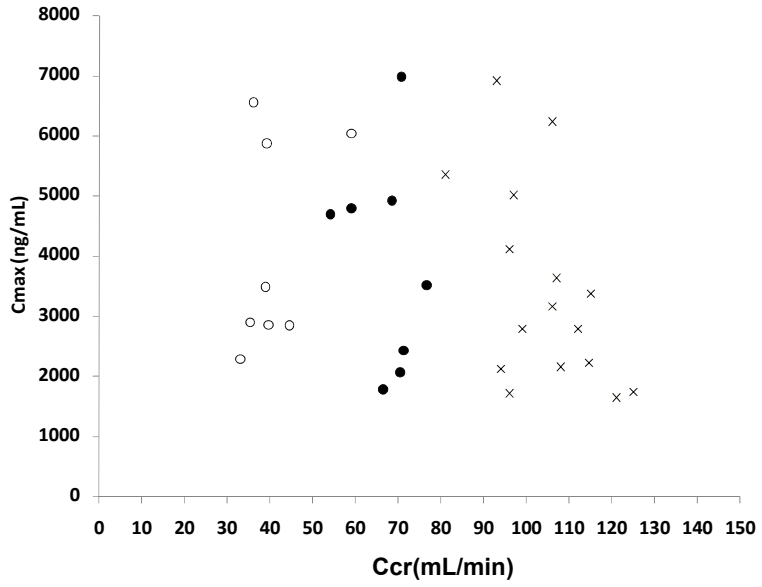
Day 5 における AHU377 の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax）と Ccr の関係をFigure 2-11及びFigure 2-12に示す。

Figure 2-11　Day 5 における AHU377 の AUC0-24h と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-3
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

Figure 2-12　Day 5 における AHU377 の Cmax と Ccr の関係（A2204 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2204 試験-Figure 11-3
●：軽度腎機能障害患者（n = 8），○：中等度腎機能障害患者（n = 8），×：健康被験者（n = 16）

（2）PD

1）24 時間尿中ナトリウム排泄量

24 時間尿中ナトリウム排泄量の要約をTable 2-18に示す。24 時間尿中ナトリウム排泄量は，ほとんどの測定時点で中等度腎機能障害患者で健康被験者よりも少なかった。

2）24 時間尿中クレアチニン排泄量

24 時間尿中クレアチニン排泄量の要約をTable 2-19に示す。24 時間クレアチニン排泄量は，試験期間中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上昇した。

Table 2-18　24 時間尿中ナトリウム排泄量の要約（A2204 試験，SAF）

Visit		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
ベースライン 1	平均値 ± 標準偏差	132.45 ± 62.815	183.13 ± 83.499	124.58 ± 30.420	153.75 ± 68.535	168.44 ± 75.337
	中央値	111.50	156.00	128.58	125.00	138.00
	最小値～最大値	58.0～236.9	104.0～353.0	59.8～153.0	102.0～302.0	102.0～353.0
ベースライン 2	平均値 ± 標準偏差	107.13 ± 51.709	150.25 ± 50.349	110.65 ± 40.169	158.38 ± 56.835	154.31 ± 52.039
	中央値	88.50	155.50	103.03	144.50	149.00
	最小値～最大値	57.0～200.0	83.0～233.0	68.5～178.0	92.0～269.0	83.0～269.0
Day 1	平均値 ± 標準偏差	143.24 ± 36.293	185.75 ± 38.592	129.26 ± 36.510	196.13 ± 51.599	190.94 ± 44.342
	中央値	144.40	183.00	137.63	179.50	179.50
	最小値～最大値	87.0～198.4	132.0～242.0	62.4～191.0	137.0～305.0	132.0～305.0
Day 2	平均値 ± 標準偏差	118.40 ± 48.036	134.88 ± 46.603	95.63 ± 37.799	134.38 ± 38.774	134.63 ± 41.415
	中央値	120.95	134.00	107.60	149.00	149.00
	最小値～最大値	56.4～212.0	64.0～191.0	39.0～136.0	53.0～165.0	53.0～191.0
Day 3	平均値 ± 標準偏差	117.38 ± 51.798	127.50 ± 56.488	97.89 ± 29.745	141.00 ± 43.808	134.25 ± 49.328
	中央値	113.50	138.00	103.20	137.00	138.00
	最小値～最大値	53.6～221.0	44.0～218.0	50.0～136.3	87.0～223.0	44.0～223.0
Day 4	平均値 ± 標準偏差	140.70 ± 52.127	133.38 ± 60.656	107.38 ± 43.007	142.88 ± 40.470	138.13 ± 50.053
	中央値	142.60	144.00	95.55	129.50	135.50
	最小値～最大値	77.9～225.0	55.0～220.0	71.4～199.0	99.0～215.0	55.0～220.0
Day 5	平均値 ± 標準偏差	161.68 ± 80.545	133.50 ± 53.596	104.45 ± 34.775	178.00 ± 44.156	155.75 ± 52.711
	中央値	169.90	126.50	101.50	184.50	149.50
	最小値～最大値	69.3～262.0	75.0～214.0	66.6～154.1	106.0～241.0	75.0～241.0

Visit		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
Day 6	平均値 ± 標準偏差	163.32 ± 85.057	129.38 ± 65.600	106.42 ± 25.427	184.25 ± 81.310	156.81 ± 76.789
	中央値	159.28	104.00	100.53	170.00	135.50
	最小値～最大値	34.6～261.0	69.0～262.0	85.0～165.6	76.0～295.0	69.0～295.0
Day 7	平均値 ± 標準偏差	141.63 ± 72.154	117.50 ± 48.794	102.02 ± 45.256	146.25 ± 69.405	131.88 ± 59.829
	中央値	124.10	110.00	87.90	137.50	116.00
	最小値～最大値	35.1～251.0	35.0～182.0	51.0～200.1	71.0～269.0	35.0～269.0

Source：A2204 試験-Table 14.3-4.1
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-19　24 時間尿中クレアチニン排泄量の要約（A2204 試験，SAF）

Visit		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
ベースライン 1	平均値 ± 標準偏差	13.62 ± 5.154	12.35 ± 3.362	8.53 ± 2.762	10.66 ± 5.762	11.50 ± 4.641
	中央値	13.00	11.25	7.87	9.98	11.19
	最小値～最大値	8.7～25.6	8.8～16.9	5.5～13.5	1.6～20.4	1.6～20.4
ベースライン 2	平均値 ± 標準偏差	11.28 ± 4.039	12.83 ± 3.578	9.03 ± 2.388	10.35 ± 3.379	11.59 ± 3.599
	中央値	12.36	13.29	9.12	9.44	11.33
	最小値～最大値	4.9～16.6	7.3～17.2	4.4～12.1	6.2～15.4	6.2～17.2
Day 1	平均値 ± 標準偏差	13.65 ± 1.992	13.00 ± 2.693	8.80 ± 2.729	12.45 ± 3.961	12.73 ± 3.284
	中央値	13.96	13.03	8.40	14.21	13.56
	最小値～最大値	10.3～15.6	9.5～17.7	5.4～13.4	7.6～17.0	7.6～17.7
Day 2	平均値 ± 標準偏差	13.43 ± 3.069	14.11 ± 3.847	8.40 ± 1.967	11.26 ± 3.311	12.69 ± 3.767
	中央値	13.45	14.08	8.83	11.56	13.87
	最小値～最大値	7.5～16.8	8.7～21.3	5.0～11.5	6.0～14.9	6.0～21.3
Day 3	平均値 ± 標準偏差	13.15 ± 3.312	10.01 ± 4.202	8.43 ± 2.001	10.49 ± 3.838	10.25 ± 3.895
	中央値	12.54	9.91	8.03	9.02	9.46
	最小値～最大値	8.3～17.2	4.7～16.3	6.2～11.8	5.9～17.2	4.7～17.2
Day 4	平均値 ± 標準偏差	13.26 ± 2.067	10.76 ± 3.127	8.31 ± 2.190	10.86 ± 4.274	10.81 ± 3.618
	中央値	14.05	11.60	8.47	9.73	10.29
	最小値～最大値	10.0～15.7	6.2～13.8	5.2～12.0	5.7～18.2	5.7～18.2
Day 5	平均値 ± 標準偏差	13.72 ± 3.050	13.83 ± 5.005	8.69 ± 2.126	13.69 ± 3.556	13.76 ± 4.195
	中央値	13.56	13.34	8.92	14.07	14.07
	最小値～最大値	10.0～19.1	7.4～21.1	5.8～10.9	8.3～19.1	7.4～21.1

Visit		軽度 a)		中等度 a)		健康被験者合計
		腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	腎機能障害患者 N = 8	健康被験者 b) N = 8	N = 16
Day 6	平均値 ± 標準偏差	13.81 ± 2.869	16.54 ± 4.993	9.28 ± 2.000	13.63 ± 4.963	15.09 ± 5.040
	中央値	13.67	16.47	9.53	13.50	15.77
	最小値～最大値	10.1～17.6	8.9～25.5	5.2～12.3	6.6～21.5	6.6～25.5
Day 7	平均値 ± 標準偏差	13.79 ± 2.272	12.94 ± 2.930	8.38 ± 2.121	11.61 ± 4.326	12.27 ± 3.635
	中央値	14.13	12.97	8.59	10.54	12.11
	最小値～最大値	10.0～17.1	8.0～17.2	4.9～10.6	5.3～18.0	5.3～18.0

Source：A2204 試験-Table 14.3-4.1
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) Ccr により，軽度及び中等度に分類した腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

2.2.2 A2205 試験（評価資料）

5.3.3.3-2-A2205 試験

試験の標題

An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with severe renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Andersen G, et al

治験実施医療機関

FOCUS Clinical Drug Development GmbH et al，計 2 医療機関（ドイツ，セルビア）

試験期間

2009 年 3 月 27 日（最初の被験者の登録日）
2009 年 9 月 15 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 高度腎機能障害患者を対象に，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの LCZ 及びその代謝物の薬物動態（PK）を，健康被験者と比較する。
- 高度腎機能障害患者及び健康被験者に，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 高度腎機能障害患者及びマッチングさせた健康被験者に，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの 24 時間尿中ナトリウム排泄量に及ぼす影響を検討する。

試験方法

本試験は，高度腎機能障害患者，並びに年齢，性別，及び BMI をマッチングさせた健康被験者を対象とした非盲検，並行群間，反復投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，投与期，後観察期で構成された。試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験の概要（A2205 試験）

	スクリーニング期	ベースライン期	投与期	後観察期
期間	投与開始前 28 日以内	2 日間	5 日間	3 日間
Visit	1	2～3	4～8	9～11
Day	−28～−3	−2～−1	1～5	6～8
治験薬	-	-	LCZ400 mg 1 日 1 回 5 日間投与	-

Source：A2205 試験-Table 9-2

目標被験者数

目標組入れ被験者数：12 名（高度腎機能障害患者，健康被験者各 6 名）

被験者数設定の根拠

腎機能障害患者と，健康被験者間の PK パラメータの差を，両側有意水準 0.05 として 2 標本 t 検定で比較するとき，幾何平均値の比 1.85 倍を検出力 80%で検出できる被験者数として高度腎機能障害患者及び健康被験者各 6 名を設定した。算出の際に被験者内の変動係数（CV）を 35%（A2101 試験成績から）とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

腎機能障害患者及び健康被験者共通

- 年齢が 18～65 歳の者
- 女性については，スクリーニングの 6 ヵ月以上前に不妊手術（卵巣摘出，ただし子宮の摘出は問わない）を受けた者。閉経後女性では，組入れ前 1 年以上，定期的な月経出血が認められない者。更年期の女性では，血漿中卵胞刺激ホルモン値が 40 IU/L 以上であることが確認された者
- 男性については，試験期間中，2 種類の方法（例：殺精子ジェル及びコンドーム）で避妊することに同意した者
- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 体重 50 kg 以上，BMI が 40 kg/m^2 以下の範囲にある者

腎機能障害患者

- 障害の程度が安定した［クレアチニンクリアランス（Ccr）に臨床的に意味のある変動が 12 週間ない］腎疾患の患者で，進行性腎疾患である根拠がない者
  - 高度：Ccr が 30 mL/min 未満
- バイタルサインが以下の範囲にある者（臥位）

- 口腔体温：35.0～37.8°C
- 収縮期血圧：95～180 mmHg
- 拡張期血圧：60～110 mmHg
- 脈拍数：54～95 bpm

健康被験者

- 既往歴及び身体的検査によって，健康状態が良好と判断された者
- Ccr が 80 mL/min を超える者
- 年齢（± 5 歳），性別，及び BMI（± 10%）で腎機能障害患者とマッチングされた者
- バイタルサインが以下の範囲にある者（臥位）
  - 口腔体温：35.0～37.2°C
  - 収縮期血圧：95～140 mmHg
  - 拡張期血圧：60～100 mmHg
  - 脈拍数：45～90 bpm

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 2-2に示す。

Table 2-2　治験薬及びロット（バッチ）番号（A2205 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	錠剤識別番号	ロット（バッチ）番号
LCZ696 錠 400 mg	錠剤	LCZ696 400 mg 含有	経口投与	07-0513US	AEUS/2007-0144

Source：A2205 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。被験者は 10 時間以上絶食した後，240 mL の水で治験薬を服用した。

用法・用量の設定根拠

1 日臨床用量として 400 mg の用量を選択した。本用量は，約 200 mg のバルサルタン（VAL）及び約 200 mg の AHU377 に相当する。LCZ の VAL 部分のバイオアベイラビリティが増加することにより，LCZ 400 mg は VAL 320 mg の投与に相当する曝露量になると予想される。LCZ 900 mg までの 14 日間反復投与（A2102 試験）及び各成分の併用試験などから，LCZ 400 mg の投与における安全性並びに良好な忍容性が示されている。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 28 日～3 日以内（Day −28～−3）
- ベースライン期：2 日間（Day −2～−1）
- 投与期：5 日間の反復投与（Day 1～5）
- 後観察期：治験薬投与開始後 6～8 日目（Day 6～8）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-3に示す。

Table 2-3 検査・観察スケジュール（A2205 試験）

試験段階	スクリーニング期	ベースライン期		投与期					後観察期		
Visit番号[a)]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Day	–28～–3*	–2	–1	1	2	3	4	5	6	7	8
選択／除外基準	X		X[b)]								
既往歴／合併症	X		X[b)]								
人口統計学的特性	X										
診察	X		X								X
肝炎，HIV検査	X										
アルコール検査，薬物検査	X		X								
妊娠検査	X		X								X
血清クレアチニン（CLcr算出）	X										
食事の記録		Day -2は来院後のすべての食事,Day -1～7はすべての食事を記録									
治験薬投与記録				X	X	X	X	X			
試験終了情報											X
コメント	必要に応じて記録										
身長	X										
体重	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
体温	X		X								X
血圧／脈拍数[c)]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図評価[d)]	X		X	X				X			X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X		X	X		X		X			X
血清電解質	X		X	X		X		X			X
有害事象				必要に応じて記録							
併用薬／非薬物治療				必要に応じて記録							
PK評価用採血[e)]				X				X	X	X	X
PK評価用採尿[f)]				X				X	X	X	X
24時間尿中ナトリウム，クレアチニン排出[g)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血漿中ANP[h)]			X	X	X	X	X	X			

Source：A2205 試験-Table 9-2

*被験者は，Day −3 の夜からベースライン期のために実施医療機関に入る。

a) Visit 番号は，治験依頼者のプログラム上の目的により付される。

b) 選択／除外基準及び合併症の評価はベースライン時に実施する。

c) 血圧，脈拍数：スクリーニング時*，ベースライン時*，Day 1：投与前，投与 1，2，4*，6*，8*，12 時間後，Day 2～5：投与前，投与 2，4*，8*，12 時間後，Day 6～7：投与前，投与後 4*，8*時間と同時刻，Day 8：投与前と同時刻（注：測定はすべて臥位で行い，*は臥位で測定後起立し 3 分後に立位での測定を示す。）

d) 心電図評価：スクリーニング時，ベースライン時，Day 1：投与前，投与 2 時間後，投与終了時（Day 5）：投与前，投与 2 時間後，試験終了時（Day 8）：投与前と

同時刻
e) 採血：Day 1：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24 時間後，投与終了時（Day 5）：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36，48，72 時間後
f) 採尿：Day 1，5，6，7：投与前，投与後 0～6，6～12，12～24 時間
g) 蓄尿（0～24 時間）は投与前に完了していること。
h) 血漿中 ANP 濃度：ベースライン（Day −1），Day 1～Day 5：投与前，投与 4 時間後

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- LCZ の反復経口投与後に，VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中及び尿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - Tmax，Cmax，AUC0-24h，T1/2，CL/F，CLr，Racc，及び Ae0-24h

PD

- 24 時間尿中ナトリウム排泄量
- 血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能で完全な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，高度腎機能障害患者及び健康被験者別（以下，グループ別），治験薬との関連別，及び高度度別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象をグループ及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値をグループ及び被験者別に示した。また，記述統計量をグループ別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値をグループ及び被験者別に示した。また，記述統計量をグループ別に示した。
- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値をグループ及び被験者別に示した。

（4）PK

- VAL，LBQ657，AHU377 の PK パラメータをグループ別に記載した。なお，定量下限未満の値は 0 として扱った。
- 対数変換した PK パラメータ（Day 1 及び Day 5 の AUC0-24h 及び Cmax）に対して分散分析（ANOVA）を行い，腎機能障害患者とマッチングさせた健康被験者を比較した。ANOVA モデルには，マッチングした「ペア」を変量効果として含めた。
- マッチングした「ペア」を変量効果として含めない ANOVA も行い，腎機能障害患者と健康被験者を比較した。
- ANOVA による群間比較により，幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

- 24 時間尿中ナトリウム排泄量及びクレアチニン排泄量の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

高度腎機能障害患者 6 名，健康被験者 6 名の計 12 名が試験に組入れられた。すべての被験者が試験を完了した。被験者の内訳をTable 2-4に示す。

Table 2-4　　被験者の内訳（A2205 試験）

	高度 a)腎機能障害患者 N = 6 n (%)	健康被験者 b) N = 6 n (%)	合計 N = 12 n (%)
投与被験者数	6 (100)	6 (100)	12 (100)
完了被験者数	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Source：A2205 試験-Table 10-1
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　解析対象集団（A2205 試験）

	高度 a)腎機能障害患者 N = 6 n (%)	健康被験者 b) N = 6 n (%)	合計 N = 12 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	6 (100)	6 (100)	12 (100)
PK 解析対象集団	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Source：A2205 試験-Table 14.1-2.1
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

人口統計学的特性及びその他の特性

高度腎機能障害患者 6 名及び健康被験者 6 名の年齢（平均値，以下同様）は 53.8 歳及び 52.5 歳，身長は 173.0 cm 及び 172.5 cm，体重は 83.33 kg 及び 82.33 kg，BMI は 27.723 kg/m^2 及び 27.635 kg/m^2 であった。性別は，高度腎機能障害患者及び健康被験者どちらも男性が 50.0%（3/6），女性が 50.0%（3/6）であった（Table 2-6）。人種はすべて白人であった。

Table 2-6　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2205 試験，SAF）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6 n (%)	健康被験者 b) N = 6 n (%)	合計 N = 12 n (%)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	53.8 (7.76)	52.5 (6.98)	53.2 (7.07)
性別 n (%)	男性 女性	3(50.0) 3(50.0)	3(50.0) 3(50.0)	6(50.0) 6(50.0)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	173.0 (7.01)	172.5 (7.92)	172.8 (7.14)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	83.33 (17.363)	82.33 (13.426)	82.83 (14.807)
BMI(kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	27.723 (4.6337)	27.635 (3.6709)	27.679 (3.9858)

Source：A2205 試験-Table 14.1-3.1
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

12 名すべての被験者が LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

グループ別の有害事象発現被験者数，発現率，及び重症度をTable 2-7に示す。

有害事象は，全体で 12 名中 11 名（91.7%）に計 53 件発現した。その内訳は，高度腎機能障害患者で 6 名中 6 名（100%）に 44 件，健康被験者で 6 名中 5 名（83.3%）に 9 件であった。基本語（PT）別で比較的よくみられた有害事象（いずれかのグループで 2 名以上発現）は，「起立性頻脈症候群」（高度腎機能障害患者 3 名，健康被験者 0 名），「筋肉痛」（高度腎機能障害患者 0

名，健康被験者 2 名），「起立性高血圧」（高度腎機能障害患者 3 名，健康被験者 0 名），「起立性低血圧」（高度腎機能障害患者 3 名，健康被験者 0 名）であった。

Table 2-7　グループ別の有害事象発現被験者数，発現率，及び重症度（A2205 試験，SAF）

SOC	PT	重症度	高度 a) 腎機能障害患者 N = 6 n (%)	健康被験者 b) N = 6 n (%)	合計 N = 12 n (%)
合計		軽度	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
		中等度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
心臓障害	合計	軽度	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (33.3)
	起立性頻脈症候群	軽度	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
	洞性徐脈	軽度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
耳および迷路障害	合計	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	回転性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
胃腸障害	合計	軽度	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
	下痢	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	鼓腸	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	疲労	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	合計	軽度	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
神経系障害	合計	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	傾眠	軽度	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
血管障害	合計	軽度	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
		中等度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
	拡張期高血圧	軽度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
	起立性高血圧	軽度	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
		中等度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
	起立性低血圧	軽度	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
	収縮期高血圧	軽度	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)

Source：A2205 試験-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は，SOC の合計欄では 1 名と集計した。
同一被験者に重症度が異なる同一の有害事象が発現した場合は，最も重い重症度で集計した。
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

2）副作用

グループ別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-8に示す。

副作用は，全体で 12 名中 5 名（41.7%）に計 12 件発現した。その内訳は，高度腎機能障害患者で 6 名中 1 名（16.7%）に 5 件，健康被験者で 6 名中 4 名（66.7%）に 7 件であった。PT 別で比較的よくみられた副作用（いずれかのグループで 2 名以上発現）は，「筋肉痛」（健康被験者 2 名）であった。

Table 2-8　　グループ別の副作用発現被験者数，発現率（A2205 試験，SAF）

		高度 a) 腎機能障害患者	健康被験者 b)	合計
		N = 6	N = 6	N = 12
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)
合計		1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)
耳および迷路障害	合計	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
胃腸障害	合計	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	鼓腸	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	合計	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
	筋肉痛	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
神経系障害	合計	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
	傾眠	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
血管障害	合計	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
	起立性低血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)

Source：A2205 試験- Table 14.3.1-1.3
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，1 名として集計した。
同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は，SOC の合計欄では 1 名と集計した。
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

3）重症度別の有害事象

本試験で報告された有害事象は，ほとんどが軽度であった。高度腎機能障害患者に発現した「起立性高血圧」（1 件）のみが中等度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

本試験では，治験責任医師又は治験分担医師が各逸脱値について臨床的に意味のある異常かどうかを判断した。本試験では，治験責任医師により臨床的に意味のある変動とされた検査値はなかった。

スクリーニング時から試験期間を通じて，すべての腎機能障害患者にクレアチニン，BUN，尿素，及び尿酸の上昇が認められた。これらは腎機能障害患者で予想されたものであった。また，腎機能障害患者では，スクリーニング，ベースライン，及び試験期間中のカリウムの値が高かったが，増加する傾向はなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

ほとんどの腎機能障害患者に血圧及び脈拍（起立性頻脈及び洞性徐脈）の変動がみられたが，健康被験者ではみられなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，心電図に臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK/PD の結果

（1）PK

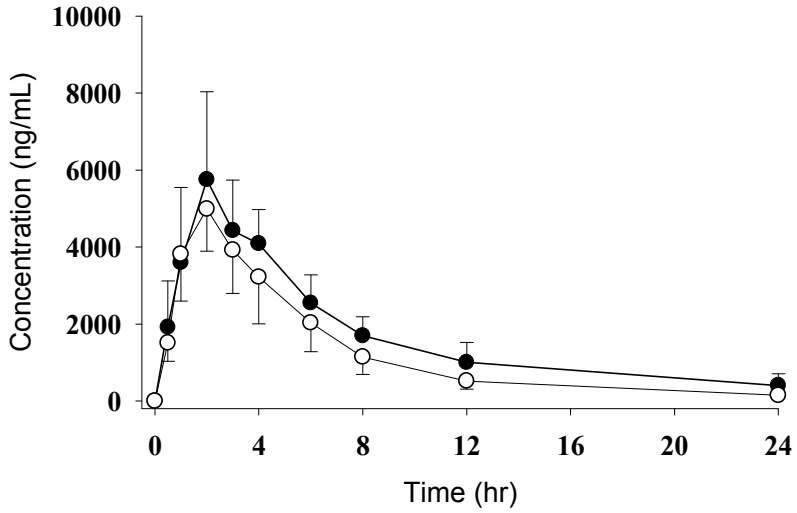
1）VAL の PK

a）VAL の PK に及ぼす腎機能障害の影響

LCZ 400 mg を高度腎機能障害患者，及び健康被験者に単回経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-1に，PK パラメータをTable 2-9に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-2に，PK パラメータをTable 2-10に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax について，マッチングさせた健康被験者に対する高度腎機能障害患者の幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出し，比較した結果をTable 2-11に示す。

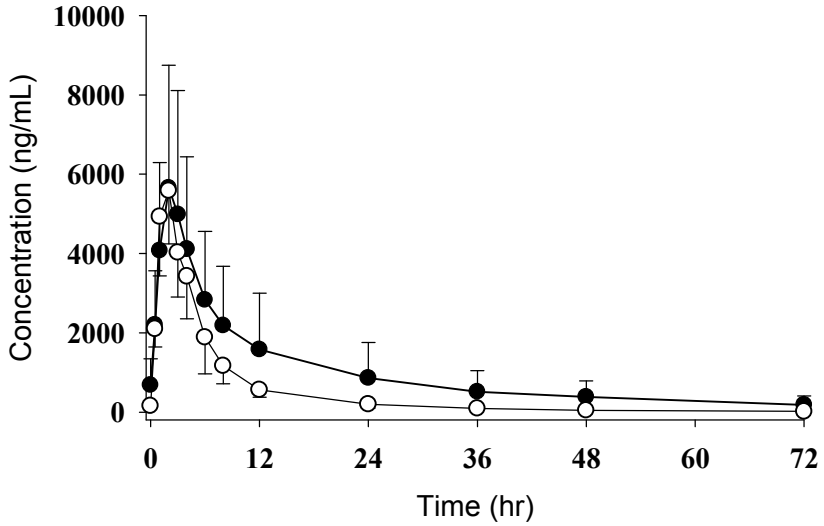
単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，血漿中 VAL 濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 2 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。VAL の Cmax は，単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，腎機能障害患者と健康被験者の間で同程度であった。高度腎機能障害患者の AUC0-24h は，健康被験者と比較して大きかった（1.3～1.4 倍）。血漿中 VAL 濃度の半減期（平均値）は，健康被験者では 13 時間であったのに対して，高度腎機能障害患者では 26 時間と長かった。いずれのグループでも，反復投与後の VAL の累積は微量であった。腎機能障害患者では，VAL の Ae 及び CLr が健康被験者と比較して低かったが，尿中排泄率は投与量の 10%未満であった。

Figure 2-1　　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 VAL 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-7
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：健康被験者（n = 6）

Figure 2-2　　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 VAL 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-8
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：健康被験者（n = 6）

Table 2-9　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における VAL の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	40560 ± 11344	29870 ± 8756.9
	中央値	37470	28270
	最小値～最大値	26800～57000	18500～44100
	CV%	27.97	29.31
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5935 ± 2191.2	4988 ± 1093.4
	中央値	5235	4625
	最小値～最大値	3960～10100	3830～6370
	CV%	36.92	21.92
Tmax (h)	中央値	2.000	2.000
	最小値～最大値	1.00～3.00	2.00～2.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	1540000 ± 970660	11590000 ± 6139200
	中央値	1378000	9641000
	最小値～最大値	608000～3150000	7770000～23900000
	CV%	63.05	52.99

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-10　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における VAL の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	51080 ± 33780	32470 ± 8687.1
	中央値	44650	33460
	最小値～最大値	8770～106000	20500～41700
	CV%	66.13	26.75
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5852 ± 3305.6	5672 ± 1313.9
	中央値	5280	5740
	最小値～最大値	1250～9910	3330～7260
	CV%	56.49	23.17
Tmax (h)	中央値	2.000	2.000
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.00～2.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	26.40 ± 9.1992	12.98 ± 2.9882
	中央値	26.32	12.87
	最小値～最大値	16.7～42.7	9.67～17.7
	CV%	34.85	23.03

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	7370 ± 8063.0	6792 ± 2051.1
	中央値	4810	6157
	最小値～最大値	1940～23500	4940～10100
	CV%	109.40	30.20
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	28.89 ± 20.781	299.4 ± 97.887
	中央値	19.00	334.3
	最小値～最大値	10.9～62.6	148～412
	CV%	71.94	32.69
Racc	平均値 ± 標準偏差	1.194 ± 0.59073	1.118 ± 0.25552
	中央値	1.226	1.196
	最小値～最大値	0.262～2.07	0.707～1.37
	CV%	49.47	22.86
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	1803000 ± 2434100	9497000 ± 3639800
	中央値	911900	8754000
	最小値～最大値	176000～6650000	4990000～14000000
	CV%	135.04	38.33

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-11　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの VAL の PK パラメータの比較（A2205 試験，PK 解析対象集団）

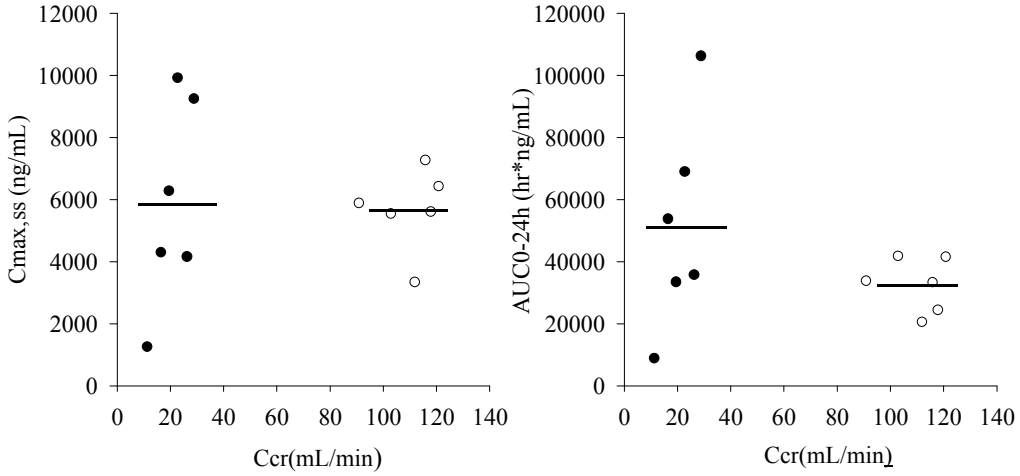
PK パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
	高度 a) 腎機能障害患者	健康被験者 b)		
Day 1				
AUC0-24h (ng·h/mL)	39280	28820	1.36	1.01～1.84
Cmax (ng/mL)	5659	4892	1.16	0.90～1.49
Day 5				
AUC0-24h (ng·h/mL)	39990	31430	1.27	0.60～2.68
Cmax (ng/mL)	4835	5521	0.88	0.46～1.67

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.7
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング
変量効果としてマッチングした「ペア」を含む。

b）VAL の PK パラメータと Ccr の関係

Day 5 における VAL の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax,ss）と Ccr の関係をFigure 2-3に示す。

Figure 2-3　Day 5 における VAL の Cmax,ss 及び AUC0-24h と Ccr の関係（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-9
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：健康被験者（n = 6），直線：各グループの平均値

2）LBQ657 の PK

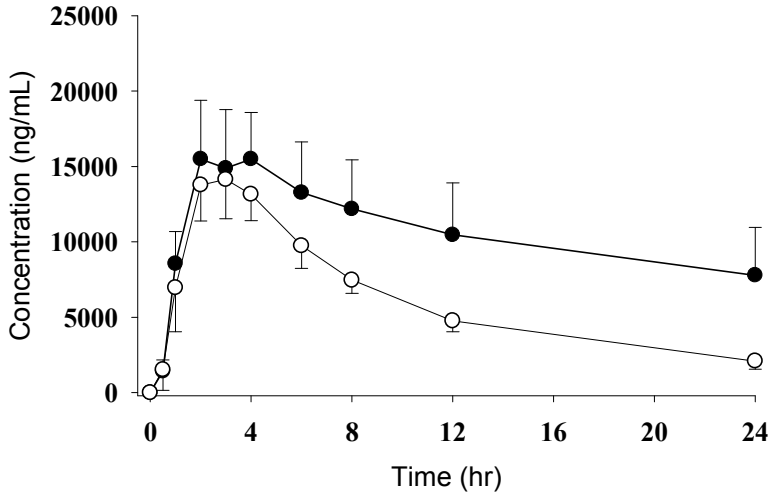
a）LBQ657 の PK に及ぼす腎機能障害の影響

LCZ 400 mg を高度腎機能障害患者，及び健康被験者に単回経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-4に，PK パラメータをTable 2-12に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-5に，PK パラメータをTable 2-13に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax について，マッチングさせた健康被験者に対する高度腎機能障害患者の幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出し，比較した結果をTable 2-14に示す。

単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，活性代謝物である LBQ657 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 3 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。LBQ657 の Cmax は，単回投与時では腎機能障害患者と健康被験者の間で同程度であったが，反復投与後の定常状態では高度腎機能障害患者のほうが高かった。高度腎機能障害患者の AUC は，健康被験者よりも Day 1 で 1.7 倍，Day 5 で 2.7 倍大きかった。血漿中 LBQ657 濃度の半減期（平均値）は，健康被験者ではおよそ 13 時間であったのに対して，高度腎機能障害患者ではおよそ 38 時間と長かった。反復投与後の LBQ657 の累積は，高度腎機能障害患者で健康被験者の 1.6 倍高かった。

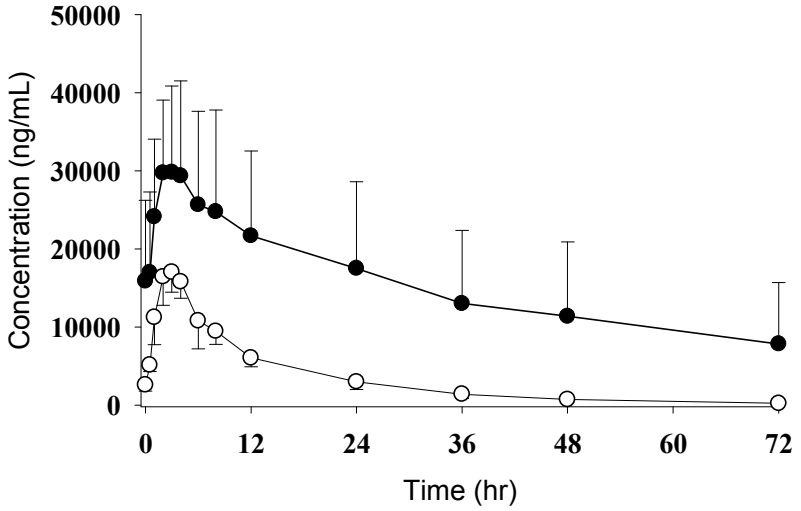
腎機能障害患者では，LBQ657 の Ae 及び CLr が健康被験者と比較して著しく低かった（CLr が健康被験者の 11%）。

Figure 2-4　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-4
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：マッチングさせた健康被験者（n = 6）

Figure 2-5　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-5
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：マッチングさせた健康被験者（n = 6）

Table 2-12　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における LBQ657 の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	254000 ± 72562	146100 ± 17346
	中央値	221400	145100
	最小値～最大値	211000～398000	128000～176000
	CV%	28.56	11.87
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	15970 ± 3379.7	14630 ± 2233.1
	中央値	15250	13700
	最小値～最大値	12500～21900	12300～18200
	CV%	21.17	15.26
Tmax (h)	中央値	3.000	3.000
	最小値～最大値	2.00～4.00	2.00～4.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	11580000 ± 6463700	71170000 ± 27812000
	中央値	10200000	62080000
	最小値～最大値	3760000～21100000	49300000～126000000
	CV%	55.82	39.08

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-13　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における LBQ657 の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	538300 ± 268650	185500 ± 29759
	中央値	471500	188500
	最小値～最大値	317000～1050000	136000～225000
	CV%	49.90	16.04
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	30650 ± 11462	18230 ± 1974.5
	中央値	27400	18350
	最小値～最大値	23200～53500	15900～20400
	CV%	37.40	10.83
Tmax (h)	中央値	2.000	2.500
	最小値～最大値	2.00～4.00	2.00～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	38.55 ± 17.301	13.16 ± 2.6829
	中央値	37.48	12.78
	最小値～最大値	18.4～65.0	10.5～17.3
	CV%	44.88	20.39

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	0.000 ± 0.0000	0.000 ± 0.0000
	中央値	0.000	0.000
	最小値～最大値	0.00～0.00	0.00～0.00
	CV%	-	-
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	47.39 ± 38.392	436.9 ± 72.388
	中央値	29.71	425.3
	最小値～最大値	14.6～101	362～568
	CV%	81.01	16.57
Racc	平均値 ± 標準偏差	2.058 ± 0.53293	1.270 ± 0.15306
	中央値	1.980	1.279
	最小値～最大値	1.50～2.66	1.04～1.51
	CV%	25.89	12.05
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	24610000 ± 21873000	79640000 ± 8363000
	中央値	13950000	78310000
	最小値～最大値	7420000～58000000	70800000～93600000
	CV%	88.87	10.50

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-14　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比較（A2205 試験，PK 解析対象集団）

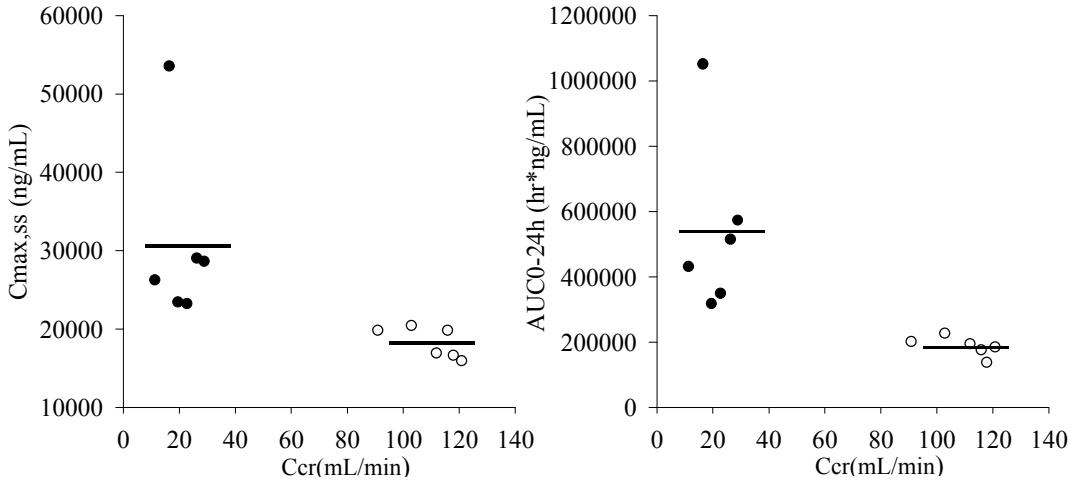
PK パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
	高度 a) 腎機能障害患者	健康被験者 b)		
Day 1				
AUC0-24h (ng·h/mL)	247000	145000	1.70	1.38～2.10
Cmax (ng/mL)	15690	14500	1.08	0.90～1.30
Day 5				
AUC0-24h (ng·h/mL)	494000	183000	2.70	2.04～3.57
Cmax (ng/mL)	29290	18140	1.61	1.28～2.04

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.7
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング
変量効果としてマッチングした「ペア」を含む。

b）LBQ657 の PK パラメータと Ccr の関係

Day 5 における LBQ657 の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax,ss）と Ccr の関係をFigure 2-6に示す。Day 5 では Ccr が低い被験者で Cmax,ss 及び AUC が大きかった。

Figure 2-6　　Day 5 における LBQ657 の Cmax,ss 及び AUC0-24h と Ccr の関係（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-6
●：高度腎機能障害患者（n＝6），○：マッチングさせた健康被験者（n＝6），直線：各グループの平均値

3）AHU377 の PK

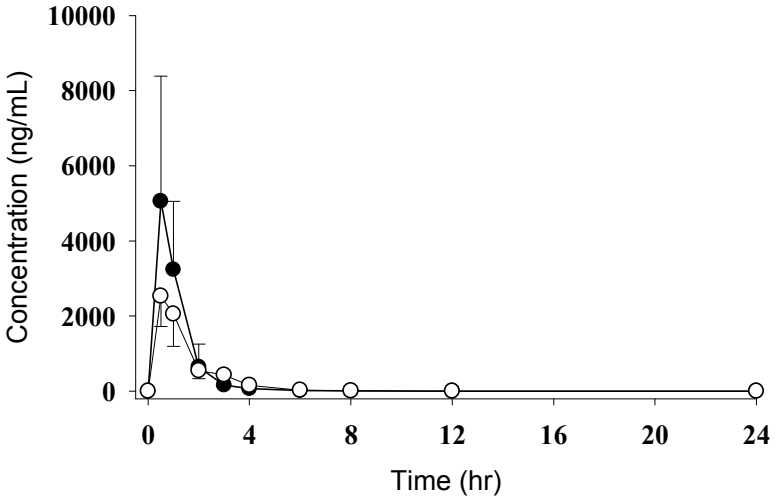
a）AHU377 の PK に及ぼす腎機能障害の影響

LCZ 400 mg を高度腎機能障害患者，及び健康被験者に単回経口投与したときの Day 1 における平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-7に，PK パラメータをTable 2-15に，反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-8に，PK パラメータをTable 2-16に示す。また，Day 1 及び Day 5 における AUC0-24h 及び Cmax について，マッチングさせた健康被験者に対する高度腎機能障害患者の幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出し，比較した結果をTable 2-17に示す。

単回投与時及び反復投与後の定常状態とも，血漿中 AHU377 濃度は投与後速やかに上昇し，いずれのグループでも投与後 0.5 時間（中央値）以内に Cmax に到達した。AHU377 の Cmax 及び AUC0-24h は，単回投与時及び反復投与後の定常状態のいずれも，高度腎機能障害患者のほうが健康被験者よりも高かった。血漿中 AHU377 は，いずれのグループでも半減期（平均値）およそ 2 時間で速やかに消失した。AHU377 の累積はいずれのグループでもみられなかった。

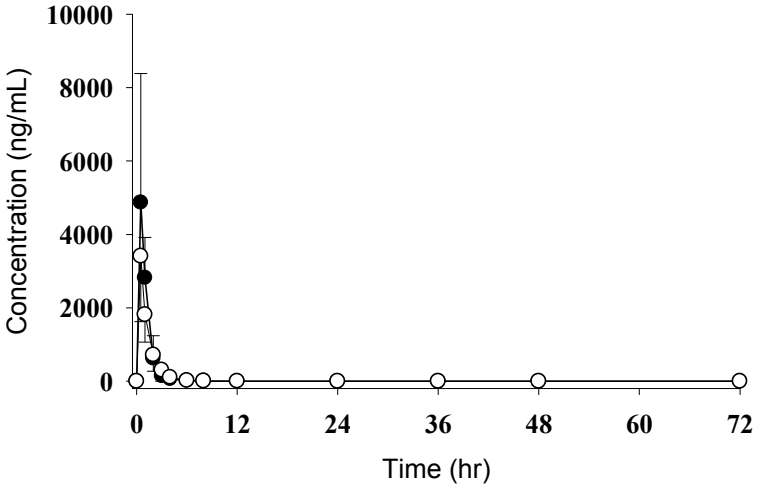
AHU377 の Ae は，高度腎機能障害患者及び健康被験者ともわずかであった（投与量の 10%未満）。

Figure 2-7　　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における平均血漿中 AHU377 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-1
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：マッチングさせた健康被験者（n = 6）

Figure 2-8　　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における平均血漿中 AHU377 濃度推移（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-2
平均値 ± 標準偏差
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：マッチングさせた健康被験者（n = 6）

Table 2-15　LCZ 400 mg を単回投与したときの Day 1 における AHU377 の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	5918 ± 3430.4	4101 ± 815.36
	中央値	5160	3985
	最小値～最大値	2920～12300	3050～5310
	CV%	57.97	19.88
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5215 ± 3220.0	2810 ± 861.95
	中央値	3835	2870
	最小値～最大値	3100～11600	1400～3690
	CV%	61.74	30.67
Tmax (h)	中央値	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～1.00	0.500～1.00
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	265200 ± 355790	1628000 ± 1744900
	中央値	107000	581800
	最小値～最大値	19500～935000	428000～4310000
	CV%	134.18	107.17

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.2 及び 14.2-1.6

a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-16　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 5（定常状態）における AHU377 の PK パラメータ（A2205 試験，PK 解析対象集団）

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	5495 ± 2890.2	4336 ± 745.88
	中央値	5563	4239
	最小値～最大値	2410～10300	3280～5320
	CV%	52.60	17.20
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4960 ± 3429.8	3407 ± 1780.1
	中央値	3995	3390
	最小値～最大値	1730～10800	1160～6220
	CV%	69.15	52.25
Tmax (h)	中央値	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～1.00	0.500～0.500
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	2.030 ± 1.2793	1.916 ± 0.69234
	中央値	1.737	1.840
	最小値～最大値	1.04～4.57	1.06～3.03
	CV%	63.03	36.13

		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	45100 ± 24523	45900 ± 8168.0
	中央値	35210	45800
	最小値～最大値	18800～80300	36400～59100
	CV%	54.38	17.79
CLr (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	24.18 ± 28.781	111.8 ± 82.310
	中央値	7.620	81.84
	最小値～最大値	5.96～76.0	42.5～258
	CV%	119.02	73.60
Racc	平均値 ± 標準偏差	0.9615 ± 0.27888	1.065 ± 0.099563
	中央値	0.9662	1.063
	最小値～最大値	0.564～1.42	0.945～1.21
	CV%	29.01	9.35
Ae0-24h (ng)	平均値 ± 標準偏差	144600 ± 187030	456100 ± 296540
	中央値	48510	385400
	最小値～最大値	19400～482000	175000～1010000
	CV%	129.34	65.02

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，及び Table 14.2-1.6
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

Table 2-17　LCZ 400 mg を単回（Day 1）及び反復（Day 5）投与したときの AHU377 の PK パラメータの比較（A2205 試験，PK 解析対象集団）

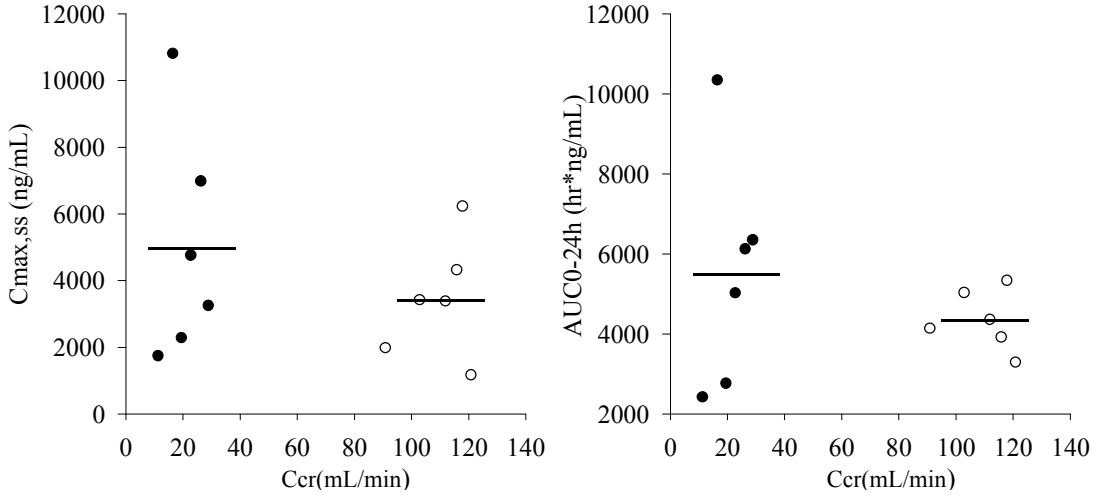
PK パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 （腎機能障害患者/健康被験者）	比の 90%信頼区間
	高度 a) 腎機能障害患者	健康被験者 b)		
Day 1				
AUC0-24h (ng·h/mL)	5254	4034	1.30	0.85～2.00
Cmax (ng/mL)	4648	2677	1.74	1.11～2.71
Day 5				
AUC0-24h (ng·h/mL)	4871	4281	1.14	0.72～1.79
Cmax (ng/mL)	4071	2983	1.36	0.65～2.86

Source：A2205 試験-Table 14.2-1.7
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング
変量効果としてマッチングした「ペア」を含む。

b）AHU377 の PK パラメータと Ccr の関係

Day 5 における AHU377 の PK パラメータ（AUC0-24h 及び Cmax,ss）と Ccr の関係をFigure 2-9に示す。

Figure 2-9　　Day 5 における AHU377 の Cmax,ss 及び AUC0-24h と Ccr の関係（A2205 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2205 試験-Figure 11-3
●：高度腎機能障害患者（n = 6），○：マッチングさせた健康被験者（n = 6），直線：各グループの平均値

（2）PD

1）24 時間尿中ナトリウム排泄量

24 時間尿中ナトリウム排泄量をTable 2-18に示す。24 時間尿中ナトリウム排泄量の平均値は，高度腎機能障害患者では Day 1 におよそ 20%低下し，健康被験者ではわずかに上昇した。Day 2 及び Day 3 ではいずれのグループでも低下し，その後は顕著な変化はなかった。

Table 2-18　　24 時間尿中ナトリウム排泄量（A2205 試験，SAF）

Visit		高度 [a]腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 [b] N = 6
ベースライン	平均値 ± 標準偏差	172.658 ± 79.9239	177.833 ± 39.5533
	中央値	170.950	171.500
	最小値～最大値	84.40～295.65	126.00～236.50
Day 1	平均値 ± 標準偏差	133.000 ± 35.5564	187.000 ± 42.8392
	中央値	120.050	210.000
	最小値～最大値	99.90～179.50	116.00～222.00
Day 2	平均値 ± 標準偏差	89.333 ± 34.5714	156.833 ± 26.4607
	中央値	89.350	155.000
	最小値～最大値	40.50～142.10	125.00～201.00

Visit		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
Day 3	平均値 ± 標準偏差	106.050 ± 39.6424	145.500 ± 31.5325
	中央値	91.400	145.000
	最小値～最大値	65.10～173.60	105.00～184.00
Day 4	平均値 ± 標準偏差	94.683 ± 21.3792	140.500 ± 30.9629
	中央値	99.850	134.000
	最小値～最大値	54.30～115.50	102.00～190.00
Day 5	平均値 ± 標準偏差	93.500 ± 36.2171	156.667 ± 32.1165
	中央値	91.150	152.000
	最小値～最大値	51.20～156.40	124.00～218.00
Day 6	平均値 ± 標準偏差	88.400 ± 23.1383	96.167 ± 28.6316
	中央値	85.450	91.500
	最小値～最大値	57.20～129.30	66.00～149.00
Day 7	平均値 ± 標準偏差	107.150 ± 36.1899	107.667 ± 57.4514
	中央値	98.500	90.500
	最小値～最大値	75.00～173.30	63.00～221.00

Source：A2205 試験-Table 14.3-4.1
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

2）24 時間尿中クレアチニン排泄量

24 時間尿中クレアチニン排泄量をTable 2-19に示す。24 時間クレアチニン排泄量は，高度腎機能障害患者及び健康被験者ともほとんど変化がなかった。

Table 2-19　　24 時間尿中クレアチニン排泄量（A2205 試験，SAF）

Visit		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
ベースライン	平均値 ± 標準偏差	9.633 ± 3.2603	13.525 ± 3.7721
	中央値	8.200	13.125
	最小値～最大値	6.60～15.10	8.45～20.10
Day 1	平均値 ± 標準偏差	9.483 ± 3.4237	13.100 ± 2.7546
	中央値	8.300	13.700
	最小値～最大値	5.40～14.30	9.50～17.00
Day 2	平均値 ± 標準偏差	8.350 ± 2.0859	14.067 ± 3.3068
	中央値	8.500	13.000
	最小値～最大値	5.70～11.40	10.30～19.10
Day 3	平均値 ± 標準偏差	9.267 ± 2.2932	13.067 ± 2.1332
	中央値	9.200	12.700
	最小値～最大値	6.20～12.50	11.20～17.20

Visit		高度 a)腎機能障害患者 N = 6	健康被験者 b) N = 6
Day 4	平均値 ± 標準偏差	9.217 ± 3.2579	13.433 ± 3.3104
	中央値	7.700	13.250
	最小値～最大値	6.50～13.80	9.70～18.10
Day 5	平均値 ± 標準偏差	9.417 ± 1.7011	15.933 ± 4.1831
	中央値	9.050	14.500
	最小値～最大値	7.50～11.80	12.40～23.90
Day 6	平均値 ± 標準偏差	8.350 ± 1.5681	15.817 ± 4.9938
	中央値	8.200	16.100
	最小値～最大値	6.20～10.80	9.70～23.40
Day 7	平均値 ± 標準偏差	8.533 ± 1.3852	11.667 ± 3.5517
	中央値	8.550	10.650
	最小値～最大値	6.60～10.20	7.90～17.40

Source：A2205 試験-Table 14.3-4.1
a) Ccr により，高度：30 mL/min 未満に分類
b) 高度腎機能障害患者に対して，年齢，性別，並びに BMI で健康被験者をマッチング

2.2.3 B2203 試験（評価資料）

5.3.3.3-3-B2203 試験

試験の標題

A single-dose, open-label parallel-group study to assess the pharmacokinetics of LCZ696 in subjects with hepatic impairment compared to matched healthy subjects

治験実施医療機関

1 施設（ドイツ）

試験期間

2012 年 9 月 25 日（最初の被験者のスクリーニング日）
2013 年 1 月 12 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

軽度又は中等度の肝機能障害患者における LCZ 200 mg 単回経口投与時の薬物動態をマッチングさせた健康被験者と比較評価する。

副次目的

軽度又は中等度の肝機能障害患者及びマッチングさせた健康被験者を対象に，LCZ 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関与する遺伝子の違いが LCZ の曝露量に影響するかどうかを検討する。

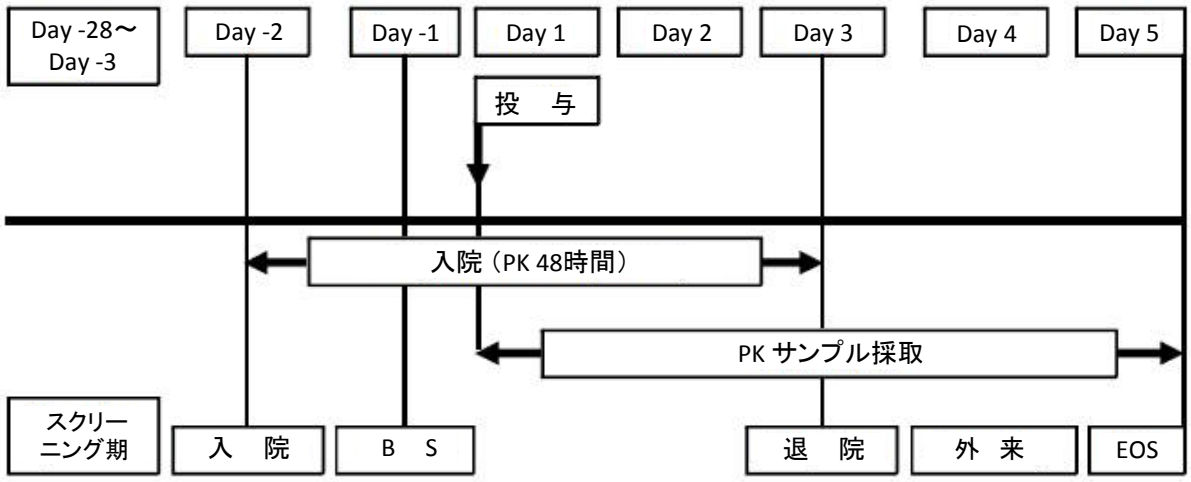
試験方法

本試験は，軽度又は中等度の肝機能障害患者及びそれぞれにマッチングさせた健康被験者を対象とした，非盲検，単回投与，並行群間試験である。肝機能障害患者と健康被験者で人種，性別，年齢（± 5 歳），及び体重（± 15%）をマッチングさせた。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，及び試験終了時で構成された。試験期の Day 1 に LCZ 200 mg を単回投与した。

試験デザインをFigure 2-1に示す。

Figure 2-1　　試験デザイン（B2203 試験）



Source：B2203 試験-Figure 9-1
BS = ベースライン期，EOS = 試験終了時

目標被験者数

目標組入れ被験者数：32 名（軽度及び中等度の肝機能障害患者各 8 名，並びにそれぞれにマッチングさせた健康被験者各 8 名）

被験者数決定の根拠

目標被験者数 32 名の内訳は，軽度及び中等度の肝機能障害患者を各 8 名，それぞれの肝機能障害患者にマッチングさせた健康被験者を各 8 名とした。被験者数は統計学的な根拠に基づくものではなかった。しかしながら，A2102 試験において，LCZ 600 mg 群におけるバルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377 の CV は，それぞれ 35%，11%，及び 30%であり，B2111 試験では，AHU377 の Cmax の CV は約 56%で VAL の CV より大きかった。このことから，VAL の Cmax 及び AUC の CV を 40%，LBQ657 の Cmax 及び AUC の CV を 20%，及び AHU377 の Cmax の CV を 56%と仮定した場合，各 8 名での検出力は，VAL で 1.8 倍，LBQ657 で 1.35 倍，及び AHU377 で 2.2 倍の差があれば 80%以上となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

肝機能障害患者及び健康被験者共通

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 年齢が 18～75 歳の男性又は女性で妊娠の可能性がない者
- 体重が 55 kg 以上，BMI が 18～35 kg/m^2 の範囲にある者

肝機能障害患者

- スクリーニング時に Child-Pugh スコアでクラス A 又は B の肝機能障害の基準を満たす者
  - 軽度肝機能障害：Child-Pugh クラス A（5～6 点）

- 中等度肝機能障害：Child-Pugh クラス B（7～9 点）

- スクリーニング時及びベースライン時に体温が 35.0～37.5°C 並びに坐位測定による収縮期血圧（SBP）が 100～159 mmHg，拡張期血圧（DBP）が 60～109 mmHg，及び脈拍数が 45～100 bpm である者

健康被験者

- スクリーニング時及びベースライン時に体温が 35.0～37.5°C 並びに坐位測定による SBP が 100～140 mmHg，DBP が 60～95 mmHg，及び脈拍数が 45～100 bpm である者
- 人種，年齢（± 5 歳），性別，及び体重（± 15%）が肝機能障害患者とマッチングしている者
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- 心電図所見が正常である者：PR 間隔が 220 msec 未満，QRS 間隔が 120 msec 未満，QTcF 間隔が 450 msec 以下（男性），QTcF 間隔が 470 msec 以下（女性）

以下の患者は除外した。

肝機能障害患者及び健康被験者共通

- スクリーニング時及びベースライン時に起立性低血圧の臨床所見のある者
- LCZ 及び同種類の薬物に対する過敏症の既往歴を有する者
- スクリーニング時又はベースライン時のヘモグロビン値が 10.0 g/dL 未満の者
- HIV 陽性を含む免疫不全症の既往歴のある者
- 急性 B 型肝炎又は急性 C 型肝炎患者
- 投与前 2 週間以内に臨床上問題となる疾患に罹患した者
- 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴があるか又は抗がん剤による治療を受けた者
- 投与前 12 ヵ月以内に薬物又はアルコール中毒であった者
- 自律神経機能障害（失神，動悸等）の 3 年以内の発症又は再発の既往歴がある者

肝機能障害患者

- 肝機能障害の原因が肝臓以外の疾患にある患者
- 投与前 2 週間以内に，血管拡張薬，交感神経 α 遮断薬，又は β2 作働薬が投与された者
- ステージ III 又は IV の脳症
- 原発性胆汁性肝硬変又は胆管閉塞
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に消化管出血の既往歴がある患者

健康被験者

- 薬物の分布又は排泄に重要な影響を及ぼすか，若しくは試験中に何らかの問題を起こす可能性がある外科又は内科的治療を受けた者

- 初回投与前 2 週間以内に処方薬，ハーブ系サプリメント，一般用医薬品，栄養補助食品を使用した者

治験薬

治験薬をTable 2-1に示す。

Table 2-1　　治験薬（B2203 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 200 mg	錠剤

Source：B2203 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

LCZ 200 mg を 240 mL の水で服用した。服用前少なくとも 10 時間は絶食し，服用後は 4 時間絶食した。服用後 2 時間臥位を保持した。

用法・用量の設定根拠

高血圧患者に対する LCZ の用量設定試験の A2201 試験において，LCZ 400 mg で臨床的に意味があり，統計学的にも有意な降圧効果が示された。しかしながら，VAL 投与後の曝露量は，軽度又は中等度の肝機能障害患者で約 2～4 倍増加したことから，肝機能障害患者に LCZ 400 mg を投与すると，VAL の曝露量が臨床使用の範囲を超える可能性がある。このことから，本試験では LCZ の用量として 200 mg を選択した。LCZ 200 mg であれば，肝機能障害患者に投与し VAL の曝露量が 2～4 倍増加しても，臨床使用の範囲内であり，安全性及び忍容性も確認されている。

LCZ の場合，単回投与の結果から反復投与の PK データを推定できることから，本試験は単回投与が適切であると考えた。これは，FDA のガイダンス「肝機能障害患者における薬物動態」（FDA，2003）に準じたものである。また，LCZ 200 mg は，患者及び健康被験者のいずれにおいても忍容性が良好であることが示されている。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 28～3 日以内（Day −28～−3）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：4 日間（Day 1～4）
  - LCZ 200 mg 単回投与（Day 1）
- 試験終了時検査（Day 5）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-2に示す。

Table 2-2　　検査・観察スケジュール（B2203 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン期	試験期				試験終了時
Day	−28〜−3	−1	1	2	3	4	5
Visit	1	2	101	102	103	104	199
選択／除外基準	X	X [a)]					
既往歴，合併症	X						
人口統計学的特性	X						
身体的検査	X	X					X
肝炎，HIV 検査	X						
妊娠検査 [b)]	X	X					X
尿薬物検査	X	X					
治験薬投与			X				
試験完了							X
身長	X						
体重	X	X	X				X
体温	X	X					X
血圧／脈拍数	X	X	X [c)]				X
心電図評価	X	X	X				X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X		X			X
有害事象	----------X----------						
併用薬／併用療法	----------X----------						
重篤な有害事象 [d)]	----------X----------						
PK 用採血 [e)]			X	X	X	X	X
食事の記録		X	X	X			
薬理遺伝学用サンプル [f)]		X					
蛋白結合試験用サンプル			X [g)]				
入院 [h)]		----------X----------					
コメント	----------X----------						

Source：B2203 試験-Table 9-4
a) 組入れ基準及び健康状態の確認
b) スクリーニング時：血清妊娠試験，その後の Visit：尿試験紙
c) 投与前，投与 1，4，8，12，24 時間後
d) 重篤な有害事象の調査は，同意取得後から試験終了時検査の 30 日後まで実施
e) 投与前，投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96 時間後
f) 薬理遺伝学用の同意書に署名した被験者のみで実施した。
g) 蛋白結合試験用サンプルは投与前及び投与 2 時間後に採取
h) Day −2 の夕刻から投与 48 時間後の PK サンプル採取後まで

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F（LBQ657 を除く），及び Vz/F（LBQ657 を除く）

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬投与後，評価可能な薬物濃度が 1 回以上測定され，PK データに影響する治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与法別に，発現被験者数及び発現率を算出した。報告されたすべての事象を投与法別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別に示した。記述統計量を投与法別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別に示した。記述統計量を投与法別及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見をグループ別，被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。記述統計量を投与法別及び測定時点別に示した。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK パラメータの記述統計量をグループ別に示した。
- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）の，軽度肝機能障害患者又は中等度肝機能障害患者とそれぞれのマッチングさせた健康被験者の比較には分散分析（ANOVA）モデルを用いた。対数変換した PK パラメータを，グループを固定効果，マッチングさせた「ペア」を変量効果とした線形混合効果モデルにて解析した。それぞれのグループの最小二乗平均を算出するとともに，対

数変換した PK パラメータを用いて，軽度肝機能障害患者又は中等度肝機能障害患者とそれぞれのマッチングさせた健康被験者の差，及びその 90%信頼区間を算出した。対数での算出値を逆変換し，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示した。

- VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度の記述統計量を，グループ別，被験者別，及び測定時点別に示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 2-3に示す。各グループ 8 名，計 32 名の被験者が試験に組入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

Table 2-3　被験者の内訳（B2203 試験）

	肝機能障害患者		マッチングさせた健康被験者		合計
	軽度	中等度	軽度	中等度	
	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 8 n (%)	N = 32 n (%)
完了被験者数	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
中止被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：B2203 試験-Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-4に示す。

Table 2-4　解析対象集団（B2203 試験）

	肝機能障害患者		マッチングさせた健康被験者		合計
	軽度	中等度	軽度	中等度	
	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 32
SAF	8	8	8	8	32
PK 解析対象集団	8	8	8	8	32

Source：B2203 試験-Table 14.1-2.1

人口統計学的特性及びその他の特性

主な人口統計学的特性及びその他の特性をTable 2-5に示す。全体で被験者の平均年齢は 59.0 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 174.3 cm，80.23 kg，平均 BMI は 26.223 kg/m^2 であった。性別は男性が 75.0%（24/32 名），女性が 25.0%（8/32 名）であった。人種はすべて白人であった。軽

度及び中等度肝機能障害患者とそれぞれにマッチングさせた健康被験者の人種，性別，年齢，及び体重は類似していた。

Table 2-5　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（B2203 試験，SAF）

		肝機能障害患者		マッチングさせた健康被験者		合計
		軽度	中等度	軽度	中等度	
		N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 32
年齢 (歳)	平均値(標準偏差)	59.1 (7.92)	57.9 (11.67)	58.9 (8.68)	60.3 (11.21)	59.0 (9.54)
	中央値	58.0	56.5	59.5	60.5	58.5
	最小値～最大値	48～74	41～75	49～73	46～75	41～75
性別 – n (%)	女性	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (25.0)
	男性	5 (62.5)	7 (87.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	24(75.0)
体重 (kg)	平均値(標準偏差)	77.76 (20.132)	85.05 (14.291)	76.28 (16.073)	81.85 (9.760)	80.23 (15.158)
	中央値	80.25	84.50	76.60	81.45	82.35
	最小値～最大値	54.4～102.2	60.9～112.0	55.6～96.7	66.3～95.8	54.4～112.0
身長 (cm)	平均値(標準偏差)	175.4 (9.59)	175.1 (6.73)	169.9 (11.61)	177.0 (7.58)	174.3 (9.04)
	中央値	177.5	175.5	173.0	178.0	176.0
	最小値～最大値	163～190	163～183	153～182	163～185	153～190
BMI (kg/m^2)	平均値(標準偏差)	24.959 (4.6536)	27.651 (3.8875)	26.206 (3.3661)	26.076 (2.0876)	26.223 (3.5763)
	中央値	24.340	26.425	26.105	25.070	25.445
	最小値～最大値	20.23～31.90	22.92～34.57	20.67～31.07	24.02～29.20	20.23～34.57

Source：B2203 試験-Table 14.1-3.1

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

すべての被験者が LCZ 200 mg を単回投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

グループ別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-6に示す。

有害事象は全体で 32 名中 2 名（6.3%）に 3 件発現した。この 2 名はいずれも中等度肝機能障害患者で，その他のグループでは有害事象の報告はなかった。本試験で認められた有害事象は，SOC 別では，「胃腸障害」「臨床検査」「腎および尿路障害」であった。PT 別では「血中カリウム減少」，「下痢」及び「腎機能障害」（各 1 名 1 件）であった。いずれの有害事象も試験期間中に消失が確認された。

Table 2-6　　グループ別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2203 試験，SAF）

		肝機能障害患者		マッチングさせた健康被験者		合計
		軽度	中等度	軽度	中等度	
		N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 32
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
胃腸障害						
合計		0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	下痢	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
臨床検査						
合計		0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎および尿路障害						
合計		0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	腎機能障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

Source：B2203 試験-Table 14.3.1-1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，1 回の投与で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

副作用は，中等度肝機能障害患者 1 名に 2 件（「血中カリウム減少」及び「腎機能障害」）発現した。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本試験では，中止に至った有害事象の報告はなかった。

2）その他重要な有害事象

本試験では，血管浮腫は認められなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある逸脱又は有害事象と判断されなかった。投与後の血液学的検査値に明らかな変化は認められなかった。すべての肝機能障害患者でスクリーニング又はベースライン時に血液学的検査値の異常が認められ，そのほとんどが試験期でも持続した。試験期間中，中等度肝機能障害患者 8 名中 6 名で血小板に基準値（150～370 × 10^9/L）未満の値が認められたが，肝機能障害患者に通常みられるものであり，いずれも臨床的に意味のある異常とは判断されなかった。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられた。中等度肝機能障害患者の 1 名に「血中カリウム減少」及び「腎機能障害」が認められ，有害事象として報告された。その他には，臨床的に意味のある逸脱又は有害事象は認められなかった。投与後の血液生化学的検査値に明らかな変化は認められなかった。ほとんどの軽度肝機能障害患者（8 名中 6 名）及び中等度肝機能障害患者（8 名中 8 名）で，スクリーニング又はベースライン時に肝機能障害に伴う異常値が認められた。特に，中等度肝機能障害患者では，スクリーニング又はベースライン時に γ-GTP，ビリルビン，クレアチニン，リパーゼ，及びリン酸などの臨床検査値の異常が認められ，試験期でも高値を持続した。

3）尿検査

尿検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある逸脱又は有害事象と判断されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

数名の被験者で基準値からの逸脱が認められたが，いずれも臨床的に意味のある異常又は有害事象と判断されず，また，試験継続に影響を及ぼすものではなかった。

体位変換時の SBP，DBP，及び脈拍数に臨床的に意味のある変化はなかった。

LCZ 200 mg の単回投与に伴い，SBP 及び DBP が低下した。これは LCZ の薬力学的作用から予想されるものであった。最大の作用は投与後 4 時間～8 時間でみられた。血圧の変化においてグループ間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また，脈拍数の変化においてもグループ間で一定の傾向はみられなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

1 名の軽度肝機能障害患者及び 4 名の中等度肝機能障害患者に新たな心電図の異常（QTcF 間隔が 450 ms 超及び PR 間隔が 220 ms 以上）が認められたが，いずれも臨床的に重要な異常と判断されなかった。

PK の結果

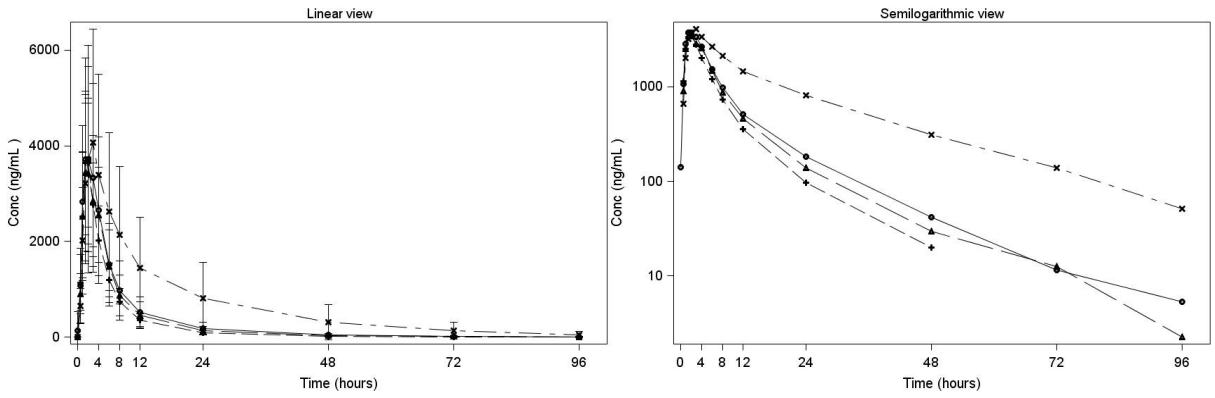
（1）VAL の PK パラメータ

肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 VAL 濃度の推移をFigure 2-2に，VAL の PK パラメータをTable 2-7に，VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-8に示す。

VAL の Tmax（中央値）は，いずれのグループでも 2 時間程度であった。血漿中 VAL 濃度は，肝機能障害の程度とともに増加した。

VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax の健康被験者に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は，軽度肝機能障害患者では，それぞれ 1.19（0.80～1.78），1.19（0.79～1.78），及び 0.96（0.61～1.50），中等度肝機能障害患者では，それぞれ 2.09（1.23～3.54），2.16（1.31～3.55），及び 1.05（0.65～1.69）であった。中等度肝機能障害患者における VAL の AUCinf 及び AUClast は，軽度肝機能障害患者と比較して大きかった。以上のデータから，VAL の AUCinf は，それぞれのマッチングさせた健康被験者と比較して，軽度肝機能障害患者で 19%，中等度肝機能障害患者で 109%大きいことが示された。

Figure 2-2　肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 VAL 濃度の推移（B2203 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2203 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：軽度肝機能障害患者，+：軽度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者，×：中等度肝機能障害患者，
△：中等度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者

Table 2-7　　VAL の PK パラメータ（B2203 試験，PK 解析対象集団）

		肝機能障害患者		健康被験者	
		軽度 N = 8	中等度 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	28800 ± 16900	65600 ± 50100	21900 ± 5950	26500 ± 12400
	中央値	27800	49700	23100	28600
	最小値～最大値	8980～66200	17700～166000	13500～28800	11100～49700
	CV%	58.7	76.5	27.2	46.8
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	28500 ± 16900	63800 ± 48700	21600 ± 5980	25300 ± 11800
	中央値	27500	49200	22800	23500
	最小値～最大値	8820～65900	16900～162000	13200～28600	10900～49300
	CV%	59.3	76.3	27.7	46.6
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4000 ± 2310	4180 ± 2340	3880 ± 1490	3730 ± 1540
	中央値	3840	3660	3850	3390
	最小値～最大値	1040～9110	1440～8540	2280～5930	1840～6160
	CV%	57.9	56.1	38.4	41.3
Tmax (h)	中央値	2.00	3.00	1.75	2.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.00～3.00	1.50～2.00	1.50～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	10.8 ± 4.39	15.9 ± 6.98	8.32 ± 1.45	11.0 ± 4.92
	中央値	9.35	16.1	8.39	10.6
	最小値～最大値	6.54～20.5	5.05～27.6	6.61～11.2	4.30～18.9
	CV%	40.6	43.8	17.4	44.7
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	4.77 ± 3.03	2.53 ± 1.77	5.08 ± 1.58	4.72 ± 2.37
	中央値	3.71	2.20	4.47	3.60
	最小値～最大値	1.56～11.5	0.619～5.80	3.57～7.65	2.07～9.29
	CV%	63.5	70.0	31.1	50.2
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	70.2 ± 43.9	47.7 ± 28.7	62.7 ± 28.5	66.3 ± 25.3
	中央値	59.8	41.8	52.6	66.9
	最小値～最大値	29.6～161	17.5～110	34.1～115	31.8～98.0
	CV%	62.4	60.1	45.4	38.1

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-8　VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	比較グループ	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
		肝機能障害患者	健康被験者	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	軽度	25062.144	21079.625	1.19	0.80～1.78
	中等度	51267.358	24525.728	2.09	1.23～3.54
AUClast (ng·h/mL)	軽度	24719.607	20816.148	1.19	0.79～1.78
	中等度	49844.881	23075.833	2.16	1.31～3.55
Cmax (ng/mL)	軽度	3458.386	3619.716	0.96	0.61～1.50
	中等度	3624.283	3451.684	1.05	0.65～1.69

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 = 肝機能障害患者 / 健康被験者

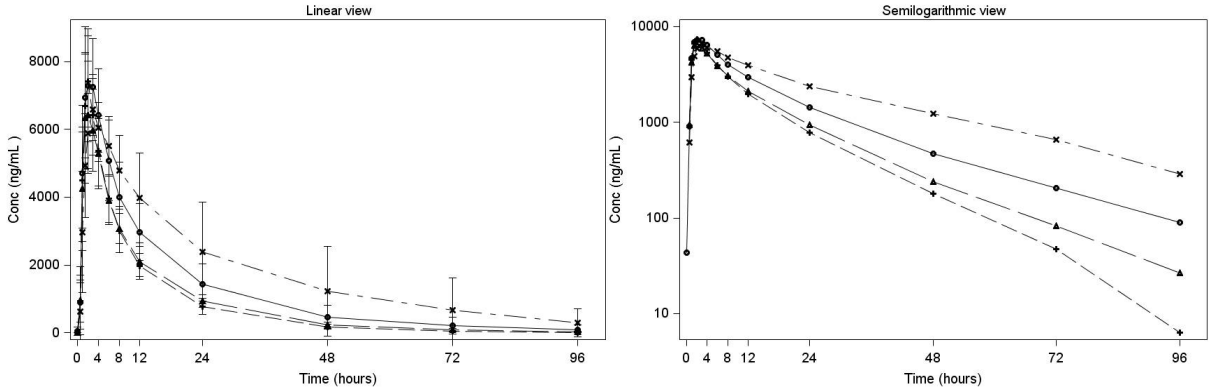
（2）LBQ657 の PK パラメータ

肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 LBQ657 濃度の推移をFigure 2-3に，LBQ657 の PK パラメータをTable 2-9に，LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-10に示す。

LBQ657 の Tmax（中央値）は，いずれのグループでも 2 時間程度であった。血漿中 LBQ657 濃度は，肝機能障害の程度とともに増加した。

LBQ657 の AUCinf，AUClast，及び Cmax の健康被験者に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は，軽度肝機能障害患者では，それぞれ 1.48（1.16～1.89），1.46（1.16～1.84），及び 1.03（0.94～1.14），中等度肝機能障害患者では，それぞれ 1.90（1.27～2.85），1.84（1.27～2.67），及び 1.01（0.84～1.21）であった。中等度肝機能障害患者における LBQ657 の AUC は，軽度肝機能障害患者と比較して大きかった。以上のデータから，LBQ657 の AUCinf は，それぞれのマッチングさせた健康被験者と比較して，軽度肝機能障害患者で 48%，中等度肝機能障害患者で 90%大きいことが示された。

Figure 2-3　肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 LBQ657 濃度の推移（B2203 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2203 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：軽度肝機能障害患者，+：軽度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者，×：中等度肝機能障害患者，
△：中等度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者

Table 2-9　LBQ657 の PK パラメータ（B2203 試験，PK 解析対象集団）

		肝機能障害患者		健康被験者	
		軽度 N = 8	中等度 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	121000 ± 41000	187000 ± 124000	78500 ± 14700	84100 ± 14800
	中央値	122000	186000	80500	79500
	最小値～最大値	62500～190000	65100～461000	58700～101000	71500～118000
	CV%	33.9	66.3	18.7	17.5
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	118000 ± 37000	173000 ± 99900	77900 ± 14700	83100 ± 14700
	中央値	121000	177000	79800	78100
	最小値～最大値	62000～172000	64800～384000	58300～100000	71100～117000
	CV%	31.4	57.6	18.9	17.7
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	7730 ± 1470	6690 ± 917	7450 ± 1320	6770 ± 1710
	中央値	7630	6610	7380	6350
	最小値～最大値	6120～9770	5090～8160	5770～10100	4390～10200
	CV%	19.0	13.7	17.7	25.2
Tmax (h)	中央値	2.00	3.00	2.00	2.00
	最小値～最大値	1.50～3.00	2.00～6.02	1.50～3.00	1.00～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 5.80	19.2 ± 11.0	11.4 ± 2.82	15.4 ± 3.85
	中央値	15.0	19.6	11.7	14.7
	最小値～最大値	11.1～29.7	8.96～42.4	6.51～15.5	9.94～21.4
	CV%	35.8	57.3	24.7	25.1

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-10　LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	比較グループ	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
		肝機能障害患者	健康被験者	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	軽度	114333.305	77289.698	1.48	1.16～1.89
	中等度	158139.105	83115.892	1.90	1.27～2.85
AUClast (ng·h/mL)	軽度	111876.726	76636.534	1.46	1.16～1.84
	中等度	151106.424	82087.39	1.84	1.27～2.67
Cmax (ng/mL)	軽度	7608.66	7354.573	1.03	0.94～1.14
	中等度	6635.808	6591.784	1.01	0.84～1.21

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 = 肝機能障害患者 / 健康被験者

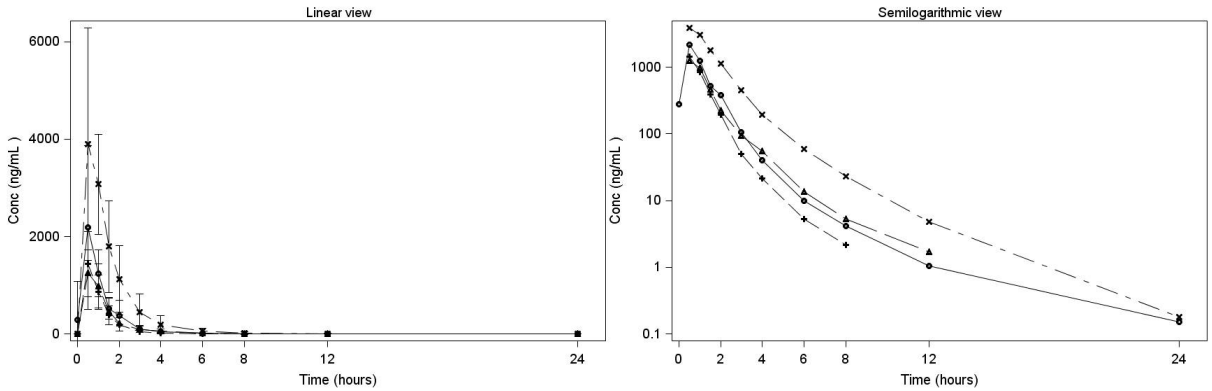
（3）AHU377 の PK パラメータ

肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 AHU377 濃度の推移をFigure 2-4に，AHU377 の PK パラメータをTable 2-11に，AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-12に示す。

AHU377 の Tmax（中央値）は，いずれのグループでも 0.5 時間程度であった。血漿中 AHU377 濃度は，肝機能障害の程度とともに増加した。

AHU377 の AUCinf，AUClast，及び Cmax の健康被験者に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は，軽度肝機能障害患者では，それぞれ 1.53（1.13～2.07），1.53（1.13～2.07），及び 1.57（1.09～2.28），中等度肝機能障害患者では，それぞれ 3.44（2.53～4.69），3.45（2.53～4.70），及び 3.10（2.33～4.13）であった。中等度肝機能障害患者における AHU377 の AUC 及び Cmax は，軽度肝機能障害患者と比較して大きかった。以上のデータから，AHU377 の AUCinf は，それぞれのマッチングさせた健康被験者と比較して，軽度肝機能障害患者で 53%，中等度肝機能障害患者で 244%大きいことが示された。

Figure 2-4　肝機能障害患者及び健康被験者に LCZ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中 AHU377 濃度の推移（B2203 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2203 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：軽度肝機能障害患者，+：軽度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者，×：中等度肝機能障害患者，
△：中等度肝機能障害患者とマッチングさせた健康被験者

Table 2-11　AHU377 の PK パラメータ（B2203 試験，PK 解析対象集団）

		肝機能障害患者		健康被験者	
		軽度 N = 8	中等度 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2540 ± 1010	6200 ± 2980	1590 ± 390	1740 ± 519
	中央値	2450	4990	1530	1570
	最小値～最大値	1200～4530	4070～13200	1080～2370	1190～2480
	CV%	39.9	48.0	24.5	29.8
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2540 ± 1010	6200 ± 2970	1580 ± 390	1740 ± 520
	中央値	2450	4990	1530	1570
	最小値～最大値	1200～4530	4070～13200	1080～2370	1190～2470
	CV%	39.9	48.0	24.6	29.9
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2530 ± 1400	4430 ± 1760	1510 ± 585	1410 ± 445
	中央値	2170	3720	1390	1460
	最小値～最大値	1200～5320	2850～8050	969～2880	683～2220
	CV%	55.1	39.7	38.8	31.5
Tmax (h)	中央値	0.500	0.500	0.500	0.500
	最小値～最大値	0.00～1.00	0.500～1.50	0.500～1.00	0.500～1.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.70 ± 1.17	1.62 ± 0.443	1.17 ± 0.218	1.67 ± 0.554
	中央値	1.13	1.60	1.14	1.57
	最小値～最大値	1.00～4.46	1.13～2.57	0.909～1.52	1.05～2.67
	CV%	68.8	27.3	18.6	33.1

		肝機能障害患者		健康被験者	
		軽度 N = 8	中等度 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	44.0 ± 18.5	17.7 ± 5.25	64.1 ± 14.7	60.0 ± 16.8
	中央値	39.7	19.4	63.4	61.6
	最小値～最大値	21.4～81.0	7.34～23.8	40.9～90.0	39.2～81.4
	CV%	42.0	29.7	23.0	28.0
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	96.4 ± 50.5	39.5 ± 10.7	109 ± 36.5	146 ± 66.5
	中央値	82.6	40.6	102	124
	最小値～最大値	52.7～206	26.4～51.6	69.6～175	67.8～239
	CV%	52.4	27.0	33.5	45.5

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-12　AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2203 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	比較グループ	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
		肝機能障害患者	健康被験者	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	軽度	2370.122	1549.552	1.53	1.13～2.07
	中等度	5770.631	1677.125	3.44	2.53～4.69
AUClast (ng·h/mL)	軽度	2366.423	1545.922	1.53	1.13～2.07
	中等度	5765.768	1671.419	3.45	2.53～4.70
Cmax (ng/mL)	軽度	2258.436	1435.196	1.57	1.09～2.28
	中等度	4173.592	1345.370	3.10	2.33～4.13

Source：B2203 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 = 肝機能障害患者 / 健康被験者

2.2.4 B2109 試験（評価資料）

5.3.3.3-4-B2109 試験

試験の標題

An open label, single dose study assessing the effect of age and gender on the pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態について年齢及び性別の影響を評価する。

副次目的

- 非高齢者／高齢者又は男性／女性の健康被験者を対象に，LCZ 400 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬剤の代謝又は標的経路に関与する遺伝子の違いが LCZ の反応に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，単回投与，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，試験期，及び試験終了時で構成された。投与期の Day 1 に LCZ 400 mg を単回投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2109 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン期	試験期				試験終了時
Day	−28～−2	−1	1	2	3	4	5
非高齢者	18～45 歳（n = 18）[a)]						
高齢者	65 歳以上（n = 18，そのうち 75 歳以上が 6 名以上）[a)]						
治験薬投与			X				
PK サンプル採取 [b)]			X	X	X	X	X

Source：B2109 試験-Table 9-1
a) 非高齢者と高齢者で人種及び BMI（± 15%）をマッチングさせた。男性と女性はほぼ 1：1 になるよう登録した。
b) 投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，36，48，72，96 時間後

目標被験者数

目標組入れ被験者数：36 名（非高齢者 18 名，高齢者 18 名）

目標完了被験者数：32 名（非高齢者 16 名，高齢者 16 名）

被験者数決定の根拠

32 名の完了被験者数を確保するため組入れ被験者数を 36 名とした。A2103 試験の結果よりバルサルタン（VAL）の AUC 及び Cmax の CV を保守的に 40%と仮定すると，VAL の AUC 又は Cmax において年齢又は性別により 1.5 倍の差があった場合の有意水準 0.05 での検出力は，32 名の被験者で 80%となる。これは，VAL の AUC0-24h の平均値が高齢者で 53%高く，安全性及び有効性に影響がないことを考慮しても十分な設定である。LBQ657 については，A2103 試験の結果より AUC 及び Cmax の CV は保守的に 19%と仮定でき，被験者数 32 名であれば 1.2 倍の差の検出力は 80%以上となる。被験者数が 32 名の場合，男性／女性又は非高齢者／高齢者の比の 90%信頼区間は，VAL の AUC 及び Cmax では 76～131%，LBQ657 の AUC 及び Cmax では 88～114%と 90%の被覆確率で推察される。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 年齢が 18～45 歳（非高齢者），又は 65 歳以上（高齢者）の者
- 健康な男性及び女性
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- スクリーニング時及びベースライン時に体温が 35.0～37.5°C，並びに臥位測定による脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）が非高齢者の場合それぞれ 110～140 mmHg 及び 70～90 mmHg，高齢者の場合それぞれ 110～160 mmHg 及び 70～100 mmHg の者。体位変換による血圧変化の基準（臥位から立位への体位変換時に

SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加した者）に該当しない者。

- 体重が 55 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2109 試験）

治験薬	剤型	含量
LCZ696 錠 400 mg	錠剤	LCZ696 400 mg 含有

Source：B2109 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

LCZ 400 mg を 240 mL の水で 7:00～9:00 に服用した。服用前少なくとも 10 時間は絶食し，服用後は 4 時間絶食した。被験者は服用 2 時間後まで臥位を保持した。

用法・用量の設定根拠

LCZ 400 mg は心不全及び高血圧治療の 1 日最高用量である。LCZ の単回投与による薬物動態から反復投与の薬物動態を推定可能であり，「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」（E7 1993）において，非高齢者と高齢者の薬物動態の比較に単回投与試験が推奨されている。LCZ 400 mg は患者及び健康被験者を対象とした試験において良好な忍容性が認められた。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 28～2 日以内（Day −28～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：LCZ 400 mg 単回投与（Day 1～4）
- 試験終了時：1 日間（Day 5）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-3に示す。

Table 2-3 検査・観察スケジュール（B2109 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン期	試験期														試験終了時検査
Visit 番号	1	2	101										102		103	104	199
Day	−28〜−2	−1	1										2		3	4	5
測定時間（hr）			0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	48	72	96
選択／除外基準	X	X [a)]															
既往歴／合併症	X	X															
人口統計学的特性	X																
身体的検査	X	X															X
肝炎，HIV 検査	X																
薬物検査	X	X [a)]															
治験薬投与（LCZ 400 mg）			X														
身長	X																
体重，体温	X																X
臥位血圧／脈拍	X [b)]	X [b)]	X				X		X		X	X	X		X	X	X [b)]
妊娠検査	X	X															X
心電図評価	X		X														X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X											X				X
PK 評価用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事の記録		X															
薬理遺伝学用サンプル [c)]		X															
有害事象，併用薬	---------- X ----------																
重篤な有害事象 [d)]	---------- X ----------																

Source：B2109 試験-Table 9-4
a) 組入れ基準及び健康状態の確認
b) 臥位及び立位の血圧測定を実施
c) 薬理遺伝学的試験用の同意書に署名した被験者でのみ実施
d) 重篤な有害事象の調査は，同意取得後から試験終了時検査の 30 日後まで実施

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUCinf，AUClast，Cmax，T1/2，及び Tmax

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，年齢区分別及び性別に，発現例数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与法別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を年齢区分別，性別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は年齢区分別，性別，及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を年齢区分別，性別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は年齢区分別，性別，及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を年齢区分別，性別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は年齢区分別，性別，及び測定時点別に示した。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK パラメータの記述統計量（平均値，標準偏差，CV，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を年齢区分別及び性別に算出した。Tmax は通常ノンパラメトリック法で解析するため，最小値，中央値，及び最大値を提示した。濃度は年齢区分別，性別，及び測定時点別に要約した。
- 本試験の主要目的は，年齢及び性別が LCZ の薬物動態に及ぼす影響を検討することであるため，不活性前駆体である AHU377 は年齢区分別及び性別の解析には用いなかった。VAL 及び LBQ657 の対数変換した AUCinf，AUClast，Cmax，及び T1/2 を，年齢区分及び性別を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。年齢区分（非高齢者／高齢者）及び性別（男性／女性）の比較では，それぞれの対数変換した PK パラメータの差の平均値及び 90%信頼区間を，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間に換算し評価した。VAL 及び LBQ657 の PK パラメータについて，非高齢者（対照）に対する高齢者の PK パラメータの比で評価した。性別で有意差が見られた場合，上記モデルで体重を共変量とした感度分析を行うこととした。
- VAL の T1/2 においてはずれ値が認められたため，解析方法を変更した。VAL の T1/2 の中央値の差及びその 90%信頼区間を推定するノンパラメトリック法を用いた。年齢区分別及び性別の比較において，それぞれの中央値の差を推定するため Hodges-Lehmann 推定法を用い，中央値の差の信頼区間及び p 値を算出するために Wilcoxon 順位和検定（両側）を用いた。

試験成績

被験者の内訳

年齢区分別及び性別の被験者の内訳をそれぞれTable 2-4及びTable 2-5に示す。36 名の被験者がスクリーニングで適格と判断され，試験に組み込まれた。36 名の被験者のうち，年齢区分別では非高齢者，高齢者ともに 18 名で，性別では男性 19 名，女性 17 名であった。36 名すべての被験者が治験薬を投与され，試験を完了した。

Table 2-4　　年齢区分別の被験者の内訳（B2109 試験）

	非高齢者 N = 18 n (%)	高齢者 N = 18 n (%)	全被験者 N = 36 n (%)
スクリーニング期			
適格例数	18 (100)	18 (100)	36 (100)
試験期			
完了例数	18 (100)	18 (100)	36 (100)

Source：B2109 試験-Table 14.1-1.2.2

Table 2-5　　性別の被験者の内訳（B2109 試験）

	男性 N = 19 n (%)	女性 N = 17 n (%)	全被験者 N = 36 n (%)
スクリーニング期			
適格例数	19 (100)	17 (100)	36 (100)
試験期			
完了例数	19 (100)	17 (100)	36 (100)

Source：B2109 試験-Table 14.1-1.2.1

解析したデータセット

年齢区分別及び性別の解析対象集団をTable 2-6に示す。試験に組み込まれた 36 名はすべて SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団の 1 名において，一部の PK パラメータ（VAL の AUCinf 及び T1/2）を適切に算出できず，これらの PK パラメータの解析から除外した。

Table 2-6　　解析対象集団（B2109 試験）

	非高齢者 N = 18	高齢者 N = 18	全被験者 N = 36
スクリーニング	18	18	36
SAF	18	18	36
PK 解析対象集団	18	18	36
	男性 N = 19	女性 N = 17	全被験者 N = 36
スクリーニング	19	17	36
SAF	19	17	36
PK 解析対象集団	19	17	36

Source：B2109 試験-Table 14.1-2.1.1，Table 14.1-2.1.2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全被験者 36 名のうち，非高齢者及び高齢者はともに 18 名で，男性及び女性はそれぞれ 19 名及び 17 名であった。年齢区分別及び性別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性をそれぞれTable 2-7及びTable 2-8に示す。

非高齢者及び高齢者の平均年齢は，それぞれ 38.9 歳及び 73.3 歳であった。人種，体重，身長，及び BMI は，非高齢者と高齢者で類似していた。

性別では，年齢，人種，及び BMI は男性と女性で類似していたが，平均体重（男性 78.19 kg，女性 69.88 kg）は男性が重く，平均身長（男性 175.5 cm，女性 162.9 cm）は男性が高かった。

Table 2-7　年齢区分別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（B2109 試験，SAF）

		非高齢者 N = 18	高齢者 N = 18	全被験者 N = 36
年齢 (歳) [a)]	平均値 (標準偏差)	38.9 (4.71)	73.3 (3.96)	56.1 (17.99)
	中央値	39.0	74.5	56.5
	最小値～最大値	30～46 [b)]	67～79	30～79
性別 – n (%)	女性	8 (44.4)	9 (50.0)	17 (47.2)
	男性	10 (55.6)	9 (50.0)	19 (52.8)
人種 – n (%)	白人	18 (100.0)	18 (100.0)	36 (100.0)
民族 – n (%)	ヒスパニック又はラテンアメリカ	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)
	その他	17 (94.4)	18 (100.0)	35 (97.2)
体重 (kg) [c)]	平均値 (標準偏差)	77.17 (9.987)	71.36 (9.305)	74.27 (9.959)
	中央値	75.30	70.70	72.55
	最小値～最大値	57.0～97.6	56.8～88.5	56.8～97.6
身長 (cm) [c)]	平均値 (標準偏差)	173.2 (9.19)	166.0 (9.04)	169.6 (9.69)
	中央値	172.0	165.0	168.0
	最小値～最大値	159～193	152～182	152～193
BMI (kg/m^2) [c)]	平均値 (標準偏差)	25.715 (2.5345)	25.812 (1.6172)	25.764 (2.0959)
	中央値	25.360	25.820	25.700
	最小値～最大値	21.71～29.98	22.99～28.64	21.71～29.98

Source：B2109 試験-Table 14.1-3.1.2
a) 年齢はスクリーニング日及び誕生年月日から算出された。
b) 被験者の年齢は治験実施計画書，組入れ基準の範囲内であることが確認されている。
c) 体重，身長，及び BMI はスクリーニング時のバイタルサイン測定値を用いた。

Table 2-8　性別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（B2109 試験，SAF）

		男性 N = 19	女性 N = 17	全被験者 N = 36
年齢 (歳) [a)]	平均値 (標準偏差)	55.5 (18.92)	56.8 (17.43)	56.1 (17.99)
	中央値	46.0	67.0	56.5
	最小値～最大値	30～79	34～78	30～79
性別 – n (%)	男性	19 (100.0)	0 (0.0)	19 (52.8)
	女性	0 (0.0)	17 (100.0)	17 (47.2)
人種 – n (%)	白人	19 (100.0)	17 (100.0)	36 (100.0)
民族 – n (%)	ヒスパニック又はラテンアメリカ	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
	その他	18 (94.7)	17 (100.0)	35 (97.2)
体重 (kg) [b)]	平均値 (標準偏差)	78.19 (9.335)	69.88 (8.959)	74.27 (9.959)
	中央値	80.00	70.60	72.55
	最小値～最大値	61.4～97.6	56.8～88.7	56.8～97.6

		男性 N = 19	女性 N = 17	全被験者 N = 36
身長 (cm) [b)]	平均値 (標準偏差)	175.5 (8.27)	162.9 (6.30)	169.6 (9.69)
	中央値	176.0	165.0	168.0
	最小値～最大値	162～193	152～173	152～193
BMI (kg/m^2) [b)]	平均値 (標準偏差)	25.329 (1.9364)	26.249 (2.2175)	25.764 (2.0959)
	中央値	24.950	25.950	25.700
	最小値～最大値	21.71～28.83	22.55～29.98	21.71～29.98

Source：B2109 試験-Table 14.1-3.1.1
a) 年齢はスクリーニング日及び誕生年月日から算出された。
b) 体重，身長，及び BMI はスクリーニング時のバイタルサイン測定値を用いた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

全被験者 36 名において，LCZ 400 mg の単回投与が実施された。

（2）有害事象

1）有害事象

年齢区分別並びに性別の有害事象発現例数及び発現率をそれぞれTable 2-9並びにTable 2-10に示す。

有害事象は，全体で 36 名中 9 名（25.0%）に 17 件発現した。

SOC 別の発現率で，「神経系障害」（11.1%）が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」（8.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「腎および尿路障害」，「皮膚および皮下組織障害」（各 5.6%）が高かった。有害事象は，「頭痛」，「鼻咽頭炎」，及び「排尿困難」が各 2 名（5.6%）に認められたが，その他は各 1 名の発現であった。

年齢区分別では，有害事象は非高齢者で 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。性別では，男性で 19 名中 2 名（10.5%）に 3 件，女性で 17 名中 7 名（41.2%）に 14 件で，発現率は女性で高かった。「頭痛」及び「排尿困難」の各 2 名が女性であったものの，「頭痛」は臨床試験で一般的に見られる事象であり，「排尿困難」は解剖学的な影響があることから，LCZ による有害事象発現率の性別における差は臨床的に意味のあるものではないと考える。

Table 2-9　　年齢区分別の有害事象発現例数及び発現率（B2109 試験，SAF）

SOC　PT	非高齢者 N = 18 n (%)	高齢者 N = 18 n (%)	全被験者 N = 36 n (%)
合計	4 (22.2)	5 (27.8)	9 (25.0)
心臓障害			
合計	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)
動悸	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)
胃腸障害			
合計	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
便秘	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
消化不良	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
合計	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (5.6)
疲労	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
感染症および寄生虫症			
合計	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (8.3)
鼻咽頭炎	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.6)
鼻炎	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
神経系障害			
合計	1 (5.6)	3 (16.7)	4 (11.1)
頭痛	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
腎および尿路障害			
合計	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.6)
排尿困難	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害			
合計	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
多汗症	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.8)
そう痒性皮疹	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)

Source：B2109 試験-Table 14.3.1-1.1.2
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

Table 2-10　　性別の有害事象発現例数及び発現率（B2109 試験，SAF）

SOC　PT	男性 N = 19 n (%)	女性 N = 17 n (%)	全被験者 N = 36 n (%)
合計	2 (10.5)	7 (41.2)	9 (25.0)
心臓障害			
合計	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
動悸	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
胃腸障害			
合計	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
便秘	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
消化不良	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
合計	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (5.6)
疲労	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
感染症および寄生虫症			
合計	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (8.3)
鼻咽頭炎	1 (5.3)	1 (5.9)	2 (5.6)
鼻炎	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
神経系障害			
合計	0 (0.0)	4 (23.5)	4 (11.1)
頭痛	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (5.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)
腎および尿路障害			
合計	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (5.6)
排尿困難	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害			
合計	1 (5.3)	1 (5.9)	2 (5.6)
多汗症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.8)

Source：B2109 試験-Table 14.3.1-1.1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

副作用は，36 名中 6 名（16.7%）に 9 件報告された。副作用の内訳は，「頭痛」（非高齢者女性及び高齢者女性），「排尿困難」（いずれも非高齢者女性）各 2 名，「そう痒性皮疹」（非高齢者女性），「動悸」（非高齢者女性），「緊張性頭痛」（高齢者女性），「疲労」（高齢者女性），「浮動性めまい」（高齢者女性）各 1 名であった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，臨床的に意味のある異常値はなく，また，有害事象として報告されたものはなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臥位の SBP，DBP，及び脈拍数の経時的推移において，非高齢者と高齢者，及び男性と女性の間に明らかな差はなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

（1）年齢区分別の PK パラメータ

1）VAL の PK パラメータ

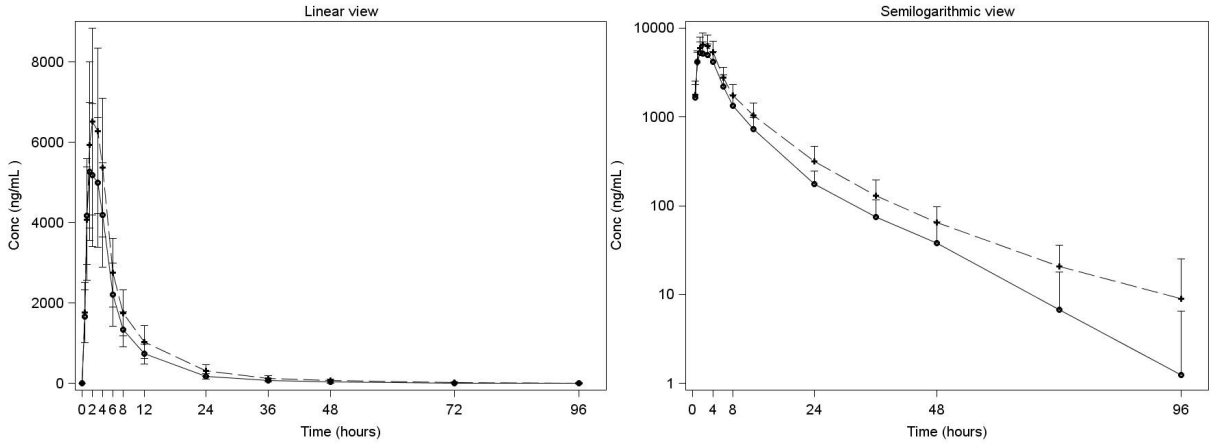
LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-1に，年齢区分別の VAL の PK パラメータをTable 2-11に，VAL の PK パラメータの高齢者／非高齢者比とその 90%信頼区間をTable 2-12に示す。

LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 VAL 濃度の Tmax の中央値は，非高齢者，高齢者とも 2 時間であった。非高齢者及び高齢者における VAL の AUCinf の平均値はそれぞれ 39000 及び 51400 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 38500 及び 51100 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 5620 及び 7070 ng/mL であった。T1/2 の中央値はそれぞれ 8.53 及び 11.7 時間であった。

VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の非高齢者に対する高齢者の比の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 1.30（1.08～1.55），1.31（1.10～1.56），及び 1.24（1.01～1.51）であった。これらの 90%信頼区間の上限は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれず，VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax は年齢の影響を受けることが示された。非高齢者及び高齢者の T1/2 の比較において，p 値は 0.10 未満であり VAL の T1/2 は年齢の影響を受けることが示された。

以上より，非高齢者と比較し高齢者において，VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax はそれぞれ 30%，31%，及び 24%高く，T1/2 は 3.35 時間延長することが示された。

Figure 2-1　　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 VAL 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.5
○：非高齢者，+：高齢者

Table 2-11　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の VAL の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		非高齢者	高齢者
AUCinf	N	18	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	39000 ± 10300	51400 ± 16300
	中央値	38100	48100
	最小値～最大値	22600～56000	19600～90200
	CV%	26.4	31.7
AUClast	N	18	18
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	38500 ± 10300	51100 ± 15800
	中央値	37100	48700
	最小値～最大値	22300～55700	19300～89900
	CV%	26.7	31.0
Cmax	N	18	18
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5620 ± 1710	7070 ± 2260
	中央値	5360	7330
	最小値～最大値	3170～10000	2060～12500
	CV%	30.4	32.0
T1/2	N	18	17
(h)	平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 12.6	17.6 ± 21.5
	中央値	8.53	11.7
	最小値～最大値	5.25～56.2	6.20～100
	CV%	96.0	122.4
Tmax	N	18	18
(h)	中央値	2.00	2.02
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.50～3.95

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.7

Table 2-12　LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータの高齢者／非高齢者比とその 90%信頼区間（B2109 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比（高齢者／非高齢者）		
	非高齢者 (N)	高齢者 (N)	推定値	90%信頼区間	p 値
AUCinf (ng·h/mL)	37687.300 (18)	48818.768 (17)	1.30	(1.08～1.55)	NA
AUClast (ng·h/mL)	37188.483 (18)	48695.331 (18)	1.31	(1.10～1.56)	NA
Cmax (ng/mL)	5384.430 (18)	6660.421 (18)	1.24	(1.01～1.51)	NA
T1/2 (h)	8.53 [a)] (18)	11.67 [a)] (17)	3.350 [b)]	(1.08～5.08) [c)]	0.0282 [c)]

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2
N：パラメータが算出された被験者数
NA：適用せず
AUCinf，AUClast，及び Cmax は，対数変換して算出し性別及び年齢区分を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。
T1/2 は以下の値を示した。
a) 中央値，b) Hodges-Lehmann 推定法を用いた高齢者と非高齢者の中央値の差の推定値，c) Wilcoxon 順位和検定を用い算出した高齢者と非高齢者の中央値の差の 90%信頼区間及び p 値。

2）LBQ657 の PK パラメータ

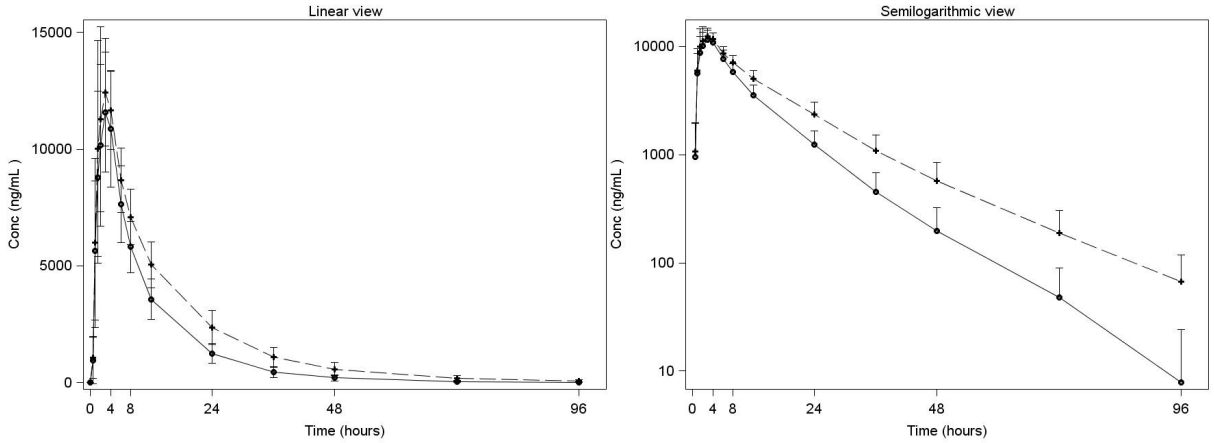
LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-2に，年齢区分別の LBQ657 の PK パラメータをTable 2-13に，LBQ657 の PK パラメータの高齢者／非高齢者比とその 90%信頼区間をTable 2-14に示す。

LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 LBQ657 濃度の Tmax の中央値は，非高齢者，高齢者とも 3 時間であった。非高齢者及び高齢者における LBQ657 の AUCinf の平均値はそれぞれ 130000 及び 184000 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 129000 及び 183000 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 12800 及び 13300 ng/mL であった。T1/2 の平均値はそれぞれ 11.3 及び 14.6 時間であった。

LBQ657 の AUCinf，AUClast，Cmax，及び T1/2 の幾何平均値の非高齢者に対する高齢者の比の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 1.42（1.24～1.61），1.41（1.24～1.61），1.04（0.92～1.18），及び 1.30（1.16～1.45）であった。AUCinf，AUClast，及び T1/2 の 90%信頼区間の上限は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれず，これらの PK パラメータは年齢の影響を受けることが示された。LBQ657 の Cmax の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲内であり，Cmax は年齢の影響を受けないことが示された。

以上より，LBQ657 の AUCinf 及び AUClast は，非高齢者と比較し高齢者において，それぞれ 42%及び 41%高く，T1/2 は 30%長かった。Cmax は年齢による影響を受けなかった。

Figure 2-2　　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 LBQ657 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.5
○：非高齢者，＋：高齢者

Table 2-13　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の LBQ657 の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		非高齢者	高齢者
AUCinf	N	18	18
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	130000 ± 29000	184000 ± 41000
	中央値	123000	191000
	最小値～最大値	76300～205000	117000～245000
	CV%	22.3	22.3
AUClast	N	18	18
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	129000 ± 28900	183000 ± 40300
	中央値	123000	190000
	最小値～最大値	75200～204000	116000～242000
	CV%	22.4	22.0
Cmax	N	18	18
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	12800 ± 2810	13300 ± 2840
	中央値	13100	12800
	最小値～最大値	7640～17100	9920～20900
	CV%	22.0	21.4
T1/2	N	18	18
(h)	平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 2.52	14.6 ± 2.67
	中央値	10.9	14.3
	最小値～最大値	7.34～17.5	10.6～20.8
	CV%	22.2	18.3
Tmax	N	18	18
(h)	中央値	3.00	3.00
	最小値～最大値	1.47～5.93	1.50～3.98

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.7

Table 2-14　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータの高齢者／非高齢者比とその 90%信頼区間（B2109 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比（高齢者／非高齢者）	
	非高齢者 (N)	高齢者 (N)	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	126975.606 (18)	179798.612 (18)	1.42	(1.24～1.61)
AUClast (ng·h/mL)	126293.643 (18)	178230.236 (18)	1.41	(1.24～1.61)
Cmax (ng/mL)	12506.259 (18)	13028.445 (18)	1.04	(0.92～1.18)
T1/2 (h)	11.088 (18)	14.368 (18)	1.30	(1.16～1.45)

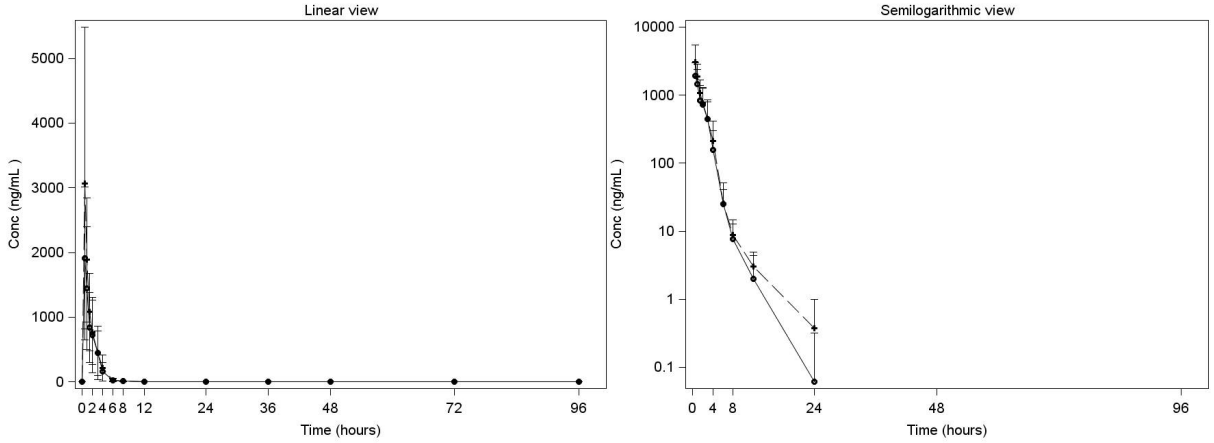
Source：B2109 試験-Table 14.2-1.1
N：パラメータが算出された被験者数
PK パラメータは，対数変換して算出し性別及び年齢区分を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-3に，年齢区分別の AHU377 の PK パラメータをTable 2-15に示す。

LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 AHU377 濃度の Tmax の中央値は，非高齢者及び高齢者でそれぞれ 0.517 及び 0.733 時間であった。非高齢者及び高齢者における AHU377 の AUCinf の平均値はそれぞれ 3410 及び 4430 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 3400 及び 4420 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 2250 及び 3380 ng/mL，及び T1/2 の平均値はそれぞれ 1.55 及び 2.62 時間であった。

Figure 2-3　　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の平均血漿中 AHU377 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.5
○：非高齢者，＋：高齢者

Table 2-15　LCZ を単回投与したときの年齢区分別の AHU377 の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		非高齢者	高齢者
AUCinf	N	18	18
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3410 ± 1130	4430 ± 1040
	中央値	3190	4220
	最小値～最大値	1710～6420	2920～6930
	CV%	33.2	23.6
AUClast	N	18	18
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3400 ± 1130	4420 ± 1040
	中央値	3190	4210
	最小値～最大値	1710～6420	2920～6920
	CV%	33.2	23.6
Cmax	N	18	18
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2250 ± 966	3380 ± 2180
	中央値	2080	2750
	最小値～最大値	771～3820	1270～8970
	CV%	42.9	64.6
T1/2	N	18	18
(h)	平均値 ± 標準偏差	1.55 ± 0.825	2.62 ± 1.67
	中央値	1.35	1.99
	最小値～最大値	0.586～3.93	0.784～5.83
	CV%	53.3	63.9
Tmax	N	18	18
(h)	中央値	0.517	0.733
	最小値～最大値	0.483～3.00	0.500～1.98

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.7

（2）性別の PK パラメータ

1）VAL の PK パラメータ

LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 2-4に，性別の VAL の PK パラメータをTable 2-16に，VAL の PK パラメータの男性／女性比とその 90%信頼区間をTable 2-17に示す。

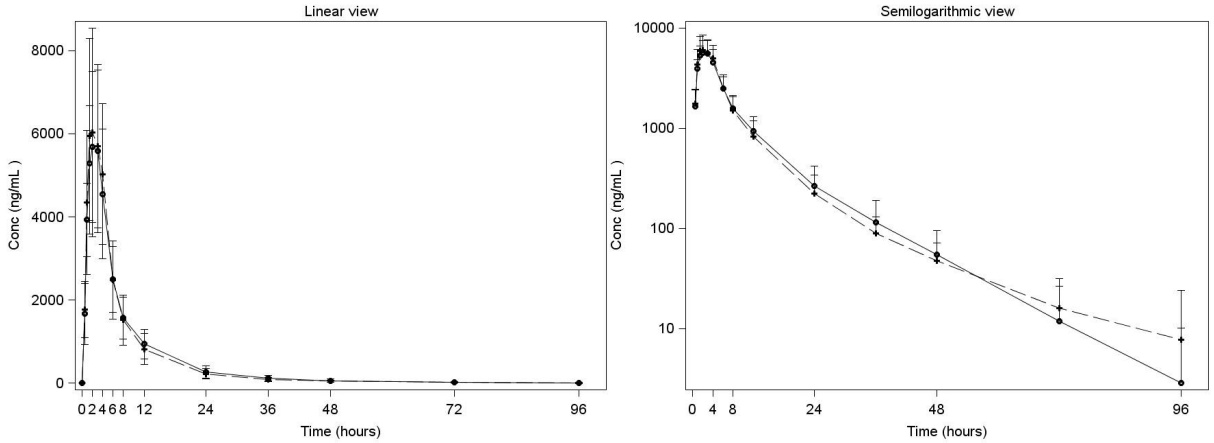
LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 VAL 濃度の Tmax の中央値は，男性，女性とも 2 時間であった。男性及び女性における VAL の AUCinf の平均値はそれぞれ 45300 及び 44800 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 44900 及び 44800 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 6240 及び 6470 ng/mL であった。T1/2 の中央値はそれぞれ 10.5 及び 11.6 時間であった。

VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の女性に対する男性の比の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 1.02（0.85～1.22），1.02（0.86～1.22），及び 0.99（0.81～1.22）であった。これらの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，VAL の AUCinf，

AUClast，及び Cmax は年齢の影響を受けないことが示された。男性及び女性の T1/2 の比較において，p 値は 0.10 以上であり VAL の T1/2 は年齢の影響を受けないことが示された。

以上より，VAL の PK パラメータは性別の影響を受けないことが示された。

Figure 2-4　　LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 VAL 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.4
○：男性，＋：女性

Table 2-16　LCZ を単回投与したときの性別の VAL の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		男性	女性
AUCinf	N	19	16
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	45300 ± 14300	44800 ± 15700
	中央値	43800	42300
	最小値～最大値	22600～77000	19600～90200
	CV%	31.6	35.1
AUClast	N	19	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	44900 ± 14300	44800 ± 15400
	中央値	43500	42000
	最小値～最大値	22300～76600	19300～89900
	CV%	31.8	34.5
Cmax	N	19	17
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	6240 ± 1910	6470 ± 2370
	中央値	5830	6400
	最小値～最大値	3170～9350	2060～12500
	CV%	30.6	36.6
T1/2	N	19	16
(h)	平均値 ± 標準偏差	10.5 ± 3.45	20.9 ± 24.7
	中央値	10.5	11.6
	最小値～最大値	5.25～19.7	6.20～100
	CV%	32.7	117.9
Tmax	N	19	17
(h)	中央値	2.02	2.00
	最小値～最大値	1.00～3.02	1.47～3.95

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.6

Table 2-17　LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータの男性／女性比とその 90%信頼区間（B2109 試験，PK 解析対象集団）

	調整した幾何平均値		幾何平均値の比（男性／女性）		
	女性 (N)	男性 (N)	推定値	90%信頼区間	p 値
AUCinf (ng·h/mL)	42424.536 (16)	43367.535 (19)	1.02	(0.85～1.22)	NA
AUClast (ng·h/mL)	42117.664 (17)	42996.342 (19)	1.02	(0.86～1.22)	NA
Cmax (ng/mL)	6005.750 (17)	5971.373 (19)	0.99	(0.81～1.22)	NA
T1/2 (h)	11.56 [a)] (16)	10.54 [a)] (19)	−2.036 [b)]	(−5.59～0.72) [c)]	0.2268 [c)]

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2
N：パラメータが算出された被験者数
NA：適用せず
AUCinf，AUClast，及び Cmax は，対数変換して算出し性別及び年齢区分を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。
T1/2 は以下の値を示した。
a) 中央値，b) Hodges-Lehmann 推定法を用いた男性と女性の中央値の差の推定値，c) Wilcoxon 順位和検定を用い算出した男性と女性の中央値の差の 90%信頼区間及び p 値。

2）LBQ657 の PK パラメータ

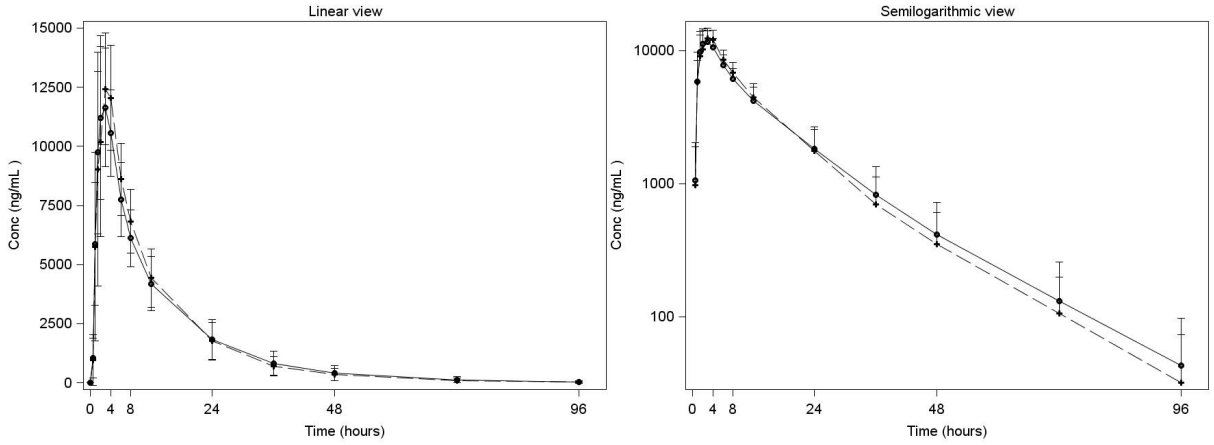
LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 2-5に，性別の LBQ657 の PK パラメータをTable 2-18に，LBQ657 の PK パラメータの男性／女性比とその 90%信頼区間をTable 2-19に示す。

LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 LBQ657 濃度の Tmax の中央値は，男性，女性とも 3 時間であった。男性及び女性における LBQ657 の AUCinf の平均値はそれぞれ 155000 及び 159000 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 154000 及び 158000 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 12400 及び 13700 ng/mL であった。T1/2 の平均値はそれぞれ 12.9 及び 13.1 時間であった。

LBQ657 の AUCinf，AUClast，Cmax，及び T1/2 の幾何平均値の男性に対する女性の比の推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 0.99（0.87～1.13），0.99（0.87～1.12），0.90（0.80～1.02），及び 0.99（0.89～1.11）であった。これらの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，LBQ657 の AUCinf，AUClast，Cmax，及び T1/2 は性別の影響を受けないことが示された。

以上より，LBQ657 の PK パラメータは性別の影響を受けないことが示された。

Figure 2-5　　LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 LBQ657 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.4
○：男性，＋：女性

Table 2-18　LCZ を単回投与したときの性別の LBQ657 の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		男性	女性
AUCinf	N	19	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	155000 ± 46800	159000 ± 43500
	中央値	146000	162000
	最小値～最大値	76300～242000	100000～245000
	CV%	30.1	27.4
AUClast	N	19	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	154000 ± 45900	158000 ± 42900
	中央値	145000	161000
	最小値～最大値	75200～236000	99500～242000
	CV%	29.8	27.2
Cmax	N	19	17
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	12400 ± 2620	13700 ± 2890
	中央値	12500	12900
	最小値～最大値	7640～18000	9070～20900
	CV%	21.2	21.1
T1/2	N	19	17
(h)	平均値 ± 標準偏差	12.9 ± 3.13	13.1 ± 3.04
	中央値	13.4	12.0
	最小値～最大値	7.34～19.2	9.88～20.8
	CV%	24.3	23.3
Tmax	N	19	17
(h)	中央値	2.98	3.00
	最小値～最大値	1.50～5.93	1.47～4.03

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.6

Table 2-19　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータの男性／女性比とその 90%信頼区間（B2109 試験，PK 解析対象集団）

	調整した幾何平均値		幾何平均値の比（男性／女性）	
	女性 (N)	男性 (N)	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	151932.952 (17)	150263.899 (19)	0.99	(0.87～1.13)
AUClast (ng·h/mL)	150984.406 (17)	149083.911 (19)	0.99	(0.87～1.12)
Cmax (ng/mL)	13441.096 (17)	12122.309 (19)	0.90	(0.80～1.02)
T1/2 (h)	12.671 (17)	12.573 (19)	0.99	(0.89～1.11)

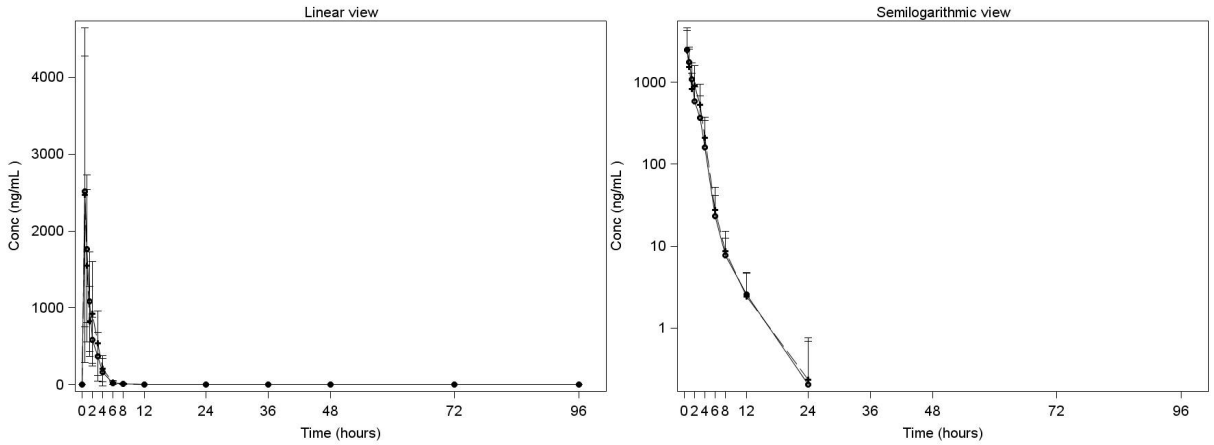
Source：B2109 試験-Table 14.2-1.1
N：パラメータが算出された被験者数
PK パラメータは，対数変換して算出し性別及び年齢区分を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 AHU377 濃度推移をFigure 2-6に，性別の AHU377 の PK パラメータをTable 2-20に示す。

LCZ 400 mg を単回投与したときの血漿中 AHU377 濃度の Tmax の中央値は，男性及び女性でそれぞれ 0.967 及び 0.517 時間であった。男性及び女性における AHU377 の AUCinf の平均値はそれぞれ 3800 及び 4040 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 3800 及び 4040 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 2750 及び 2890 ng/mL，及び T1/2 の平均値はそれぞれ 2.19 及び 1.96 時間であった。

Figure 2-6　　LCZ を単回投与したときの性別の平均血漿中 AHU377 濃度推移（B2109 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2109 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.4
○：男性，＋：女性

Table 2-20　LCZ を単回投与したときの性別の AHU377 の PK パラメータ（B2109 試験，PK 解析対象集団）

		男性	女性
AUCinf	N	19	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3800 ± 1230	4040 ± 1170
	中央値	3600	3790
	最小値～最大値	1710～6420	2630～6930
	CV%	32.3	29.0
AUClast	N	19	17
(ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3800 ± 1230	4040 ± 1170
	中央値	3600	3790
	最小値～最大値	1710～6420	2620～6920
	CV%	32.3	29.0
Cmax	N	19	17
(ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2750 ± 1640	2890 ± 1930
	中央値	2340	2420
	最小値～最大値	975～8120	771～8970
	CV%	59.7	66.8
T1/2	N	19	17
(h)	平均値 ± 標準偏差	2.19 ± 1.42	1.96 ± 1.44
	中央値	1.63	1.45
	最小値～最大値	0.790～5.83	0.586～4.94
	CV%	64.6	73.2
Tmax	N	19	17
(h)	中央値	0.967	0.517
	最小値～最大値	0.483～3.00	0.500～2.97

Source：B2109 試験-Table 14.2-1.6

2.3 外因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 B2122 試験（評価資料）

5.3.3.4-1-B2122 試験

試験の標題

An open-label, three-period, single-sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and metformin in healthy volunteers of Japanese descent

治験実施医療機関

2 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 日本人の健康被験者を対象に，LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657 及び AHU377］の定常状態の薬物動態を検討する。
- 日本人の健康被験者を対象に，LCZ が定常状態のメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 日本人の健康被験者を対象に，メトホルミンが定常状態の VAL，LBQ657 及び AHU377 の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- 日本人の健康被験者を対象に，LCZ＋メトホルミンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関与する遺伝子の違いが LCZ の反応に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，日本人健康被験者を対象とした非盲検，3 期，反復投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，3 期の試験期（試験期 1，試験期 2，及び試験期 3），並びに試験終了時で構成された。

試験期 1 ではメトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し，Day 5 から 4 日以上 10 日以内のウォッシュアウトを実施した。試験期 2 では LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。試験期 3 では LCZ 400 mg 及びメトホルミン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間併用投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2122 試験）

期	SCR	BS	試験期 1				ウォッシュアウト a)		試験期 2					試験期 3				試験終了時
Day	−21 〜 −2	−1	1	2	3	4	5	6 〜 14	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
治験薬投与			メトホルミン 1000 mg 1 日 1 回						LCZ 400 mg 1 日 1 回					メトホルミン 1000 mg ＋ LCZ 400 mg 1 日 1 回				

Source：B2122 試験-Figure 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期
a) 試験期 1 と試験期 2 の間のウォッシュアウトは 4 日以上 10 日以内

目標被験者数

目標組入れ被験者数：28 名

目標完了被験者数：24 名

被験者数設定の根拠

24 名の完了被験者数を確保するため組入れ被験者数を 28 名とした。A2103 試験より VAL の AUC 及び Cmax の CV を 40%と仮定すると，被験者数 24 名では，有意水準 0.05 で，メトホルミンとの併用による VAL の AUC 及び Cmax の 1.4 倍の差を検出力 82%で検出できる。B2111 試験より LBQ657 の AUC 及び Cmax の CV を 15%と仮定すると，メトホルミンとの併用による LBQ657 の AUC 及び Cmax の 1.2 倍の差を検出力 98%以上で検出できる。A2201 試験よりメトホルミンの AUC 及び Cmax の CV を 20%未満と仮定すると，LCZ との併用によるメトホルミンの AUC 及び Cmax の 1.2 倍の差を検出力 86%以上で検出できる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 年齢が 20〜55 歳の者
- 健康な日本人の男性及び女性（妊娠の可能性がない）

  日本人の定義は，
  - 両親は日本人で日本で育ち，試験実施時に外国在住の者

  - 日系人 2 世又は 3 世（両親が外国在住の日本人又は祖父母が外国に移住した日本人かつ両親が日本人で同国在住の者）
- スクリーニング時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- スクリーニング時及びベースライン時に体温が 35.0～37.5°C，並びに臥位測定による脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の者。体位変換による血圧変化の基準（臥位から立位への体位変換時に SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加した者）に該当しない者。
- 体重が 50 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲にある者
- 初回投与前 2 週間以内に処方薬，ハーブ系サプリメント，一般用医薬品，栄養補助食品を使用した者は除外した。

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2122 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 200 mg	錠剤
メトホルミン錠 500 mg	錠剤
メトホルミン錠 500 mg	錠剤

Source：B2122 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

LCZ 400 mg（試験期 2 の Day 1～5 及び試験期 3 の Day 1～4）及びメトホルミン 1000 mg（試験期 1 の Day 1～4 及び試験期 3 の Day 1～4）を，240 mL の水で 7:00～9:00 に服用した。服用前少なくとも 10 時間は絶食し，詳細な PK 用血液採取の日（試験期 1 の Day 4，試験期 2 の Day 1 及び Day 5，並びに試験期 3 の Day 4）は，服用後 4 時間絶食し，その他の日は 1 時間絶食した。服用後は 2 時間臥位を保持した。

用法・用量の設定根拠

健康成人において，LCZ の単回投与で 1200 mg まで，1 日 1 回 14 日間の反復投与で 900 mg まで安全性及び忍容性が確認されている。高血圧症及び心不全の治療に用いられる LCZ の最大用量は 400 mg／日であることから，本試験では LCZ の用量として 400 mg 1 日 1 回を選択した。メトホルミンは糖尿病患者に通常 2000 mg／日を分割投与されている。本試験では臨床的に意味のある用量で，多くの薬物相互作用試験で用いられている 1000 mg／日を選択した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日以内（Day −21～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 試験期 1：（Day 1～4）
    - メトホルミン 1000 mg（1 日 1 回）4 日間投与（Day 1～4）
  - ウォッシュアウト：4 日間以上 10 日間以内（Day 5～14）
  - 試験期 2：LCZ 400 mg（1 日 1 回）5 日間投与（Day 1～5）
  - 試験期 3：LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg（1 日 1 回）4 日間投与（Day 1～4）
- 試験終了時検査：最終投与 1 日後（試験期 3 の Day 5）

本試験の検査・観察スケジュールをTable 2-3に示す。

Table 2-3 検査・観察スケジュール（B2122 試験）

期	スクリーニング期	ベースライン期	試験期 1				ウォッシュアウト [h]		試験期 2					試験期 3				試験終了時
Visit 番号	1	2	101	102	103	104	199		201	202	203	204	299	301	302	303	304	399
Day	−21〜−2	−1	1	2	3	4	5	6〜14	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
選択／除外基準	X	X																
既往歴／合併症	X																	
人口統計学的特性	X																	
身体的検査	X	X																X
肝炎，HIV 検査	X																	
妊娠検査	X	X							X									X
アルコール検査，薬物検査	X	X																
治験薬投与（メトホルミン 1000 mg）			X	X	X	X								X	X	X	X	
治験薬投与（LCZ 400 mg）									X	X	X	X	X	X	X	X	X	
食事の記録					X	X						X	X			X	X	
身長	X																	
体重，体温	X	X							X									X
臥位血圧／脈拍数	X [a]	X [a]	X	X	X	X [b]			X [b]	X	X	X	X [b]	X	X	X	X [b]	X [a]
心電図評価	X		X			X			X				X				X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X	X			X			X				X				X	X
PK 評価用採血（メトホルミン）				X [c]	X [c]	X [d]	X [e]										X [d]	X [e]
PK 評価用採血（LCZ）									X [d]	X [c],[e]	X [c]	X [c]	X [d]	X [e]			X [d]	X [e]

期	スクリーニング期	ベースライン期	試験期 1				ウォッシュアウト [h]		試験期 2					試験期 3				試験終了時
Visit 番号	1	2	101	102	103	104	199		201	202	203	204	299	301	302	303	304	399
Day	−21〜−2	−1	1	2	3	4	5	6〜14	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
薬理遺伝学用サンプル		X [f]																
有害事象	---------- X ----------																	
併用薬	---------- X ----------																	
重篤な有害事象 [g]	---------- X ----------																	
コメント	---------- X ----------																	

Source：B2122 試験-Table 9-2
a) 臥位に加え，立位での血圧及び脈拍数測定を実施した。
b) 全プロファイル測定；投与前，投与 2，4，8，12，24 時間後
c) 投与前（0 時間）
d) 投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 時間後
e) 投与 24 時間後
f) 薬理遺伝学用の同意書に署名した被験者でのみ実施した。
g) 同意取得日から試験終了の 30 日後まで
h) 試験期 1 と試験期 2 の間のウォッシュアウトは 4 日以上 10 日以内

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377），並びにメトホルミンの血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - LCZ：AUCtau，AUCtau,ss，Cmax，Cmax,ss，Tmax，Tmax,ss，及び Racc
  - メトホルミン：AUCtau,ss， Cmax,ss，及び Tmax,ss

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与法別に，発現被験者数及び発現率を算出した。報告されたすべての事象を投与法別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は，投与法別，及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は，投与法別，測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。記述統計量は，投与法別，及び測定時点別に示した。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）並びにメトホルミンの PK パラメータの記述統計量（平均値，標準偏差，CV，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を投与法別に算出した。Tmax は通常ノンパラメトリック法で解析するため，最小値，中央値，及び最大値を示した。濃度は測定時点別に要約した。
- 主要な評価項目は，LCZ（不活性前駆体である AHU377 以外の VAL 及び LBQ657 を対象）並びにメトホルミンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss とした。VAL，LBQ657，及びメトホルミンの対数変換した AUCtau,ss 及び Cmax,ss を，投与法及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。単独投与と併用投与の比較では，それぞれの対数変換した PK パラメータの差の平均値及びその 90%信頼区間を，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間に換算し評価した。VAL 及び LBQ657 の PK パラメータについて，LCZ 単独投与に対する LCZ＋メトホルミン併用投与の比で評価した。メトホルミンの PK パラメータについて，メトホルミン単独投与に対する LCZ＋メトホルミン併用投与の比で評価した。同様の比較を，投与法を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 2-4に示す。計 27 名の被験者が試験に組入れられ，うち 26 名が試験を完了した。1 名は，試験期 2 の Day 1 に治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した。

Table 2-4　　被験者の内訳（B2122 試験）

	メトホルミン 1000 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg ＋メトホルミン 1000 mg N = 26 n (%)	全被験者 N = 27 n (%)
完了被験者数	27 (100.0)	26 (96.3)	26 (100.0)	26 (96.3)
中止被験者数	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
主な中止理由				
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)

Source：B2122 試験-Table 14.1-1.2

解析したデータセット

解析対象集団をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　解析対象集団（B2122 試験）

	全被験者 N = 27
安全性解析対象集団（SAF）	27
PK 解析対象集団	27

Source：B2122 試験-Table 14.1-2.1

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をTable 2-6に示す。

被験者の平均年齢は 43.3 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 172.19 cm，70.76 kg であった。平均 BMI は 23.888 kg/m^2 であった。被験者はすべて日本人で，男性が 24 名（88.9%）と多かった。

Table 2-6　　人口統計学的特性及びその他の特性（B2122 試験，SAF）

		全被験者 N = 27
年齢 (歳) [a)]	平均値(標準偏差)	43.3 (11.58)
	中央値	49.0
	最小値～最大値	20～56
性別 – n (%)	女性	3 (11.1)
	男性	24 (88.9)
人種 – n (%)	アジア人	27 (100)
民族 – n (%)	日本	27 (100)
体重 (kg) [b)]	平均値(標準偏差)	70.76 (9.439)
	中央値	70.00
	最小値～最大値	50.7～87.8
身長 (cm) [b)]	平均値(標準偏差)	172.19 (8.587)
	中央値	172.30
	最小値～最大値	150.0～194.9
BMI (kg/m^2) [b)]	平均値(標準偏差)	23.888 (3.0029)
	中央値	23.610
	最小値～最大値	19.40～29.61

Source：B2122 試験-Table 14.1-3.1
a) 年齢は投与開始日と誕生日から算出した。
b) 体重，身長，及び BMI はスクリーニング時にバイタルサインとして測定した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

計 27 名の被験者が試験に組入れられ，うち 26 名が治験実施計画書に規定されたすべての治験薬の投与を完了した。1 名は試験期 1 の Day 1～4 にメトホルミン 1000 mg の投与が行われ，試験期 2 の Day 1 に治験薬投与前に試験を中止した。

試験期 1（Day 1～4）：27 名の被験者がメトホルミン 1000 mg 1 日 1 回 4 日間の投与を完了した。

試験期 2（Day 1～5）：26 名の被験者が LCZ 400 mg 1 日 1 回 5 日間の投与を完了した。

試験期 3（Day 1～4）：26 名の被験者がメトホルミン 1000 mg 及び LCZ 400 mg 1 日 1 回 4 日間の投与を完了した。

（2）有害事象

1）有害事象

投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-7に示す。

有害事象は，全体で 27 名中 18 名（66.7%）の被験者に計 54 件発現した。投与法別の有害事象発現率は，メトホルミン単独投与時では 59.3%（16/27 名），LCZ 単独投与時では 23.1%（6/26 名），及びメトホルミン＋LCZ 併用投与時では 38.5%（10/26 名）であった。

SOC 別では，全体で，「胃腸障害」が 14 名（51.9%）で最も高く，次いで，「神経系障害」が 5 名（18.5%），「代謝および栄養障害」，「皮膚および皮下組織障害」が各 2 名（7.4%）の順であった。

PT 別では，全体で，「下痢」が 13 名（48.1%）で最も高く，次いで「嘔吐」，「腹部不快感」，「上腹部痛」が各 3 名（11.1%），「食欲減退」，「体位性めまい」が各 2 名（7.4%）であった。その他の有害事象は各 1 名（3.7%）の発現であった。「下痢」は，投与法別では LCZ 単独投与時 2 名（7.7%）であったのに対し，メトホルミン単独投与時 11 名（40.7%）及び LCZ＋メトホルミン併用投与時 8 名（30.8%）とメトホルミン投与時に多かった。また，全般的にメトホルミン投与時の有害事象発現率が高かったが，メトホルミンの既知の有害事象プロファイルの範囲内であった。

Table 2-7　　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2122 試験，SAF）

SOC	PT	メトホルミン 1000 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg N = 26 n (%)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg N = 26 n (%)	全体 N = 27 n (%)
合計		16 (59.3)	6 (23.1)	10 (38.5)	18 (66.7)
心臓障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
胃腸障害					
合計		12 (44.4)	4 (15.4)	9 (34.6)	14 (51.9)
	下痢	11 (40.7)	2 (7.7)	8 (30.8)	13 (48.1)
	嘔吐	3 (11.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (11.1)
	腹部不快感	2 (7.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (11.1)
	上腹部痛	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)
	腹痛	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
	腹部膨満	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	疲労	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
感染症および寄生虫症					
合計		1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	ウイルス性鼻炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
臨床検査					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
代謝および栄養障害					
合計		2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
	食欲減退	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
神経系障害					
合計		2 (7.4)	0 (0.0)	3 (11.5)	5 (18.5)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.4)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	頭痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	傾眠	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
精神障害					
合計		0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
	不眠症	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)

SOC	PT	メトホルミン 1000 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg N = 26 n (%)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg N = 26 n (%)	全体 N = 27 n (%)
皮膚および皮下組織障害					
合計		1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.4)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
	蕁麻疹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

Source：B2122 試験-Table 14.3.1-1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

投与法別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-8に示す。

副作用は，全体で 27 名中 16 名（59.3%）の被験者に計 39 件発現した。投与法別の副作用発現率は，メトホルミン単独投与時では 51.9%（14/27 名），LCZ 単独投与時では 11.5%（3/26 名），及びメトホルミン + LCZ 併用投与時では 38.5%（10/26 名）であった。

SOC 別では，全体で，「胃腸障害」が 13 名（48.1%）で最も高く，次いで，「神経系障害」が 3 名（11.1%），「代謝および栄養障害」，「皮膚および皮下組織障害」が各 2 名（7.4%）の順であった。

PT 別では，全体で，「下痢」が 13 名（48.1%）で最も高く，次いで「上腹部痛」が 3 名（11.1%），「腹部不快感」，「嘔吐」，「食欲減退」，「体位性めまい」が各 2 名（7.4%）の順であった。その他の副作用は各 1 名（3.7%）の発現であった。

Table 2-8　　投与法別の副作用発現被験者数及び発現率（B2122 試験，SAF）

SOC	PT	メトホルミン 1000 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg N = 26 n (%)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg N = 26 n (%)	全体 N = 27 n (%)
合計		14 (51.9)	3 (11.5)	10 (38.5)	16 (59.3)
心臓障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
胃腸障害					
合計		11 (40.7)	2 (7.7)	9 (34.6)	13 (48.1)
	腹部不快感	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.4)
	腹部膨満	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	腹痛	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
	上腹部痛	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)
	下痢	10 (37.0)	1 (3.8)	8 (30.8)	13 (48.1)
	鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	嘔吐	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
臨床検査					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
代謝および栄養障害					
合計		2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
	食欲減退	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
神経系障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (11.1)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.4)
皮膚および皮下組織障害					
合計		1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.4)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.7)
	蕁麻疹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

Source：B2122 試験-Table 14.3.1-1.3
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の副作用が発現した被験者数
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はすべて軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

血液学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも有害事象と判断されず，また臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

血液生化学的検査において，1 名に「トランスアミナーゼ上昇」が有害事象として報告された。当該事象は，AST（基準値上限 37 U/L）が試験期 2 の Day 5 に 45 U/L 及び試験期 3 の Day 4 に 88 U/L に上昇し，ALT（基準値上限 51 U/L）が試験期 3 の Day 4 に 149 U/L に上昇した。AST 及び ALT は最終投与 13 日後に正常範囲内にもどった。本事象に対する治療は行われず，治験薬との関連を否定されなかった。血液生化学的検査では，本事象以外で臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

尿検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも有害事象と判断されず，また臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

治験実施計画書で定めた基準値（体温：35.0～37.5°C，SBP：110～140 mmHg，DBP：70～90 mmHg）を逸脱したバイタルサインのうち，3 名で軽度の有害事象（体位性めまい 2 名及び浮動性めまい 1 名）として報告された。これらはいずれも治験薬との関連を否定されなかった。

2）心電図

いずれの被験者においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

（1）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

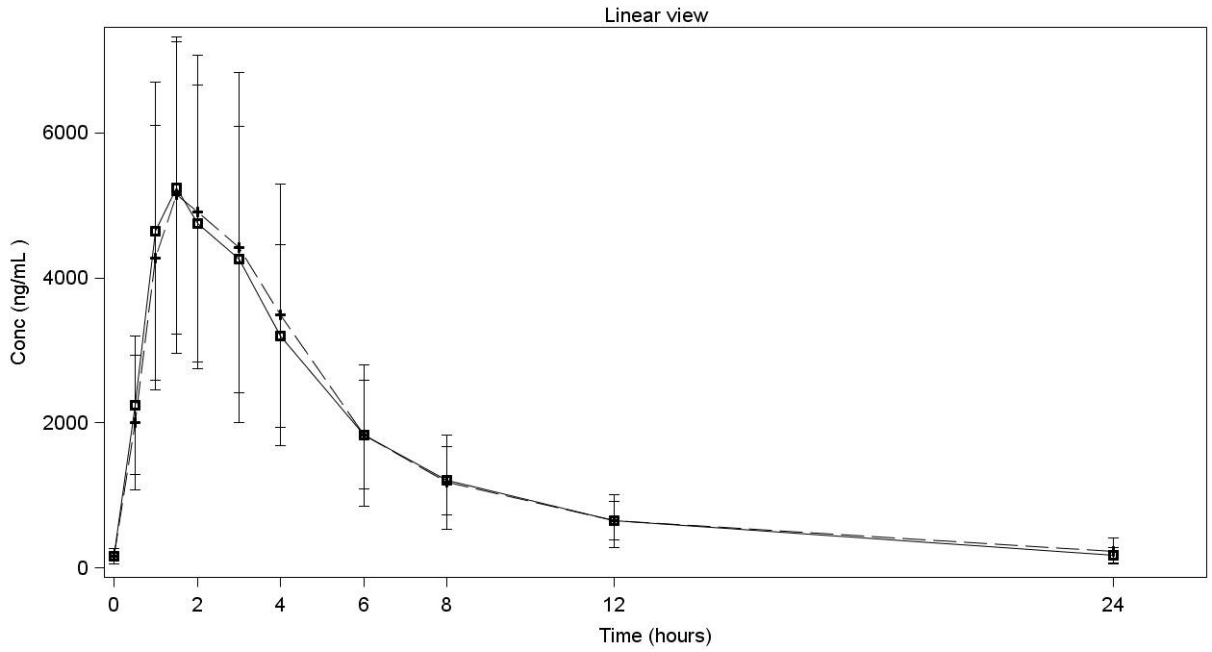
日本人の健康被験者に，LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg との併用で投与したときの血漿中 VAL 濃度の推移をFigure 2-1に，VAL の PK パラメータをTable 2-9に，VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-10に示す。

LCZ 400 mg の定常状態（試験期 2，Day 5）における VAL の Tmax,ss（中央値）は，1.5 時間であり，速やかに吸収された。AUCtau の Day 1 に対する Day 5 の比から求めた Racc（平均値）は 0.776 であった。

VAL の定常状態における血漿中濃度の推移は，LCZ の単独投与及びメトホルミンと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。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ＋メトホルミン併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.98（0.82～1.17）及び 0.98（0.80～1.20）であった。これらのパラメータの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。

Figure 2-1　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの定常状態における血漿中 VAL 濃度の推移（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
□：LCZ 400 mg，＋：LCZ 400 mg＋メトホルミン 1000 mg

Table 2-9　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの VAL の PK パラメータ（B2122 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg 初回投与 試験期 2 Day 1	LCZ 400 mg 定常状態 試験期 2 Day 5	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg 定常状態 試験期 3 Day 4
AUCtau [a)] (ng·h/mL)	n	25	26	26
	平均値 ± 標準偏差	40800 ± 11700	32200 ± 11500	32800 ± 15400
	中央値	40600	28200	27900
	最小値～最大値	18700～67400	14100～52400	7070～74200
	CV%	28.7	35.6	47.0
Cmax [b)] (ng/mL)	n	25	26	26
	平均値 ± 標準偏差	6390 ± 1590	5580 ± 2090	5660 ± 2390
	中央値	6440	4930	5210
	最小値～最大値	3260～9080	3150～9560	939～13100
	CV%	24.9	37.4	42.2
Tmax [c)] (h)	n	25	26	26
	中央値	1.50	1.50	1.50
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～3.00	1.00～4.00
Racc	n		25	
	平均値 ± 標準偏差		0.776 ± 0.170	
	中央値		0.777	
	最小値～最大値		0.383～1.09	
	CV%		22.0	

Source：B2122 試験-Table 14.2-1.2
a) 定常状態では AUCtau,ss
b) 定常状態では Cmax,ss
c) 定常状態では Tmax,ss

Table 2-10　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2122 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ 400 mg (n = 26)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg (n = 26)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	30214.101	29489.146	0.98	0.82～1.17
Cmax,ss (ng/mL)	5242.616	5149.029	0.98	0.80～1.20

Source：B2122 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg）/ LCZ 400 mg

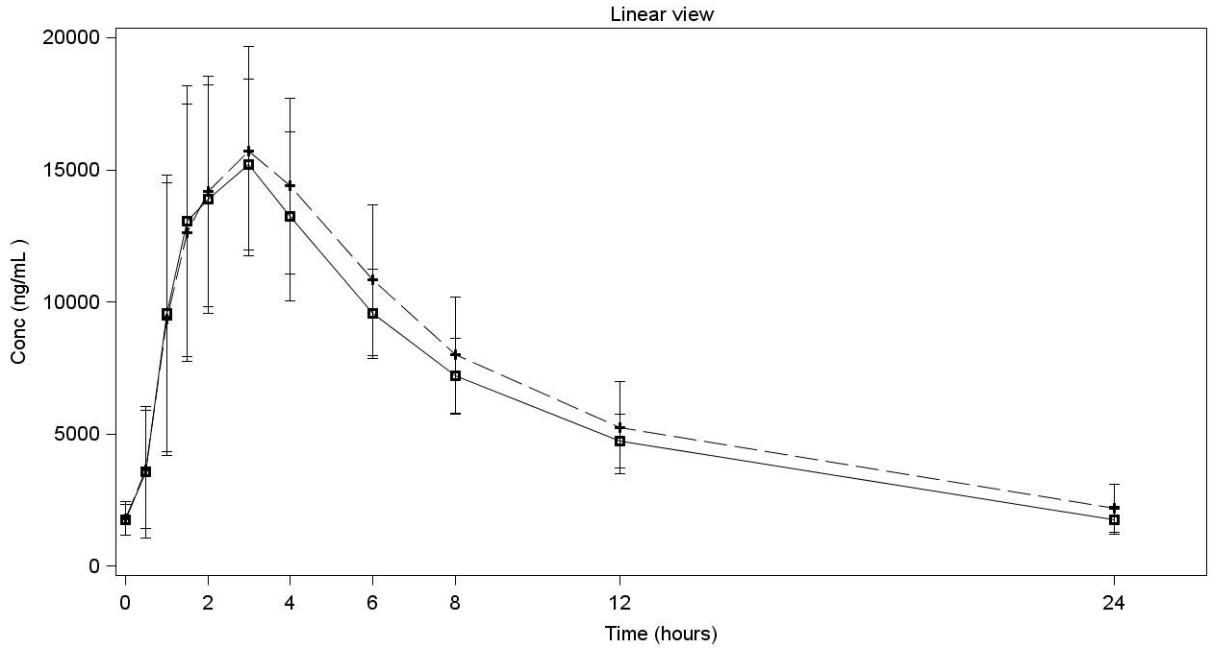
2）LBQ657 の PK パラメータ

日本人の健康被験者に，LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの血漿中 LBQ657 濃度の推移をFigure 2-2に，LBQ657 の PK パラメータをTable 2-11に，LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-12に示す。

LCZ 400 mg の定常状態（試験期 2，Day 5）における LBQ657 の Tmax,ss（中央値）は 3 時間であった。AUCtau の Day 1 に対する Day 5 の比から求めた Racc（平均値）は 1.07 であった。

LBQ657 の定常状態における血漿中濃度の推移は，LCZ 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 3 時間であった。LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ＋メトホルミン併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.09（1.04～1.13）及び 1.08（1.01～1.15）であった。これらのパラメータの 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。

Figure 2-2　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの定常状態における血漿中 LBQ657 濃度の推移（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
□：LCZ 400 mg，＋：LCZ 400 mg＋メトホルミン 1000 mg

Table 2-11　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（B2122 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg 初回投与 試験期 2 Day 1 n = 26	LCZ 400 mg 定常状態 試験期 2 Day 5 n = 26	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg 定常状態 試験期 3 Day 4 n = 26
AUCtau [a] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	138000 ± 25900	148000 ± 27900	162000 ± 38100
	中央値	137000	144000	160000
	最小値～最大値	91100～202000	93100～194000	101000～266000
	CV%	18.7	18.9	23.5
Cmax [b] (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	15000 ± 2730	16500 ± 3080	17700 ± 3180
	中央値	14900	16700	17400
	最小値～最大値	8890～20400	7400～21200	11900～25400
	CV%	18.2	18.7	18.0
Tmax [c] (h)	中央値	3.00	3.00	3.00
	最小値～最大値	1.50～6.00	1.50～6.00	1.50～6.05
Racc	平均値 ± 標準偏差		1.07 ± 0.0785	
	中央値		1.06	
	最小値～最大値		0.938～1.27	
	CV%		7.3	

Source：B2122 試験-Table 14.2-1.2
a) 定常状態では AUCtau,ss
b) 定常状態では Cmax,ss
c) 定常状態では Tmax,ss

Table 2-12　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2122 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	LCZ 400 mg (n = 26)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg (n = 26)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	145233.21	157757.36	1.09	1.04～1.13
Cmax,ss (ng/mL)	16150.121	17401.140	1.08	1.01～1.15

Source：B2122 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg）/ LCZ 400 mg

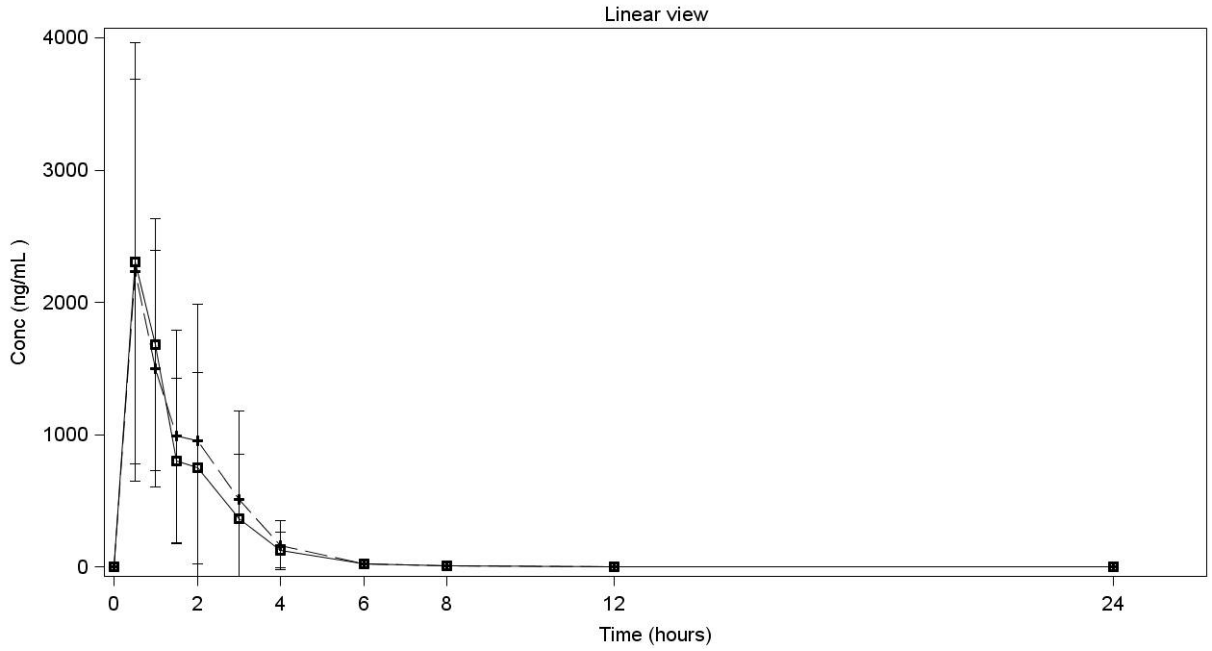
3）AHU377 の PK パラメータ

日本人の健康被験者に，LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの血漿中 AHU377 濃度の推移をFigure 2-3に，AHU377 の PK パラメータをTable 2-13に示す。

LCZ 400 mg の定常状態（試験期 2，Day 5）における AHU377 の Tmax,ss（中央値）は，0.5 時間で，速やかに吸収された。AUCtau の Day 1 に対する Day 5 の比から求めた Racc（平均値）は 0.864 であった。

AHU377 の定常状態における血漿中濃度の推移は，LCZ 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。

Figure 2-3　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの定常状態における血漿中 AHU377 濃度の推移（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
□：LCZ 400 mg，＋：LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg

Table 2-13　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの AHU377 の PK パラメータ（B2122 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg 初回投与 試験期 2 Day 1 n = 26	LCZ 400 mg 定常状態 試験期 2 Day 5 n = 26	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg 定常状態 試験期 3 Day 4 n = 26
AUCtau [a)] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	4200 ± 1140	3600 ± 992	3920 ± 980
	中央値	4020	3420	3590
	最小値～最大値	2480～8270	1840～5930	2250～5830
	CV%	27.1	27.6	25.0
Cmax [b)] (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3000 ± 2120	3010 ± 1180	2980 ± 919
	中央値	2330	2820	2860
	最小値～最大値	767～11100	918～5460	1470～4890
	CV%	70.6	39.2	30.9
Tmax [c)] (h)	中央値	1.00	0.500	0.500
	最小値～最大値	0.500～4.00	0.500～3.00	0.500～3.00
Racc	平均値 ± 標準偏差		0.864 ± 0.147	
	中央値		0.885	
	最小値～最大値		0.626～1.18	
	CV%		17.0	

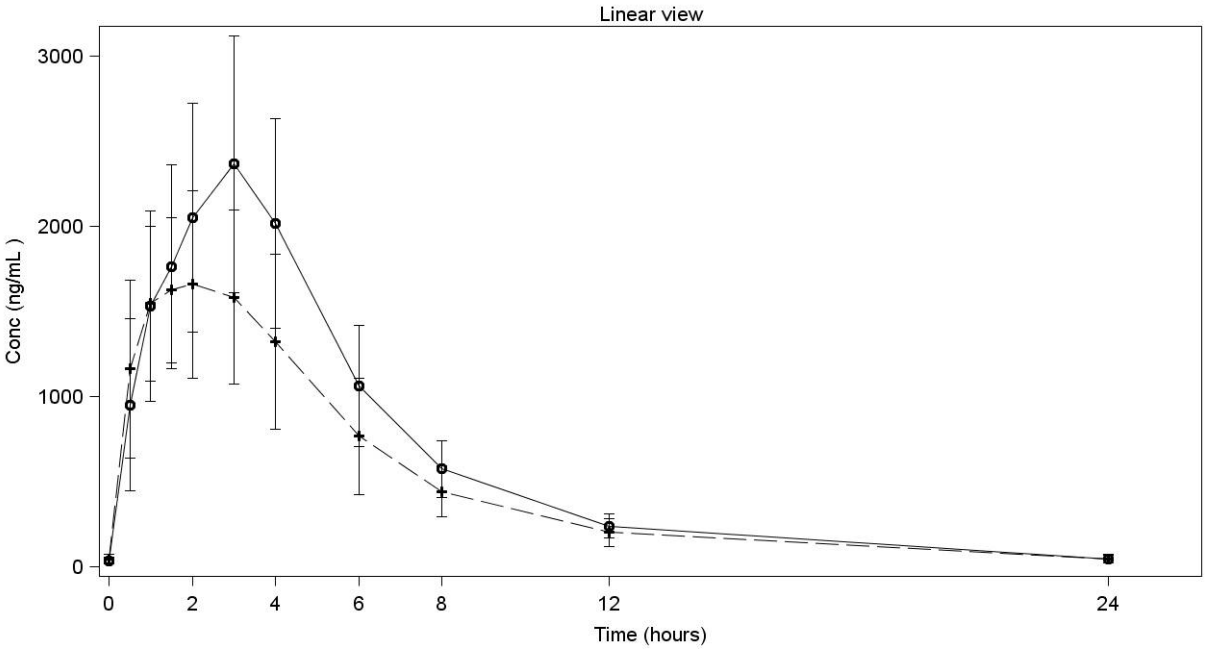
Source：B2122 試験-Table 14.2-1.2
a) 定常状態では AUCtau,ss
b) 定常状態では Cmax,ss
c) 定常状態では Tmax,ss

（2）メトホルミンの PK

日本人の健康被験者に，メトホルミン 1000 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの血漿中メトホルミン濃度の推移をFigure 2-4に，メトホルミンの PK パラメータをTable 2-14に，メトホルミンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-15に示す。

メトホルミンの定常状態における Tmax,ss（中央値）は，メトホルミンの単独投与及び LCZ との併用投与でそれぞれ 3.0 時間及び 1.5 時間であった。メトホルミンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss のメトホルミン単独投与に対する LCZ + メトホルミン併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.77（0.71～0.82）及び 0.77（0.70～0.84）であった。これらのパラメータの 90%信頼区間下限は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれず，メトホルミンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss はいずれも LCZ と併用することにより 23%減少することが示された。

Figure 2-4　メトホルミン 1000 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの定常状態における血漿中メトホルミン濃度の推移（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：メトホルミン 1000 mg，＋：LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg

Table 2-14　メトホルミン 1000 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの定常状態におけるメトホルミンの PK パラメータ（B2122 試験，PK 解析対象集団）

		メトホルミン 1000 mg 試験期 1 Day 4 n = 27	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg 試験期 3 Day 4 n = 26
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	15100 ± 3930	11800 ± 3510
	中央値	15100	10600
	最小値～最大値	7900～22200	7440～18400
	CV%	26.0	29.8
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2520 ± 717	1920 ± 479
	中央値	2530	1830
	最小値～最大値	999～4180	1230～3130
	CV%	28.5	25.0
Tmax,ss (h)	中央値	3.00	1.50
	最小値～最大値	1.00～4.00	0.500～4.00

Source：B2122 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-15　メトホルミン 1000 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの定常状態におけるメトホルミンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2122 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	メトホルミン 1000 mg (n = 26)	LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg (n = 26)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	14764.807	11297.176	0.77	0.71～0.82
Cmax,ss (ng/mL)	2436.781	1866.638	0.77	0.70～0.84

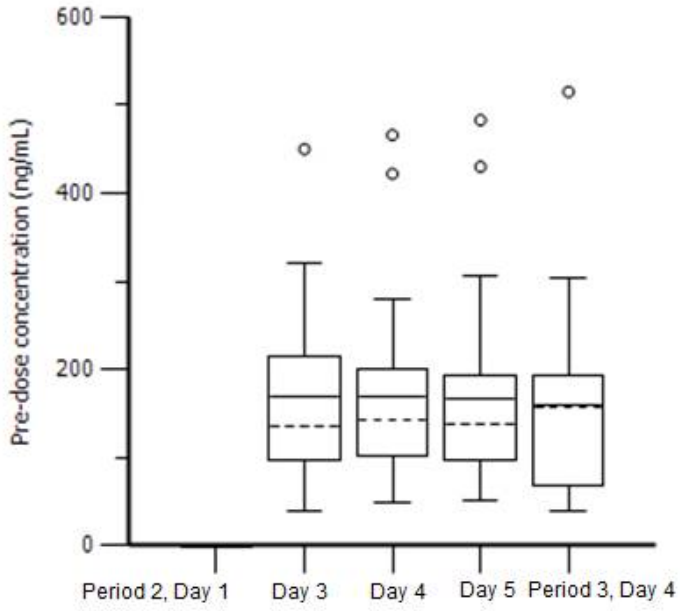
Source：B2122 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + メトホルミン 1000 mg）/ メトホルミン 1000 mg

（3）投与前濃度（トラフ値）の分析

LCZ 400 mg 及びメトホルミン 1000 mg をそれぞれ単独又は併用で反復投与したときの VAL，LBQ657，及びメトホルミンの投与前血漿中濃度の推移を，それぞれFigure 2-5，Figure 2-6，及びFigure 2-7に示す。

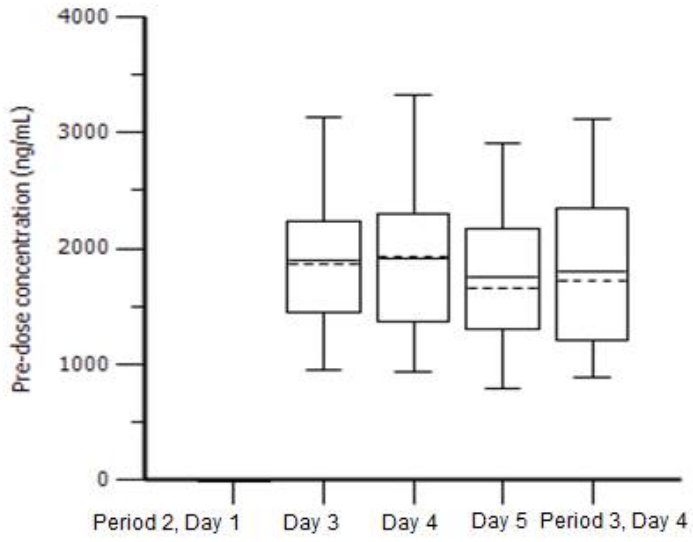
日本人の健康被験者において，LCZ 及びメトホルミンの血漿中濃度は，それぞれ投与 5 日後及び 4 日後に定常状態になっていることが示された。

Figure 2-5　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの投与前血漿中 VAL 濃度（ボックスプロット）（B2122 試験，PK 解析対象集団）



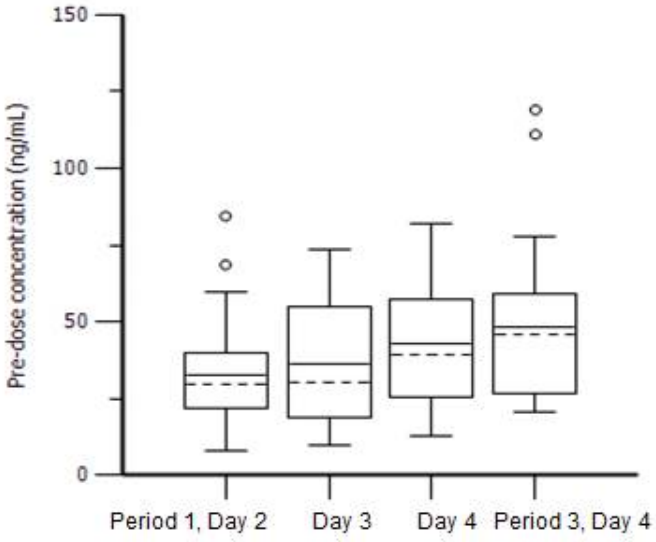
Source：B2122 試験-Listing 16.2.5-2.1
箱内の破線：中央値，箱内の実線：平均値，箱の下端：第 1 四分位数（25%点），箱の上端：第 3 四分位数（75%点），ひげの下端：箱の下端から−1.5 四分位範囲以内の最小値，ひげの上端：箱の上端から 1.5 四分位範囲以内の最大値，白丸：はずれ値

Figure 2-6　LCZ 400 mg を単独及びメトホルミン 1000 mg と併用で投与したときの投与前血漿中 LBQ657 濃度（ボックスプロット）（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Listing 16.2.5-2.1
箱内の破線：中央値，箱内の実線：平均値，箱の下端：第 1 四分位数（25%点），箱の上端：第 3 四分位数（75%点），ひげの下端：箱の下端から−1.5 四分位範囲以内の最小値，ひげの上端：箱の上端から 1.5 四分位範囲以内の最大値

Figure 2-7　メトホルミン 1000 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの投与前血漿中メトホルミン濃度（ボックスプロット）（B2122 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2122 試験-Listing 16.2.5-2.1
箱内の破線：中央値，箱内の実線：平均値，箱の下端：第 1 四分位数（25%点），箱の上端：第 3 四分位数（75%点），ひげの下端：箱の下端から−1.5 四分位範囲以内の最小値，ひげの上端：箱の上端から 1.5 四分位範囲以内の最大値，白丸：はずれ値

2.3.2 B2115 試験（参考資料）

5.3.3.4-2-B2115 試験

試験の標題

An open-label study to evaluate the single and multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and the drug-drug interaction potential between LCZ696 and atorvastatin in healthy Chinese subjects

治験実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 中国人の健康被験者を対象に，LCZ を単回投与及び反復投与したときの薬物動態を評価する。
- 中国人の健康被験者を対象に，LCZ とアトルバスタチンの薬物動態における相互作用を評価する。

副次目的

- 中国人の健康被験者を対象に，LCZ を単独投与及びアトルバスタチンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝や標的経路に関与する遺伝子の個人間の違いが LCZ の反応に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化試験（Part I）であり，Part I 及び Part II で構成された。

Part I は，非盲検，並行群間，単回投与試験で，スクリーニング期，ベースライン期，及び試験期で構成された。試験期では，40 名の被験者を LCZ 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg の 4 群に 1：1：1：1 でランダム化し，割付けられた用量を単回経口投与した。

Part II は，非盲検，3 期，反復投与試験で，スクリーニング期，ベースライン期，及び 3 期の試験期（試験期 1，試験期 2，試験期 3）で構成された。試験期 1 では LCZ 200 mg を 1 日 2 回 4

日間経口投与し，Day 5 の朝に LCZ 200 mg を投与後，4 日以上 10 日以内のウォッシュアウトを実施した。試験期 2 ではアトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 4 日間投与した。試験期 3 では LCZ 200 mg 1 日 2 回及びアトルバスタチン 80 mg 1 日 1 回を 4 日間併用投与後，Day 5 の朝に LCZ 200 mg 及びアトルバスタチン 80 mg を併用投与した。

Part II の試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　Part II の試験デザイン（B2115 試験）

期		SCR	BS	試験期 1		ウォッシュアウト	試験期 2	試験期 3		試験終了時検査
Day		−28 ～ −2	−1	1～4	5	4～10 日間	1～4	1～4	5	8 a)
治験薬投与	朝			LCZ 200 mg	LCZ 200 mg		アトルバスタチン 80 mg	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg	
	夜			LCZ 200 mg				LCZ 200 mg		

Source：B2115 試験-Table 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期
a) 試験期 3 の 8 日目

目標被験者数

Part I

目標組入れ被験者数：40 名（4 投与群各 10 名）

目標完了被験者数：32 名（4 投与群各 8 名）

Part II

目標組入れ被験者数：28 名

目標完了被験者数：24 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 年齢が 18～45 歳の者
- 健康な男性及び女性

- スクリーニング時及びベースライン時に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- スクリーニング時及びベースライン時に体温が 35.5～37.0°C，並びに臥位で測定した脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の範囲にある者。体位変換による血圧変化の基準（臥位から立位への体位変換時に SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加した者）に該当しない者。
- 体重が 50 kg 以上，BMI が 18～30 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2115 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 50 mg	錠剤
LCZ696 錠 100 mg	錠剤
LCZ696 錠 200 mg	錠剤
アトルバスタチン錠 20 mg	錠剤

Source：B2115 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- Part I：試験期
  - 被験者は LCZ 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg を 7:00～9:00 に服用した。服用前少なくとも 10 時間及び服用後 4 時間絶食した。被験者は 240 mL の水とともに治験薬を服用した。
- Part II：試験期 1～3
  - 朝の LCZ 200 mg（試験期 1 の Day 1～5 及び試験期 3 の Day 1～5）又はアトルバスタチン 80 mg（試験期 2 の Day 1～4 及び試験期 3 の Day 1～5）の服用は，7:00～9:00 に行った。服用前少なくとも 10 時間は絶食し，詳細な PK 用血液採取の日（試験期 1 の Day 1 及び Day 5，試験期 2 の Day 4，並びに試験期 3 の Day 5）は服用後 4 時間絶食し，その他の日は 1 時間絶食した。夜の LCZ 200 mg（試験期 1 の Day 1～4 及び試験期 3 の Day 1～4）の服用は，朝の 12 時間後（± 30 分）に行い，服用前後の 1 時間は絶食した。被験者は 240 mL の水とともに治験薬を服用した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

- Part I
  - スクリーニング期：治験薬投与開始前 28～2 日以内（Day −28～−2）
  - ベースライン期：1 日間（Day −1）
  - 試験期：LCZ の単回投与，1 日間（Day 1）
  - 試験終了時検査：投与 72 時間後
- Part II
  - スクリーニング期：治験薬投与開始前 28～2 日以内（Day −28～−2）
  - ベースライン期：1 日間（Day −1）
  - 試験期：
    - 試験期 1：LCZ（1 日 2 回，朝・夜）5 日間投与（Day 1～5），ただし Day 5 は朝のみ LCZ を投与，及びウォッシュアウト 4 日間以上 10 日間以内
    - 試験期 2：アトルバスタチン（1 日 1 回）4 日間投与（Day 1～4）
    - 試験期 3：LCZ（1 日 2 回，朝・夜）及びアトルバスタチン（1 日 1 回，朝）5 日間併用投与（Day 1～5），ただし Day 5 は朝のみ LCZ 及びアトルバスタチンを投与し，夜の LCZ 投与は行わない
  - 試験終了時検査：最終投与 3 日後（試験期 3 の Day 8）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］，並びにアトルバスタチン及びその代謝物の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - Part I：
    - VAL，LBQ657，及び AHU377 の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，及び CL/F（LBQ657 を除く）
  - Part II：
    - VAL，LBQ657，及び AHU377 の Cmax，Tmax，AUCtau，Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss，及び Racc（= Day 5 の AUCtau,ss / Day 1 の AUCtau）

- アトルバスタチン，*o*-ヒドロキシアトルバスタチン，及び*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析対象集団において，実際に投与された投与法に従い実施した。

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，評価可能な薬物濃度が 1 回以上測定され，PK データに影響する治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，Part ごとで，投与法別に，発現被験者数，及び発現率を算出した。すべての報告された事象を Part ごとで，投与法別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を Part 別，投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は，Part 別，投与法別，及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を Part 別，投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は，Part 別，投与法別，及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別に示した。また，基準範囲からのすべての逸脱値を Part 別，投与法別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は，Part 別，投与法別，及び測定時点別に示した。

（4）PK

- VAL，LBQ657，AHU377，アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの記述統計量（平均値，標準偏差，CV，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を投与法別に算出した。Tmax は通常ノンパラメトリック法で解析するため，中央値，最小値，及び最大値を示した。濃度は測定時点別に要約した。
- Part I では，用量比例性の検討を行った。4 つの並行群間について，LCZ 投与の用量比例性を検討するために，パワーモデル（PK パラメータ = α Dose$^{\beta}$）を対数変換［log (PK パラメータ) = log(α) + β log (Dose) + 誤差］し，線形モデルにあてはめて用いた。パワーモ

デルにおいて指数となる共通の傾き β の推定値，及びその 90%信頼区間を算出した。β（傾き）の 90%信頼区間が用量比例性の範囲に完全に含まれている場合に，用量比例性があると結論することとした。

- Part II では，VAL，LBQ657，アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの対数変換した AUCtau,ss 及び Cmax,ss を，投与法及び被験者を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析した。単独投与と併用投与の比較では，それぞれの対数変換した PK パラメータの差の平均値及びその 90%信頼区間を，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間に換算し評価した。VAL 及び LBQ657 の PK パラメータについて，LCZ 単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の比で評価した。アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータについて，アトルバスタチン単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の比で評価した。同様の比較を，投与法を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

Part I

計 40 名の被験者が試験に組入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

Part I における被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳，Part I（B2115 試験）

	LCZ 50 mg N = 10 n (%)	LCZ 100 mg N = 10 n (%)	LCZ 200 mg N = 10 n (%)	LCZ 400 mg N = 10 n (%)	合計 N = 40 n (%)
完了被験者数	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
中止被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：B2115 試験-Table 14.1-1.2a

Part II

計 28 名の被験者が試験に組入れられ，うち 27 名が試験を完了した。1 名の被験者は，試験期 1 を完了した後のウォッシュアウト時に追跡不能となり，試験を中止した。治験担当医師は，後日この被験者と連絡をとり，個人的理由のためであったことを確認した。

Part II における被験者の内訳をTable 2-4に示す。

Table 2-4　　被験者の内訳，Part II（B2115 試験）

	全被験者 N = 28 n (%)
完了被験者数	27 (96.4)
中止被験者数	1 (3.6)
主な中止理由	
追跡不能	1 (3.6)

Source：B2115 試験-Table 14.1-1.2b

解析したデータセット

Part I における解析対象集団をTable 2-5に示す。

Table 2-5　　解析対象集団，Part I（B2115 試験）

	LCZ 50 mg N = 10	LCZ 100 mg N = 10	LCZ 200 mg N = 10	LCZ 400 mg N = 10	合計 N = 40
ランダム化された被験者数	10	10	10	10	40
安全性解析対象集団（SAF）	10	10	10	10	40
PK 解析対象集団	10	10	10	10	40

Source：B2115 試験-Table 14.1-2.1a

Part II における解析対象集団をTable 2-6に示す。

Table 2-6　　解析対象集団，Part II（B2115 試験）

	全被験者 N = 28
安全性解析対象集団（SAF）	28
PK 解析対象集団	28

Source：B2115 試験-Table 14.1-2.1b

人口統計学的特性及びその他の特性

Part I

被験者の平均年齢は 24.9 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 173.3 cm，69.3 kg であった。平均 BMI は 23.0 kg/m^2 であった。被験者はすべてアジア人（中国人）の男性であった。

Part II

被験者の平均年齢は 25.2 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 172.8 cm，65.9 kg であった。平均 BMI は 22.1 kg/m^2 であった。被験者はすべてアジア人の男性であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Part I

すべての被験者は，治験実施計画書に従って治験薬を投与された。

Part II

1 名を除くすべての被験者は，治験実施計画書に従って治験薬を投与された。1 名の被験者は，試験期 1 のみ治験実施計画書に従って治験薬を投与された。この被験者は，ウォッシュアウト時に追跡不能となったため，試験期 2 及び試験期 3 は治験薬を投与されなかった。

（2）有害事象

1）有害事象

Part I

投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-7に示す。

有害事象は，全体で 40 名中 6 名（15.0%）に計 6 件発現した。その内訳は，LCZ 50 mg 群では 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件，LCZ 100 mg 群では 10 名中 3 名（30.0%）に 3 件，LCZ 200 mg 群では 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件，LCZ 400 mg 群では 10 名中 1 名（10.0%）に 1 件であった。

最もよくみられた SOC は，「神経系障害」で 3 名（7.5%）に発現した。

最もよくみられた有害事象は「浮動性めまい」で 2 名（5.0%）に発現し，その他の有害事象は各 1 名の発現であった。

Table 2-7　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率，Part I（B2115 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 50 mg N = 10 n (%)	LCZ 100 mg N = 10 n (%)	LCZ 200 mg N = 10 n (%)	LCZ 400 mg N = 10 n (%)	合計 N = 40 n (%)
合計		1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (15.0)
傷害，中毒および処置合併症						
合計		0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	血管処置合併症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
臨床検査						
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
代謝および栄養障害						
合計		0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	低血糖症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
神経系障害						
合計		1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.0)
	頭痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

Source：B2115 試験-Table 14.3.1-1.1a
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，1 回の投与で同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は合計の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

Part II

投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-8に示す。

有害事象は，28 名中 8 名（28.6%）に計 10 件発現した。投与法別の有害事象発現率及び発現件数は，LCZ 単独投与時では 28 名中 4 名（14.3%）に 5 件，アトルバスタチン単独投与時では 27 名中 2 名（7.4%）に 2 件，LCZ + アトルバスタチン併用投与時では 27 名中 3 名（11.1%）に 3 件であった。

最もよくみられた SOC は，「胃腸障害」で 4 名（14.3%）に発現した。

最もよくみられた有害事象は「腹痛」で 3 名（10.7%），次いで「下痢」で 2 名（7.1%）に発現した。その他の有害事象は各 1 名の発現であった。

Table 2-8　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率，Part II（B2115 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 200 mg N = 28 n (%)	アトルバスタチン 80 mg N = 27 n (%)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		4 (14.3)	2 (7.4)	3 (11.1)	8 (28.6)
眼障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	眼瞼浮腫	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸障害					
合計		3 (10.7)	2 (7.4)	0 (0.0)	4 (14.3)
	腹痛	2 (7.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (10.7)
	下痢	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	腹部不快感	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)

Source：B2115 試験-Table 14.3.1-1.1b
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は全体の発現率の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

Part I で，副作用は 3 名に 3 件発現した。投与群別の内訳は，LCZ 50 mg 群では「頭痛」（1 名 1 件），LCZ 100 mg 群では「浮動性めまい」（1 名 1 件），及び LCZ 400 mg 群では「浮動性めまい」（1 名 1 件）であった。

Part II で，副作用は，LCZ + アトルバスタチン併用投与時に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 1 名に 1 件発現した。

3）重症度別の有害事象

いずれの Part においても，報告された有害事象はすべて軽度であった。

Part I では，「血中ブドウ糖増加」を除くすべての有害事象が処置を必要とせず，また後遺症を伴わずに消失した。「血中ブドウ糖増加」は最終報告時まで継続していた。

Part II では，すべての有害事象が処置を必要とせず，また後遺症を伴わずに消失した。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，いずれの Part においても，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，いずれの Part においても，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本試験では，いずれの Part においても，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2）その他の重要な有害事象

本試験では，いずれの Part においても，その他重要な有害事象の報告はなかった。

1 名の被験者に軽度の「眼瞼浮腫」が発現したが，治験薬との関連を否定された。また，本事象は，独立した Angioedema Adjudication Committee によって血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象ではないと判定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの Part においても，血液学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある逸脱と判断されず，有害事象として報告されなかった。

2）血液生化学的検査

Part I

血液生化学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられた。このうち，2 名に認められた異常値が有害事象（「血中ブドウ糖増加」及び「低血糖症」）として報告された。

Part II

血液生化学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられた。このうち，1 名に認められた ALT（GPT）の増加（試験期 3，Day 3 の ALT：90 U/L）が有害事象（「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」）として報告された。本事象は処置を必要とせずに消失し，試験終了時検査の ALT（GPT）の値は基準範囲内であった。

3）尿検査

いずれの Part においても，尿検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある逸脱と判断されず，有害事象として報告されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

数名の被験者で治験実施計画書に規定された範囲（SBP：110～140 mmHg，DBP：70～90 mmHg）からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある異常と判断されず，有害事象として報告されなかった。

Part I では，LCZ の単回投与によって，血圧が低下した。血圧及び脈拍数は投与群間で明らかな差がなかった。Part II では，LCZ の反復投与又はアトルバスタチンとの併用投与によって，血圧が低下した。血圧及び脈拍数の経時プロファイルは LCZ 単独投与とアトルバスタチンとの併用投与で差がなかった。アトルバスタチンの単独投与は血圧及び脈拍数に影響しなかった。しかしながら，被験者数が少なく，血圧及び脈拍数の変動が大きいため，本試験結果から LCZ，アトルバスタチン，及びその併用投与による血圧及び脈拍数への影響について最終的な結論には至らなかった。

2）心電図

いずれの Part においても，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QTcF 間隔の平均値に治験薬投与後の変化はみられなかった。

PK の結果

（1）LCZ 単回投与時の PK 及び用量比例性の検討（Part I）

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg を空腹時に単回投与したときの VAL の PK パラメータをTable 2-9に示す。

VAL の Tmax の中央値は 1.50～2.50 時間，T1/2 の平均値は 5.33～7.91 時間であった。AUCinf 及び Cmax の範囲は，それぞれ，3830～52400 ng·h/mL 及び 499～8150 ng/mL であり，用量に伴い増加した。

パワーモデルによる VAL の用量比例性の検討結果をTable 2-10に示す。パワーモデルの指数パラメータ β の推定値（90%信頼区間）は，AUCinf で 0.84（0.72～0.96），AUClast で 0.85（0.73～0.97），Cmax で 0.76（0.64～0.88）であった。VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax の増加は用量比を下回った。

Table 2-9　LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータ，Part I（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 50 mg n = 10	LCZ 100 mg n = 10	LCZ 200 mg n = 10	LCZ 400 mg n = 10
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	6730 ± 2310	15400 ± 5180	27900 ± 7460	37900 ± 9720
	中央値	7360	15300	27900	39200
	最小値～最大値	3830～11300	7110～26800	12200～39800	20400～52400
	CV%	34.3	33.6	26.7	25.7
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	6600 ± 2310	15300 ± 5180	27600 ± 7410	37600 ± 9670
	中央値	7230	15100	27600	39000
	最小値～最大値	3720～11200	7000～26700	12000～39600	20300～52000
	CV%	35.0	33.9	26.8	25.7
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1210 ± 479	2530 ± 676	4450 ± 1220	5550 ± 1520
	中央値	1230	2580	4280	5260
	最小値～最大値	499～1880	1590～3760	2190～6740	3770～8150
	CV%	39.7	26.7	27.4	27.3
Tmax (h)	中央値	1.50	1.50	1.98	2.50
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～3.03	1.00～3.00	1.00～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	5.33 ± 1.31	6.35 ± 1.96	6.60 ± 0.751	7.91 ± 1.44
	中央値	4.97	5.87	6.47	7.37
	最小値～最大値	3.73～7.88	4.17～10.3	5.15～7.79	6.22～10.6
	CV%	24.5	30.9	11.4	18.2
CL/F (mL/h)	平均値 ± 標準偏差	4330 ± 1600	3690 ± 1430	4060 ± 1650	5860 ± 1870
	中央値	3530	3350	3700	5260
	最小値～最大値	2300～6790	1900～7170	2590～8450	3930～10100
	CV%	37.0	38.6	40.6	32.0

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2a

Table 2-10　LCZ を単回投与したときの VAL の用量比例性（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	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
AUCinf (ng·h/mL)	0.84	0.72～0.96	<0.0001
AUClast (ng·h/mL)	0.85	0.73～0.97	<0.0001
Cmax (ng/mL)	0.76	0.64～0.88	<0.0001

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.4a
a) 指数パラメータの推定値の 90%信頼区間が許容域（0.893～1.107）に含まれるときに用量比例性があると結論付けた。

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg を空腹時に単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータをTable 2-11に示す。

LBQ657 の Tmax の中央値は 2.00～3.00 時間，T1/2 の平均値は 8.57～9.24 時間であった。AUCinf 及び Cmax の範囲は，それぞれ，18800～195000 ng·h/mL 及び 1540～19600 ng/mL であり，用量に伴い増加した。

パワーモデルによる LBQ657 の用量比例性の検討結果をTable 2-12に示す。パワーモデルの指数パラメータ β の推定値（90%信頼区間）は，AUCinf で 0.98（0.93～1.02），AUClast で 0.98（0.94～1.03），Cmax で 0.95（0.88～1.01）であり，AUCinf 及び AUClast で用量比例性がみられた。また，Cmax では指数パラメータ β の推定値の 90%信頼区間が許容域（0.893～1.107）をわずかに外れ，概ね用量比例性がみられた。

Table 2-11　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータ，Part I（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 50 mg n = 10	LCZ 100 mg n = 10	LCZ 200 mg n = 10	LCZ 400 mg n = 10
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	21400 ± 1940	44400 ± 7350	87100 ± 11100	164000 ± 23300
	中央値	21200	44100	86500	158000
	最小値～最大値	18800～24100	32400～54300	69900～107000	122000～195000
	CV%	9.0	16.6	12.8	14.2
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	20900 ± 1860	43800 ± 7440	86500 ± 11200	162000 ± 23200
	中央値	20600	43500	85900	158000
	最小値～最大値	18400～23500	31500～53900	68500～106000	121000～195000
	CV%	8.9	17.0	13.0	14.3
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2260 ± 393	4790 ± 1010	8930 ± 1240	16300 ± 2710
	中央値	2280	4730	9060	17200
	最小値～最大値	1540～2910	3410～6510	6860～11000	11000～19600
	CV%	17.4	21.0	13.9	16.7
Tmax (h)	中央値	2.00	3.00	2.00	3.00
	最小値～最大値	1.50～6.03	1.00～4.00	1.50～4.00	1.50～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	8.57 ± 0.977	9.24 ± 1.05	9.07 ± 0.919	8.94 ± 1.14
	中央値	8.89	9.36	8.65	8.87
	最小値～最大値	6.11～9.42	7.66～10.5	8.06～10.6	7.23～11.0
	CV%	11.4	11.4	10.1	12.7

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2a

Table 2-12　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の用量比例性（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	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
AUCinf (ng·h/mL)	0.98	0.93～1.02	<0.0001
AUClast (ng·h/mL)	0.98	0.94～1.03	<0.0001
Cmax (ng/mL)	0.95	0.88～1.01	<0.0001

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.4a
a) 指数パラメータの推定値の 90%信頼区間が許容域（0.893～1.107）に含まれるときに用量比例性があると結論付けた。

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg を空腹時に単回投与したときの AHU377 の PK パラメータをTable 2-13に示す。

AHU377 の Tmax の中央値は 0.500～1.25 時間，T1/2 の平均値は 0.891～1.35 時間であった。AUCinf 及び Cmax の範囲は，それぞれ，317～6220 ng·h/mL 及び 70.2～6100 ng/mL であり，用量に伴い増加した。

Table 2-13　LCZ を単回投与したときの AHU377 の PK パラメータ，Part I（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 50 mg	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	10	10	10	9
	平均値 ± 標準偏差	497 ± 110	1260 ± 436	2540 ± 622	4450 ± 991
	中央値	480	1270	2330	4030
	最小値～最大値	317～715	523～1820	1860～3800	3110～6220
	CV%	22.2	34.6	24.5	22.3
AUClast (ng·h/mL)	n	10	10	10	10
	平均値 ± 標準偏差	494 ± 111	1260 ± 435	2540 ± 623	4390 ± 951
	中央値	478	1270	2320	4000
	最小値～最大値	310～713	520～1820	1860～3800	3100～6220
	CV%	22.5	34.6	24.5	21.7
Cmax (ng/mL)	n	10	10	10	10
	平均値 ± 標準偏差	545 ± 248	1060 ± 526	2130 ± 1130	3050 ± 1620
	中央値	593	893	1640	2840
	最小値～最大値	70.2～912	248～1990	771～4620	926～6100
	CV%	45.5	49.6	52.7	53.0
Tmax (h)	n	10	10	10	10
	中央値	0.500	1.25	0.500	1.01
	最小値～最大値	0.500～1.50	0.500～3.00	0.500～1.50	0.500～3.00

		LCZ 50 mg	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg
T1/2 (h)	n	10	10	10	9
	平均値 ± 標準偏差	0.922 ± 0.129	0.891 ± 0.118	1.01 ± 0.212	1.35 ± 0.316
	中央値	0.922	0.879	0.990	1.22
	最小値～最大値	0.753～1.17	0.752～1.15	0.720～1.33	0.946～1.93
	CV%	14.0	13.2	21.0	23.4
CL/F (mL/h)	n	10	10	10	9
	平均値 ± 標準偏差	50600 ± 11700	44800 ± 20500	40100 ± 8800	45400 ± 9650
	中央値	50000	39200	41700	48100
	最小値～最大値	33600～75600	26900～93600	25500～52200	31200～62400
	CV%	23.1	45.8	22.0	21.2

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2a

（2）LCZ 反復投与時の PK（Part II）

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を反復投与したときの VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータをTable 2-14に示す。

VAL の Tmax の中央値は，初回投与時及び定常状態のいずれにおいても 1.50 時間であった。VAL の Racc の平均値は 1.30 であり，蓄積はわずかであった。

LBQ657 の Tmax の中央値は，初回投与時で 3.00 時間，定常状態で 2.47 時間であった。LBQ657 の Racc の平均値は 1.61 であった。

AHU377 の Tmax の中央値は，初回投与時及び定常状態のいずれにおいても 0.50 時間であった。AHU377 の Racc は 1.10 であり，明らかな蓄積はみられなかった。

Table 2-14　LCZ 200 mg を反復投与したときの VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		VAL		LBQ657		AHU377	
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 (標準偏差)	21900 (6720)	27700 (8090)	58900 (8890)	94200 (15700)	2420 (658)	2620 (728)
Cmax (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	4270 (1040)	5180 (1440)	8750 (1600)	12600 (1900)	2030 (1270)	2320 (1300)
Tmax (h)	中央値 (最小値～最大値)	1.50 (1.00～4.00)	1.50 (1.00～3.98)	3.00 (1.48～4.00)	2.47 (1.50～5.98)	0.500 (0.500～3.00)	0.500 (0.500～3.98)
Racc	平均値 (標準偏差)		1.30 (0.281)		1.61 (0.196)		1.10 (0.191)

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b

（3）LCZ とアトルバスタチンの薬物間相互作用（Part II）

1）LCZ の PK

a）VAL の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びアトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-15に示す。

VAL の Tmax,ss の中央値は，LCZ 単独投与，アトルバスタチンとの併用投与のいずれも 1.50 時間であった。

LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-16に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.81（0.71～0.92）及び 0.91（0.79～1.04）であり，90%信頼区間の下限値が生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）をわずかに下回った。

VAL の AUCtau,ss は，アトルバスタチンとの併用投与により 19%減少した。Cmax,ss の減少は 9%であった。

Table 2-15　LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 28	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg n = 27
AUCtau,ss [a)] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	27700 ± 8090	23900 ± 10000
	中央値	27200	22700
	最小値～最大値	13200～42900	6990～50900
	CV%	29.2	42.1
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5180 ± 1440	4950 ± 2030
	中央値	4950	4770
	最小値～最大値	2990～7640	1200～9550
	CV%	27.8	41.0
Tmax,ss (h)	中央値	1.50	1.50
	最小値～最大値	1.00～3.98	1.00～3.00

Source：B2115 試験- Table 14.2-1.2b
a) AUC0-12h に基づく

Table 2-16　LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	LCZ 200 mg (n = 28)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL) [b]	26526.802	21561.712	0.81	0.71～0.92
Cmax,ss (ng/mL)	4981.803	4522.566	0.91	0.79～1.04

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.3b
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg） / LCZ 200 mg
b) AUC0-12h に基づく

b）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びアトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-17に示す。

LBQ657 の Tmax,ss の中央値は，LCZ 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。

LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-18に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の幾何平均値の比は，それぞれ 1.02（0.99～1.06）及び 1.08（1.01～1.16）であり，いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）に含まれた。

Table 2-17　LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 28	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg n = 27
AUCtau,ss [a] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	94200 ± 15700	96800 ± 18600
	中央値	96200	99100
	最小値～最大値	61200～123000	59100～131000
	CV%	16.7	19.2
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	12600 ± 1900	13700 ± 2490
	中央値	12400	13600
	最小値～最大値	9020～17000	9480～19200
	CV%	15.1	18.2
Tmax,ss (h)	中央値	2.47	2.00
	最小値～最大値	1.50～5.98	1.48～4.03

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b
a) AUC0-12h に基づく

Table 2-18　LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	LCZ 200 mg (n = 28)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL) [b]	92864.305	95159.333	1.02	0.99～1.06
Cmax,ss (ng/mL)	12462.048	13457.351	1.08	1.01～1.16

Source：Table 14.2-1.3b
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg） / LCZ 200 mg
b) AUC0-12h に基づく

c）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びアトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-19に示す。

LCZ 単独投与及びアトルバスタチンとの併用投与時において，AHU377 の AUCtau,ss の平均値は，それぞれ 2620 及び 3100 ng·h/mL，Cmax,ss の平均値は，それぞれ 2320 及び 2930 ng/mL であった。AHU377 の Tmax,ss の中央値は，LCZ 単独投与，アトルバスタチンとの併用投与のいずれも 0.500 時間であった。

Table 2-19　LCZ 200 mg を単独及びアトルバスタチン 80 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 28	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg n = 27
AUCtau,ss [a] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2620 ± 728	3100 ± 812
	中央値	2520	3120
	最小値～最大値	1340～4710	1870～4430
	CV%	27.7	26.2
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2320 ± 1300	2930 ± 1460
	中央値	2210	2630
	最小値～最大値	572～5390	662～5590
	CV%	56.1	50.0
Tmax,ss (h)	中央値	0.500	0.500
	最小値～最大値	0.500～3.98	0.483～2.03

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b
a) AUC0-12h に基づく

2）アトルバスタチンの PK

a）アトルバスタチンの PK パラメータ

アトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）との併用で投与したときの定常状態におけるアトルバスタチンの PK パラメータをTable 2-20に示す。

アトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ 200 mg との併用投与により Tmax,ss の変化を伴わずに増加した。

アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態におけるアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-21に示す。

アトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss のアトルバスタチン単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の幾何平均値の比は，それぞれ 1.34（1.23～1.45）及び 1.74（1.49～2.02）であり，いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）に含まれなかった。アトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ との併用投与により 34%及び 74%増加した。

Table 2-20　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態におけるアトルバスタチンの PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		アトルバスタチン 80 mg n = 27	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg n = 27
AUCtau,ss [a)] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	204 ± 81.2	282 ± 133
	中央値	185	258
	最小値～最大値	94.0～385	103～591
	CV%	39.8	47.1
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	52.7 ± 24.8	98.2 ± 60.5
	中央値	47.7	86.7
	最小値～最大値	13.1～117	26.2～258
	CV%	47.0	61.7
Tmax,ss (h)	中央値	1.00	1.00
	最小値～最大値	0.500～6.00	0.500～4.00

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b
a) AUC0-24h に基づく

Table 2-21　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態におけるアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL) [b]	188.869	252.325	1.34	1.23～1.45
Cmax,ss (ng/mL)	47.403	82.332	1.74	1.49～2.02

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.4b
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg）/ アトルバスタチン 80 mg
b) AUC0-24h に基づく

b）o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ

アトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）との併用で投与したときの定常状態における o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータをTable 2-22に示す。

o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ 200 mg との併用投与により Tmax,ss の変化を伴わずに増加した。

アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-23に示す。

o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss のアトルバスタチン単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の幾何平均値の比は，それぞれ 1.22（1.12～1.32）及び 1.68（1.49～1.91）であり，いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）に含まれなかった。o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ との併用投与により 22%及び 68%増加した。

Table 2-22　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)
AUCtau,ss [a] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	256 ± 92.6	318 ± 140
	中央値	250	287
	最小値～最大値	122～454	150～720
	CV%	36.3	44.1
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	43.5 ± 17.9	74.9 ± 38.4
	中央値	41.9	60.4
	最小値～最大値	17.6～83.0	38.8～192
	CV%	41.2	51.3
Tmax,ss (h)	中央値	1.55	1.50
	最小値～最大値	0.500～6.00	0.517～4.00

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b
a) AUC0-24h に基づく

Table 2-23　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL) [b]	240.379	292.431	1.22	1.12～1.32
Cmax,ss (ng/mL)	40.019	67.392	1.68	1.49～1.91

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.4b
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg）/ アトルバスタチン 80 mg
b) AUC0-24h に基づく

c）p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ

アトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）との併用で投与したときの定常状態における p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータをTable 2-24に示す。

p-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ 200 mg との併用投与により増加した。p-ヒドロキシアトルバスタチンの Tmax,ss の中央値は，アトルバスタチン単独投与で 4.00 時間，LCZ + アトルバスタチン併用投与で 2.00 時間であった。

アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-25に示す。

p-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss のアトルバスタチン単独投与に対する LCZ + アトルバスタチン併用投与の幾何平均値の比は，それぞれ 1.26（1.15～1.39）及び 2.08（1.75～2.49）であり，いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）に含まれなかった。p-ヒドロキシアトルバスタチンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ との併用投与により 26%及び 108%増加した。

Table 2-24　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ（B2115 試験，PK 解析対象集団）

		アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)
AUCtau,ss [a] (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	46.0 ± 22.0	59.2 ± 30.0
	中央値	40.8	52.2
	最小値～最大値	21.3～107	25.2～121
	CV%	47.9	50.7
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4.98 ± 3.52	10.5 ± 7.07
	中央値	3.66	7.54
	最小値～最大値	1.40～13.9	2.10～28.8
	CV%	70.8	67.5
Tmax,ss (h)	中央値	4.00	2.00
	最小値～最大値	0.500～8.00	0.950～4.00

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.2b
a) AUC0-24h に基づく

Table 2-25　アトルバスタチン 80 mg を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときの定常状態における p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2115 試験，PK 解析対象集団）

	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 [a]	
	アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL) [b]	41.623	52.615	1.26	1.15～1.39
Cmax,ss (ng/mL)	4.039	8.414	2.08	1.75～2.49

Source：B2115 試験-Table 14.2-1.4b
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + アトルバスタチン 80 mg）/ アトルバスタチン 80 mg
b) AUC0-24h に基づく

2.3.3 A2119 試験（参考資料）

5.3.3.4-3-A2119 試験

試験の標題

An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and amlodipine in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，LCZ が定常状態のアムロジピン（AML）の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者を対象に，AML が定常状態の LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- 健康被験者を対象に，LCZ 及び AML を単独投与並びに併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝，高血圧症，又は標的経路に関与する遺伝子の個人間の違いが治験薬の曝露量に影響するかどうかを検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，3 期，反復投与試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，及び 3 期の試験期（試験期 1，試験期 2，試験期 3）で構成された。試験期 1 では LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，Day 6 から 4 日以上 10 日以内のウォッシュアウトを実施した。試験期 2 では AML 10 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した。試験期 3 では LCZ 400 mg 及び AML 10 mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与した。