試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1 試験デザイン（A2119 試験）

期	SCR	BS	試験期 1							試験期 2										試験期 3					
Day	−28 〜 −2	−1	1	2	3	4	5	6	7 〜 15	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6
治験薬投与			LCZ 400 mg 1 日 1 回							AML 10 mg 1 日 1 回										LCZ 400 mg + AML 10 mg 1 日 1 回					
			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK サンプル採取（LCZ）			X [a]	X [a]	X [a]	X [a]	X [b]	X [c]																X [b]	X [c]
PK サンプル採取（AML）															X [a]	X [a]	X [a]	X [a]	X [b]	X [c]				X [b]	X [c]

Source：A2119 試験-Table 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期
a) 投与前（0 時間）
b) 投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12 時間後
c) 投与 16，24 時間後

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

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体温が 35.0～37.5°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 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（A2119 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
アムロジピン錠 10 mg	錠剤

Source：A2119 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 試験期 1～3
  - LCZ 400 mg（試験期 1 の Day 1～5 及び試験期 3 の Day1～5）又は AML 10 mg（試験期 2 の Day 1～10 及び試験期 3 の Day 1～5）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 5，試験期 2 の Day 10，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 2 時間絶食した。服用後は 2 時間臥位を保持した。

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 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 400 mg（1 日 1 回）5 日間投与（Day 1～5）及びウォッシュアウト 4 日間以上 10 日間以内（Day 6～15）
  - 試験期 2：AML 10 mg（1 日 1 回）10 日間投与（Day 1～10）
  - 試験期 3：LCZ 400 mg（1 日 1 回）及び AML 10 mg（1 日 1 回）5 日間投与（Day 1～5）
  - 試験終了時検査：最終投与 1 日後（試験期 3 の Day 6）

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 AML の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUCtau,ss，Cmax,ss，Cmin,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。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期別，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期別，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。
- 心電図：心電図所見を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投与期別，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。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）並びに AML 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,ss 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。
- LCZ（不活性前駆体である AHU377 以外の VAL 及び LBQ657 を対象）及び AML 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 + AML 併用投与の比で評価した。AML の PK パラメータについて，AML 単独投与に対する LCZ + AML 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

計 28 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 27 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 1 名は，試験期 2 に被験者／後見人希望により中止した。被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（A2119 試験）

	試験期 1 N = 28 n (%)	試験期 2 N = 28 n (%)	試験期 3 N = 27 n (%)
完了被験者数	28 (100.0)	27 (96.4)	27 (100.0)
中止被験者数	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
主な中止理由			
被験者／後見人希望	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

Source：A2119 試験-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（A2119 試験）

	全被験者 N = 28 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	28 (100)
PK 解析対象集団	28 (100)

Source：A2119 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 42.6 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 169.1 cm 及び 76.75 kg であった。平均 BMI は 26.734 kg/m^2 であった。被験者はほとんど（96%）が白人で，男性が 22 名（79%）と多かった。

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

1 名を除くすべての被験者は，治験実施計画書に従って試験期 1～3 に治験薬を投与された。試験を中止した 1 名は，試験期 1 に治験実施計画書に従って治験薬を投与され，試験期 2 に AML を 3 日間投与された後中止した。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 28 名中 11 名（39.3%）の被験者に計 27 件発現した。投与法別の有害事象発現率は，LCZ 単独投与時では 17.9%（5/28 名），AML 単独投与時では 28.6%（8/28 名），及び LCZ + AML 併用投与時では 3.7%（1/27 名）であり，AML 単独投与時の発現率が LCZ 単独投与時及び LCZ + AML 併用投与時よりも高かった。

主な SOC は，「神経系障害」（25.0%），「筋骨格系および結合組織障害」（14.3%），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（10.7%）であった。

比較的よくみられた有害事象は，「頭痛」5 名（17.9%），「四肢痛」3 名（10.7%），「鼻閉」及び「傾眠」各 2 名（7.1%）であった。他の有害事象は 1 名ずつの発現であった。「頭痛」の発現率は，AML 単独投与時（10.7%）で LCZ 単独投与時（7.1%）及び LCZ + AML 併用投与時（0.0%）よりも高かった。また，AML 単独投与時にのみ認められた「鼻閉」（7.1%）及び「末梢性浮腫」（3.6%）は，AML の安全性プロファイルと一致するものであった。

1 名に発現した「鼻閉」は報告時まで継続していたが，他のすべての有害事象は後遺症を伴わずに回復した。

Table 2-5　　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2119 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	AML 10 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + AML 10 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		5 (17.9)	8 (28.6)	1 (3.7)	11 (39.3)
眼障害					
合計		0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	霧視	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	悪心	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (10.7)
	疲労	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	熱感	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
傷害，中毒および処置合併症					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	節足動物咬傷	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	AML 10 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + AML 10 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
合計		0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	4 (14.3)
	四肢痛	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (10.7)
	関節痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	背部痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害					
合計		3 (10.7)	4 (14.3)	1 (3.7)	7 (25.0)
	頭痛	2 (7.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	5 (17.9)
	傾眠	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.1)
	味覚異常	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)
	鼻閉	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)
皮膚および皮下組織障害					
合計		2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	そう痒症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	丘疹性皮疹	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	斑状丘疹状皮疹	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	全身性そう痒症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Source：A2119 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 15.0 を使用した。

2）副作用

副作用は全体で 10 名に 24 件報告された。比較的よくみられた副作用は，「頭痛」5 名（17.9%），次いで，「四肢痛」3 名（10.7%），「鼻閉」2 名（7.1%）であった。他の副作用は 1 名ずつの発現であった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象のすべてが軽度であった。

（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，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。また，血液学的検査値及び血液生化学的検査値の平均値には，試験期間を通して変化がみられなかった。尿検査でも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

数名の被験者で血圧の値に治験実施計画書に規定した範囲からの逸脱（SBP 140 mmHg 超，DBP 90 mmHg 超，又は脈拍数 90 bpm 超）が認められたが，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。

LCZ + AML 併用投与時の血圧の低下は，LCZ 単独投与時又は AML 単独投与時と比較して大きかった。心拍数はいずれの投与法でも明らかな差がなかった。しかしながら，被験者数が少なく，血圧及び心拍数の変動が大きいため，本試験結果から LCZ，AML，及びその併用投与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。いずれの投与法においても心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QTcB 間隔の平均値に変化はみられなかった。

PK の結果

（1）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及び AML 10 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

VAL の AUCtau,ss の平均値は，AML との併用投与により 35000 ng·h/mL から 41100 ng·h/mL に増加した。VAL の AUCtau,ss，Cmax,ss，及び Cmin,ss の CV は 40%～45%と大きかった。VAL の Tmax,ss の中央値は，LCZ の単独投与で 1.5 時間，AML との併用投与で 2.0 時間であった。

LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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 2-7に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + AML 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.21（1.07～1.36）及び 1.17（1.02～1.35）であり，90%信頼区間の上限値が生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれなかった。VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は AML との併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 21%及び 17%増加した。

Table 2-6　LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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（A2119 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + AML 10 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	35000 ± 15200	41100 ± 17300
	中央値	33100	34300
	最小値～最大値	6740～71900	14100～80300
	CV%	43.4	42.2
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	6360 ± 2890	7140 ± 2920
	中央値	6040	6800
	最小値～最大値	888～12900	2550～13600
	CV%	45.4	40.9
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	176 ± 82.8	203 ± 81.8
	中央値	164	191
	最小値～最大値	49.7～414	69.4～354
	CV%	47.1	40.4
Tmax,ss (h)	中央値	1.50	2.00
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.02～4.02

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-7　LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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（A2119 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 = 27)	LCZ 400 mg + AML 10 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	31159.120	37607.093	1.21	1.07～1.36
Cmax,ss (ng/mL)	5569.698	6523.490	1.17	1.02～1.35

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + AML 10 mg）/ LCZ 400 mg

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及び AML 10 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LBQ657 の Tmax,ss は，LCZ の単独投与時，AML との併用投与時のいずれも 3 時間で同値であった。

LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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 2-9に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + AML 併用投与の幾何平均値の比は，それぞれ 1.00（0.98～1.02）及び 0.97（0.93～1.02）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）に含まれた。

Table 2-8　LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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（A2119 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + AML 10 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	179000 ± 45500	175000 ± 40800
	中央値	175000	171000
	最小値～最大値	96400～292000	102000～309000
	CV%	25.4	23.3
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	19700 ± 3940	18900 ± 3470
	中央値	19000	19100
	最小値～最大値	12400～27500	13300～27800
	CV%	20.0	18.4
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2390 ± 1170	2390 ± 980
	中央値	2040	2300
	最小値～最大値	829～6350	1030～6010
	CV%	48.7	40.9
Tmax,ss (h)	中央値	3.00	3.00
	最小値～最大値	1.02～4.08	1.50～6.03

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-9　LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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（A2119 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 = 27)	LCZ 400 mg + AML 10 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	170725.470	171014.341	1.00	0.98～1.02
Cmax,ss (ng/mL)	19128.211	18594.598	0.97	0.93～1.02

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + AML 10 mg）/ LCZ 400 mg

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及び AML 10 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

AHU377 の Tmax,ss の中央値は，LCZ の単独投与で 0.5 時間，AML との併用投与で 1.0 時間であった。

Table 2-10　LCZ 400 mg を単独及び AML 10 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（A2119 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + AML 10 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	4820 ± 1550	4960 ± 1750
	中央値	4420	4550
	最小値～最大値	2960～9360	2680～9540
	CV%	32.0	35.2
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3740 ± 1590	3150 ± 1280
	中央値	3900	3010
	最小値～最大値	1160～6330	1090～6180
	CV%	42.5	40.6
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	0.0471 ± 0.249	0.246 ± 0.867
	中央値	0.00	0.00
	最小値～最大値	0.00～1.32	0.00～4.29
	CV%	529.2	353.1
Tmax,ss (h)	中央値	0.500	1.02
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.500～3.00

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.4

（2）AML の PK

AML 10 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における AML の PK パラメータをTable 2-11に示す。

AML 10 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの AML の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-12に示す。

AML の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の AML 単独投与に対する LCZ + AML 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.09（1.06～1.13）及び 1.10（1.06～1.15）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 2-11　AML 10 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における AML の PK パラメータ（A2119 試験，PK 解析対象集団）

		AML 10 mg n = 27	LCZ 400 mg + AML 10 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	496 ± 123	545 ± 145
	中央値	451	553
	最小値～最大値	286～759	287～860
	CV%	24.9	26.6
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	25.9 ± 6.19	28.8 ± 7.67
	中央値	23.3	27.5
	最小値～最大値	15.1～38.2	17.3～45.5
	CV%	23.9	26.7
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	15.9 ± 4.76	16.8 ± 4.81
	中央値	14.9	16.6
	最小値～最大値	7.91～26.2	9.46～28.2
	CV%	29.9	28.6
Tmax,ss (h)	中央値	8.00	8.00
	最小値～最大値	4.00～12.0	3.00～12.0

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-12　AML 10 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における AML の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（A2119 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)]	
	AML 10 mg (n = 27)	LCZ 400 mg + AML 10 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	481.231	525.992	1.09	1.06～1.13
Cmax,ss (ng/mL)	25.206	27.785	1.10	1.06～1.15

Source：A2119 試験-Table 14.2-1.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + AML 10 mg）/ AML 10 mg

2.3.4 A2120 試験（参考資料）

5.3.3.4-4-A2120 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 hydrochlorothiazide 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［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］が定常状態のヒドロクロロチアジド（HCTZ）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，HCTZ が定常状態の LCZ 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 HCTZ 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

- 薬理遺伝学的検討を行うことの同意が得られた被験者に対し，薬物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探索的に検討する。

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 HCTZ 25 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し，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 HCTZ 25 mg を 1 日 1 回 4 日間投与した。

本試験のデザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（A2120 試験）

期	SCR	BS	試験期 1						試験期 2					試験期 3				
Day	−28 〜 −2	−1	1	2	3	4	5	6 〜 14	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
治験薬投与			HCTZ 25 mg 1 日 1 回						LCZ 400 mg 1 日 1 回					HCTZ 25 mg + LCZ 400 mg 1 日 1 回				
			X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK サンプル採取（HCTZ）			X a)	X a)	X a)	X b)	X c)										X b)	X c)
PK サンプル採取（LCZ）									X a)	X a)	X a)	X a)	X b)	X c)			X b)	X c)

Source：A2120 試験-Table 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期
a) 投与前（0 時間）
b) 投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 時間後
c) 投与 24 時間後

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

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体温が 35.0〜37.5°C，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 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（A2120 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
HCTZ 錠 25 mg	錠剤

Source：A2120 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 試験期 1～3
  - LCZ 400 mg（試験期 2 の Day 1～5 及び試験期 3 の Day 1～4）又は HCTZ 25 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 5，並びに試験期 3 の Day 4）は，服用後 4 時間絶食し，その他の服用後は 2 時間絶食した。服用後は 2 時間臥位を保持した。

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 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：HCTZ 25 mg（1 日 1 回）4 日間投与（Day 1～4）及びウォッシュアウト 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（1 日 1 回）及び HCTZ 25 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）

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 HCTZ の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。

- 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。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期別，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期別，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。
- 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期別，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。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）並びに HCTZ 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）を投与法別に示した。Tmax,ss 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。濃度は測定時点別に要約した。
- LCZ（VAL 及び LBQ657 を対象）並びに HCTZ について対数変換した 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%信頼区間に換算して評価した。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 + HCTZ 併用投与の比で評価した。HCTZ の PK パラメータについて，HCTZ 単独投与に対する

LCZ + HCTZ 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

計 28 名の健康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，有害事象のため早期に試験を中止した。

被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（A2120 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	
有害事象	1 (3.6)

Source：A2120 試験-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（A2120 試験）

	全被験者 N = 28 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	28 (100.0)
PK 解析対象集団	27 (96.4)

Source：A2120 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

組入れられた全被験者の平均年齢は 42.7 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 171.8 cm，79.15 kg であった。平均 BMI は 26.785 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人で，男性が 23 名（82%），女性が 5 名（18%）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 名の被験者が試験期 1 の Day 2 に有害事象（上腹部痛及び胃食道逆流性疾患）のため試験を中止した。本被験者は試験期 1 の Day 1 及び Day 2 に HCTZ 25 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。

有害事象は全体で 28 名中 9 名に 24 件発現した。投与法別の有害事象発現率は，HCTZ 単独投与時では 14.3%（4/28 名），LCZ 単独投与時では 11.1%（3/27 名），LCZ＋HCTZ 併用投与時では 14.8%（4/27 名）であった。主な SOC は，「胃腸障害」（10.7%），「神経系障害」（7.1%），及び「皮膚および皮下組織障害」（7.1%）であった。最もよくみられた有害事象は「頭痛」（2 名）であり，他の有害事象は 1 名ずつの発現であった。

Table 2-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2120 試験，SAF）

SOC	PT		HCTZ 25 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg N = 27 n (%)	合計 N = 28 n (%)
合計			4 (14.3)	3 (11.1)	4 (14.8)	9 (32.1)
眼障害	合計		0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.6)
		眼乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
		眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
胃腸障害	合計		3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
		胃食道逆流性疾患	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		下腹部痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		便秘	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		上腹部痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査	合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	合計		0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
		背部痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害	合計		0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.1)
		頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.1)
		体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
生殖系および乳房障害	合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)

SOC	PT		HCTZ 25 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg N = 27 n (%)	合計 N = 28 n (%)
		閉経後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		乳房圧痛	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)
		鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
		鼻出血	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		2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
		サンバーン	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		皮膚剥脱	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		多汗症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管障害	合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
		蒼白	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Source：A2120 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 の中で複数の異なった有害事象が発現した場合は，SOC 合計欄では 1 名と集計した。

2）副作用

副作用は全体で 28 名中 5 名に 7 件発現した。内訳は，「頭痛」（2 名），「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「血中乳酸脱水素酵素増加」，「体位性めまい」，「便秘」，及び「下腹部痛」（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のすべてが軽度から中等度であった。

中等度の有害事象は，1 名の被験者に認められた。本被験者は中等度の「蒼白」，「多汗症」，「上腹部痛」，及び「胃食道逆流性疾患」を発現し，いずれの事象も治験薬との関連を否定された。本被験者は有害事象のため試験を中止した。

（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。

（4）投与中止に至った有害事象

1 名が有害事象（「上腹部痛」及び「胃食道逆流性疾患」）により試験を中止した。両事象とも治験薬との関連を否定された。

（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と判断されなかった。

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が，有害事象として報告された「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」以外は，臨床的に意味のある逸脱と判断されなかった。

これらの有害事象は軽度で，消失が確認された。

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

数名の被験者で異常値が認められたが，いずれも，臨床的に意味のある異常と判断されなかった。

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/PD の結果

（1）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg（1 日 1 回）を単独及び HCTZ 25 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

VAL の Tmax,ss は，LCZ の単独投与，HCTZ との併用投与のともに 1～4 時間の範囲であった。また，VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の CV は，最大 45%であった。

LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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 2-7に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は HCTZ との併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 14%及び 16%増加した。

Table 2-6　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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（A2120 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 27	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	28700 ± 13000	32300 ± 13900
	中央値	25800	29100
	最小値～最大値	9040～61600	12600～59700
	CV%	45.1	43.0
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4650 ± 2110	5110 ± 1840
	中央値	4530	4990
	最小値～最大値	1120～8490	1450～9350
	CV%	45.4	35.9
Tmax,ss (h)	中央値	2.00	1.52
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～4.00

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-7　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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（A2120 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	
	LCZ 400 mg (n = 27)	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	25924.075	29451.884	1.14	1.00～1.29
Cmax,ss (ng/mL)	4095.985	4743.207	1.16	0.98～1.37

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.1

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LBQ657 の Tmax,ss は，LCZ の単独投与，HCTZ との併用投与のいずれも 1.5～4 時間の範囲であり，同程度であった。

LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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 2-9に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は HCTZ との併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 20%及び 19%増加した。

Table 2-8　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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（A2120 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 27	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	152000 ± 31100	183000 ± 40100
	中央値	159000	185000
	最小値～最大値	90500～212000	108000～256000
	CV%	20.4	21.9
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	17400 ± 2460	21400 ± 9000
	中央値	17800	20300
	最小値～最大値	12500～22700	15000～64400
	CV%	14.2	42.1
Tmax,ss (h)	中央値	2.02	3.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～4.00

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-9　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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（A2120 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	
	LCZ 400 mg (n = 27)	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	149278.491	178929.265	1.20	1.17～1.23
Cmax,ss (ng/mL)	17193.974	20420.148	1.19	1.10～1.28

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.1

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-11に示す。

AHU377 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は HCTZ との併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 7%及び 5%増加した。

Table 2-10　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 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（A2120 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 27	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	3910 ± 1090	4170 ± 1150
	中央値	3920	3880
	最小値～最大値	1820～6380	2010～7070
	CV%	27.9	27.5
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3140 ± 1510	3290 ± 1400
	中央値	2870	3220
	最小値～最大値	1180～7380	1170～7120
	CV%	47.9	42.7
Tmax,ss (h)	中央値	0.517	0.533
	最小値～最大値	0.483～2.00	0.500～3.00

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-11　LCZ 400 mg を単独及び HCTZ 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（A2120 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	
	LCZ 400 mg (n = 27)	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3768.619	4017.475	1.07	1.02～1.11
Cmax,ss (ng/mL)	2854.556	3004.609	1.05	0.94～1.17

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.1

（2）HCTZ の PK

HCTZ 25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における HCTZ の PK パラメータをTable 2-12に示す。

HCTZ の Tmax,ss は，HCTZ の単独投与，LCZ との併用投与のいずれも 1～4 時間の範囲であり，同程度であった。また，HCTZ の PK パラメータの CV は 25%～28%であった。

HCTZ 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における HCTZ の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-13に示す。

HCTZ の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は LCZ との併用投与により，単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 16%及び 26%減少した。

Table 2-12　HCTZ 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における HCTZ の PK パラメータ（A2120 試験，PK 解析対象集団）

		HCTZ 25 mg n = 27	LCZ 400 mg + HCTZ 25 mg n = 27
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1380 ± 347	1180 ± 333
	中央値	1270	1100
	最小値～最大値	887～2140	664～1870
	CV%	25.1	28.3
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	202 ± 57.5	149 ± 39.3
	中央値	189	138
	最小値～最大値	136～374	99.0～242
	CV%	28.4	26.4
Tmax,ss (h)	中央値	1.50	2.02
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.00～4.02

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-13　HCTZ 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態における HCTZ の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（A2120 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	
	HCTZ 25 mg (n = 27)	LCZ 400 mg ＋ HCTZ 25 mg (n = 27)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	1344.912	1133.337	0.84	0.82～0.87
Cmax,ss (ng/mL)	195.722	144.574	0.74	0.70～0.78

Source：A2120 試験-Table 14.2-1.1

2.3.5 B2111 試験（参考資料）

5.3.3.4-5-B2111 試験

試験の標題

An open label, two-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and digoxin in healthy adult subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

1 施設（ヨルダン）

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 とジゴキシンを併用投与し，ジゴキシンが定常状態の LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657 及び AHU377］の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者を対象に，LCZ とジゴキシンを併用投与し，LCZ が定常状態のジゴキシンの PK 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 とジゴキシンを併用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，2 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，試験期，試験終了時で構成された。試験期の第 1 期と第 2 期は，4～7 日間をウォッシュアウト期間とした。

投与順序をTable 2-1に示す。

Table 2-1　　投与順序（B2111 試験）

第 1 期	ウォッシュアウト期間	第 2 期
LCZ 200 mg の 1 日 2 回投与を 3 日間，Day 4 のみ朝 1 回投与。	4～7 日間	ジゴキシン 0.25 mg の 1 日 1 回投与を 14 日間。 LCZ 200 mg の 1 日 2 回投与を Day 11 から 4 日間。

Source：B2111 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：24 名

目標完了被験者数：19 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
- 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，初回投与前の 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，スクリーニング時の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 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2111 試験）

治験薬	剤型	含量
LCZ696 錠 200 mg	錠剤	LCZ696 200 mg 含有
ラノキシン錠 0.25 mg	錠剤	ジゴキシン 0.25 mg 含有

Source：B2111 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

第 1 期では，LCZ 200 mg を 1 日 2 回（12 時間ごと），3 日間反復経口投与した。4 日目のみ LCZ 200 mg を朝に 1 回投与した。朝の投与は 7：30～9：30 に行った。

第 2 期では，ジゴキシン 0.25 mg を朝（7：30～9：30）に 1 日 1 回，14 日間反復経口投与した。11 日目からは LCZ 200 mg を 1 日 2 回（12 時間ごと），4 日間反復経口投与した。朝に，LCZ 200 mg とジゴキシンの併用投与を行った。

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。

- 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：各試験期 1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 第 1 期：LCZ 投与 4 日間（第 1 期 Day 1～4）
  - ウォッシュアウト期間：4～7 日間
  - 第 2 期：ジゴキシン投与 14 日間（第 2 期 Day 1～14），LCZ 投与 4 日間（第 2 期 Day 11～14）
- 試験終了時検査：第 2 期の治験薬投与後 7 日目（第 2 期 Day 22）

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

- VAL，LBQ657，及び AHU377，並びにジゴキシ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。
  - VAL，LBQ657，及び AHU377：AUC0-12h，Cmax,ss，Cmin,ss，及び Tmax,ss
  - ジゴキシン：AUC0-24h，Cmax,ss，Cmin,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：PK パラメータのデータがあり，かつデータに影響を及ぼす重大な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，発現例数及発現率を算出した。すべての報告された事象を投与法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。
- 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

- ジゴキシンの PK に及ぼす LCZ の影響，及び LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK に及ぼすジゴキシンの影響を検討した。対数変換したジゴキシンの AUC0-24h 及び Cmax,ss，並びに LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の AUC0-12h 及び Cmax,ss を用いて解析した。対応のある t 検定により各単独投与時と LCZ + ジゴキシン併用投与時を比較した。各 PK パラメータの群間差の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した（t 統計量に基づく）。その点推定値及び信頼区間を逆変換し，幾何平均値の比及びその信頼区間を算出した。
- ジゴキシンの PK に及ぼす LCZ の影響の検討には，ジゴキシン 1 日 1 回投与下で LCZ を 1 日 2 回 4 日間（第 2 期 Day 11～14）併用投与した後の定常状態における PK パラメータ（第 2 期 Day 14），及びジゴキシンを 1 日 1 回 10 日間単独投与した後の定常状態における PK パラメータ（第 2 期 Day 10）を用いた。
- LCZ の PK に及ぼすジゴキシンの影響の検討には，LCZ + ジゴキシン併用投与した後の定常状態における PK パラメータ（第 2 期 Day 14），及び LCZ を 1 日 2 回 4 日間投与した後の定常状態における PK パラメータ（第 1 期 Day 4）を用いた。

試験成績

被験者の内訳

計 24 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 23 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 1 名は，有害事象（「嘔吐」）により試験を中止した。被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2111 試験）

	全被験者 n (%)
組入れ例数	24
投与例数	24 (100)

	全被験者 n (%)
完了例数	23 (95.8)
中止例数	1 (4.17)
主な中止理由	
有害事象	1 (4.17)

Source：B2111 試験-Table 10-1 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（B2111 試験）

	全被験者 N=24 n (%)
ランダム化された被験者数	24 (100)
安全性解析対象集団（SAF）	24 (100)
PK 解析対象集団	24 (100)

Source：B2111 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

被験者の平均年齢は 26.9 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 176.0 cm，71.9 kg であった。BMI は 23.143 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人男性であった。各コホートの人口統計学的データは類似していた。

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は，治験実施計画書に従って第 1 期及び第 2 期に治験薬を投与された。1 名はジゴキシンを第 2 期の Day 12 まで投与され，LCZ を 2 日間（Day 11 及び 12）投与された後，有害事象（嘔吐）により試験を中止した。

（2）有害事象

1）有害事象

投与法別の有害事象発現例数及び発現率をTable 2-5に示す。

有害事象は，全体で 24 名中 18 名（75.0%）の被験者に計 39 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 29.2%（7/24 名）に計 13 件，ジゴキシン単独投与時では 25.0%（6/24 名）に 9 件，及び LCZ + ジゴキシン併用投与時では 41.7%（10/24 名）に 17 件であった。

主な SOC は，「胃腸障害」（58.3%）及び「神経系障害」（20.8%）であった。LCZ + ジゴキシン併用投与時の第 2 期で，胃腸障害関連の有害事象が比較的よくみられた。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与法で 2 名以上発現）は，「下痢」，「頭痛」，「腹痛」，及び「消化不良」であった。

Table 2-5　　投与法別の有害事象発現例数及び発現率（B2111 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 200 mg N=24 n (%)	ジゴキシン 0.25 mg N=24 n (%)	ジゴキシン 0.25 mg + LCZ 200 mg N=24 n (%)	全体 N=24 n (%)
合計		7 (29.2)	6 (25.0)	10 (41.7)	18 (75.0)
心臓障害	合計	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
	動悸	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害	合計	5 (20.8)	4 (16.7)	8 (33.3)	14 (58.3)
	腹痛	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	4 (16.7)
	下痢	1 (4.2)	0 (0.0)	7 (29.2)	8 (33.3)
	消化不良	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	4 (16.7)
	悪心	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)
	歯痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
全身障害および投与局所様態	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	合計	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (8.3)
	口腔ヘルペス	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	合計	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
	背部痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	筋痙縮	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	筋骨格痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
神経系障害	合計	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	5 (20.8)
	頭痛	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	5 (20.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)

Source：B2111 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は全体で 8 例 12 件報告された。ジゴキシン単独投与の関連を否定できない有害事象（1 例 3 件）は，「動悸」，「悪心」，及び「嘔吐」，ジゴキシン + LCZ 併用投与の関連を否定でき

ない有害事象は，「下痢」であり，LCZ 単独投与の関連を否定できない有害事象は報告されなかった（7 例 3 件）。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象は 39 件中 34 件が軽度，5 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），「動悸」，「口腔咽頭痛」，及び「歯感染」（各 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

1 名が有害事象（「嘔吐」）により試験を中止した。本事象は，発現日当日に治療を要することなく，消失した。本事象は治験薬との関連を否定された。

（5）臨床検査

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。

（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。

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

LCZ 200 mg とジゴキシン 0.25 mg の併用反復投与による VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度への影響は認められなかった。

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの VAL の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-7に示す。

VAL の AUC0-12h 及び Cmax,ss はジゴキシンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 7%及び 6%増加した。

Table 2-6　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 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（B2111 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg 第 1 期 Day 4 n=24	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg 第 2 期 Day 14 n=23
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	12660 ± 5439.0	13920 ± 6097.6
	中央値	13000	13560
	最小値～最大値	3710～25000	5980～27300
	CV%	42.96	43.82
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2390 ± 982.23	2656 ± 1193.4
	中央値	2460	2610
	最小値～最大値	822～5010	837～5100
	CV%	41.10	44.93
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	282.0 ±179.05	298.4 ±161.34
	中央値	239.0	285.0
	最小値～最大値	87.9～972	75.1～862
	CV%	63.50	54.07
Tmax,ss (h)	中央値	1.500	1.500
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～4.00

Source：B2111 試験-Table 14.2-2.2

Table 2-7　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 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（B2111 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値			
	LCZ 200 mg (n=23)	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg (n=23)	幾何平均値の比 [a]	比の 90%信頼区間
AUC0-12h (ng·hr/mL)	11794.30	12659.42	1.07	(0.93～1.24)
Cmax,ss (ng/mL)	2247.91	2374.45	1.06	(0.89～1.25)

Source：B2111 試験-Table 14.2-2.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ LCZ 200 mg

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの LBQ657 の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-9に示す。

LBQ657 の AUC0-12h 及び Cmax,ss はジゴキシンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 13%及び 14%増加した。

Table 2-8　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 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（B2111 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg 第 1 期 Day 4 n=24	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg 第 2 期 Day 14 n=23
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	52460 ± 9376.6	59830 ± 10405
	中央値	53080	61920
	最小値～最大値	35200～73700	38000～78700
	CV%	17.87	17.39
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	7935 ± 1441.6	9082 ± 1665.4
	中央値	7775	9150
	最小値～最大値	5330～11000	5190～12500
	CV%	18.17	18.34
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	2082 ± 497.41	2379 ± 553.92
	中央値	2190	2420
	最小値～最大値	1120～3200	1210～3220
	CV%	23.89	23.29
Tmax,ss (h)	中央値	2.500	2.000
	最小値～最大値	1.00～4.00	1.50～4.00

Source：B2111 試験-Table 14.2-4.2

Table 2-9　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 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（B2111 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値			
	LCZ 200 mg (n=23)	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg (n=23)	幾何平均値の比 a)	比の 90%信頼区間
AUC0-12h (ng·hr/mL)	52130.19	58902.91	1.13	1.10～1.17
Cmax,ss (ng/mL)	7842.75	8925.12	1.14	1.06～1.22

Source：B2111 試験-Table 14.2-4.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ LCZ 200 mg

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの AHU377 の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-11に示す。

AHU377 の AUC0-12h 及び Cmax,ss はジゴキシンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 3%及び 2%減少した。

Table 2-10　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 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（B2111 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg 第 1 期 Day 4 n=24	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg 第 2 期 Day 14 n=23
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1864 ± 786.70	1774 ± 522.40
	中央値	1709	1652
	最小値～最大値	914～4730	808～3170
	CV%	42.22	29.46
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1426 ± 661.21	1374 ± 693.52
	中央値	1225	1300
	最小値～最大値	512～2630	322～2910
	CV%	46.37	50.47
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1.267 ± 0.81765	0.8587 ± 0.75414
	中央値	1.290	1.160
	最小値～最大値	0.00～2.86	0.00～2.40
	CV%	64.55	87.82
Tmax,ss (h)	中央値	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～4.00	0.500～3.00

Source：B2111 試験-Table 14.2-3.2

Table 2-11　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びジゴキシン 0.25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2111 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値			
	LCZ 200 mg (n=23)	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg (n=23)	幾何平均値の比 a)	比の 90%信頼区間
AUC0-12h (ng·hr/mL)	1745.65	1700.71	0.97	0.89～1.07
Cmax,ss (ng/mL)	1233.04	1207.21	0.98	0.75～1.27

Source：B2111 試験-Table 14.2-3.1
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ LCZ 200 mg

(2) ジゴキシンの PK

ジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回）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ジゴキシンの PK パラメータをTable 2-12に示す。

ジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときのジゴキシンの AUC0-24h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-13に示す。

ジゴキシンの AUC0-24h 及び Cmax,ss は LCZ との併用投与により，単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 8%及び 4%減少した。

健康被験者に LCZ とジゴキシンを併用投与した場合，ジゴキシンの単独投与と比較して，ジゴキシンの曝露量への影響はほとんど認められなかった。

Table 2-12　ジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回）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ジゴキシンの PK パラメータ（B2111 試験，PK 解析対象集団）

		ジゴキシン 0.25 mg 第 2 期 Day 10 n=24	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg 第 2 期 Day 14 n=23
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	15.31 ± 3.3468	14.18 ± 3.5748
	中央値	15.11	12.76
	最小値～最大値	9.92～23.3	9.38～22.2
	CV%	21.86	25.21
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1.516 ± 0.32797	1.519 ± 0.57225
	中央値	1.510	1.270
	最小値～最大値	0.991～2.12	0.796～3.00
	CV%	21.64	37.68
Cmin,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	0.4414 ± 0.10702	0.3867 ± 0.093904
	中央値	0.4300	0.3450
	最小値～最大値	0.279～0.707	0.268～0.665
	CV%	24.25	24.29
Tmax,ss (h)	中央値	1.000	1.000
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.500～3.00

Source：B2111 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-13　ジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回）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ジゴキシンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2111 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値			
	ジゴキシン 0.25 mg (n=23)	LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg (n=23)	幾何平均値の比 [a)]	比の 90%信頼区間
AUC0-24h (ng·hr/mL)	14.99	13.79	0.92	0.88～0.96
Cmax,ss (ng/mL)	1.49	1.43	0.96	0.89～1.03

Source：B2111 試験-Table 14.2-1.1

a) 幾何平均値の比 =（LCZ 200 mg + ジゴキシン 0.25 mg）/ ジゴキシン 0.25 mg

2.3.6 B2112 試験（参考資料）

5.3.3.4-6-B2112 試験

試験の標題

A single blind, randomized, two-period, two-treatment crossover study to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction between LCZ696 and warfarin in healthy adult subjects

治験実施医療機関

1 施設（ヨルダン）

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 とワルファリンを併用投与し，LCZ がワルファリンの薬物動態及び薬力学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 とワルファリンを併用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盲検，ランダム化，2 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，ベースライン期，投与期（第 1 期及び第 2 期），後観察期で構成された。投与期の第 1 期と第 2 期の間は，10～14 日間をウォッシュアウト期とした。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1 試験デザイン（B2112 試験）

投与順序	投与期（第 1 期）	ウォッシュアウト期	投与期（第 2 期）
1	LCZ 200 mg を 1 日 2 回，10 日間投与。 Day 5 の朝，ワルファリン 25 mg を LCZ とともに単回投与。	最低 10 日間	プラセボを 1 日 2 回，10 日間投与。 Day 5 の朝，ワルファリン 25 mg をプラセボとともに単回投与。

投与順序	投与期（第 1 期）	ウォッシュアウト期	投与期（第 2 期）
2	プラセボを 1 日 2 回，10 日間投与。 Day 5 の朝，ワルファリン 25 mg をプラセボとともに単回投与。		LCZ 200 mg を 1 日 2 回，10 日間投与。 Day 5 の朝，ワルファリン 25 mg を LCZ とともに単回投与。

Source：B2112 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：26 名

目標完了被験者数：20 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
- 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，初回投与前の 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，スクリーニング時の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 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2112 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 200 mg	錠剤
LCZ696 錠 200 mg プラセボ	錠剤
Orfarin 錠 5 mg	錠剤

Source：B2112 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 投与期（第 1 期及び第 2 期）
  - LCZ 又はプラセボ（Day 1～10）

- LCZ 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（12 時間ごと），10 日間反復経口投与した。朝の投与は 7：30～9：30 に行い，被験者は 240 mL の水で治験薬を服用した。
- ワルファリン（Day 5）
  - ワルファリン 25 mg（Orfarin 錠 5 mg × 5 錠）を，LCZ 200 mg 又はプラセボとともに単回経口投与した。10 時間以上絶食後，7：30～9：30 に投与を行い，被験者は 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：各試験期 1 日間（Day −1）
- 投与期：
  - 第 1 期：LCZ 又はプラセボ投与 10 日間（第 1 期 Day 1～10），ワルファリン投与 1 日間（第 1 期 Day 5）
  - ウォッシュアウト期間：10～14 日間
  - 第 2 期：LCZ 又はプラセボ投与 10 日間（第 2 期 Day 1～10），ワルファリン投与 1 日間（第 2 期 Day 5）
- 後観察期：第 2 期終了日

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

- VAL，LBQ657，及び AHU377，並びにワルファリ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。
  - VAL，LBQ657，及び AHU377：AUC0-12h，Cmax,ss，Tmax,ss，T1/2，AUClast，及び AUCinf
  - ワルファリン（R 体，S 体）：Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，及び AUCinf

PD

- プロトロンビン時間（PTT），国際標準化プロトロンビン時間（PTT-INR）を測定し，以下の PD パラメータを算出した。
  - AUCPT，PTTmax，AUCINR，及び INRmax

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化され，試験期で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。解析は実際に投与された投与法に従い実施した。
- 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。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD 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。
- 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/PD

- ワルファリンの薬物動態に及ぼす LCZ の影響，及び LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の薬物動態に及ぼすワルファリンの影響を検討した。対数変換したワルファリン（R 体，S 体）の AUCinf，AUClast，及び Cmax，並びに LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の AUC0-12h 及び Cmax,ss を用いて解析した。
- ワルファリン（R 体，S 体）の PK パラメータに対する LCZ の影響は，線形混合効果モデルを使用し，投与順序，投与法及び期を固定効果，被験者を変量効果として評価した。LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の PK パラメータに対するワルファリンの影響は，対応のある t 検定により各単独投与時と LCZ + ワルファリン併用投与時を比較した。各 PK パラメータの群間差の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した（対数変換値に基づく）。
- LCZ とワルファリンの薬力学的薬物間相互作用は，AUCPT，PTTmax，AUCINR，及び INRmax を対数変換したのち，投与順序，投与法及び期を固定効果，被験者を変量効果として線形混合効果モデルにより解析した。

試験成績

被験者の内訳

計 26 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 24 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 2 名は，それぞれ有害事象の「顔面腫脹」（歯膿瘍によるもの）及び「創傷」により試験を中止した。被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2112 試験）

	投与順序 1 N = 13	投与順序 2 N = 13	全被験者 N = 26
完了被験者数	12 (92.3%)	12 (92.3%)	24 (92.3%)
中止被験者数	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (7.7%)
主な中止理由			
有害事象	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (7.7%)

Source：B2112 試験-Table 14.1-1.1

投与順序 1：LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg（Day 5）／プラセボ + ワルファリン 25 mg（Day 5）

投与順序 2：プラセボ + ワルファリン 25 mg（Day 5）／LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg （Day 5）

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（B2112 試験）

	投与順序 1 n (%)	投与順序 2 n (%)	全被験者 n (%)
ランダム化された被験者数	13 (100)	13 (100)	26 (100)
安全性解析対象集団（SAF）	13 (100)	13 (100)	26 (100)
PK 解析対象集団	13 (100)	13 (100)	26 (100)
PD 解析対象集団	13 (100)	13 (100)	26 (100)

Source：B2112 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 27.3 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 176.5 cm，73.8 kg であった。平均 BMI は 23.612 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人男性であった。いずれのパラメータにおいても，各投与順序で類似していた。

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

2 名を除くすべての被験者は，治験実施計画書に従って第 1 期及び第 2 期に治験薬を投与された。1 名はランダム化され，第 1 期にプラセボとワルファリン 25 mg（Day 5）を投与された後，第 1 期の最終日に「創傷」によって試験を中止した。他の 1 名はランダム化され，第 1 期に LCZ 200 mg とワルファリン 25 mg（Day 5）を投与された後，第 2 期の Day 1，朝のプラセボ投与後に「顔面腫脹」（歯膿瘍によるもの）によって試験を中止した。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 26 名中 18 名（69.2%）の被験者に計 32 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 40.0%（10/25 名）に計 12 件，LCZ + ワルファリン併用投与時では 24.0%（6/25 名）に計 7 件，プラセボ単独投与時では 19.2%（5/26 名）に計 5 件，及びプラセボ + ワルファリン併用投与時では 32.0%（8/25 名）に計 8 件であった。

主な SOC は，「筋骨格系および結合組織障害」（30.8%），「神経系障害」（23.1%），及び「胃腸障害」（15.4%）であった。

最もよくみられた有害事象は，「背部痛」（26.9%）及び「頭痛」（23.1%）であった。「背部痛」はプラセボ単独投与時（7.7%）より LCZ 単独投与時（20.0%）の方が発現率が高かった。LCZ + ワルファリン併用投与時及びプラセボ + ワルファリン併用投与時では「背部痛」は発現しなかった。「頭痛」は LCZ + ワルファリン併用投与時及びプラセボ + ワルファリン併用投与時（各 20.0%）で発現率が高く，LCZ 単独投与時では 2 名（8.0%），プラセボ単独投与時では 1 名（3.8%）に発現した。

Table 2-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2112 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 200 mg N = 25 n (%)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg N = 25 n (%)	プラセボ N = 26 n (%)	プラセボ + ワルファリン 25 mg N = 25 n (%)	合計 N = 26 n (%)
合計		10 (40.0)	6 (24.0)	5 (19.2)	8 (32.0)	18 (69.2)
胃腸障害	合計	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	4 (15.4)
	消化不良	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.7)
	嘔吐	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
障害，中毒および処置合併症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.8)
	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	合計	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	8 (30.8)
	関節痛	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)

SOC	PT	LCZ 200 mg N = 25 n (%)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg N = 25 n (%)	プラセボ N = 26 n (%)	プラセボ + ワルファリン 25 mg N = 25 n (%)	合計 N = 26 n (%)
	背部痛	5 (20.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	7 (26.9)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
神経系障害	合計	2 (8.0)	5 (20.0)	1 (3.8)	5 (20.0)	6 (23.1)
	頭痛	2 (8.0)	5 (20.0)	1 (3.8)	5 (20.0)	6 (23.1)
腎および尿路障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.7)
	咳嗽	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)

Source：B2112 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
1 回の投与で，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 の中で複数の異なった有害事象が発現した場合は，合計欄では 1 名と集計した。
初回投与以降に発現した有害事象を示した。

2）副作用

副作用は全体で 19 件報告された。副作用の内訳は，LCZ 単独投与時では「背部痛」（4 名 4 件），「関節痛」及び「頭痛」（各 2 名 2 件），「消化不良」，「咳嗽」，及び「嘔吐」（各 1 名 1 件）であった。LCZ + ワルファリン併用投与時では，「頭痛」（5 名 5 件），「筋骨格系胸痛」及び「嘔吐」（各 1 名 1 件）であった。プラセボ + ワルファリン併用投与時では，「頭痛」（1 名 1 件）であった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象のほとんどが軽度から中等度であった。中等度（17 件）の有害事象の内訳は，「頭痛」（5 名 12 件），「背部痛」（2 名 2 件），「顔面腫脹」，「消化不良」，及び「排尿困難」（各 1 名 1 件）であった。重度の有害事象は「頭痛」が 1 名に 1 件認められた。すべての有害事象は本試験終了までに回復した。

（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。

（4）投与中止に至った有害事象

2 名が有害事象（「顔面腫脹」及び「創傷」）により試験を中止した。両事象とも治験薬との関連を否定された。

（5）臨床検査

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。

（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。

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/PD の結果

（1）LCZ の PK

LCZ とワルファリンの併用投与による VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度への影響は認められなかった。

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの VAL の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-7に示す。

VAL の AUC0-12h 及び Cmax,ss は，ワルファリンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 6%及び 7%減少した。

Table 2-6　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 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（B2112 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	16530 ± 7195.7	15880 ± 7475.1
	中央値	15510	14490
	最小値～最大値	5520～33300	4700～37900
	CV%	43.52	47.07

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3324 ± 1392.8	3192 ± 1405.9
	中央値	3180	3160
	最小値～最大値	1270～7850	631～6420
	CV%	41.90	44.04
Tmax,ss (h)	中央値	1.500	1.500
	最小値～最大値	1.00～4.00	0.500～3.00

Source：B2112 試験-Table 14.2-3.2

Table 2-7　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 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（B2112 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	LCZ 200 mg (n = 25)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg (n = 25)	推定値	90%信頼区間
AUC0-12h (ng·h/mL)	15040.07	14168.98	0.94	0.83～1.07
Cmax,ss (ng/mL)	3071.72	2844.74	0.93	0.82～1.05

Source：B2112 試験-Table 14.2-3.1
対数変換した PK パラメータを対応のある t 検定にて解析した。

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの LBQ657 の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-9に示す。

LBQ657 の AUC0-12h 及び Cmax,ss はワルファリンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 7%増加した。

Table 2-8　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 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（B2112 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	56270 ± 11001	60350 ± 12664
	中央値	52470	59250
	最小値～最大値	38000～79100	39600～88500
	CV%	19.55	20.99

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	8339 ± 1639.3	8884 ± 1564.4
	中央値	8120	8760
	最小値～最大値	6280～11200	6660～11700
	CV%	19.66	17.61
Tmax,ss (h)	中央値	2.000	2.000
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.00～4.00

Source：B2112 試験-Table 14.2-5.2

Table 2-9　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 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（B2112 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	LCZ 200 mg (n = 25)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg (n = 25)	推定値	90%信頼区間
AUC0-12h (ng·h/mL)	55262.77	59131.05	1.07	1.05～1.09
Cmax,ss (ng/mL)	8187.36	8752.17	1.07	1.03～1.11

Source：B2112 試験-Table 14.2-5.1
対数変換した PK パラメータを対応のある t 検定にて解析した。

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの AHU377 の AUC0-12h 及び Cmax,ss の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-11に示す。

AHU377 の AUC0-12h 及び Cmax,ss はワルファリンとの併用投与により，LCZ の単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 2%及び 18%増加した。

Table 2-10　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 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（B2112 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1701 ± 519.22	1712 ± 466.43
	中央値	1674	1711
	最小値～最大値	855～2730	937～2610
	CV%	30.53	27.24

		LCZ 200 mg n = 25	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg n = 25
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1262 ± 707.52	1431 ± 591.08
	中央値	989.0	1230
	最小値～最大値	472～3230	354～2700
	CV%	56.08	41.30
Tmax,ss (h)	中央値	0.5000	0.5000
	最小値～最大値	0.500～3.00	0.500～3.00

Source：B2112 試験-Table 14.2-4.2

Table 2-11　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を単独及びワルファリン 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2112 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	LCZ 200 mg (n = 25)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg (n = 25)	推定値	90%信頼区間
AUC0-12h (ng·h/mL)	1624.71	1650.64	1.02	0.95～1.08
Cmax,ss (ng/mL)	1111.23	1306.47	1.18	0.94～1.46

Source：B2112 試験-Table 14.2-4.1
対数変換した PK パラメータを対応のある t 検定にて解析した。

(2) ワルファリンの PK

LCZ とワルファリンの併用投与によるワルファリンの血漿中濃度への影響は認められなかった。

ワルファリン 25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときのワルファリン（R 体，S 体）の PK パラメータをTable 2-12に示す。

ワルファリン 25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときのワルファリン（R 体，S 体）の AUCinf，AUClast 及び Cmax の解析結果（幾何平均値の比）をTable 2-13に示す。

R-ワルファリンの AUCinf，AUClast，及び Cmax は LCZ との併用投与により，単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 2%，1%，及び 4%減少した。S-ワルファリンの AUCinf，AUClast，及び Cmax は LCZ との併用投与により，単独投与に比べ，幾何平均値でそれぞれ 3%，2%，及び 5%減少した。

健康被験者に LCZ とワルファリンを併用投与した場合，ワルファリンの単独投与と比較して，ワルファリンの曝露量への影響はほとんど認められなかった。

Table 2-12　ワルファリン 25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときのワルファリン（R 体，S 体）の PK パラメータ（B2112 試験，PK 解析対象集団）

		R-ワルファリン		S-ワルファリン	
		プラセボ＋ワルファリン 25 mg n = 25	LCZ 200 mg＋ワルファリン 25 mg n = 25	プラセボ＋ワルファリン 25 mg n = 25	LCZ 200 mg＋ワルファリン 25 mg n = 25
AUClast (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	61570 ± 11991	59860 ± 12357	49810 ± 18059	49180 ± 19549
	中央値	61520	59170	47710	45670
	最小値～最大値	42000～89900	39500～90800	27700～95900	28800～108000
	CV%	19.48	20.64	36.26	39.75
AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	69010 ± 15853	66400 ± 16315	56360 ± 28321	55300 ± 30143
	中央値	68190	64590	50160	48040
	最小値～最大値	43500～108000	41100～110000	28500～146000	29400～159000
	CV%	22.97	24.57	50.25	54.51
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1399 ± 233.92	1343 ± 249.19	1444 ± 271.06	1367 ± 277.11
	中央値	1400	1230	1410	1290
	最小値～最大値	977～1840	911～1870	922～1960	942～1910
	CV%	16.71	18.55	18.77	20.27
Tmax (h)	中央値	2.000	2.000	1.000	1.000
	最小値～最大値	0.500～4.00	0.500～4.00	0.500～4.00	0.500～4.00
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	43.92 ± 7.9419	41.80 ± 7.3652	40.30 ± 14.740	38.49 ± 14.118
	中央値	41.96	41.04	35.47	34.70
	最小値～最大値	29.8～62.5	31.7～59.0	23.6～90.6	22.5～86.7

Source：B2112 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-2.2

Table 2-13　ワルファリン 25 mg（1 日 1 回）を単独及び LCZ 200 mg との併用で投与したときのワルファリンの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2112 試験，PK 解析対象集団）

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	プラセボ + ワルファリン 25 mg (n = 25)	LCZ 200 mg + ワルファリン 25 mg (n = 25)	推定値	90%信頼区間
R-ワルファリン				
AUCinf (ng·h/mL)	66153.48	64891.96	0.98	0.96～1.00
AUClast (ng·h/mL)	59534.11	58796.87	0.99	0.97～1.01
Cmax (ng/mL)	1373.71	1325.29	0.96	0.91～1.03
S-ワルファリン				
AUCinf (ng·h/mL)	52027.31	50677.20	0.97	0.95～1.00
AUClast (ng·h/mL	47570.37	46647.81	0.98	0.95～1.01
Cmax (ng/mL)	1414.20	1344.45	0.95	0.88～1.03

Source：B2112 試験-Table 14.2-1.1 及び Table 14.2-2.1
対数変換した PK パラメータを，投与順序，投与法，及び期を固定効果，被験者を変量効果として線形混合効果モデルにより解析した。

（3）LCZ の PD

LCZ 200 mg 及びワルファリン 25 mg の併用投与における PTT の平均値（標準偏差）は 16.56 秒（2.112）であり，ワルファリン 25 mg の単独投与では 16.59 秒（2.182）であった。ピーク時 PTT の平均値は，両群ともに 22.32 秒で，標準偏差はそれぞれ 4.262 及び 4.025 であった。

ワルファリン 25 mg の単独投与と，LCZ 200 mg 及びワルファリン 25 mg の併用投与における INR の平均値は，両群ともに 1.31 で，標準偏差はそれぞれ 0.222 及び 0.215 であった。ピーク時 INR の平均値は，両群ともに 1.95 で，標準偏差はそれぞれ 0.476 及び 0.514 であった。

LCZ 200 mg 及びワルファリン 25 mg の併用投与における PTT の平均値及びピーク時 PTT，INR の平均値及びピーク時 INR はワルファリン 25 mg 単独投与と等しく，これらの凝固パラメータにおいて臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.3.7 B2113 試験（参考資料）

5.3.3.4-7-B2113 試験

試験の標題

An open-label, two-period, single-sequence study to evaluate the effect of omeprazole on the pharmacokinetics 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，オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回反復投与が LCZ 400 mg を単回投与したときのバルサルタン（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 とオメプラゾール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，2 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，試験期，試験終了時で構成された。

試験期は 2 期で構成され，試験期 1 では LCZ 400 mg を単回投与した。試験期 2 ではオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間投与し，5 日目に LCZ 400 mg とオメプラゾール 40 mg を併用投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2113 試験）

期	SCR	BS	試験期 1					試験期 2								EOS
Day	−28 ～ −2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
治験薬投与			LCZ 400 mg	ウォッシュアウト				オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回				オメプラゾール 40 mg + LCZ 400 mg				
			X					X	X	X	X	X				
PK（LCZ）			X [a)]	X	X	X	X					X [a)]	X	X	X	X

Source：B2113 試験-Table 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期，EOS = 試験終了時検査
a) PK 用採血は，投与前（0 時間）及び投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96 時間後とした。

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

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（妊娠の可能性がない者）
- 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の臥位のバイタルサインが正常範囲内の者
  - 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
  - 体位変換による血圧変化の基準（臥位から起立した際に SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，及び脈拍数が 20 bpm を超えて増加）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（B2113 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
オメプラゾールカプセル 40 mg	徐放カプセル

Source：B2113 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 試験期 1：
  - 被験者は 10 時間以上絶食後，7:00～9:00 に，240 mL の水で LCZ 400 mg を服用した（Day 1）。
  - 被験者は投与 2 時間後まで臥位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。
- 試験期 2：
  - 被験者は，朝食の 1 時間以上前の 7:00～9:00 に，240 mL の水でオメプラゾール 40 mg を服用した（Day 6～9）。
  - Day 10 は，10 時間以上絶食後，7:00～9:00 に 240 mL の水でオメプラゾール 40 mg を服用し，その約 60 分後の 8:00～10:00 に 240 mL の水で LCZ 400 mg を服用した。
  - 被験者は LCZ 投与 2 時間後まで臥位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。

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 28～2 日（Day −28～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 試験期 1：LCZ 投与 1 日間（Day 1），ウォッシュアウト 4 日間（Day 2～5）
  - 試験期 2：オメプラゾール投与 4 日間（Day 6～9）及び LCZ + オメプラゾール投与 1 日間（Day 10）
- 試験終了時検査：最終 PK 用採血終了後（Day 14）

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，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：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，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。
- 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，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：心電図所見及び基準範囲からのすべての逸脱値を投与法別，被験者別，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。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の対数変換した AUCinf，AUClast，及び Cmax について，投与法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。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。
- すべての PK パラメータに対して，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。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 2-3に示す。計 28 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 27 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 1 名は，試験期 2 の Day 9 に同意撤回により試験を中止した。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2113 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	
同意撤回	1 (3.6)

Source：B2113 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（B2113 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：B2113 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 43.0 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 166.4 cm，72.45 kg であった。平均 BMI は 26.21 kg/m^2 であった。被験者の性別は男性が 23 名（82%），女性が 5 名（18%）であった。人種は白人が 86%と多かった。

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

1 名を除く 27 名すべての被験者は，治験実施計画書に従って試験期 1 及び試験期 2 に治験薬を投与された。1 名は試験期 2 の Day 9 に試験を中止したため，LCZ 及びオメプラゾールそれぞれの単独投与は行われたが，オメプラゾール + LCZ 400 mg の併用投与は行われなかった。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 28 名中 8 名（28.6%）の被験者に計 28 件発現した。投与法別の有害事象発現率は，LCZ 単独投与で 25.0%（7/28 名），オメプラゾール単独投与で 10.7%（3/28 名），及び LCZ + オメプラゾール併用投与で 7.4%（2/27 名）であった。

SOC 別では，全体で，「胃腸障害」が 4 名（14.3%）で最も高く，次いで，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」が各 3 名（10.7%）に発現した。

PT 別では，全体で，「頭痛」が 2 名（7.1%）で最も高く，その他の有害事象は 1 名ずつに発現した。

Table 2-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2113 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	オメプラゾール 40 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		7 (25.0)	3 (10.7)	2 (7.4)	8 (28.6)
胃腸障害					
合計		3 (10.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	4 (14.3)
	歯痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	悪心	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	歯肉の炎症	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	嘔吐	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	下痢	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	消化不良	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	上腹部痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.1)
	血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	熱感	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
傷害，中毒および処置合併症					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.1)
	処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	転倒	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	オメプラゾール 40 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
合計		2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (10.7)
	筋肉痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	筋骨格硬直	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	筋痙縮	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	骨痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害					
合計		3 (10.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (10.7)
	頭痛	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.1)
	傾眠	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	体位性めまい	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	湿性咳嗽	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	鼻部不快感	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	鼻出血	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	斑	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管障害					
合計		2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	蒼白	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	ほてり	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Source：B2113 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ド順に，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

副作用は全体で 28 名中 5 名（17.9%）に 6 件認められた。投与法別の副作用の発現率は，LCZ 単独投与で 10.7%（3/28 名），オメプラゾール単独投与で 3.6%（1/28 名），及び LCZ + オメプラゾール併用投与で 3.7%（1/27 名）であった。

SOC 別では，「胃腸障害」が 3 名，「神経系障害」が 2 名，及び「血管障害」が 1 名であった。すべての副作用は各 1 名の発現であった。

3）重症度別の有害事象

中等度の有害事象が 3 名（10.7%）から報告された以外は，すべて軽度であった。重度の有害事象は認められなかった。報告されたすべての有害事象は，後遺症なく試験終了時までに消失した。

（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。

（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変動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

いくつかの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変動は認められなかった。LCZ 単独投与時の 1 名に軽度の「体位性めまい」が認められ，有害事象として報告された。LCZ 単独投与及びオメプラゾールとの併用投与後の平均 SBP，DBP，及び脈拍数に明らかな変化は認められなかった。

2）心電図

数名の被験者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と判断されず，有害事象として報告されなかった。

PK の結果

（1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの VAL の PK パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間をTable 2-7に示す。

VAL の AUCinf，AUClast，及び Cmax の LCZ 400 mg 単独投与時に対する LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg 併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.89（0.73～1.09），0.90（0.75～1.08），及び 0.87（0.69～1.09）であった。VAL のこれらの PK パラメータの 90%信頼区間は，生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれなかったが，オメプラゾール併用時の減少は 10～13%とわずかであった。VAL の Tmax の投与法間の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

Table 2-6　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの VAL の PK パラメータ（B2113 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	28	22
	平均値 ± 標準偏差	33000 ± 13800	31000 ± 16900
	中央値	31000	26500
	最小値～最大値	14500～73100	8860～66800
	CV%	41.7	54.4
AUClast (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	32600 ± 13800	31300 ± 17000
	中央値	30500	26600
	最小値～最大値	14000～72700	8550～65800
	CV%	42.4	54.5
Cmax (ng/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	5120 ± 2320	4810 ± 2630
	中央値	4730	4420
	最小値～最大値	2300～13100	1080～10900
	CV%	45.3	54.7
Tmax (h)	n	28	27
	中央値	1.50	2.02
	最小値～最大値	1.00～4.03	0.983～6.00

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-7　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2113 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]	
	n	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	22 [b]	30084.960	26800.154	0.89	0.73～1.09
AUClast (ng·h/mL)	27	29887.877	26932.845	0.90	0.75～1.08
Cmax (ng/mL)	27	4699.758	4067.559	0.87	0.69～1.09
Tmax (h) [c]	27	1.500	2.017	−0.50	−1.00～0.00

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg） / LCZ 400 mg
b) T1/2 算出において調整した r^2 が 0.75 未満であった 5 名を，AUCinf の集計から除外した。
c) Tmax については，「調整済み幾何平均値」に中央値，「幾何平均値の比の推定値」に Hodges-Lehmann 法による投与法間の差の推定値，「幾何平均値の比の 90%信頼区間」に分布に依存しない信頼区間を記載した。

（2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間をTable 2-9に示す。

LBQ657 の AUCinf，AUClast，及び Cmax の LCZ 400 mg 単独投与時に対する LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg 併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.02（0.99～1.06），1.02（0.99～1.06），及び 1.04（0.98～1.11）であった。LBQ657 のこれらの PK パラメータの 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。LBQ657 の Tmax の投与法間の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

Table 2-8　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（B2113 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	179000 ± 51200	181000 ± 42800
	中央値	168000	175000
	最小値～最大値	113000～320000	123000～275000
	CV%	28.6	23.7
AUClast (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	178000 ± 51100	180000 ± 42600
	中央値	167000	174000
	最小値～最大値	112000～319000	122000～273000
	CV%	28.6	23.7
Cmax (ng/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	17600 ± 3850	18100 ± 2940
	中央値	16500	18100
	最小値～最大値	7920～26400	11500～23700
	CV%	21.9	16.3
Tmax (h)	n	28	27
	中央値	2.01	2.02
	最小値～最大値	1.50～4.03	1.50～4.03

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-9　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2113 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]	
	n	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	27	172160.602	176288.612	1.02	0.99～1.06
AUClast (ng·h/mL)	27	171402.877	175545.649	1.02	0.99～1.06
Cmax (ng/mL)	27	17153.445	17824.807	1.04	0.98～1.11
Tmax (h) [b]	27	2.017	2.017	0.01	−0.49～0.50

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg）/ LCZ 400 mg
b) Tmax については，「調整済み幾何平均値」に中央値，「幾何平均値の比の推定値」に Hodges-Lehmann 法による投与法間の差の推定値，「幾何平均値の比の 90%信頼区間」に分布に依存しない信頼区間を記載した。

（3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの AHU377 の PK パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間をTable 2-11に示す。

AHU377 の AUCinf，AUClast，及び Cmax の LCZ 400 mg 単独投与時に対する LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg 併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.93（0.87～0.99），0.92（0.87～0.97），及び 0.93（0.77～1.13）であった。AHU377 の AUCinf 及び AUClast の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。AHU377 の Cmax の 90%信頼区間は，生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれなかったが，オメプラゾール併用下での減少は 7%とわずかであった。AHU377 の Tmax の投与法間の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

Table 2-10　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの AHU377 の PK パラメータ（B2113 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	28	23
	平均値 ± 標準偏差	4670 ± 1290	4330 ± 1310
	中央値	4810	4160
	最小値～最大値	2440～6570	1980～6990
	CV%	27.6	30.3
AUClast (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	4670 ± 1290	4320 ± 1300
	中央値	4800	4150
	最小値～最大値	2430～6560	1980～6970
	CV%	27.6	30.1
Cmax (ng/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	3920 ± 1930	3530 ± 1730
	中央値	3800	3380
	最小値～最大値	1110～7720	1040～7960
	CV%	49.4	48.9
Tmax (h)	n	28	27
	中央値	0.533	0.517
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.450～2.05

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-11　LCZ 400 mg を単独及びオメプラゾール 40 mg との併用で投与したときの AHU377 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2113 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]	
	n	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	23 [b]	4450.094	4129.826	0.93	0.87～0.99
AUClast (ng·h/mL)	27	4484.682	4122.832	0.92	0.87～0.97
Cmax (ng/mL)	27	3382.239	3151.836	0.93	0.77～1.13
Tmax (h) [c]	27	0.550	0.517	0.01	−0.22～0.25

Source：B2113 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + オメプラゾール 40 mg） / LCZ 400 mg
b) T1/2 算出において調整した r^2 が 0.75 未満であった 4 名を，AUCinf の集計から除外した。
c) Tmax については，「調整済み幾何平均値」に中央値，「幾何平均値の比の推定値」に Hodges-Lehmann 法による投与法間の差の推定値，「幾何平均値の比の 90%信頼区間」に分布に依存しない信頼区間を記載した。

2.3.8 B2125 試験（参考資料）

5.3.3.4-8-B2125 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 carvedilol 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 とカルベジロールを併用投与し，LCZ がカルベジロール（光学異性体の R 体及び S 体）の定常状態における薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者を対象に，LCZ とカルベジロールを併用投与し，カルベジロールが LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］の定常状態における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 とカルベジロールを単独又は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，試験期，試験終了時で構成された。

試験期は 3 期で構成され，試験期 1 は LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，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 はカルベジロール 12.5 mg を 1 日 2 回 2 日間経

口投与後，25 mg を 1 日 2 回 4 日間投与した。試験期 3 は LCZ 400 mg を 1 日 1 回及びカルベジロール 25 mg を 1 日 2 回 5 日間併用投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2125 試験）

期	SCR	BS	試験期 1							試験期 2						試験期 3					
																					EOS
Day	−28 ～ −2	−1	1	2	3	4	5	6	7 ～ 15	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
治験薬投与																					
LCZ696 400 mg 1 日 1 回			X	X	X	X	X									X	X	X	X	X	
カルベジロール 12.5 mg 1 日 2 回										X	X										
カルベジロール 25 mg 1 日 2 回												X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK 評価用採血																					
LCZ696			X a)	X a)	X a)	X a)	X b)	X												X b)	X
カルベジロール												X a)	X a)	X a)	X c)					X c)	

Source：B2125 試験-Table 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期，EOS = 試験終了時
a) 投与前（0 時間）
b) LCZ の PK プロファイル：投与前（0 時間）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24 時間後
c) カルベジロールの PK プロファイル：朝の投与の投与前（0 時間）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 時間後

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

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体温が 35.0～37.5°C，脈拍数が 60～90 bpm，臥位収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，臥位拡張期血圧（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 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（B2125 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
カルベジロール錠 12.5 mg	錠剤
カルベジロール錠 25 mg	錠剤

Source：B2125 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 試験期 1～3
  - 被験者は LCZ 400 mg（試験期 1 の Day 1～5 及び試験期 3 の Day 1～5）を 7:00～9:00 に服用した。
  - カルベジロールは，12.5 mg（試験期 2 の Day 1～2）又は 25 mg（試験期 2 の Day 3～6 及び試験期 3 の Day 1～5）を，7:00～9:00 及びその 12 時間後の 1 日 2 回服用した。
  - 被験者は治験薬を 240 mL の水とともに服用した。
  - 朝の投与は，いずれの治験薬も服用前少なくとも 10 時間は絶食し，服用後は詳細な PK 用血液採取の日（試験期 1 の Day 5，試験期 2 の Day 6，及び試験期 3 の Day 5）は 4 時間絶食し，その他の日は 2 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 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 5 日間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 1 の Day 1～15）
  - 試験期 2：カルベジロール 6 日間投与（試験期 2 の Day 1～6）
  - 試験期 3：LCZ 及びカルベジロール併用投与 5 日間（試験期 3 の Day 1～5）
- 試験終了時検査：1 日間（試験期 3 の Day 6）

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），並びにカルベジロール（R 体及び S 体）の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - 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，安全性に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。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータのデータがあり，PK データに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（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，投与法別及び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）並びにカルベジロール（R 体，S 体）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）を投与法別に示した。Tmax,ss 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。濃度は測定時点ごとに要約した。

- LCZ（VAL 及び LBQ657），及びカルベジロール（R 体，S 体）の対数変換した AUCtau,ss 及び Cmax,ss を，投与法を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合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。
- LCZ（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 + カルベジロール併用投与の比で評価した。カルベジロールの PK パラメータについて，カルベジロール単独投与に対する LCZ + カルベジロール併用投与の比で評価した。

試験成績

被験者の内訳

計 28 名の健康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。

被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2125 試験）

	全被験者 N = 28 n (%)
完了被験者数	28 (100)
中止被験者数	0 (0.0)

Source：B2125 試験-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（B2125 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：B2125 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 40.8 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 168.4 cm，75.47 kg であった。平均 BMI は 26.588 kg/m^2 であった。被験者はほとんどが白人（92.9%）で，男性が 20 名（71.4%），女性が 8 名（28.6%）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

すべての被験者は，治験実施計画書に従って治験薬を投与された。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 28 名中 11 名（39.3%）の被験者に計 21 件発現した。投与法別の有害事象発現率は，LCZ 単独投与時では 25.0%（7/28 名），カルベジロール単独投与時では 17.9%（5/28 名），及び LCZ + カルベジロール併用投与時では 14.3%（4/28 名）であった。

最もよくみられた SOC は，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，及び「神経系障害」（各 10.7%）であった。

最もよくみられた有害事象は，「便秘」，「熱感」，及び「頚部痛」が各 2 名（7.1%）の発現で，他の有害事象は 1 名ずつの発現であった。

Table 2-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2125 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	カルベジロール 12.5 mg 及び 25 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		7 (25.0)	5 (17.9)	4 (14.3)	11 (39.3)
胃腸障害					
合計		3 (10.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.7)
	便秘	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	悪心	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)
	熱感	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)
感染症および寄生虫症					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 28 n (%)	カルベジロール 12.5 mg 及び 25 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
傷害，中毒および処置合併症					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
臨床検査					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	尿中白血球陽性	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害					
合計		1 (3.6)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.7)
	頚部痛	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)
	背部痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (10.7)
	頭痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
精神障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	咳嗽	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害					
合計		0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
	丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)

Source：B2125 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

副作用は 28 名中 9 名（32.1%）の被験者に 14 件報告された。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象のほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は 2 名に 2 件（「尿路感染」及び「全身性そう痒症」）認められた。重度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象は後遺症もなく回復した。

（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。

（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のいくつかの検査項目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逸脱と判断されず，有害事象として報告されなかった。また，血液学的検査値及び血液生化学的検査値の平均値には，試験期間を通して変化が認められなかった。

尿検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱が認められた。

1 名の被験者に「尿中白血球陽性」が認められ，有害事象として報告された。本事象は尿中微生物陽性及び白血球エステラーゼ試験陽性を伴ったが，間欠的であったこと及び症状を伴わないことから尿路感染の有害事象とは判断されなかった。本事象は処置を要することなく消失した。また，本事象は他に原因がないことから，治験薬との関連を否定されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

数名の被験者で異常値が認められたが，いずれも臨床的に意味のある異常と判断されなかった。

2）心電図

数名の被験者で異常値が認められたが，いずれも臨床的に意味のある異常と判断されなかった。

PK の結果

（1）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-6に示す。

VAL の Cmax,ss 及び AUCtau,ss の CV は 31%～42%と大きかった。VAL の Tmax,ss は，LCZ の単独投与，カルベジロールとの併用投与のいずれも 1～4 時間の範囲であった。

LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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 2-7に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + カルベジロール併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.91（0.82～1.01）及び 0.88（0.78～0.98）であった。AUCtau,ss の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれたが，Cmax,ss の 90%信頼区間の下限値は含まれなかった。

Table 2-6　LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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（B2125 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg n = 28
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	39500 ± 16100	35600 ± 14100
	中央値	36200	31700
	最小値～最大値	15000～84700	13100～77800
	CV%	40.81	39.63
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	6310 ± 2660	5360 ± 1690
	中央値	5830	4940
	最小値～最大値	2450～12700	2190～8330
	CV%	42.17	31.47
Tmax,ss (h)	中央値	2.00	2.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.05～4.02

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-7　LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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（B2125 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 = 28)	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg (n = 28)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	36412.2	33130.5	0.91	0.82～1.01
Cmax,ss (ng/mL)	5806.9	5097.4	0.88	0.78～0.98

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg）/ LCZ 400 mg

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-8に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss は，LCZ の単独投与とカルベジロールとの併用投与の間で同程度であった。また，LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の CV は，24%～30%の範囲であった。

LBQ657 の Tmax,ss は，LCZ の単独投与，カルベジロールとの併用投与のいずれも 1～4 時間の範囲であった。

LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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 2-9に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + カルベジロール併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.04（1.02～1.06）及び 0.97（0.93～1.02）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）に含まれた。

Table 2-8　LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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（B2125 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg n = 28
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	173000 ± 45200	181000 ± 54500
	中央値	163000	166000
	最小値～最大値	109000～304000	104000～354000
	CV%	26.18	30.09
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	20100 ± 4820	19400 ± 4570
	中央値	18500	17900
	最小値～最大値	13000～31100	13100～30800
	CV%	24.04	23.50
Tmax,ss (h)	中央値	2.00	3.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～4.02

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-9　LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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（B2125 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 = 28)	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg (n = 28)	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	167740.0	174489.2	1.04	1.02～1.06
Cmax,ss (ng/mL)	19505.4	18957.4	0.97	0.93～1.02

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg）/ LCZ 400 mg

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-10に示す。

AHU377 の Tmax,ss の中央値は，LCZ の単独投与で 0.5 時間，カルベジロールとの併用投与で 1 時間であった。

Table 2-10　LCZ 400 mg を単独及びカルベジロール 25 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（B2125 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg n = 28	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg n = 28
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	4980 ± 1300	4920 ± 1310
	中央値	5250	4890
	最小値～最大値	2470～7130	2600～7540
	CV%	26.05	26.57
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3930 ± 1520	3190 ± 1280
	中央値	3750	3000
	最小値～最大値	1590～7370	1490～6350
	CV%	38.76	40.18
Tmax,ss (h)	中央値	0.517	1.02
	最小値～最大値	0.500～2.02	0.500～1.50

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.4

（2）カルベジロールの PK

カルベジロール 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態におけるカルベジロールの PK パラメータ（R 体，S 体）をTable 2-11に示す。

カルベジロールの Cmax,ss 及び AUCtau,ss の CV は 40%～57%と大きかった。カルベジロールの Tmax,ss の中央値は，カルベジロールの単独投与，カルベジロールとの併用投与のいずれも約 1 時間であった。

カルベジロール 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態におけるカルベジロール（R 体，S 体）の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-12に示す。

カルベジロールの AUCtau,ss 及び Cmax,ss のカルベジロール単独投与に対する LCZ 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，R-カルベジロールでそれぞれ 1.06（1.02～1.10）及び 0.88（0.81～0.95），S-カルベジロールでそれぞれ 1.10（1.05～1.14）及び 0.94（0.88～1.01）であった。R-カルベジロール及び S-カルベジロールの AUCtau,ss 及び Cmax,ss において，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（0.80～1.25）に含まれた。

Table 2-11　カルベジロール 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの定常状態におけるカルベジロール（R 体，S 体）の PK パラメータ（B2125 試験，PK 解析対象集団）

		R-カルベジロール		S-カルベジロール	
		カルベジロール 25 mg n = 28	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg n = 28	カルベジロール 25 mg n = 28	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg n = 28
AUCtau,ss (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	214 ± 121	227 ± 125	108 ± 47.2	117 ± 46.9
	中央値	172	178	92.2	105
	最小値～最大値	71.3～485	73.2～516	50.4～223	49.1～236
	CV%	56.55	55.12	43.75	39.92
Cmax,ss (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	54.8 ± 27.6	48.2 ± 23.8	23.6 ± 10.8	22.1 ± 9.34
	中央値	46.8	42.9	21.5	21.5
	最小値～最大値	20.3～123	17.7～106	9.28～54.2	8.97～40.7
	CV%	50.41	49.44	45.73	42.24
Tmax,ss (h)	中央値	1.00	1.07	1.00	1.07
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.500～4.02	0.500～2.00	0.500～4.02

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-12　カルベジロール 25 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときのカルベジロールの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2125 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)]	
	カルベジロール 25 mg (n = 28)	LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg (n = 28)	推定値	90%信頼区間
R-カルベジロール				
AUCtau,ss (ng·h/mL)	184.9	196.7	1.06	1.02～1.10
Cmax,ss (ng/mL)	48.5	42.6	0.88	0.81～0.95
S-カルベジロール				
AUCtau,ss (ng·h/mL)	99.3	108.8	1.10	1.05～1.14
Cmax,ss (ng/mL)	21.4	20.2	0.94	0.88～1.01

Source：B2125 試験-Table 14.2-1.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + カルベジロール 25 mg）/ カルベジロール 25 mg

2.3.9 B2225 試験（参考資料）

5.3.3.4-9-B2225 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 sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension

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 II 相

目的

主要目的

- 軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，シルデナフィルを単回投与したときの薬物動態に及ぼす LCZ の影響を検討する。
- 軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］の定常状態の薬物動態に及ぼすシルデナフィルの影響を検討する。

副次目的

- 軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，LCZ とシルデナフィルを単独投与及び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

- 軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）による血圧に及ぼす LCZ とシルデナフィルの単独投与及び併用投与の影響を検討する。
- 軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，血漿中及び尿中バイオマーカーである心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）及び環状グアノシン一リン酸（cGMP）に及ぼす LCZ とシルデナフィルの単独投与及び併用投与の影響を検討する。
- 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，軽症又は中等症の高血圧患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，試験期，試験終了時で構成された。

スクリーニング期では，14 日間の降圧薬及びその他の併用薬のウォッシュアウト期間を設定した。

試験期は 3 期で構成され，試験期 1 ではシルデナフィル 50 mg を単回投与し，ウォッシュアウトを 1 日間実施した。試験期 2 では LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。試験期 3 では，LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を併用で単回投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（B2225 試験）

期	SCR [a]	BS	試験期 1		試験期 2					試験期 3	試験終了時
Day	−35〜−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
治験薬投与			シルデナフィル 50 mg	シルデナフィル WO	LCZ 400 mg 1 日 1 回					LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg	
			X		X	X	X	X	X	X	
PK サンプル採取（シルデナフィル）			X [b]	X [c]						X [b]	X [c]
PK サンプル採取（LCZ）					X [d]	X [d]	X [d]	X [d]	X [b]	X [e]	X [c]

Source：B2225 試験-Table 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
a) 14 日間の降圧薬及びその他併用薬のウォッシュアウト期間を含む
b) 投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 時間後
c) 投与 24 時間後
d) 投与前（0 時間）
e) Day 7 の投与 24 時間後，Day 8 の投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 時間後

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

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 軽症又は中等症の高血圧患者で，降圧薬の治療の有無は問わない
- 年齢が 18〜65 歳の男性
- 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，高血圧症を除いて健康状態が良好と判断された者

- 未治療の高血圧患者（新規に高血圧症と診断されたか又はスクリーニング以前の少なくとも 8 週間は降圧薬による治療を受けていなかった高血圧患者）の場合，スクリーニング時の平均収縮期血圧（SBP）が 140 mmHg 以上 170 mmHg 未満である者
- 治療中の高血圧患者（スクリーニング以前の少なくとも 8 週間は降圧薬による治療を受けていた高血圧患者）の場合，スクリーニング時の平均 SBP が 160 mmHg 以下である者
- 治療中の高血圧患者の場合，スクリーニングの 2 ヵ月前から単剤の降圧薬で変更なく治療している者
- 体重が 55 kg 以上で，BMI が 18～40 kg/m^2 の範囲にあるもの
- 以下に該当する場合は除外する。
  - 治験薬初回投与前の 2 週間以内に，降圧薬以外の処方薬，バーブ系サプリメント，一般用医薬品，又は栄養補助食品（ビタミンを含む）を使用した者
  - スクリーニング又はベースライン時に，重症の高血圧症［平均臥位拡張期血圧（DBP）が 100 mmHg 以上又は平均臥位 SBP が 170 mmHg 以上］であった者
  - スクリーニング又はベースライン時に，低血圧（平均臥位 DBP が 50 mmHg 未満又は平均臥位 SBP が 90 mmHg 未満）であった者

治験薬

治験薬をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2225 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
シルデナフィル（Viagra®）錠 50 mg	錠剤

Source：B2225 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

- 試験期 1
  - シルデナフィル（Day 1）：被験者は 10 時間以上絶食後，7:30～9:00 に，240 mL の水でシルデナフィル 50 mg を服用した。被験者は投与 2 時間後まで臥位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。
- 試験期 2
  - LCZ（Day 3～7）：被験者は 10 時間以上絶食後，7:30～9:00 に，240 mL の水で LCZ 400 mg を服用した。被験者は Day 3 及び Day 7 では投与 2 時間後まで臥位を保持した。また，Day 7 では投与後 4 時間以上絶食した。

- 試験期 3
  - LCZ 及びシルデナフィル（Day 8）：被験者は 10 時間以上絶食後，7:30～9:00 に，240 mL の水で LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を服用した。被験者は投与 2 時間後まで臥位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。

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 35～2 日（Day −35～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 試験期 1：シルデナフィル投与 1 日間（Day 1），ウォッシュアウト 1 日間（Day 2）
  - 試験期 2：LCZ 投与 5 日間（Day 3～7）
  - 試験期 3：LCZ 及びシルデナフィル投与 1 日間（Day 8）
- 試験終了時検査：1 日間（Day 9）

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

- VAL，LBQ657，及び AHU377，並びにシルデナフィル，N-デスメチルシルデナフィルの血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - VAL，LBQ657，及び AHU377：AUCtau,ss，Cmax,ss，Cmin,ss，Tmax,ss
  - シルデナフィル及び N-デスメチルシルデナフィル：AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，及び T1/2

PD

- ABPM による血圧
- 血漿中及び 24 時間尿中 ANP
- 血漿中及び 24 時間尿中 cGMP

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 パラメータのデータがあり，PK データに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（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，投与法別及び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投与法別，被験者別，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。

(4) PK

- LCZ（VAL 及び LBQ657）並びにシルデナフィル及び N-デスメチルシルデナフィルの対数変換した AUC 及び Cmax について，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 + シルデナフィル併用投与の比で評価した。シルデナフィル及び N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータについて，シルデナフィル単独投与に対する LCZ + シルデナフィル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。
- すべての PK パラメータに対して，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）を投与法別に示した。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，及び最大値を記述した。濃度は測定時点別に要約した。

（5）PD

- ABPM による平均収縮期血圧（maSBP），平均拡張期血圧（maDBP），及び平均動脈圧（MAP）並びに尿中及び血漿中のバイオマーカー（cGMP 及び ANP）の記述統計量（平均値，標準偏差，CV，最小値，及び最大値）を算出した。
- 24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び 24 時間 MAP について，投与法間の差を，投与法及び投与後時間を要因，ベースライン値を共変量，被験者を変量効果とした反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。
- 24 時間尿中 ANP 及び cGMP，並びにそれぞれのクレアチニン補正値の対数変換値について，LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の比を，測定時点を固定効果，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。
- 血漿中 ANP 及び血漿中 cGMP の AUC0-24h を算出した。対数変換した AUC0-24h について，LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の比を，測定時点を固定効果，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 2-3に示す。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。試験を完了できなかった 1 名は，Day 3（試験期 2 の Day 1）に SBP が上昇し中止基準に合致したため医師の判断により試験を中止した。

Table 2-3　　被験者の内訳（B2225 試験）

	試験期 1 N = 28 n (%)	試験期 2 N = 28 n (%)	試験期 3 N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
完了被験者数	28 (100)	27 (96.4)	27 (100)	27 (96.4)
中止被験者数	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
主な中止理由				
医師の判断	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)

Source：B2225 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（B2225 試験）

	全被験者 N = 28 n
スクリーニングされた被験者数	28
安全性解析対象集団（SAF）	28
PK 解析対象集団	28 [a)]

Source：B2225 試験-Table 14.1-2.1
a) 1 名の被験者が，Day 3（試験期 2 の Day 1）に試験を中止したため，PK 解析対象集団は，試験期 1 は 28 名，試験期 2 及び試験期 3 は 27 名となった。

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 51.8 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 180.7 cm 及び 92.92 kg であった。平均 BMI は 28.49 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人の男性であった。

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

試験に組入れられた 28 名のうち，27 名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。中止した被験者は 1 名で，試験期 1（シルデナフィル 50 mg 単回投与）終了後，Day 3 に中止したため，LCZ 400 mg 及び LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg は投与されなかった。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 28 名中 17 名（60.7%）の被験者に発現した。投与法別の有害事象発現被験者数は，シルデナフィル単独投与時では 28 名中 8 名（28.6%），LCZ 単独投与時では 27 名中 7 名（25.9%），及び LCZ + シルデナフィル併用投与時では 27 名中 9 名（33.3%）であった。

SOC 別で，「神経系障害」7 名（25.0%）が最も多く，次いで「胃腸障害」5 名（17.9%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」3 名（10.7%）が多かった。

最もよくみられた有害事象は「頭痛」5 名（17.9%）であり，次いで「浮動性めまい」4 名（14.3%），「下痢」3 名（10.7%），「眼刺激」，「鼻閉」，「頻尿」各 2 名（各 7.1%）であった。

Table 2-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2225 試験，SAF）

SOC	PT	シルデナフィル 50 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		8 (28.6)	7 (25.9)	9 (33.3)	17 (60.7)
眼障害					
合計		2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	眼刺激	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
胃腸障害					
合計		1 (3.6)	4 (14.8)	1 (3.7)	5 (17.9)
	下痢	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (3.7)	3 (10.7)
	口内乾燥	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
	血便排泄	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.1)
	冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害					
合計		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	背部痛	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害					
合計		3 (10.7)	2 (7.4)	5 (18.5)	7 (25.0)
	頭痛	3 (10.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (17.9)
	浮動性めまい	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (11.1)	4 (14.3)
	傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
腎および尿路障害					
合計		0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.1)
	頻尿	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		3 (10.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (10.7)
	鼻閉	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
	鼻出血	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.1)
	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)

Source：B2225 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 2-6に示す。

副作用は，全体で 28 名中 11 名（39.3%）の被験者に発現した。投与法別の副作用発現被験者数は，シルデナフィル単独投与時では 28 名中 4 名（14.2%），LCZ 単独投与時では 27 名中 5 名（18.5%），及び LCZ + シルデナフィル併用投与時では 27 名中 7 名（25.9%）であった。

SOC 別で，「神経系障害」6 名（21.4%）が最も多く，次いで「胃腸障害」，「腎および尿路障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」「血管障害」各 2 名（7.1%）が多かった。

最もよくみられた副作用は「頭痛」及び「浮動性めまい」各 4 名（14.3%）であり，次いで「下痢」，「頻尿」各 2 名（各 7.1%）であった。副作用はすべて軽度か中等度で，高度な副作用の報告はなかった。すべての副作用は，治験薬投与を変更することなく最終観察時までに消失した。

Table 2-6　投与法別の副作用発現被験者数及び発現率（B2225 試験，SAF）

SOC	PT	シルデナフィル 50 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計		4 (14.3)	5 (18.5)	7 (25.9)	11 (39.3)
胃腸障害					
合計		0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (7.1)
	下痢	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
神経系障害					
合計		3 (10.7)	2 (7.4)	4 (14.8)	6 (21.4)
	頭痛	3 (10.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	4 (14.3)
	浮動性めまい	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (11.1)	4 (14.3)
	傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
腎および尿路障害					
合計		0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.1)
	頻尿	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		2 (7.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (7.1)
	鼻閉	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	鼻出血	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.6)

SOC	PT	シルデナフィル 50 mg N = 28 n (%)	LCZ 400 mg N = 27 n (%)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg N = 27 n (%)	全体 N = 28 n (%)
血管障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.1)
	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)
	潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)

Source：B2225 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 は全体の発現率の高い順に提示した。
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又は中等度であった。高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）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，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，「血管浮腫」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，スクリーニング又はベースライン時からの異常値が投与後も継続していたものが多かった。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

正常範囲を逸脱したバイタルサインに関連した有害事象として，軽度又は中等度の「浮動性めまい」が 4 名に報告された。この 4 名以外で，有害事象又は臨床的に意味がある，あるいは試験実施に影響を及ぼすと判断されたバイタルサインの逸脱値は認められなかった。

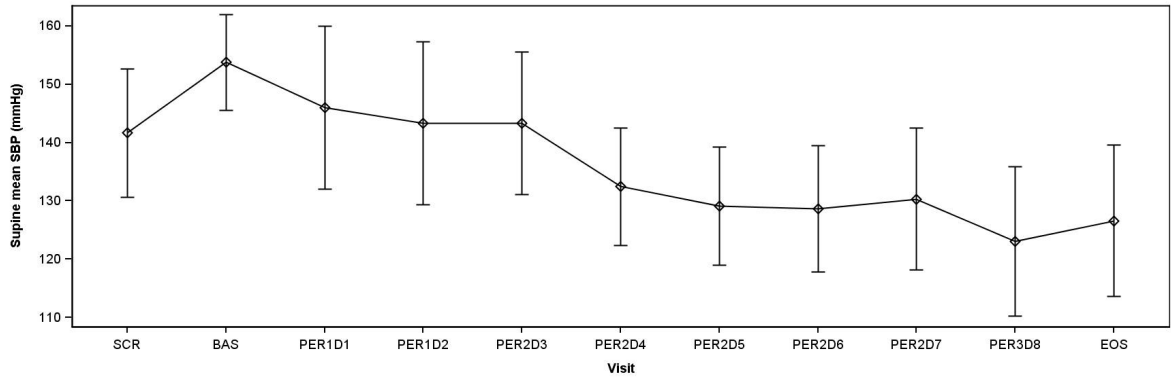
体位変換に伴う血圧変化の基準（臥位から立位に移行した際に SBP が 20 mmHg 以上低下，DBP が 10 mmHg 以上低下，又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加）に該当した被験者は認められなかった。

試験期間中の臥位測定による平均 SBP，DBP，及び脈拍数の推移をそれぞれFigure 2-1，Figure 2-3，及びFigure 2-5に示す。シルデナフィル単独，LCZ 単独，及び LCZ＋シルデナフィル併用投与時の臥位測定による平均 SBP，DBP，及び脈拍数のベースラインからの変化量の推移をそれぞれFigure 2-2，Figure 2-4，及びFigure 2-6に示す。

シルデナフィル及び LCZ の単独投与により血圧は低下した。LCZ＋シルデナフィル併用投与時では，それぞれの単独投与時よりさらに低下した。

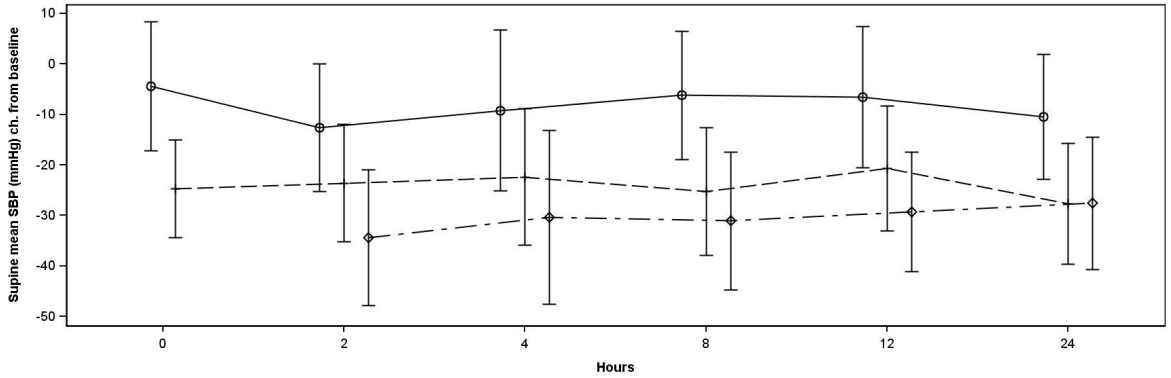
シルデナフィル及び LCZ それぞれの単独投与により脈拍数は減少したが，いずれも減少はわずかで同程度であった。LCZ とシルデナフィルの併用投与で脈拍数はわずかに増加した。

Figure 2-1　　試験期間中の臥位測定による平均 SBP の推移（B2225 試験，SAF）



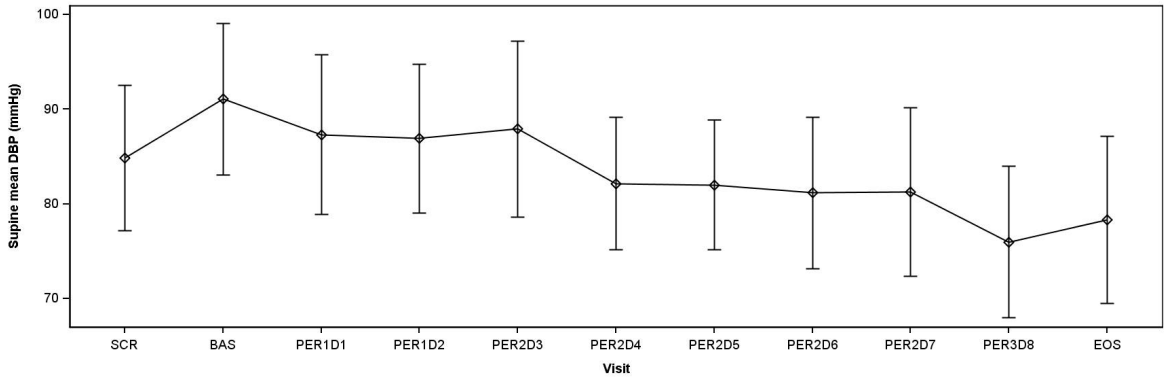
Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.1
平均値 ± 標準偏差

Figure 2-2　　治験薬投与時の臥位測定による平均 SBP のベースラインからの変化量の推移（B2225 試験，SAF）



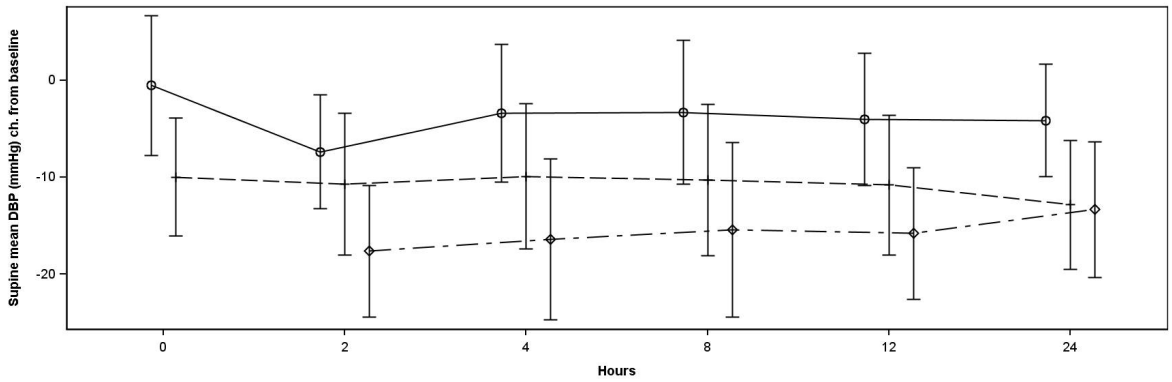
Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.2
平均値 ± 標準偏差
○：シルデナフィル 50 mg，＋：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Figure 2-3　　試験期間中の臥位測定による平均 DBP の推移（B2225 試験，SAF）



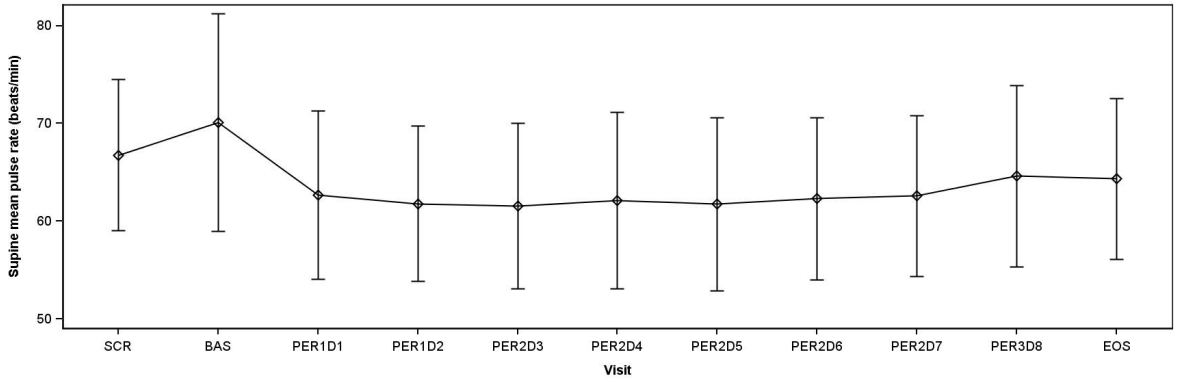
Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.1
平均値 ± 標準偏差

Figure 2-4　　治験薬投与時の臥位測定による平均 DBP のベースラインからの変化量の推移（B2225 試験，SAF）



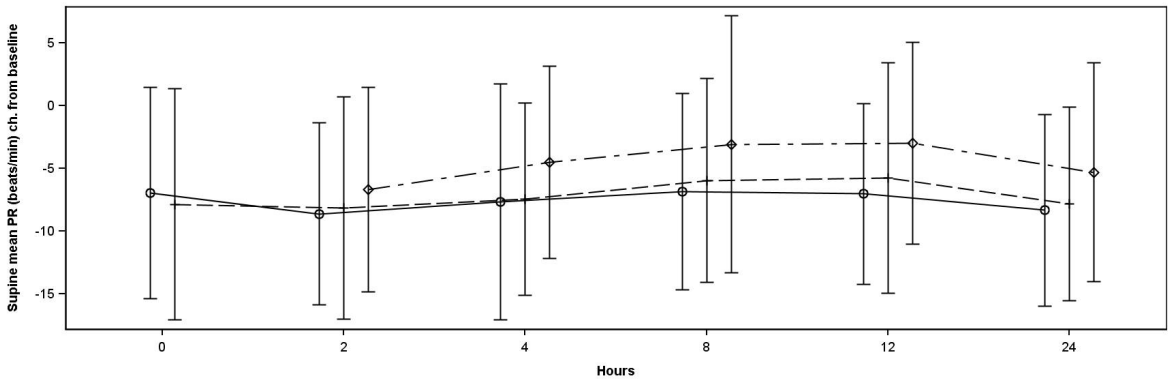
Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.2
平均値 ± 標準偏差
○：シルデナフィル 50 mg，＋：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Figure 2-5　　試験期間中の臥位測定による平均脈拍数の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.1
平均値 ± 標準偏差

Figure 2-6　治験薬投与時の臥位測定による平均脈拍数のベースラインからの変化量の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.3-3.2
平均値 ± 標準偏差
○：シルデナフィル 50 mg，＋：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

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/PD の結果

（1）シルデナフィルの PK

1）シルデナフィルの PK パラメータ

シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときのシルデナフィルの PK パラメータをTable 2-7に示す。

シルデナフィル単独投与時とシルデナフィル + LCZ 併用投与時のシルデナフィルの曝露量は類似していた。シルデナフィル単独投与時及び LCZ との併用投与時の，シルデナフィルの AUCinf の平均値はそれぞれ 601 ng·h/mL 及び 629 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 587 ng·h/mL 及び 612 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 185 ng/mL 及び 189 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV は 45.0%～52.6%であった。シルデナフィル単独投与時及び LCZ との併用投与時の，シルデナフィルの Tmax の中央値はそれぞれ 0.5 時間及び 1.0 時間で，T1/2 の平均値はそれぞれ 3.69 時間及び 3.84 時間であった。

シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときのシルデナフィルの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-8に示す。

シルデナフィルの AUCinf，AUClast 及び Cmax のシルデナフィル単独投与に対するシルデナフィル + LCZ 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.06（0.96～1.19），1.06（0.95～1.18），及び 1.02（0.87～1.19），であった。シルデナフィルの AUCinf，AUClast 及び

Cmax において，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（0.80～1.25）に含まれた。

Table 2-7　シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときのシルデナフィルの PK パラメータ（B2225 試験，PK 解析対象集団）

		シルデナフィル 50 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	601 ± 271	629 ± 303
	中央値	568	528
	最小値～最大値	127～1260	285～1740
	CV%	45.0	48.1
AUClast (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	587 ± 270	612 ± 297
	中央値	560	514
	最小値～最大値	121～1240	273～1680
	CV%	46.0	48.5
Cmax (ng/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	185 ± 88.3	189 ± 99.6
	中央値	199	156
	最小値～最大値	46.6～349	72.9～433
	CV%	47.8	52.6
Tmax (h)	n	28	27
	中央値	0.500	1.00
	最小値～最大値	0.500～4.00	0.500～3.00
T1/2 (h)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	3.69 ± 0.960	3.84 ± 1.11
	中央値	3.86	4.30
	最小値～最大値	2.05～5.12	1.99～5.85
	CV%	26.0	29.0

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-8　シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときのシルデナフィルの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2225 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)	
	n	シルデナフィル 50 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	27	540.892	575.985	1.06	0.96～1.19
AUClast (ng·h/mL)	27	525.735	559.043	1.06	0.95～1.18
Cmax (ng/mL)	27	165.393	168.405	1.02	0.87～1.19

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.4
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ シルデナフィル 50 mg

2）N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータ

シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータをTable 2-9に示す。

シルデナフィル単独投与時及び LCZ との併用投与時の，N-デスメチルシルデナフィルの AUCinf の平均値はそれぞれ 359 ng·h/mL 及び 325 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 331 ng·h/mL 及び 305 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 95.1 ng/mL 及び 84.6 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV は 34.2%～46.4%であった。シルデナフィル単独投与時及び LCZ との併用投与時の N-デスメチルシルデナフィルの Tmax の中央値はいずれも 1.0 時間で，T1/2 の平均値はそれぞれ 5.28 時間及び 6.20 時間であった。

シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-10に示す。

N-デスメチルシルデナフィルの AUCinf，AUClast 及び Cmax のシルデナフィル単独投与に対するシルデナフィル＋LCZ 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.93（0.86～1.00），0.94（0.87～1.01），及び 0.86（0.76～0.97）であった。N-デスメチルシルデナフィルの AUCinf 及び AUClast において，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（0.80～1.25）に含まれたが，Cmax の 90%信頼区間の下限は含まれなかった。N-デスメチルシルデナフィルの Cmax は LCZ との併用投与により 14%減少した。

Table 2-9　シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータ（B2225 試験，PK 解析対象集団）

		シルデナフィル 50 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
AUCinf (ng·h/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	359 ± 157	325 ± 143
	中央値	301	293
	最小値～最大値	164～817	120～673
	CV%	43.9	43.9
AUClast (ng·h/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	331 ± 152	305 ± 133
	中央値	288	283
	最小値～最大値	120～748	115～605
	CV%	46.0	43.5
Cmax (ng/mL)	n	28	27
	平均値 ± 標準偏差	95.1 ± 32.5	84.6 ± 39.3
	中央値	94.0	73.7
	最小値～最大値	37.4～154	31.6～172
	CV%	34.2	46.4
Tmax (h)	n	28	27
	中央値	1.00	1.00
	最小値～最大値	0.500～4.00	0.500～3.00

		シルデナフィル 50 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
T1/2 (h)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	5.28 ± 1.59	6.20 ± 1.90
	中央値	5.48	6.55
	最小値～最大値	2.64～8.04	2.40～11.7
	CV%	30.1	30.7

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-10　シルデナフィル 50 mg を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの N-デスメチルシルデナフィルの PK パラメータの比とその 90%信頼区間（B2225 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)	
	n	シルデナフィル 50 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg	推定値	90%信頼区間
AUCinf (ng·h/mL)	26	327.374	304.569	0.93	0.86～1.00
AUClast (ng·h/mL)	27	297.100	278.195	0.94	0.87～1.01
Cmax (ng/mL)	27	88.422	75.855	0.86	0.76～0.97

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.4
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ シルデナフィル 50 mg

（2）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg との併用で投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータをTable 2-11に示す。

LCZ 単独投与時及びシルデナフィルとの併用投与時の，VAL の AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 33000 ng·h/mL 及び 23600 ng·h/mL，Cmax,ss の平均値はそれぞれ 5300 ng/mL 及び 3350 ng/mL であった。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の CV は 33.0%～44.0%であった。LCZ 単独投与時及びシルデナフィルとの併用投与時の，VAL の Tmax,ss の中央値はいずれも 2.0 時間であった。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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%信頼区間をTable 2-12に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.71（0.62～0.80）及び 0.61（0.53～0.71）であった。VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss において，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（0.80～1.25）を下回った。VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss はシルデナフィルとの併用投与により，それぞれ 29%及び 39%減少した。

Table 2-11　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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（B2225 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	33000 ± 12400	23600 ± 9500
	中央値	30400	22600
	最小値～最大値	12800～63400	9380～46200
	CV%	37.5	40.3
Cmax,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	5300 ± 1750	3350 ± 1480
	中央値	5280	3000
	最小値～最大値	1560～9180	1060～7200
	CV%	33.0	44.0
Cmin,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	170 ± 92.6	197 ± 96.9
	中央値	147	213
	最小値～最大値	32.5～364	46.6～411
	CV%	54.4	49.2
Tmax,ss (h)	n	27	27
	中央値	2.00	2.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～4.00

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-12　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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（B2225 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)	
	n	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	27	30758.394	21691.551	0.71	0.62～0.80
Cmax,ss (ng/mL)	27	4994.299	3043.922	0.61	0.53～0.71

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ 400 mg

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg との併用で投与したときの定常状態における LBQ657 の PK パラメータをTable 2-13に示す。

LCZ 単独投与時及びシルデナフィルと併用投与時の，LBQ657 の AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 143000 ng·h/mL 及び 147000 ng·h/mL，Cmax,ss の平均値はそれぞれ 14900 ng/mL 及び 14000 ng/mL であった。Cmax,ss 及び AUCtau,ss の CV は 15.1%～21.0%であった。LCZ 単独投与

時及びシルデナフィルとの併用投与時の，LBQ657 の Tmax,ss の中央値はそれぞれ 2.0 時間及び 3.0 時間であった。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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%信頼区間をTable 2-14に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.02（1.01～1.04）及び 0.94（0.88～0.99）であった。LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss において，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（0.80～1.25）に含まれた。

Table 2-13　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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（B2225 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	143000 ± 26300	147000 ± 31000
	中央値	137000	142000
	最小値～最大値	94700～197000	95700～222000
	CV%	18.4	21.0
Cmax,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	14900 ± 2250	14000 ± 2420
	中央値	15000	13200
	最小値～最大値	10600～18900	9900～18300
	CV%	15.1	17.3
Cmin,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	1970 ± 718	2170 ± 733
	中央値	1940	2170
	最小値～最大値	870～3690	1100～3770
	CV%	36.4	33.8
Tmax,ss (h)	n	27	27
	中央値	2.00	3.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～6.00

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.2

Table 2-14　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 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（B2225 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)]	
	n	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	27	140802.677	144057.586	1.02	1.01～1.04
Cmax,ss (ng/mL)	27	14761.810	13812.308	0.94	0.88～0.99

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.3
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ 400 mg

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg との併用で投与したときの定常状態における AHU377 の PK パラメータをTable 2-15に示す。

LCZ 単独投与時及びシルデナフィルと併用投与時の，AHU377 の AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 3400 ng·h/mL 及び 3700 ng·h/mL，Cmax,ss の平均値はそれぞれ 2470 ng/mL 及び 2310 ng/mL であった。AUCtau,ss 及び Cmax,ss の CV は 24.6%～44.3%であった。LCZ 単独投与時及びシルデナフィルとの併用投与時の，AHU377 の Tmax,ss の中央値はそれぞれ 0.5 時間及び 1.0 時間であった。LCZ 単独投与時と LCZ + シルデナフィル併用投与時の AHU377 の PK パラメータは類似していた。

Table 2-15　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と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（B2225 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	3400 ± 1000	3700 ± 912
	中央値	3270	3720
	最小値～最大値	1780～6030	2240～5730
	CV%	29.6	24.6
Cmax,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	2470 ± 865	2310 ± 1020
	中央値	2550	2080
	最小値～最大値	1180～4430	759～4590
	CV%	35.0	44.3
Cmin,ss (ng/mL)	n	27	27
	平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	中央値	0.00	0.00
	最小値～最大値	0.00～0.00	0.00～0.00
	CV%		
Tmax,ss (h)	n	27	27
	中央値	0.500	1.00
	最小値～最大値	0.500～3.00	0.500～4.00

Source：B2225 試験-Table 14.2-1.2

（3）PD

1）ABPM

a）maSBP

ベースライン及び治験薬投与時における maSBP の 24 時間推移をFigure 2-7に示す。maSBP は，生理的な日内変動を示し，いずれの治験薬投与時においても投与 13～14 時間後から夜間に低下した。この変動はベースラインでも同様にみられた。LCZ 400 mg 単独投与及び LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg 併用投与の maSBP の投与前値（それぞれ Day 7 及び Day 8）は，LCZ を 4 日

間及び 5 日間反復投与した後の測定であり，ベースライン及びシルデナフィル 50 mg 単独投与の投与前値（それぞれ Day −1 及び Day 1）に比べ低下していた。

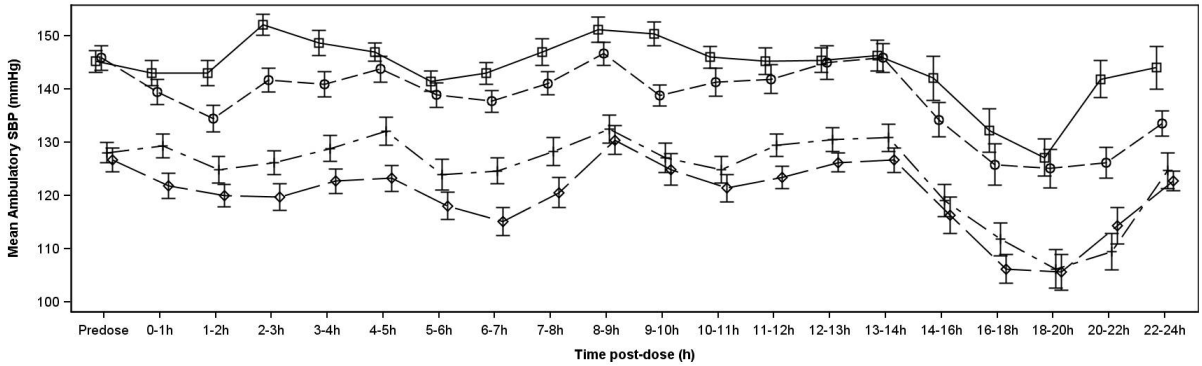
LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの maSBP のベースラインからの変化量の比較結果をTable 2-16に示す。

LCZ 単独投与時の maSBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−15.424 mmHg，−25.074 mmHg，及び−16.920 mmHg であり，LCZ により maSBP は低下した。

シルデナフィル単独投与時の maSBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−3.541 mmHg，−10.551 mmHg，及び−5.278 mmHg であった。シルデナフィル単独投与により昼間，夜間及び 24 時間 maSBP は低下し，夜間で顕著であったが，いずれも LCZ 単独投与より変化量は小さかった。

LCZ + シルデナフィルの併用では，maSBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−21.797 mmHg，−27.432 mmHg，及び−22.301 mmHg であり，maSBP はいずれも LCZ 単独投与より大きく低下した。

Figure 2-7　　ベースライン及び治験薬投与時における maSBP の 24 時間推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.3.1.1
平均値 ± 標準誤差
□：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-16　LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの maSBP のベースラインからの変化量の比較（B2225 試験，SAF）

			平均値		平均値の差 c)		
		N	単独投与 a)	併用投与 b)	推定値	95%信頼区間	p 値
LCZ 400 mg	昼間	27	−15.424	−21.797	−6.374	−10.07～−2.67	<0.001
	夜間	27	−25.074	−27.432	−2.358	−6.06～1.34	0.210
	24 時間	27	−16.920	−22.301	−5.381	−9.08～−1.68	0.005
シルデナフィル 50 mg	昼間	27	−3.541	−21.797	−18.257	−21.96～−14.56	<0.001
	夜間	27	−10.551	−27.432	−16.880	−20.58～−13.18	<0.001
	24 時間	27	−5.278	−22.301	−17.024	−20.72～−13.32	<0.001

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.3.3
maSBP の単位は mmHg。
a) LCZ 400 mg 又はシルデナフィル 50 mg
b) LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
c) 平均値の差 = 併用投与 − 単独投与

b）maDBP

ベースライン及び治験薬投与時における maDBP の 24 時間推移をFigure 2-8に示す。maDBP は，生理的な日内変動を示し，いずれの治験薬投与時においても投与 13～14 時間後から夜間に低下した。この変動はベースラインでも同様にみられた。LCZ 400 mg 単独投与及び LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg 併用投与の maDBP の投与前値（それぞれ Day 7 及び Day 8）は，LCZ を 4 日間及び 5 日間反復投与した後の測定であり，ベースライン及びシルデナフィル 50 mg 単独投与の投与前値（それぞれ Day −1 及び Day 1）に比べ低下していた。

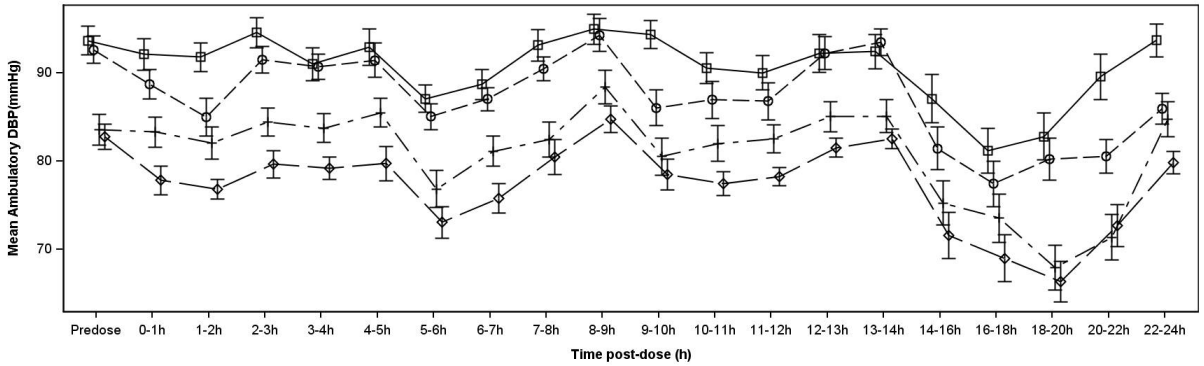
LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの maDBP のベースラインからの変化量の比較結果をTable 2-17に示す。

LCZ 単独投与時の maDBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−7.095 mmHg，−13.523 mmHg，及び−8.040 mmHg であり，LCZ により maDBP は低下した。

シルデナフィル単独投与時の maDBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−1.067 mmHg，−5.861 mmHg，及び−2.017 mmHg であった。シルデナフィル単独投与により昼間，夜間及び 24 時間 maDBP は低下し，夜間で顕著であったが，いずれも LCZ 単独投与時より変化量は小さかった。

LCZ + シルデナフィルの併用では，maDBP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−11.360 mmHg，−16.332 mmHg，及び−11.804 mmHg であり，maDBP はいずれも LCZ 単独投与時より大きく低下した。

Figure 2-8　ベースライン及び治験薬投与時における maDBP の 24 時間推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.3.1.1
平均値 ± 標準誤差
□：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-17　LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの maDBP のベースラインからの変化量の比較（B2225 試験，SAF）

			平均値		平均値の差 c)		
		N	単独投与 a)	併用投与 b)	推定値	95%信頼区間	p 値
LCZ 400 mg	昼間	27	−7.095	−11.360	−4.265	−6.69～−1.84	<0.001
	夜間	27	−13.523	−16.332	−2.809	−5.24～−0.38	0.024
	24 時間	27	−8.040	−11.804	−3.764	−6.19～−1.34	0.003
シルデナフィル 50 mg	昼間	27	−1.067	−11.360	−10.294	−12.72～−7.86	<0.001
	夜間	27	−5.861	−16.332	−10.471	−12.90～−8.04	<0.001
	24 時間	27	−2.017	−11.804	−9.788	−12.22～−7.36	<0.001

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.3.3
maDBP の単位は mmHg。
a) LCZ 400 mg 又はシルデナフィル 50 mg
b) LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
c) 平均値の差 = 併用投与 − 単独投与

c）MAP

ベースライン及び治験薬投与時における MAP の 24 時間推移をFigure 2-9に示す。MAP は，maSBP 及び maDBP 同様生理的な日内変動を示し，いずれの治験薬投与時においても投与 13～14 時間後から夜間に低下した。この変動はベースラインでも同様にみられた。LCZ 400 mg 単独投与及び LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg 併用投与の MAP の投与前値（それぞれ Day 7 及び Day 8）は，LCZ を 4 日間及び 5 日間反復投与した後の測定であり，ベースライン及びシルデナフィル 50 mg 単独投与の投与前値（それぞれ Day −1 及び Day 1）に比べ低下していた。

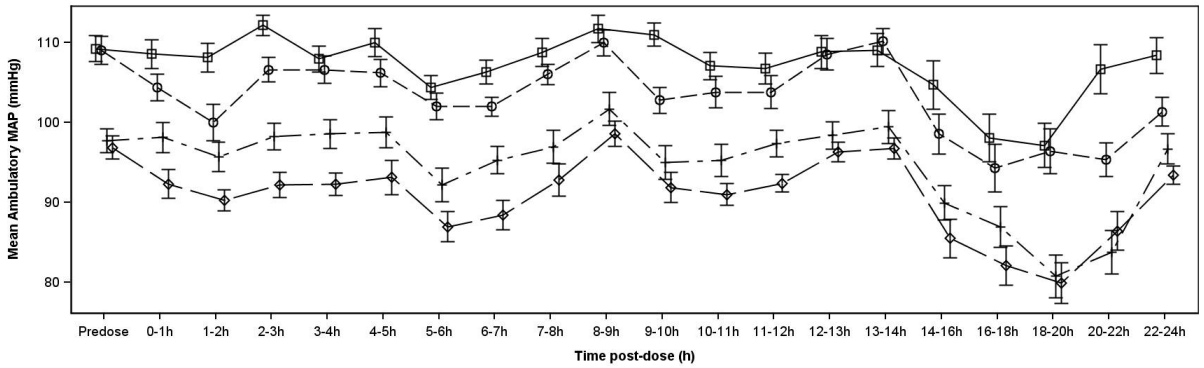
LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの MAP のベースラインからの変化量の比較結果をTable 2-18に示す。

LCZ 単独投与時の MAP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−9.494 mmHg，−16.265 mmHg，及び−10.565 mmHg であり，LCZ により MAP は低下した。

シルデナフィル単独投与時の MAP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−2.062 mmHg，−6.246 mmHg，及び−3.034 mmHg であった。シルデナフィル単独投与により昼間，夜間及び 24 時間 MAP は低下し，夜間で顕著であったが，いずれも LCZ 単独投与より変化量は小さかった。

LCZ + シルデナフィルの併用では，MAP のベースラインからの変化量は，昼間，夜間及び 24 時間でそれぞれ−14.624 mmHg，−18.796 mmHg，及び−14.950 mmHg であり，いずれも LCZ 単独投与より大きく低下した。

Figure 2-9　ベースライン及び治験薬投与時における MAP の 24 時間推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.3.1.1
平均値 ± 標準誤差
□：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ 400 mg，◇：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-18　LCZ 400 mg 及びシルデナフィル 50 mg を単独及び併用で投与したときの MAP のベースラインからの変化量の比較（B2225 試験，SAF）

			平均値		平均値の差 c)		p 値
		N	単独投与 a)	併用投与 b)	推定値	95%信頼区間	
LCZ 400 mg	昼間	27	−9.494	−14.624	−5.129	−7.85～−2.41	<0.001
	夜間	27	−16.265	−18.796	−2.531	−5.25～0.19	0.068
	24 時間	27	−10.565	−14.950	−4.385	−7.10～−1.67	0.002
シルデナフィル 50 mg	昼間	27	−2.062	−14.624	−12.561	−15.28～−9.84	<0.001
	夜間	27	−6.246	−18.796	−12.550	−15.27～−9.83	<0.001
	24 時間	27	−3.034	−14.950	−11.916	−14.63～−9.20	<0.001

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.3.3
MAP の単位は mmHg。
a) LCZ 400 mg 又はシルデナフィル 50 mg
b) LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg
c) 平均値の差 = 併用投与 − 単独投与

（4）尿中及び血漿中バイオマーカー

1）ANP

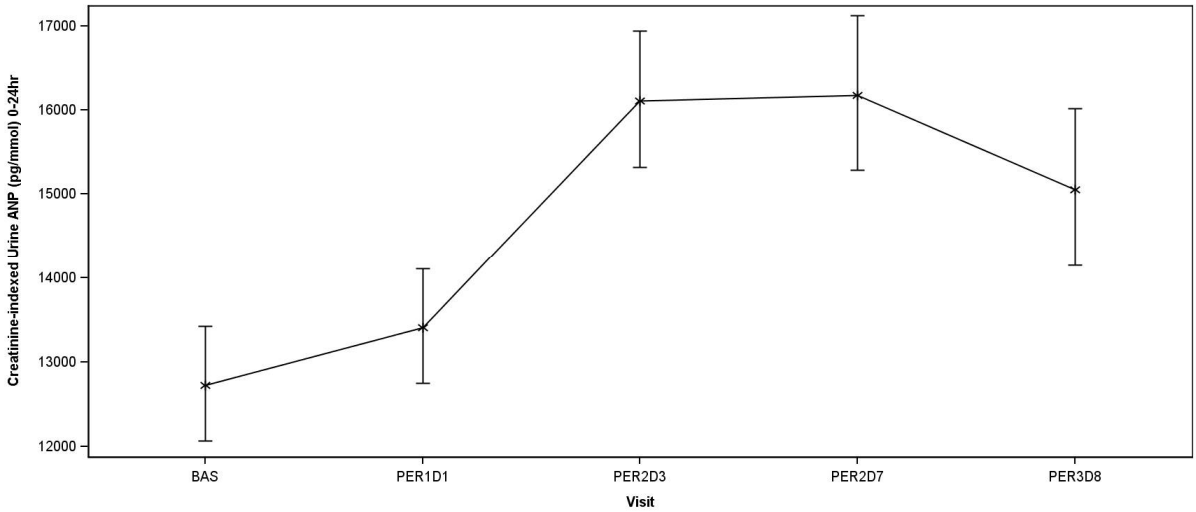
a）尿中 ANP 量

試験期間中の 24 時間尿中クレアチニン値で補正した尿中 ANP（24 時間尿中クレアチニン補正 ANP）量の推移をFigure 2-10に示す。シルデナフィル単独投与時の 24 時間尿中クレアチニン補正 ANP 量は，ベースラインからわずかに上昇した。24 時間尿中クレアチニン補正 ANP 量は，LCZ 初回投与時にベースライン及びシルデナフィル単独投与と比較し著明な上昇を示した。この上昇した 24 時間尿中クレアチニン補正 ANP 量は，LCZ 反復投与時及び LCZ + シルデナフィル併用投与時も持続した。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの 24 時間尿中 ANP 量の比とその 95%信頼区間をTable 2-19に示す。

LCZ + シルデナフィル併用投与時の 24 時間尿中 ANP は，LCZ 単独投与時から変化はなかった。24 時間尿中 ANP 量及び 24 時間尿中クレアチニン補正 ANP 量の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（95%信頼区間）は，それぞれ 0.98（0.89～1.08）及び 0.93（0.87～1.00）であった。

Figure 2-10　試験期間中の 24 時間尿中クレアチニン補正 ANP 量の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.2.1
幾何平均値 ± 標準誤差
BAS：ベースライン，PER1D1：シルデナフィル 50 mg，PER2D3：LCZ 400 mg（初回投与），PER2D7：LCZ 400 mg（反復投与），PER3D8：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-19　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの 24 時間尿中 ANP 量の比とその 95%信頼区間（B2225 試験，SAF）

	幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ 400 mg (反復投与) (n = 27)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg (n = 27)	推定値	95%信頼区間
24 時間尿中クレアチニン補正 ANP(pg/mmol･クレアチニン)	16331.437	15197.270	0.93	0.87～1.00
24 時間尿中 ANP (pg)	213519.327	209690.769	0.98	0.89～1.08
24 時間尿中クレアチニン(mmol)	13.085	13.809	1.06	0.97～1.15

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.2.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg） / LCZ 400 mg

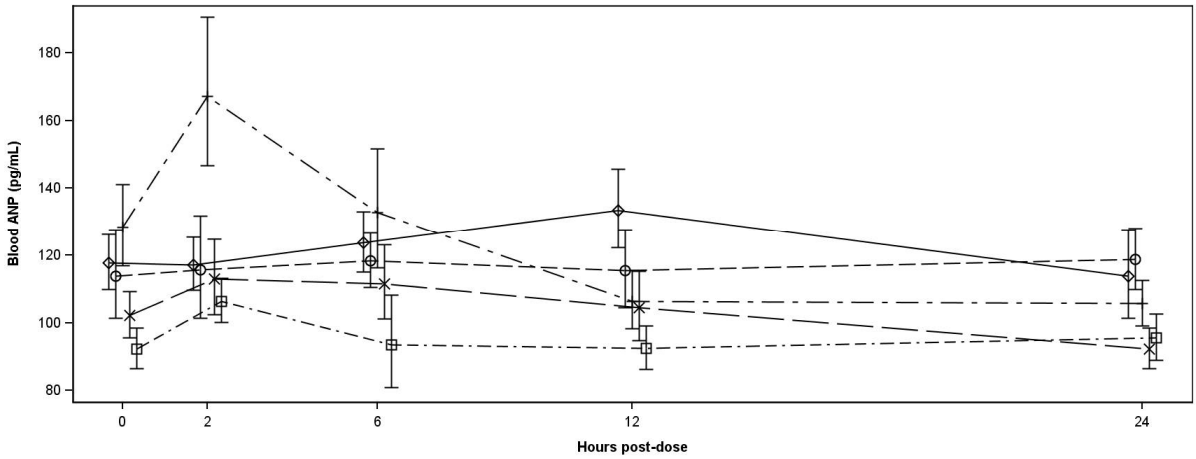
b）血漿中 ANP 濃度

ベースライン及び治験薬投与時の血漿中 ANP 濃度の推移をFigure 2-11に示す。血漿中 ANP 濃度は投与 2，6，12，及び 24 時間後に測定した。ベースラインでも同様に経時的に測定したが，12 時間後にわずかに上昇した以外は変化がなかった。シルデナフィル単独投与時の血漿中 ANP 濃度は，投与後の変化がみられなかった。LCZ 単独投与では，初回投与時及び反復投与時のいずれにおいても，投与後 2 及び 4 時間後に血漿 ANP 濃度の上昇がみられた。最も大きな上昇は初回投与 2 時間後にみられた。LCZ 反復投与時及び LCZ + シルデナフィル併用投与時でも投与 2 時間後に最大となったが，それぞれの最大値は LCZ 初回投与時より小さかった。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの血漿中 ANP 濃度の AUC0-24h の比とその 95%信頼区間をTable 2-20に示す。

LCZ + シルデナフィル併用投与時の血漿中 ANP 濃度の AUC0-24h は，LCZ 単独投与時から変化はなかった。血漿中 ANP 濃度の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（95%信頼区間）は 0.94（0.85～1.03）であった。

Figure 2-11　ベースライン及び治験薬投与時の血漿中 ANP 濃度の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.1.1
幾何平均値 ± 標準誤差
◇：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ 400 mg（初回投与），×：LCZ 400 mg（反復投与），
□：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-20　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの血漿中 ANP 濃度の AUC0-24h の比とその 95%信頼区間（B2225 試験，SAF）

	幾何平均値		幾何平均値の比 a)	
	LCZ 400 mg（反復投与）(n = 24)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg (n = 20)	推定値	95%信頼区間
血漿中 ANP の AUC0-24h (pg·h/mL)	2632.152	2461.940	0.94	0.85～1.03

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.1.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ 400 mg

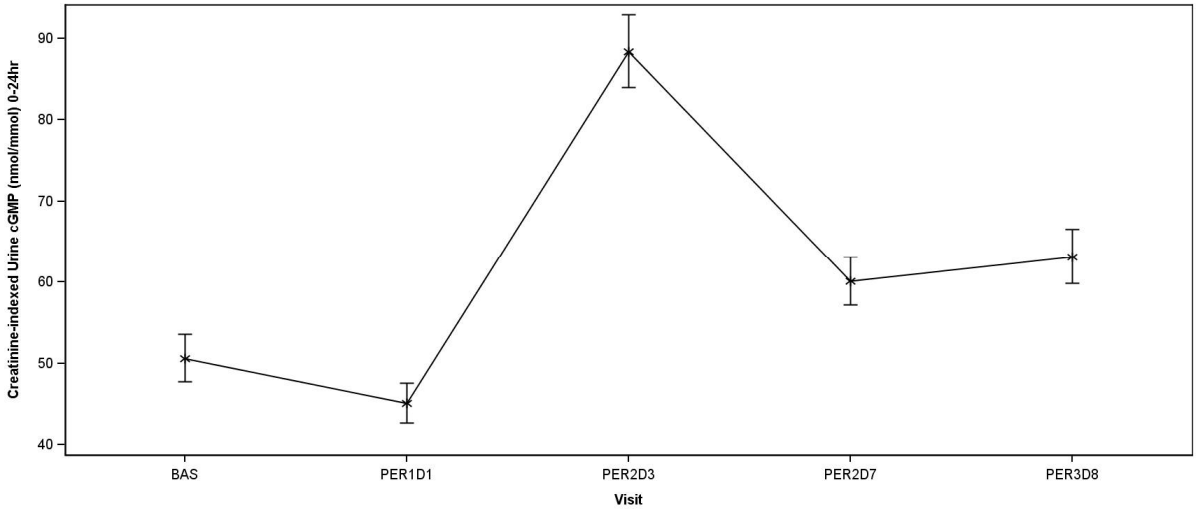
c）尿中 cGMP 量

試験期間中の 24 時間尿中クレアチニン値で補正した尿中 cGMP（24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP）量の推移をFigure 2-12に示す。シルデナフィル単独投与時の 24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量は，ベースラインからわずかに低下した。24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量は，LCZ 初回投与時にベースライン及びシルデナフィル単独投与と比較し著明な上昇を示した。LCZ 反復投与時及び LCZ + シルデナフィル併用投与時も 24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量はベースラインより高かった。24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量は，LCZ 初回投与時が最も高かった。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの 24 時間尿中 cGMP 量の比とその 95%信頼区間をTable 2-21に示す。

LCZ + シルデナフィル併用投与時の 24 時間尿中 cGMP 量は，LCZ 単独投与時からわずかに増加した。24 時間尿中 cGMP 量及び 24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（95%信頼区間）は，それぞれ 1.11（0.98～1.25）及び 1.05（0.97～1.14）であった。

Figure 2-12　試験期間中の 24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP 量の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.2.1
幾何平均値 ± 標準誤差
BAS：ベースライン，PER1D1：シルデナフィル 50 mg，PER2D3：LCZ 400 mg（初回投与），PER2D7：LCZ 400 mg（反復投与），PER3D8：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-21　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの 24 時間尿中 cGMP 量の比とその 95%信頼区間（B2225 試験，SAF）

	幾何平均値		幾何平均値の比 a)	
	LCZ 400 mg（反復投与）(n = 27)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg (n = 27)	推定値	95%信頼区間
24 時間尿中クレアチニン補正 cGMP (nmol/mmol·クレアチニン)	60.725	63.789	1.05	0.97～1.14
24 時間尿中 cGMP (nmol)	794.136	880.399	1.11	0.98～1.25

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.2.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ 400 mg

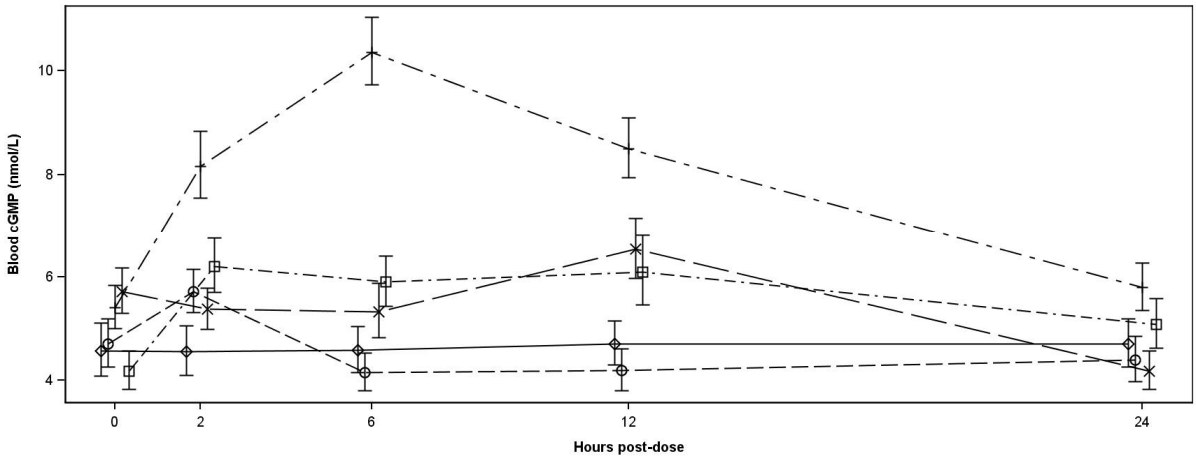
d）血漿中 cGMP 濃度

ベースライン及び治験薬投与時の血漿中 cGMP 濃度の推移をFigure 2-13に示す。血漿中 cGMP 濃度は投与 2，6，12，及び 24 時間後に測定した。ベースラインでも同様，経時的に測定したが変化はなかった。シルデナフィル単独投与時の血漿中 cGMP 濃度は，投与 2 時間後にわずかに上

昇したが，6 時間後には投与前値に戻った。LCZ 単独投与では，初回投与時の投与 2，6，及び 12 時間後に著明に上昇し，6 時間後に最高値に達した。24 時間後には投与前値に戻った。LCZ 反復投与時では，投与 12 時間後に血漿 cGMP 濃度はわずかに上昇したが，初回投与時ほど著明ではなかった。LCZ + シルデナフィル併用投与時も，血漿中 cGMP 濃度は投与 2，6，及び 12 時間後に上昇した。

LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの血漿中 cGMP 濃度の AUC0-24h の比とその 95%信頼区間をTable 2-22に示す。LCZ + シルデナフィル併用投与時の血漿中 cGM 濃度 P の AUC0-24h は，LCZ 単独投与時から変化はなかった。血漿中 cGMP 濃度の LCZ 単独投与に対する LCZ + シルデナフィル併用投与の幾何平均値の比（95%信頼区間）は 1.04（0.95～1.14）であった。

Figure 2-13　ベースライン及び治験薬投与時の血漿中 cGMP 濃度の推移（B2225 試験，SAF）



Source：B2225 試験-Figure 14.2-2.1.1
幾何平均値 ± 標準誤差
◇：ベースライン，○：シルデナフィル 50 mg，+：LCZ 400 mg（初回投与），×：LCZ 400 mg（反復投与），□：LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg

Table 2-22　LCZ 400 mg を単独及びシルデナフィル 50 mg と併用で投与したときの血漿中 cGMP 濃度の AUC0-24h の比とその 95%信頼区間（B2225 試験，SAF）

	幾何平均値		幾何平均値の比 [a)]	
	LCZ 400 mg（反復投与）(n = 27)	LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg (n = 27)	推定値	95%信頼区間
血漿中 cGMP の AUC0-24h (nmol·h/L)	138.974	144.949	1.04	0.95～1.14

Source：B2225 試験-Table 14.2-2.1.2
a) 幾何平均値の比 =（LCZ 400 mg + シルデナフィル 50 mg）/ LCZ 400 mg

2.3.10　A2124 試験（参考資料）

5.3.3.4-10-A2124 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 a monophasic combination oral contraceptive (COC) in healthy female 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

- 健康女性被験者を対象に，レボノルゲストレル（LVG）150 µg 及びエチニルエストラジオール（EE）30 µg を成分とする混合型経口避妊薬（COC）を単回投与したときの薬物動態に及ぼす LCZ の影響を検討する。

副次目的

- 健康女性被験者を対象に，COC が LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］の定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康女性被験者を対象に，LCZ と COC を併用投与したときの忍容性を評価する。

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，健康女性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，試験期，試験終了時で構成された。

試験期は 3 期で構成され，試験期 1 では COC を単回投与し，少なくとも 10 日間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 7 日間投与した。試験期 3 では，Day 1 に LCZ 400 mg 及び COC を併用投与した。

試験デザインをTable 2-1に示す。

Table 2-1　　試験デザイン（A2124 試験）

期	SCR	BS	試験期 1		試験期 2	試験期 3	EOS
Day	−28〜−2	−1	1	10 日間以上	1〜7	1	6
治験薬投与			COC（LVG 150 µg + EE 30 µg）単回経口投与	ウォッシュアウト	LCZ 400 mg 1 日 1 回 経口投与	LCZ 400 mg 経口投与 + COC（LVG 150 µg + EE 30 µg）単回経口投与	
PK（LCZ）					X [a)]	X [b)]	
PK（COC）			X [c)]			X [c)]	

Source：A2124 試験-Figure 9-1
SCR = スクリーニング期，BS = ベースライン期，EOS = 試験終了時
a) Day 2，Day 4，及び Day 6 のトラフ濃度，Day 7 の投与前〜投与 24 時間後
b) Day 1 の投与前〜投与 24 時間後
c) Day 1 の 投与前〜投与 120 時間後

目標被験者数

目標組入れ被験者数：24 名

目標完了被験者数：20 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18〜55 歳の者
- 健康な女性で妊娠の可能性がない者
- 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の臥位測定による体温が 35.0〜37.5°C，収縮期血圧（SBP）が 100〜140 mmHg，拡張期血圧（DBP）が 60〜90 mmHg，脈拍数が 45〜90 bpm である者。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（A2124 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤

治験薬	剤型
Levora-28 錠®	錠剤

Source：A2124 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

- 試験期 1
  - COC（Day 1）：被験者は少なくとも 10 時間絶食し，7:00～9:00 に，240 mL の水で COC（LVG 150 µg + EE 30 µg）を服用した。被験者は投与 2 時間後まで臥位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。
- 試験期 2
  - LCZ（Day 1～7）：被験者は少なくとも 10 時間絶食し，7:00～9:00 に，240 mL の水で LCZ 400 mg を服用した。被験者は投与 2 時間後まで臥位を，さらに 2 時間臥位又は坐位を保持した。Day 1～6 は投与後 2 時間以上及び Day 7 では投与後 4 時間以上絶食した。
- 試験期 3
  - LCZ + COC（Day 1）：被験者は少なくとも 10 時間絶食し，7:00～9:00 に，240 mL の水で LCZ 400 mg 及び COC（LVG 150 µg + EE 30 µg）を服用した。被験者は投与 2 時間後まで臥位を，さらに 2 時間臥位又は坐位を保持し，投与後 4 時間以上絶食した。

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 28～2 日（Day −28～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：
  - 試験期 1：COC 投与 1 日間（Day 1），ウォッシュアウト 10 日間以上 14 日以内
  - 試験期 2：LCZ 投与 7 日間（Day 1～7）
  - 試験期 3：LCZ 及び COC 投与 1 日間（Day 1）
- 試験終了時検査：治験薬最終投与 120 時間後の最終 PK サンプル採取後

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

- COC（LVG 及び EE）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，AUClast，AUCinf，及び T1/2
- 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。
  - Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析集団において，解析は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。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，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。
- 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，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：心電図所見及び基準範囲からのすべての逸脱値を投与法，被験者別，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。

（4）PK

- 本試験の主要目的は，COC の薬物動態に対する LCZ の影響を検討することであり，LVG 及び EE の対数変換した Cmax，AUClast，及び AUCinf について，投与法及び被験者を固定効果とした線形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。本解析では，単独投与と併用投与の両

方のパラメータを評価可能であった被験者のみ対象とした。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。

- LCZ の薬物動態に対する COC の影響は，不活性な前駆体である AHU377 を除き，VAL 及び LBQ657 の Cmax,ss 及び AUCtau,ss について，主要目的と同様に解析した。
- すべての PK パラメータに対して，記述統計量（平均値，幾何平均値，標準偏差，CV，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を投与法別及び測定時点別に算出した。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。濃度は投与法別及び測定時点別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

計 24 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 23 名が試験を完了した。試験を完了できなかった 1 名は，試験期 1（COC 単回投与）の Day 1 の治験薬投与直後に有害事象の「嘔吐」が発現し試験を中止した。被験者の内訳をTable 2-3に示す。

Table 2-3　　被験者の内訳（A2124 試験）

	全被験者 N = 24 n (%)
完了被験者数	23 (95.8%)
中止被験者数	1 (4.2%)
主な中止理由	
有害事象	1 (4.2%)

Source：A2124 試験-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（A2124 試験）

	全被験者 N = 24 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	24 (100)
PK 解析対象集団	23 (95.8)

Source：A2124 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 46.9 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 157.5 cm，67.04 kg であった。平均 BMI は 26.97 kg/m^2 であった。被験者はすべて女性で，人種は白人が 23 名，黒人が 1 名であった。

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

本試験に登録された 24 名のうち，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 名は試験期 1 の Day 1 の COC 単独投与後に試験を中止し，試験期 2 以降の投与は行われなかった。

（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 2-5に示す。

有害事象は，全体で 24 名中 11 名（45.8%）の被験者に計 35 件発現した。投与法別の有害事象発現率及び発現件数は，COC 単独投与時では 29.2%（7/24 名）に 16 件，LCZ 単独投与時では 17.4%（4/23 名）に 13 件，及び LCZ + COC 併用投与時では 21.7%（5/23 名）に 6 件であった。

最もよくみられた SOC は，「胃腸障害」で 6 名（25.0%）に発現した。次いで「神経系障害」で 4 名（16.7%），「感染症および寄生虫症」で 3 名（12.5%）であった。

PT 別で最もよくみられた有害事象は「悪心」で 4 名（16.7%）に発現した。次いで，「下痢」及び「頭痛」が多く，各 3 名（12.5%）であった。「下痢」（3 名），「背部痛」（2 名），及び「便秘」（2 名）は，LCZ 単独投与時のみで認められた。

Table 2-5　　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2124 試験，SAF）

SOC	PT	COC N = 24 n (%)	LCZ N = 23 n (%)	COC + LCZ N = 23 n (%)	全体 N = 24 n (%)
合計		7 (29.2)	4 (17.4)	5 (21.7)	11 (45.8)
眼障害					
合計		0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
	霧視	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害					
合計		3 (12.5)	4 (17.4)	1 (4.3)	6 (25.0)
	上腹部痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	便秘	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
	下痢	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
	鼓腸	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
	胃食道逆流性疾患	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	悪心	2 (8.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (16.7)
	嘔吐	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態					
合計		1 (4.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
	無力症	1 (4.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
	冷感	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症					
合計		1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.7)	3 (12.5)
	口腔ヘルペス	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.3)
傷害，中毒および処置合併症					
合計		1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	熱傷	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
臨床検査					
合計		1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害					
合計		0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
	背部痛	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
神経系障害					
合計		2 (8.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	4 (16.7)
	浮動性めまい	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.3)
	頭痛	2 (8.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (12.5)
	振戦	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)

SOC	PT	COC N = 24 n (%)	LCZ N = 23 n (%)	COC + LCZ N = 23 n (%)	全体 N = 24 n (%)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害					
合計		1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	多汗症	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
血管障害					
合計		1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	蒼白	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

Source：A2124 試験-Table 14.3.1-1.1
投与法：COC（LVG 150 μg 及び EE 30 μg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
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 は英語のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語のアルファベット順に提示した。
MedDRA Version 16.0 を使用した。

2）副作用

副作用は全体で 3 名に 20 件であった。投与法別の副作用発現率及び発現件数は，COC 投与時では 8.3%（2/24 名）に 11 件，LCZ 単独投与時では 8.7%（2/23 名）に 6 件，及び LCZ + COC 併用投与時では 8.7%（2/23 名）に 3 件であった。

最もよくみられた SOC は，「胃腸障害」及び「神経系障害」で，各 3 名（12.5%）に発現した。次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が多く，2 名（8.3%）に発現した。

副作用の内訳は，「下痢」，「悪心」，「無力症」，「浮動性めまい」，及び「頭痛」が各 2 名（8.3%）であった。その他は各 1 名の発現であった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象のほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は 2 件のみで，重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は，「嘔吐」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」で，いずれも COC 単回投与後に発現し，治験薬との関連を否定されなかった。

（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

1 名が有害事象（「嘔吐」）により試験を中止した。本事象は，COC 単回投与後の発現で治験薬との関連を否定されなかった。

（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

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，1 件（ALT 上昇）以外は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。

ALT 上昇が認められた被験者では，スクリーニング及びベースライン時では ALT 値は 12 U/L で，試験期 1 の Day 6 に ALT 値が 122 U/L（正常範囲：7～46 U/L）に上昇し，有害事象として報告された。無処置で Day 10 に ALT 値は正常範囲内に戻った（33 U/L）。本事象は治験薬（COC）との関連性を否定されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

浮動性めまいが発現した 2 名のうち，1 名において浮動性めまい発現直後に一過性で軽度の血圧の低下（SBP：91 mmHg，DBP：55 mmHg）が認められた。この被験者以外にも，いくつかの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所見は認められなかった。

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。

PK の結果

（1）COC の PK

1）LVG の PK パラメータ

COC を単独及び LCZ との併用で投与したときの LVG の PK パラメータをTable 2-6に示す。

COC（LVG 150 µg，EE 30 µg）を単独投与及び LCZ 400 mg 1 日 1 回反復投与と併用投与したときの LVG の Tmax の中央値はいずれも 1 時間であり，LVG の Cmax の平均値はそれぞれ 2990 pg/mL 及び 2570 pg/mL，AUCinf の平均値はそれぞれ 41600 pg·h/mL 及び 37000 pg·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 35800 pg·h/mL 及び 33200 pg·h/mL であった。LVG の T1/2 の平均値は，COC 単独投与及び LCZ と併用投与したとき，それぞれ 40.7 時間及び 41.4 時間であった。

COC を単独及び LCZ との併用で投与したときの LGV の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-7に示す。

LVG の AUCinf，AUClast 及び Cmax の COC 単独投与に対する COC + LCZ 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.93（0.87～0.99），0.93（0.87～0.99），及び 0.85（0.78～0.93）であった。LVG の AUCinf 及び AUClast 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，LCZ との併用による影響がないことが示された。LVG の Cmax の 90%信頼区間の下限は生物学的同等性基準の下限よりわずかに低く，Cmax は LCZ との併用により 15%減少することが示された。

Table 2-6　COC を単独及び LCZ との併用で投与したときの LVG の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

		COC	COC + LCZ
AUCinf (pg·h/mL)	n	21 [a)]	19 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	41600 ± 17100	37000 ± 12500
	中央値	37700	34700
	最小値～最大値	23700～96100	22000～71400
	CV%	41.1	33.9
AUClast (pg·h/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	35800 ± 15500	33200 ± 13200
	中央値	33000	30400
	最小値～最大値	14000～87700	13600～65700
	CV%	43.3	39.7
Cmax (pg/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	2990 ± 1050	2570 ± 982
	中央値	2770	2310
	最小値～最大値	1530～6740	1320～5640
	CV%	35.3	38.2
T1/2 (h)	n	21 [a)]	19 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	40.7 ± 5.95	41.4 ± 7.81
	中央値	38.8	42.3
	最小値～最大値	32.7～56.0	31.6～53.9
	CV%	14.6	18.9
Tmax (h)	n	23	23
	中央値	1.00	1.00
	最小値～最大値	0.500～1.00	0.500～3.00

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.1 及び Table 14.2-1.3
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) AUClast と比べ AUCinf が 20%を超えて高い被験者（COC 単独投与の 2 名及び COC + LCZ 併用投与の 4 名）を，AUCinf 及び T1/2 の集計から除外した。

Table 2-7　COC を単独及び LCZ との併用で投与したときの LVG の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（A2124 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)	
	n	COC	COC + LCZ	推定値	90%信頼区間
AUCinf (pg·h/mL)	18 b)	39100	36100	0.93	0.87～0.99
AUClast (pg·h/mL)	23	33200	30900	0.93	0.87～0.99
Cmax (pg/mL)	23	2840	2420	0.85	0.78～0.93

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.7
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) 幾何平均値の比 =（COC + LCZ）/ COC
b) AUClast と比べ AUCinf が 20%を超えて高い被験者を AUCinf の集計から除外した。

2）EE の PK パラメータ

COC を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの EE の PK パラメータをTable 2-8に示す。

COC を単独投与及び LCZ と併用投与したときの EE の Tmax の中央値はそれぞれ 1 時間及び 1.5 時間であり，EE の Cmax の平均値はそれぞれ 60.0 pg/mL 及び 64.0 pg/mL，AUCinf の平均値はそれぞれ 771 pg·h/mL 及び 940 pg·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 556 pg·h/mL 及び 608 pg·h/mL であった。EE の T1/2 の平均値は，COC 単独投与及び LCZ と併用投与したとき，それぞれ 13.1 時間及び 17.8 時間であった。

COC を単独及び LCZ 400 mg と併用で投与したときの EE の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-9に示す。

EE の AUCinf，AUClast 及び Cmax の COC 単独投与に対する COC + LCZ 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.03（0.93～1.14），1.10（1.04～1.18）及び 1.09（0.99～1.19）であった。EE の PK パラメータの 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準の範囲（0.80～1.25）に含まれ，LCZ との併用による影響がないことが示された。しかしながら，EE の AUCinf は，COC 単独投与及び LCZ との併用投与いずれにおいても評価可能な被験者数が 5 名と少なく，統計学的な解析により結論を導くには不十分であると考えられた。

Table 2-8　COC を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの EE の PK パラメータ（A2124 試験，PK 解析対象集団）

		COC	COC + LCZ
AUCinf (pg·h/mL)	n	9 a)	8 a)
	平均値 ± 標準偏差	771 ± 324	940 ± 276
	中央値	656	964
	最小値～最大値	533～1550	581～1500
	CV%	42.0	29.4
AUClast (pg·h/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	556 ± 219	608 ± 201
	中央値	522	561
	最小値～最大値	322～1280	375～1210
	CV%	39.4	33.1
Cmax (pg/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	60.0 ± 18.5	64.0 ± 16.7
	中央値	57.4	60.4
	最小値～最大値	24.6～98.0	38.1～116
	CV%	30.8	26.2
T1/2 (h)	n	9 a)	8 a)
	平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 6.71	17.8 ± 8.26
	中央値	10.4	18.2
	最小値～最大値	7.93～28.4	9.49～33.3
	CV%	51.3	46.3
Tmax (h)	n	23	23
	中央値	1.00	1.50
	最小値～最大値	1.00～3.00	1.00～3.00

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.1 及び Table 14.2-1.3
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) AUClast と比べ AUCinf が 20%を超えて高い被験者（COC 単独投与の 14 名及び COC + LCZ 併用投与の 15 名）を，AUCinf 及び T1/2 の集計から除外した。

Table 2-9　COC を単独及び LCZ 400 mg との併用で投与したときの EE の PK パラメータの比とその 90%信頼区間（A2124 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)	
	n	COC	COC + LCZ	推定値	90%信頼区間
AUCinf (pg·h/mL)	5 b)	834	862	1.03	0.93～1.14
AUClast (pg·h/mL)	23	525	580	1.10	1.04～1.18
Cmax (pg/mL)	23	57.2	62.2	1.09	0.99～1.19

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.7
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) 幾何平均値の比 =（COC + LCZ）/ COC
b) AUClast と比べ AUCinf が 20%を超えて高い被験者を AUCinf の解析から除外した。

（2）LCZ の薬物動態

1）VAL の PK パラメータ

LCZ を単独及び COC 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 2-10に示す。

LCZ 400 mg（1 日 1 回）を単独投与及び COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）と併用投与したときの VAL の Tmax,ss の中央値はいずれも 2 時間であり，VAL の Cmax,ss の平均値はそれぞれ 5510 ng/mL 及び 4740 ng/mL，AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 32000 ng·h/mL 及び 27800 ng·h/mL であった。

LCZ を単独及び COC との併用で投与したときの VAL の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-11に示す。

VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ＋COC 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.86（0.73～1.01）及び 0.84（0.67～1.06）であった。VAL の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の 90%信頼区間下限は，生物学的同等性基準（0.80～1.25）の下限より低く，AUCtau,ss 及び Cmax,ss は COC との併用によりそれぞれ 14%及び 16%減少することが示された。

Table 2-10　LCZ を単独及び COC 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（A2124 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ	COC＋LCZ
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	32000 ± 15200	27800 ± 12500
	中央値	26000	25000
	最小値～最大値	9530～66900	6420～55500
	CV%	47.7	44.9
Cmax,ss (ng/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	5510 ± 2340	4740 ± 2050
	中央値	5190	4360
	最小値～最大値	1020～10800	863～8690
	CV%	42.3	43.3
Tmax,ss (h)	n	23	23
	中央値	2.00	2.00
	最小値～最大値	1.00～4.00	0.500～4.00

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.4
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与

Table 2-11　LCZ を単独及び COC 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（A2124 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)	
	n	LCZ	COC + LCZ	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	23	28900	24800	0.86	0.73～1.01
Cmax,ss (ng/mL)	23	5000	4210	0.84	0.67～1.06

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.8
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) 幾何平均値の比 =（COC + LCZ）/ COC

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ を単独及び COC 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 2-12に示す。

LCZ 400 mg（1 日 1 回）を単独投与及び COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）と併用投与したときの LBQ657 の Tmax,ss の中央値はそれぞれ 3 時間及び 2 時間であり，LBQ657 の Cmax,ss の平均値はそれぞれ 20300 ng/mL 及び 22900 ng/mL，AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 176000 ng·h/mL 及び 181000 ng·h/mL であった。

LCZ を単独及び COC との併用で投与したときの LBQ657 の PK パラメータの比とその 90%信頼区間をTable 2-13に示す。

LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss の LCZ 単独投与に対する LCZ + COC 併用投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.03（1.01～1.05）及び 1.13（1.07～1.20）であった。LBQ657 の AUCtau,ss 及び Cmax,ss 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，AUCtau,ss 及び Cmax,ss は COC との併用による影響を受けないことが示された。

Table 2-12　LCZ 400 mg を単独及び COC 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（A2124 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ	COC + LCZ
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	176000 ± 37800	181000 ± 41700
	中央値	177000	180000
	最小値～最大値	119000～270000	123000～299000
	CV%	21.4	23.0
Cmax,ss (ng/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	20300 ± 4100	22900 ± 4040
	中央値	19500	24200
	最小値～最大値	11400～27500	13700～28800
	CV%	20.1	17.6
Tmax,ss (h)	n	23	23
	中央値	3.00	2.00
	最小値～最大値	1.50～4.00	1.50～4.00

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.4
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与

Table 2-13　LCZ 400 mg を単独及び COC 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（A2124 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)]	
	n	LCZ	COC + LCZ	推定値	90%信頼区間
AUCtau,ss (ng·h/mL)	23	172000	177000	1.03	1.01～1.05
Cmax,ss (ng/mL)	23	19900	22600	1.13	1.07～1.20

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.8
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与
a) 幾何平均値の比 =（COC + LCZ）/ COC

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ を単独及び COC 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 2-14に示す。

LCZ 400 mg（1 日 1 回）を単独投与及び COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）と併用投与したときの AHU377 の Tmax,ss の中央値はいずれも 1 時間であり，AHU377 の Cmax,ss の平均値はそれぞれ 3360 ng/mL 及び 3950 ng/mL，AUCtau,ss の平均値はそれぞれ 4530 ng·h/mL 及び 4520 ng·h/mL であった。

Table 2-14　LCZ を単独及び COC 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（A2124 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ	COC + LCZ
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	4530 ± 1240	4520 ± 1260
	中央値	4350	4670
	最小値～最大値	2580～7150	2000～6750
	CV%	27.4	27.8
Cmax,ss (ng/mL)	n	23	23
	平均値 ± 標準偏差	3360 ± 1490	3950 ± 1810
	中央値	2680	4220
	最小値～最大値	1290～7050	1130～7380
	CV%	44.4	45.9
Tmax,ss (h)	n	23	23
	中央値	1.00	1.00
	最小値～最大値	0.500～2.00	0.500～3.00

Source：A2124 試験-Table 14.2-1.2 及び Table 14.2-1.4
投与法：COC（LVG 150 µg 及び EE 30 µg）単回投与，LCZ 400 mg 1 日 1 回投与

2.3.11 B2132 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-11-B2132 試験

試験の標題

An open label, five period, sequential design study in healthy subjects to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and simvastatin

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

- 健康被験者に LCZ696 を反復投与したときのシンバスタチン単回投与の薬物動態（pharmacokinetics，PK）に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- シンバスタチンを単回投与したときの定常状態における血漿中サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの PK に及ぼす影響を検討する。
- LCZ696 を単回又は反復投与したときの健康被験者の PK の特性を評価する。
- LCZ696 及びシンバスタチンを単独投与又は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

- LCZ696 を単回又は反復投与したときの尿中バイオマーカー（cGMP）に及ぼす影響を検討する。
- 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 LCZ696 とシンバスタチンの薬物動態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 及びシンバスタチンを経口投与したときの非盲検，5 期，薬物間相互作用試験である。

試験デザインを Table 2-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，5 期の試験期，及び試験終了時で構成された。組入れ基準を満たした被験者は Day –1 に入所した。

Day 1（試験期 1）の朝，シンバスタチン 40 mg を単回経口投与した。Day 3～7（試験期 2）に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。Day 8 の朝は，LCZ696 200 mg を投与後 2 時間にシンバスタチン 40 mg を投与した（試験期 3）。Day 10 の朝は，LCZ696 200 mg を投与後 1 時間にシンバスタチン 40 mg を投与した（試験期 4）。Day 12 の朝は，シンバスタチン 40 mg と併用で投与した（試験期 5）。Day 14 に試験終了時検査を実施した。

Table 2-1　　試験デザイン（B2132 試験）

スクリーニング期及びベースライン		試験期 1	試験期 2	試験期 3	試験期 4	試験期 5	試験終了時
Day –21～–2	Day –1	Day 1～2	Day 3～7	Day 8～9	Day 10～11	Day 12～13	Day 14
スクリーニング	ベースライン（Day –1 で入所）	シンバスタチン 40 mg 単回投与	LCZ696 200 mg 1 日 2 回投与	LCZ696 200 mg 1 日 2 回 + シンバスタチン 2 h，40 mg 単回投与	LCZ696 200 mg 1 日 2 回 + シンバスタチン 1 h，40 mg 単回投与	LCZ696 200 mg 1 日 2 回 + シンバスタチン 40 mg 単回投与	

Source：B2132 試験-Figure 9-1
シンバスタチン 2 h：LCZ696 午前投与後 2 時間にシンバスタチン 40 mg 単回投与（Day 8）
シンバスタチン 1 h： LCZ696 午前投与後 1 時間にシンバスタチン 40 mg 単回投与（Day 10）

目標被験者数

目標組入れ被験者数：26 名

目標完了被験者数：23 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。
- スクリーニング時及びベースライン時に坐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。起立性低血圧の症状（SBP が 20 mmHg 超低下又は DBP が 10 mmHg 超低下，かつ脈拍数が 20 bpm 超増加）に該当しない者。
- 口腔体温が 35.0～37.5°C の範囲にある者。
- 体重が 50 kg 以上，BMI が 18～32 kg/m^2 の範囲にある者。

主な除外基準

- 起立性低血圧又は失神の既往歴がある者。
- 過去 3 年以内に自律神経機能障害（失神，動悸等）の発症又は再発の既往がある者。
- 血管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ベースライン時の心電図で以下の異常が認められた者。
  - QTcF 間隔が 460 ms 超（女性）又は 450 ms 超（男性）

治験薬，用量及び投与方法

治験薬を Table 2-2 に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2132 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 200 mg	錠剤
シンバスタチン 40 mg	錠剤

Source：B2132 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

シンバスタチン 40 mg を Day 1（試験期 1）の朝に，240 mL の水で単回経口投与した。投与前 2 時間に朝食を摂取し，投与後 6 時間絶食した。

LCZ696 200 mg を Day 3～7（試験期 2）に 1 日 2 回（朝と夕，12 時間間隔），240 mL の水で経口投与した。

Day 8 の朝は，LCZ696 200 mg を投与後 2 時間にシンバスタチン 40 mg を投与した（試験期 3）。

Day 10 の朝は，LCZ696 200 mg を投与後 1 時間にシンバスタチン 40 mg を投与した（試験期 4）。

Day 12 の朝は，シンバスタチン 40 mg と併用で投与した（試験期 5）。

朝の投与は，投与前 2 時間に朝食を摂取し，投与後 6 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 21～2 日（Day −21～−2）
- ベースライン期：2 日間（Day−1）
- 試験期：
  - 試験期 1（Day 1～2）：シンバスタチン 40 mg 単回投与（Day 1）
  - 試験期 2（Day 3～7）：LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与（Day 3～7）

- 試験期 3（Day 8～9）：LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与，LCZ696 午前投与後 2 時間にシンバスタチン 40 mg 単回投与（シンバスタチン 2 h，Day 8）
- 試験期 4（Day 10～11）：LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与，LCZ696 午前投与後 1 時間にシンバスタチン 40 mg 単回投与（シンバスタチン 1 h，Day 10）
- 試験期 5（Day 12～13）：LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与及びシンバスタチン 40 mg 単回併用投与（Day 12）

- 試験終了時検査：最終投与後 1 日（Day 14）

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，及び心電図

PK

以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中 PK パラメータ
  - 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン：Cmax，Tmax，AUC0-12h，Cmax,ss，Ctrough，Tmax,ss，及び AUCtau，Racc
  - シンバスタチン：Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，及び AUCinf

尿中バイオマーカー

Day 3（試験期 2，初回投与）及び Day 7（試験期 2，定常状態）において，投与前，投与後 0～2，2～4，4～8，及び 8～12 時間の尿中 cGMP 及び尿中総 cGMP を算出した。

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）：治験薬が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 PK データを有し，かつ重大な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：臨床検査データをカテゴリー別に示した。臨床検査の評価結果を投与別，被験者別及び測定時点別に示した。基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別及び測定時点別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。
- バイタルサイン：測定結果を投与別，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投与別，被験者別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を投与別，被験者別及び測定時点別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。

（4）PK

対数変換したシンバスタチンの血漿中 PK パラメータ（AUCinf，AUClast 及び Cmax）について，Day 8（試験期 3），Day 10（試験期 4），Day 12（試験期 5）をそれぞれ Day 1（試験期 1）と比較した。

また，対数変換したサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの血漿中 PK パラメータ（AUCtau,ss 及び Cmax,ss）について，Day 7（試験期 2），Day 12（試験期 5）を Day 3（試験期 2）と比較した。

それぞれの比較には投与を固定効果，被験者をランダム効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を用いた。投与間の差の平均値及びその 90%信頼区間を逆変換し，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示した。

試験成績

被験者の内訳

26 名の被験者が本試験に組み入れられ，25 名が試験を完了した（B2132 試験-Table 14.1-1.1）1 名が有害事象（中等度の急性胃腸炎）で投与を中止した。

解析したデータセット

本試験に組み入れられた全 26 名の被験者が，SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた（B2132 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的特性及びその他の特性

全被験者の平均年齢は 33.7 歳（範囲：22～45 歳）であり，26 名中 23 名（88.5%）が男性であった。平均 BMI は 25.0 kg/m^2（範囲：20.0～29.7 kg/m^2）であった（B2132 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

全 26 名の被験者が，治験実施計画書に従って LCZ696 及びシンバスタチンをそれぞれ単独及び併用で投与された。

（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 2-3 に示す。

Table 2-3　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（B2132 試験，SAF）

	シンバスタチン N = 26 n (%)	LCZ696 N = 26 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 2h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 1h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 0h N = 25 n (%)	全体 N = 26 n (%)
有害事象	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (19.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1	0	0	0	0	0

Source：B2132 試験- Table 14.3.1-1.1

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 2-4 に示す。

有害事象の発現率は LCZ696 単独投与で 11.5%（3/26 名），シンバスタチン単独投与で 3.8%（1/26）及び LCZ696 とシンバスタチンとの併用投与で各 4.0%（1/25 名）であった。

Table 2-4　投与別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2132 試験，SAF）

PT	シンバスタチン N = 26 n (%)	LCZ696 N = 26 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 2h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 1h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 0h N = 25 n (%)	全体 N = 26 n (%)
合計	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (19.2)
挫傷	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)

PT	シンバスタチン N = 26 n (%)	LCZ696 N = 26 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 2h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 1h N = 25 n (%)	LCZ696 + シンバスタチン 0h N = 25 n (%)	全体 N = 26 n (%)
歯不快感	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)
注意力障害	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
浮動性めまい	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)
疲労	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
胃腸炎	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (3.8)
頭痛	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
悪心	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)

Source：B2132 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は全体で 4 名に発現し，内訳は，歯不快感，疲労，胃腸炎，頭痛，筋骨格系胸痛，及び悪心であった（B2132 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はほとんどが軽度であり，処置なく最終観察時点までに消失した，中等度の有害事象は，胃腸炎であり Day 3 の投与前に投与を中止した。（B2132 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。

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，治験薬の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（B2132 試験- Listing14.3.4-1.1，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（B2132 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

臨床的に重要な異常所見及び有害事象として報告された心電図異常所見はなかった（B2132 試験-Listing 16.2.9-1.2.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

（1）シンバスタチンの PK

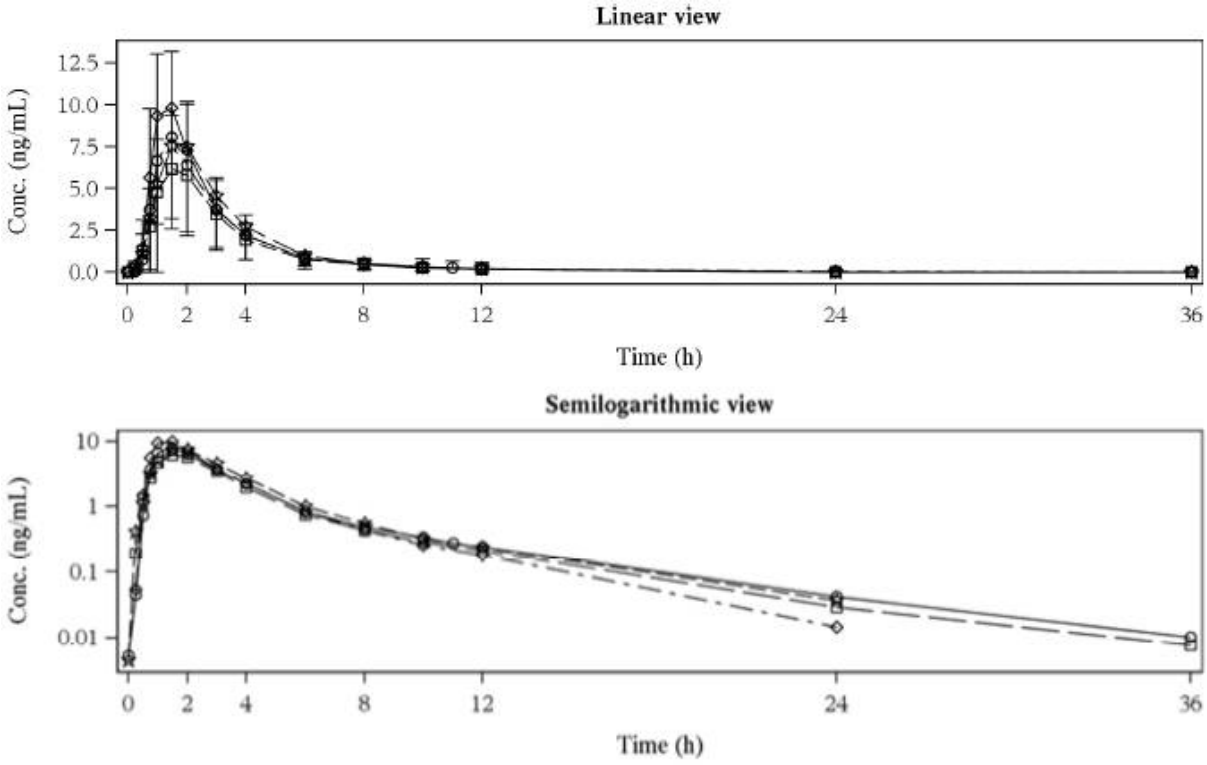
1）シンバスタチンの血漿中 PK パラメータ

シンバスタチン 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用投与したときの血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸の濃度推移を Figure 2-1 に，PK パラメータを Table 2-5 に，PK パラメータの比較を Table 2-6 に示す。

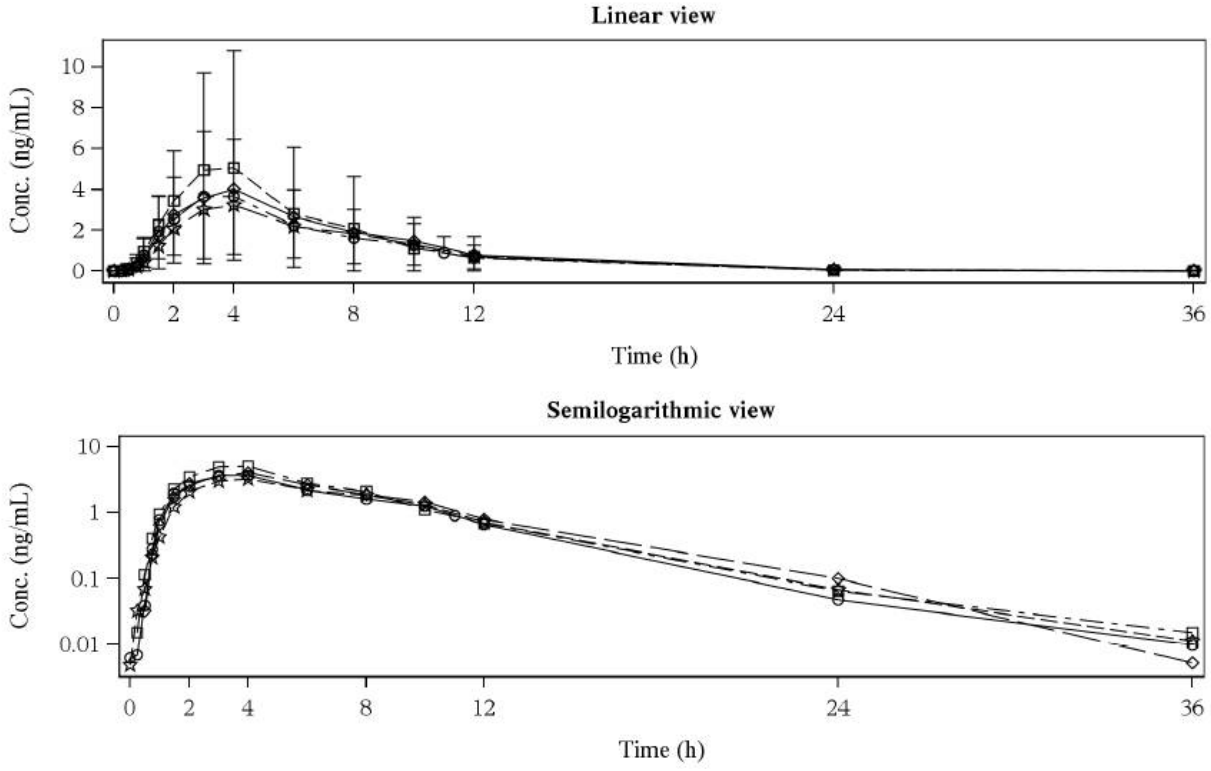
LCZ696 を併用投与したとき，シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量はほとんど変動せず，変動の範囲内であった（シンバスタチン：Cmax，AUClast，及び AUCinf はそれぞれ 7%減少，7%増加，及び 7%増加，シンバスタチン酸：Cmax，AUClast，及び AUCinf はそれぞれ 13%減少，11%減少，及び 9%減少）。

Figure 2-1　シンバスタチン 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸濃度の推移（B2132 試験, PK 解析対象集団）

シンバスタチン



シンバスタチン酸



Source：B2132 試験-Figure 14.2-1.1.1
平均値 ± 標準偏差
◇：シンバスタチン 40 mg
□：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg 2h
○：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg 1h
☆：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg

Table 2-5　シンバスタチン 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータ（B2132 試験，PK 解析対象集団）

		シンバスタチン	LCZ696 + シンバスタチン 2h	LCZ696 + シンバスタチン 1h	LCZ696 + シンバスタチン 0h
シンバスタチン					
AUClast (ng·h/mL)	N	26	25	25	25
	平均値 ± 標準偏差	26.5 ± 16.4	20.7 ± 9.96	24.5 ± 14.3	26.3 ± 12.9
	中央値	22.9	19.9	18.6	23.8
	最小値～最大値	7.08～86.5	6.85～60.3	8.47～68.1	11.4～66.1
	CV%	61.7	48.2	58.3	49.2
AUCinf (ng·h/mL)	N	26	24	25	25
	平均値 ± 標準偏差	27.1 ± 16.6	21.9 ± 9.80	25.1 ± 14.6	26.9 ± 13.1

		シンバスタチン	LCZ696 + シンバスタチン 2h	LCZ696 + シンバスタチン 1h	LCZ696 + シンバスタチン 0h
	中央値	23.3	20.9	19.3	24.7
	最小値～最大値	7.24～87.6	8.93～60.9	8.60～68.7	11.6～67.3
	CV%	61.1	44.7	58.0	48.6
Cmax (ng/mL)	N	26	25	25	25
	平均値 ± 標準偏差	11.5 ± 6.68	7.47 ± 4.27	9.83 ± 6.20	10.4 ± 5.62
	中央値	9.76	7.13	8.13	10.4
	最小値～最大値	3.27～34.3	2.49～23.4	2.42～26.8	3.39～28.1
	CV%	58.0	57.2	63.1	54.1
Tmax (h)	N	26	25	25	25
	中央値	1.00	1.50	1.50	1.50
	最小値～最大値	0.750～2.00	0.500～3.00	0.750～4.17	0.750～4.00
T1/2 (h)	N	26	24	25	25
	平均値 ± 標準偏差	2.99 ± 1.22	3.70 ± 2.23	3.37 ± 1.79	4.03 ± 1.86
	中央値	2.66	3.03	2,74	3.30
	最小値～最大値	1.61～5.98	1.51～11.6	1.78～8.73	1.79～8.39
	CV%	40.7	60.3	53.0	46.3
シンバスタチン酸					
AUClast (ng·h/mL)	N	26	25	25	25
	平均値 ± 標準偏差	30.7 ± 29.3	33.6 ± 37.0	26.4 ± 22.0	25.8 ± 20.1
	中央値	19.8	20.9	20.3	17.6
	最小値～最大値	5.73～129	5.36～154	6.60～92.6	4.90～95.3
	CV%	95.5	110.3	83.3	77.8
AUCinf (ng·h/mL)	N	26	24	25	24
	平均値 ± 標準偏差	31.6 ± 29.2	35.4 ± 37.3	27.2 ± 21.9	27.0 ± 20.2
	中央値	21.0	21.6	21.5	20.3
	最小値～最大値	6.25～130	10.1～154	7.51～92.9	5.84～96.1
	CV%	92.6	105.3	80.3	74.7
Cmax (ng/mL)	N	26	25	25	25
	平均値 ± 標準偏差	4.26 ± 3.48	5.49 ± 5.65	4.07 ± 3.21	3.55 ± 2.61

		シンバスタチン	LCZ696 + シンバスタチン 2h	LCZ696 + シンバスタチン 1h	LCZ696 + シンバスタチン 0h
	中央値	3.01	4.08	2.89	2.79
	最小値～最大値	0.842～14.4	0.651～22.9	0.992～13.1	0.758～13.7
	CV%	81.7	102.8	78.9	73.4
Tmax (h)	N	26	25	25	25
	中央値	4.00	4.00	4.00	4.00
	最小値～最大値	2.00～6.00	2.00～8.00	1.57～6.00	2.00～6.00
T1/2 (h)	N	26	24	25	24
	平均値 ± 標準偏差	3.56 ± 0.861	3.23 ± 1.95	2.92 ± 1.75	3.61 ± 1.16
	中央値	3.35	2.87	2.54	3.38
	最小値～最大値	2.03～5.53	1.08～9.75	1.21～9.45	1.71～7.36
	CV%	24.2	60.1	60.1	32.1

Source：B2132 試験- Table 14.2-1.2

Table 2-6　シンバスタチン 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときのシンバスタチンの血漿中 PK パラメータの比較（B2132 試験，PK 解析対象集団）

		N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + シンバスタチン/シンバスタチン）	90%信頼区間
AUClast (ng·h/mL)	シンバスタチン	26	23.15	—	—
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	25	19.75	0.85	[0.77, 0.95]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	22.14	0.96	[0.86, 1.07]
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	25	24.78	1.07	[0.96, 1.19]
AUCinf (ng·h/mL)	シンバスタチン	26	23.68	—	—
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	24	20.69	0.87	[0.78, 0.97]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	22.74	0.96	[0.86, 1.07]
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	25	25.43	1.07	[0.96, 1.20]
Cmax (ng/mL)	シンバスタチン	26	10.07	—	—
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	25	6.75	0.67	[0.57, 0.79]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	8.44	0.84	[0.71, 0.99]
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	25	9.39	0.93	[0.79, 1.10]
シンバスタチン酸					
AUClast (ng·h/mL)	シンバスタチン	26	22.71	—	—
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	25	23.02	1.01	[0.88, 1.17]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	20.37	0.90	[0.78, 1.03]

		N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + シンバスタチン/シンバスタチン）	90%信頼区間
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	25	20.18	0.89	[0.77, 1.02]
AUCinf (ng·h/mL)	シンバスタチン	26	23.80	—	—
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	24	24.21	1.02	[0.89, 1.17]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	21.40	0.90	[0.79, 1.03]
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	24	21.74	0.91	[0.80, 1.05]
Cmax (ng/mL)	シンバスタチン	26	3.31		
	LCZ696 + シンバスタチン 2h	25	3.84	1.16	[1.00, 1.35]
	LCZ696 + シンバスタチン 1h	25	3.18	0.96	[0.82, 1.12]
	LCZ696 + シンバスタチン 0h	25	2.88	0.87	[0.75, 1.01]

Source：B2132 試験-Table 14.2-1.4

対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合モデルにより解析した。両投与の PK データを有する被験者を対象とした。

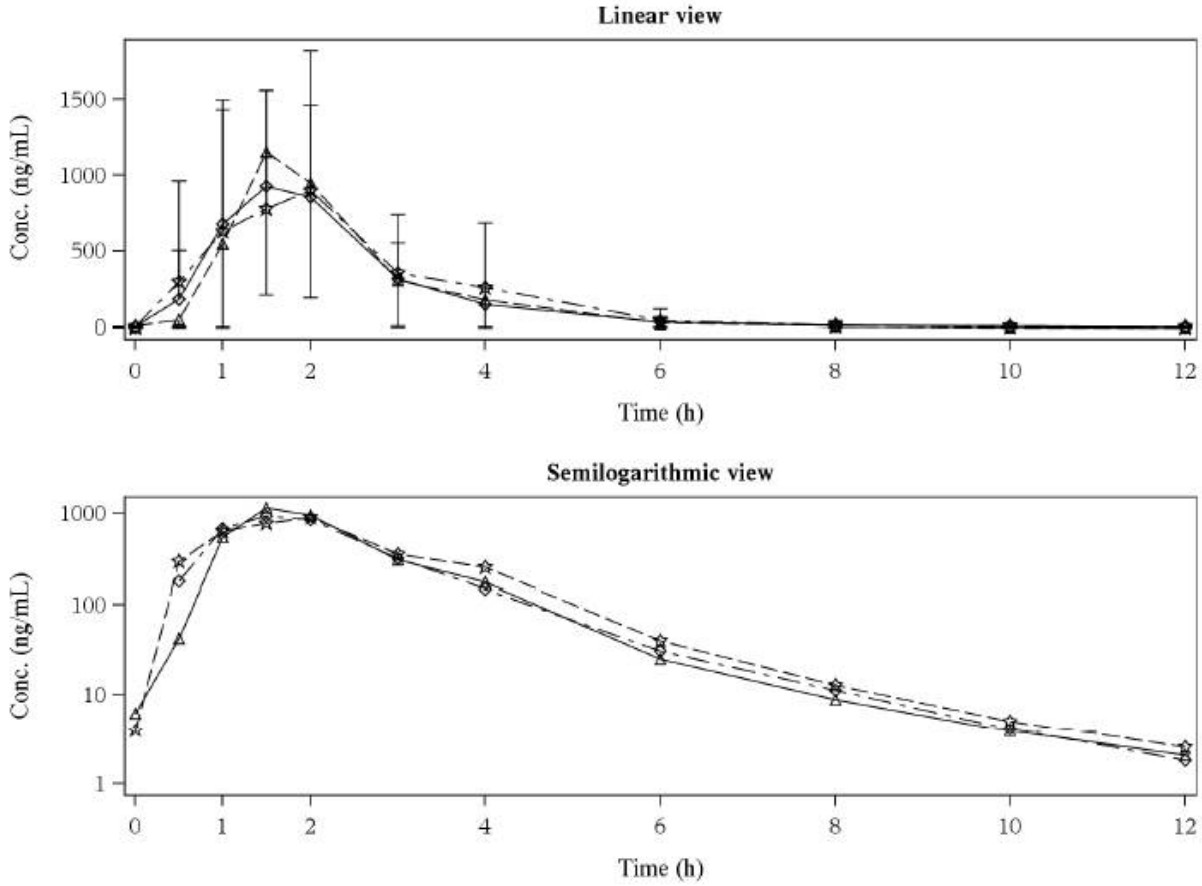
（2）LCZ696 の PK

1）血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ

LCZ696 200 mg を単独投与（Day 3，Day 7），及びシンバスタチン 40 mg 併用投与時の血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度の推移をそれぞれ Figure 2-2，Figure 2-3，及び Figure 2-4 に，PK パラメータを Table 2-7 に，PK パラメータの比較を Table 2-8 に，トラフ値を Table 2-9 に示す。

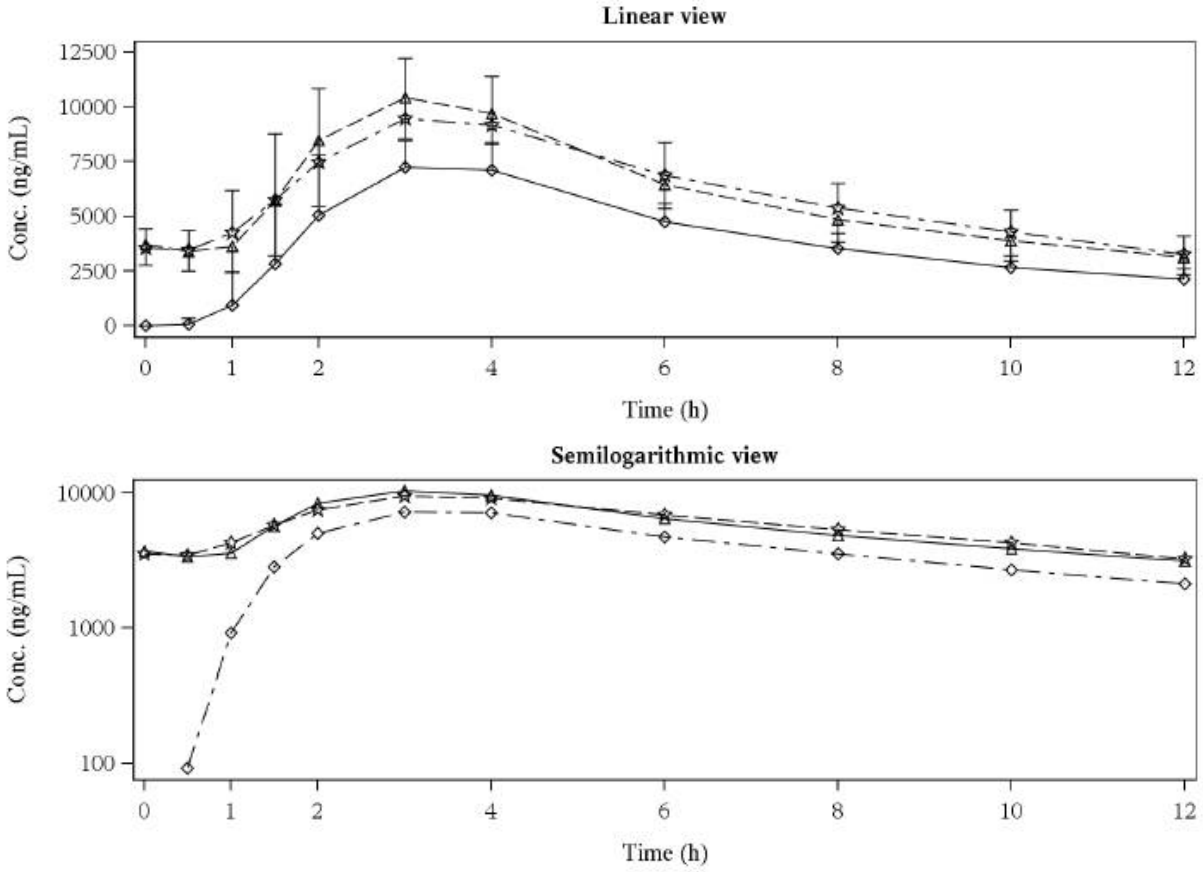
sacubitrilat の AUCtau 及び Cmax,ss の LCZ696 単独投与に対する LCZ696 とシンバスタチン併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。サクビトリル及びバルサルタンの AUCtau,ss 並びに Cmax,ss の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準をわずかに逸脱したが，幾何平均値の比は 0.80～1.25 の範囲内であった。

Figure 2-2　　LCZ696 200 mg を単独及びシンバスタチン 40 mg と併用で投与したときの血漿中サクビトリル濃度の推移（B2132 試験，PK 解析対象集団）



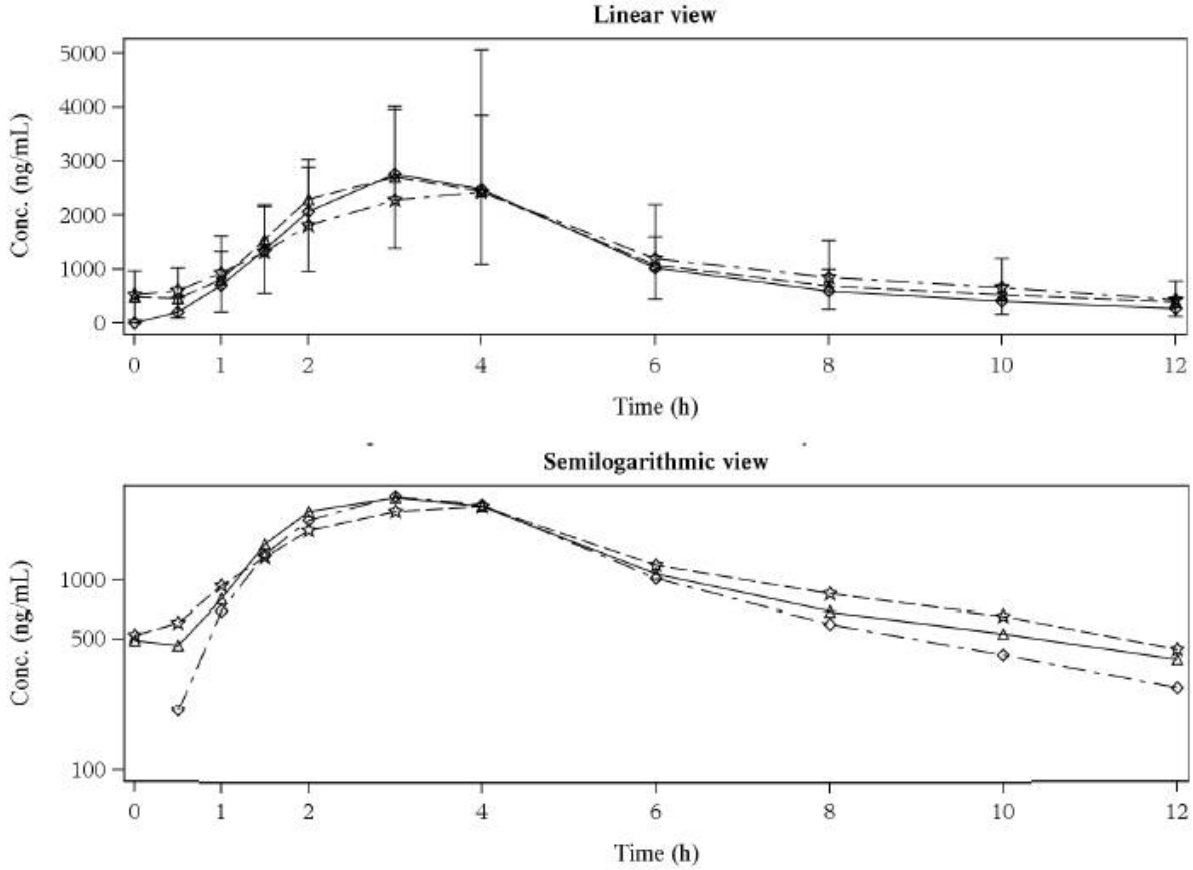
Source：B2132 試験-Figure 14.2-1.1.2
平均値 ± 標準偏差
◇：LCZ696 200 mg Day 3
△：LCZ696 200 mg Day 7
☆：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg

Figure 2-3　　LCZ696 200 mg を単独及びシンバスタチン 40 mg と併用で投与したときの血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（B2132 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2132 試験-Figure 14.2-1.1.2
平均値 ± 標準偏差
◇：LCZ696 200 mg Day 3
△：LCZ696 200 mg Day 7
☆：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg

Figure 2-4　LCZ696 200 mg を単独及びシンバスタチン 40 mg と併用で投与したときの血漿中バルサルタン濃度の推移（B2132 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2132 試験-Figure 14.2-1.4
平均値 ± 標準偏差
◇：LCZ696 200 mg Day3
△：LCZ696 200 mg Day 7
☆：LCZ696 200 mg + シンバスタチン 40 mg

Table 2-7　LCZ696 200 mg を単独及びシンバスタチン 40 mg と併用で投与したときの定常状態の血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ（B2132 試験，PK 解析対象集団）

			LCZ696 Day 3	LCZ696 Day 7	LCZ696 + シンバスタチン 0h
サクビトリル	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	26	25	25
		平均値 ± 標準偏差	2160 ± 584	2240 ± 715	2380 ± 682
		中央値	2130	2060	2250
		最小値～最大値	1230～3560	533～3700	1500～3820
		CV%	27.0	32.0	28.6
	Cmax,ss (ng/mL)	N	26	25	25
		平均値 ± 標準偏差	1520 ± 637	1760 ± 812	1800 ± 679

			LCZ696 Day 3	LCZ696 Day 7	LCZ696 + シンバスタチン 0h
		中央値	1510	1660	1770
		最小値～最大値	540～3050	335～3590	625～3060
		CV%	42.0	46.1	37.7
	Tmax,ss (h)	N	26	25	25
		中央値	1.50	1.50	1.50
		最小値～最大値	0.500～3.00	1.00～4.00	0.500～4.00
	Racc	N	－	25	－
		平均値 ± 標準偏差	－	1.04 ± 0.241	－
		中央値	－	1.03	－
		最小値～最大値	－	0.265～1.45	－
Sacubitr ilat	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	25	25	25
		平均値 ± 標準偏差	47600 ± 5560	72100 ± 10800	72800±12000
		中央値	46400	71800	70500
		最小値～最大値	40200～64900	55800～92300	52900～99000
		CV%	11.7	14.9	16.5
	Cmax,ss (ng/mL)	N	26	25	25
		平均値 ± 標準偏差	7930 ± 1290	10900 ± 1630	10600 ± 1930
		中央値	7550	10600	10600
		最小値～最大値	6350～10600	7560～14100	8270～14700
		CV%	16.3	14.9	18.2
	Tmax,ss (h)	N	26	25	25
		中央値	3.00	3.00	3.00
		最小値～最大値	1.50～4.17	1.50～6.08	1.50～6.00
	Racc	N	－	25	－
		平均値 ± 標準偏差	－	1.52 ± 0.160	－
		中央値	－	1.54	－
		最小値～最大値	－	1.23～1.81	－
バルサ ルタン	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	25	25	25
		平均値 ± 標準偏差	13500 ± 5770	14600 ± 7580	14700 ± 11500
		中央値	11700	12700	12100
		最小値～最大値	5130～31300	1620～42400	4840～65200
		CV%	42.8	51.9	78.3
	Cmax,ss (ng/mL)	N	26	25	25
		平均値 ± 標準偏差	3040 ± 1090	3020 ± 1350	2850 ± 2590
		中央値	2840	3020	2390
		最小値～最大値	1480～6050	337～7650	981～14600
		CV%	34.1	44.6	90.7
	Tmax,ss (h)	N	26	25	25
		中央値	3.00	3.00	3.00
		最小値～最大値	1.00～4.00	1.50～4.00	1.50～4.00
	Racc	N	－	25	－
		平均値 ± 標準偏差	－	1.10 ± 0.355	－

		LCZ696 Day 3	LCZ696 Day 7	LCZ696 + シンバスタチン 0h
	中央値	－	1.04	－
	最小値～最大値	－	0.210～1.90	－

Source：B2132 試験-Table 14.2-1.3

Table 2-8　LCZ696 200 mg を単独及びシンバスタチン 40 mg と併用で投与したときの定常状態における LCZ696 の血漿中 PK パラメータの比較（B2132 試験，PK 解析対象集団）

			N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + シンバスタチン/シンバスタチン）の推定値	90%信頼区間
サクビトリル	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	25	2101.83		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	2293.25	1.09	0.97, 1.23
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	25	1565.28		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	1671.50	1.07	0.86, 1.32
Sacubitrilat	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	25	71386.72		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	71847.18	1.01	0.99, 1.03
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	25	10779.30		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	10405.75	0.97	0.92, 1.01
バルサルタン	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	25	12831.52		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	12576.00	0.98	0.86, 1.11
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	25	2686.05		
		LCZ696 + シンバスタチン	25	2385.73	0.89	0.75, 1.05

Source：B2132 試験-Table 14.2-1.5

対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合モデルにより解析した。両投与の PK データを有する被験者を対象とした。

Table 2-9　LCZ696 200 mg を反復投与したときのトラフ値（B2132 試験，PK 解析対象集団）

	Ctrough (ng/mL)	Day 7 朝	Day 12 朝
サクビトリル	平均値 ± 標準偏差	6.29 ± 7.53	4.00 ± 2.86
Sacubitrilat	平均値 ± 標準偏差	3730 ± 966	3560 ± 865
バルサルタン	平均値 ± 標準偏差	490 ± 426	521 ± 446

Source: B2132 試験-Table 14.2-1.1.2,

PD の結果

（1）尿中 cGMP 及び総尿中 cGMP

Day 3（試験期 2，初回投与）及び Day 7（試験期 2，定常状態）において，投与前，投与後 0～2，2～4，4～8，及び 8～12 時間の尿中 cGMP 及び総尿中 cGMP を算出した（Table 2-10）。

LCZ696 を経口投与後，4～12 時間の尿中 cGMP 及び総尿中 cGMP 濃度は増加した。初回投与と定常状態の尿中 cGMP 及び総尿中 cGMP 変動は類似していた。

Table 2-10　LCZ696 200 mg を反復投与したときの尿中 cGMP 及び総尿中 cGMP（B2132 試験，PD 解析対象集団）

		採取時間 (h)	n	平均値 (標準偏差) nmol/L	CV%	幾何平均値	中央値	[最小値,最大値]
尿中 cGMP	Day 3	−2 - <0	26	323.8988 (243.01529)	75.0281	209.3612	278.2500	[17.400, 829.100]
		0 - <2	26	101.4562 (122.08204)	120.3299	57.7210	56.6350	[17.400, 572.600]
		2 - <4	26	60.0000 (41.34672)	68.9112	46.7413	53.5450	[17.400, 174.400]
		4 - <8	26	193.9712 (192.67968)	99.3342	142.0225	139.1500	[17.400, 842.200]
		8 - <12	25	233.0272 (201.27315)	86.3732	180.1223	186.6000	[44.020, 902.500]
	Day 7	−2 - <0	25	486.1220 (437.93317)	90.0871	303.5509	361.2000	[17.400, 1596.000]
		0 - <2	24	167.7033 (185.17558)	110.4185	94.7237	89.1950	[17.400, 738.400]
		2 - <4	25	93.9360 (58.50438)	62.2811	74.2608	79.6500	[17.400, 246.000]
		4 - <8	25	270.3640 (259.70900)	96.0590	178.4281	144.9000	[40.750, 885.300]
		8 - <12	25	252.3012 (176.69226)	70.0323	183.0608	213.6000	[17.400, 689.800]
総尿中 cGMP	Day 3	−2 - <0	26	97.27718 (68.038525)	69.94295	72.89875	77.48565	[16.7040, 219.3714]
		0 - <2	26	30.84341 (17.802996)	57.72058	26.65883	23.75720	[11.6580, 85.1020]
		2 - <4	26	27.70911 (10.353849)	37.36623	25.80989	27.25960	[12.1800, 50.5760]
		4 - <8	26	82.48028 (30.656940)	37.16881	76.21172	80.74400	[25.3120, 160.0180]
		8 - <12	25	92.91254 (36.775374)	39.58064	86.99780	84.96400	[42.0391, 208.4520]
	Day 7	−2 - <0	25	137.39202 (82.499214)	60.04659	109.43394	130.82400	[18.2700, 351.1200]
		0 - <2	24	44.13468 (31.755015)	71.95025	36.94180	33.33850	[12.1800, 160.7490]

	採取時間 (h)	n	平均値 (標準偏差) nmol/L	CV%	幾何平均値	中央値	[最小値,最大値]
	2 - <4	25	34.10425 (13.615597)	39.92346	31.33829	33.60000	[12.1800, 63.8290]
	4 - <8	25	73.23699 (31.325352)	42.77258	67.63354	66.70000	[29.8746, 168.2070]
	8 - <12	25	88.63542 (40.761125)	45.98740	74.40120	82.54560	[3.4800, 165.5520]

Source: B2132 試験- Table 14.2-1.6 ,

2.3.12　B2116 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-12-B2116 試験

試験の標題

An open-label, two-period, single-sequence study to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction between orally administered LCZ696 and furosemide in healthy subjects

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

- LCZ696 を反復投与したときのフロセミド単回投与の薬物動態（pharmacokinetics，PK）に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- フロセミドを単回投与したときの定常状態における血漿中サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの PK に及ぼす影響を検討する。
- LCZ696 及びフロセミドを単独投与及び併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- LCZ696 を反復投与したときのフロセミド単回投与の薬力学（pharmacodynamics，PD）に及ぼす影響を検討する。

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て LCZ696 及びフロセミドを経口投与したときの非盲検，2 期，PK 及び PD 的薬物間相互作用試験である。

試験デザインを Table 2-1 に示す。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン期，2 期の試験期，及び試験終了時で構成された。

組入れ基準を満たした被験者は Day −2 に入所し，標準的なカロリー，Na，及び K 摂取量の食事を開始し，Day 9 の評価が完了するまで継続した。PK 及び PD 評価のための採尿日及びその前日（Day −1，1，7，及び 8）は，すべての食事を同じカロリー，Na，及び K 摂取量とした。PK 及び PD 評価のための採尿日（Day 1 及び 8）は，水分摂取量を標準化した。PK 及び PD 評価のための血液及び尿検体を試験期 1（Day 1）及び試験期 2（Day 6，7，及び 8）に採取した。

Day 1（試験期 1）の朝，フロセミド 40 mg を単回経口投与した。ウォッシュアウトを約 2 日間実施した後，Day 3～8（試験期 2）に LCZ696 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。Day 8 の朝は，フロセミド 40 mg と併用で投与した。Day 9 の最終評価完了後に被験者は退所した。

Day 16 に試験終了時検査を実施した。

Table 2-1　　試験デザイン（B2116 試験）

スクリーニング期及びベースライン		試験期 1		試験期 2			試験終了時
Day –23～–3	Day –2, –1	Day 1	Day 2	Day 3～7	Day 8	Day 9	Day 16
スクリーニング	ベースライン（Day –2 で入所）	フロセミド 40 mg 単回投与	ウォッシュアウト	LCZ696 200 mg 1 日 2 回投与	LCZ696 200 mg 1 日 2 回 + フロセミド 40 mg 単回投与	退所	

Source：B2116 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 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 18～55 歳の健康な男性及び女性で，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 超低下又は DBP が 10 mmHg 超低下，かつ脈拍数が 20 bpm 超増加）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。
- 正常な腎機能を有する者［推算糸球体濾過量（MDRD 簡易式）が 90 mL/min/1.73m^2 以上］。
- 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。
  - 自律神経機能障害（失神，動悸等）の過去 3 年以内の発症又は再発の既往がある者。

- 血管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 200 ms 超
  - QRS 間隔が 120 ms 超
  - QTcF 間隔が 460 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。

治験薬

治験薬を Table 2-2 に示す。

Table 2-2　　治験薬（B2116 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 200 mg	錠剤
フロセミド 40 mg	錠剤

Source：B2116 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

フロセミド 40 mg を Day 1（試験期 1）の朝に，240 mL の水で単回経口投与した。投与前少なくとも 10 時間絶食し，投与後 4 時間絶食した。

LCZ696 200 mg を Day 3～8（試験期 2）に 1 日 2 回（朝と夕，12 時間間隔），240 mL の水で経口投与し，Day 8 の朝は，フロセミド 40 mg と併用投与した。朝の投与は，投与前少なくとも 10 時間絶食し，Day 7 及び Day 8 では投与後 4 時間，Day 3～6 では投与後 1 時間絶食した。朝の投与の約 8～10 時間後に夕食を摂取し，夕食の約 4 時間後に LCZ696 を投与した。

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 23～3 日（Day −23～−3）
- ベースライン期：2 日間（Day −2～−1）
- 試験期：
  - 試験期 1（Day 1～2）：フロセミド 40 mg 単回投与（Day 1），ウォッシュアウト（Day 2）
  - 試験期 2（Day 3～9）：LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与（Day 3～7），LCZ696 200 mg を 1 日 2 回投与及びフロセミド 40 mg 単回投与（Day 8）
- 試験終了時検査：最終投与後 8 日（Day 16）

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，及び心電図

PK

以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中 PK パラメータ
  - 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン：Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss
  - フロセミド：Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，及び AUCinf
- 尿中 PK パラメータ：フロセミドの Ae0-4h，Ae4-8h，Ae0-24h，及び CLr

血漿中 PK パラメータは Cmax 及び AUC，尿中 PK パラメータは Ae0-4h，Ae0-24h，及び CLr を主要評価項目とした。

PD

尿中 Na 排泄量及び K 排泄量をそれぞれの尿中濃度及び尿量から測定した。各蓄尿間隔及び 24 時間のクレアチニンクリアランスを測定した。

尿中 Na，K，及びクレアチニンの以下の PD パラメータを算出した。

- Ae0-4h，Ae4-8h，Ae0-24h，及び各蓄尿間隔及び 24 時間の尿量

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）：治験薬が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 PK データを有し，かつ重大な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。
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され，ベースライン後の PD データを有し，かつ重大な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：臨床検査データをカテゴリー別に示した。臨床検査の評価結果を被験者別及び測定時点別に示した。基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別及び測定時点別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。
- バイタルサイン：測定結果を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投与別，被験者別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を被験者別及び測定時点別に示した。記述統計量は測定時点別に示した。

（4）PK

対数変換したフロセミドの血漿中 PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）について，Day 8（試験期 2）を Day 1（試験期 1）と比較した。また，対数変換したサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの血漿中 PK パラメータ（AUCtau,ss 及び Cmax,ss）について，Day 8（試験期 2）を Day 7（試験期 2）と比較した。それぞれの比較には投与及び被験者を固定効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を用いた。投与間の差の平均値及びその 90%信頼区間を逆変換し，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示した。対数変換したフロセミドの尿中 PK パラメータ（Ae0-4h，Ae0-24h，及び CLr）についても同様の解析を行い，投与間の比及びその 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

投与後 0～4 時間，4～8 時間，及び 0～24 時間の尿量，尿中 Na 排泄量，及び尿中 K 排泄量（Ae0-4h，Ae4-8h，及び Ae0-24h）について，投与及び被験者を固定効果とした ANOVA モデルを用いて，LCZ696 併用投与による影響を評価した。投与間の差の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を算出した。

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（B2116 試験-Table 14.1-1.1）。

解析したデータセット

本試験に組み入れられた全 28 名の被験者が，SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた（B2116 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的特性及びその他の特性

全被験者の平均年齢は 34.5 歳（範囲：20～54 歳）であり，28 名中 24 名（85.7%）が男性であった。平均 BMI は 25.06 kg/m^2（範囲：19.4～29.3 kg/m^2）であった（B2116 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

全 28 名の被験者が，治験実施計画書に従って LCZ696 及びフロセミドをそれぞれ単独及び併用で投与された。

（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 2-3 に示す。

Table 2-3　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（B2116 試験，SAF）

	フロセミド N = 28 n (%)	LCZ696 N = 28 n (%)	フロセミド + LCZ696 N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
有害事象	2 (7.1)	4 (14.3)	2 (7.1)	6 (21.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

Source：B2116 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1

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 2-4 に示す。

有害事象の発現率は LCZ696 単独投与で 14.3%（4/28 名），フロセミド単独投与及び LCZ696 とフロセミドとの併用投与で各 7.1%（2/28 名）であった。いずれの有害事象も 1 名（3.6%）のみに発現した。

Table 2-4　　投与別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2116 試験，SAF）

PT	LCZ696 N = 28 n (%)	フロセミド N = 28 n (%)	LCZ696 + フロセミド N = 28 n (%)	全体 N = 28 n (%)
合計	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	6 (21.4)
背部痛	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
下痢	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
頭痛	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
四肢痛	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)
失神寸前の状態	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
血管穿刺部位腫脹	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
霧視	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)

Source：B2116 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用は全体で 4 名に発現し，内訳は霧視，背部痛，下痢，及び頭痛であった（B2116 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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，処置なく最終観察時点までに消失した（B2116 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。

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，治験薬の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（B2116 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（B2116 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

LCZ696 単独投与時の Day 7 に失神寸前の状態が 1 名に発現した。本事象は 9 時 17 分に発現し，処置なく 9 時 29 分に消失した。事象発現前（8 時 37 分）の SBP，DBP，及び脈拍数はそれぞれ 121 mmHg，68 mmHg，及び 62 bpm，事象消失後（11 時 8 分）の SBP，DBP，及び脈拍数はそれぞれ 120 mmHg，69 mmHg，及び 68 bpm であった。失神寸前の状態の継続中に PK の採血（9 時 20 分）及び LCZ696 の投与（9 時 23 分）を実施した。失神寸前の状態は軽度であり，治験薬との関連は否定された。被験者は治験実施計画書の規定のとおりに試験を完了した。

2）心電図

臨床的に重要な異常所見及び有害事象として報告された心電図異常所見はなかった（B2116 試験-Listing 16.2.9-1.2.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

（1）フロセミドの PK

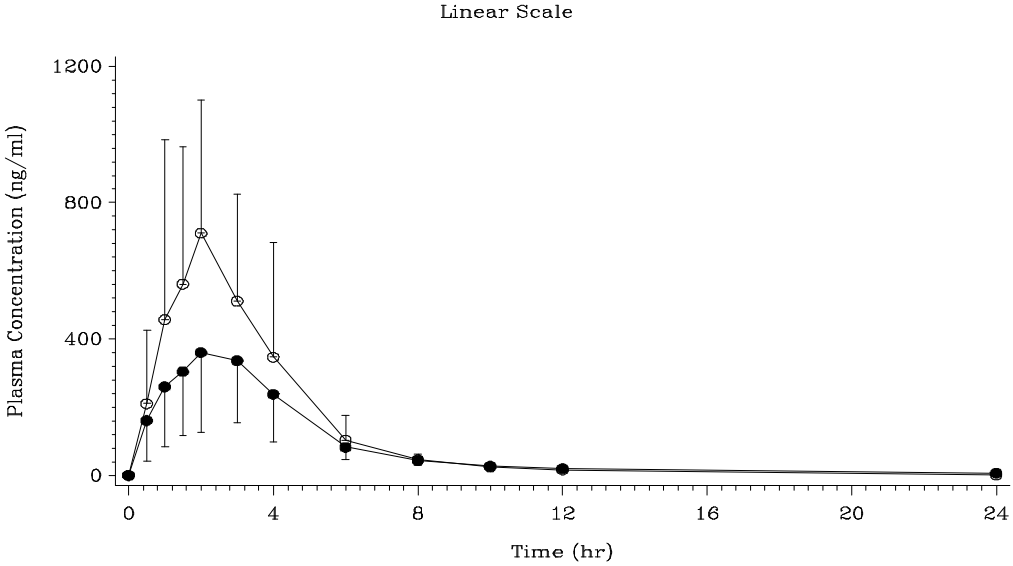
1）フロセミドの血漿中 PK パラメータ

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの血漿中フロセミド濃度の推移を Figure 2-1 に，PK パラメータを Table 2-5 に，PK パラメータの比較を Table 2-6 に示す。

フロセミド単独投与の Tmax（中央値）は 2 時間で，LCZ696 併用投与（2 時間）で変化はなかった。フロセミド単独投与の Cmax（平均値，以下同様）は 1063.54 ng/mL，AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 2570.18 ng· h/mL 及び 2645.84 ng· h/mL であった。LCZ696 併用投与のフロセミドの Cmax，AUClast，及び AUCinf はそれぞれ 523.29 ng/mL，1774.99 ng· h/mL，及び 1913.29 ng· h/mL であった。フロセミド単独投与の T1/2 は 3.41 時間，LCZ696 併用投与では 8.09 時間であった。

LCZ696 併用投与のフロセミドの AUClast，AUCinf，及び Cmax は，フロセミド単独投与に比べてそれぞれ 31%，28%，及び 50%有意に低下した。

Figure 2-1　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの血漿中フロセミド濃度の推移（B2116 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2116 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：フロセミド 40 mg，●：LCZ696 200 mg + フロセミド 40 mg

Table 2-5　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの血漿中フロセミドの PK パラメータ（B2116 試験，PK 解析対象集団）

		フロセミド	LCZ696 + フロセミド
AUClast (ng·h/mL)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	2570.18 ± 756.577	1774.99 ± 492.545
	中央値	2416.02	1833.20
	最小値～最大値	946.83～4284.20	842.45～2905.96
	CV%	29.4	27.7
AUCinf (ng·h/mL)	N	28	25
	平均値 ± 標準偏差	2645.84 ± 742.883	1913.29 ± 527.101
	中央値	2537.94	1971.41
	最小値～最大値	1138.59～4334.79	932.22～3100.20
	CV%	28.1	27.5
Cmax (ng/mL)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	1063.54 ± 439.548	523.29 ± 194.193
	中央値	951.00	537.50
	最小値～最大値	307.00～2060.00	260.00～1050.00
	CV%	41.3	37.1
Tmax (h)	N	28	28
	中央値	2.00	2.00
	最小値～最大値	0.50～6.00	0.50～4.20
T1/2 (h)	N	28	27

		フロセミド	LCZ696 + フロセミド
	平均値 ± 標準偏差	3.41 ± 2.160	8.09 ± 5.562
	中央値	2.49	7.43
	最小値～最大値	1.67～9.65	2.30～19.25
	CV%	63.4	68.8

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.4

Table 2-6　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときのフロセミドの血漿中 PK パラメータの比較（B2116 試験，PK 解析対象集団）

		N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + フロセミド/フロセミド）	90%信頼区間
AUClast (ng·h/mL)	フロセミド	28	2460.65	0.69	0.65～0.74
	LCZ696 + フロセミド	28	1707.22		
AUCinf (ng·h/mL)	フロセミド	25	2552.95	0.72	0.67～0.77
	LCZ696 + フロセミド	25	1840.86		
Cmax (ng/mL)	フロセミド	28	975.36	0.50	0.45～0.56
	LCZ696 + フロセミド	28	488.84		

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.7

対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与及び被験者を固定効果とした ANOVA モデルにより解析した。両投与の PK データを有する被験者を対象とした。

2）フロセミドの尿中 PK パラメータ

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときのフロセミドの尿中 PK パラメータを Table 2-7 に，PK パラメータの比較を Table 2-8 に示す。

フロセミド単独投与の Ae0-4h（平均値，以下同様），Ae4-8h，Ae0-24h，及び CLr はそれぞれ 8.74 mg，2.94 mg，12.93 mg，及び 86.69 mL/min であった。LCZ696 併用投与のフロセミドの Ae0-4h，Ae4-8h，Ae0-24h，及び CLr はそれぞれ 5.92 mg，2.29 mg，9.59 mg，及び 92.59 mL/min であった。

LCZ696 併用投与のフロセミドの Ae0-24h は，フロセミド単独投与に比べて 26%低かった。フロセミドの CLr の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準の 0.80～1.25 の範囲内であり，フロセミド単独投与と LCZ696 との併用投与で差は認められなかった。

Table 2-7　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときのフロセミドの尿中 PK パラメータ（B2116 試験，PK 解析対象集団）

		フロセミド	LCZ696 + フロセミド
Ae0-4h (mg)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	8.74 ± 3.311	5.92 ± 2.156
	中央値	8.62	5.50
	最小値～最大値	1.96～13.71	2.92～11.16
	CV%	37.9	36.4
Ae4-8h (mg)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	2.94 ± 1.674	2.29 ± 0.913
	中央値	2.74	2.06
	最小値～最大値	1.64～10.20	0.90～4.50
	CV%	56.9	39.9
Ae0-24h (mg)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	12.93 ± 3.185	9.59 ± 2.428
	中央値	13.09	9.18
	最小値～最大値	7.51～18.53	5.73～14.52
	CV%	24.6	25.3
CLr (mL/min)	N	28	28
	平均値 ± 標準偏差	86.69 ± 19.169	92.59 ± 19.215
	中央値	82.90	86.39
	最小値～最大値	61.99～149.30	59.02～134.60
	CV%	22.1	20.8

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.6

Table 2-8　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときのフロセミドの尿中 PK パラメータの比較（B2116 試験，PK 解析対象集団）

		N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + フロセミド/フロセミド）	90%信頼区間
Ae0-4h (mg)	フロセミド	28	8.03	0.69	0.59～0.81
	LCZ696 + フロセミド	28	5.56		
Ae0-24h (mg)	フロセミド	28	12.54	0.74	0.69～0.79
	LCZ696 + フロセミド	28	9.30		
CLr (mL/min)	フロセミド	28	84.95	1.07	1.02～1.12
	LCZ696 + フロセミド	28	90.75		

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.8

対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与及び被験者を固定効果とした ANOVA モデルにより解析した。両投与の PK データを有する被験者を対象とした。

（2）LCZ696 の PK

1）血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ

LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度の推移をそれぞれ Figure 2-2，Figure 2-3，及び Figure 2-4 に，PK パラメータを Table 2-9 に，PK パラメータの比較を Table 2-10 に示す。

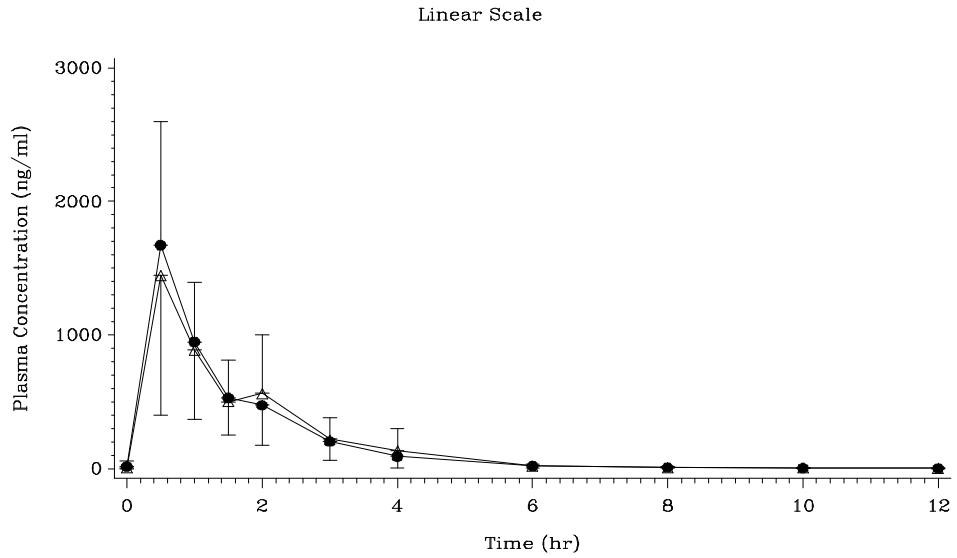
LCZ696 単独投与の定常状態の血漿中サクビトリルの Tmax,ss（中央値）は 0.52 時間であり，フロセミドとの併用投与（0.50 時間）で変化はなかった。LCZ696 単独投与の血漿中サクビトリルの Cmax,ss（平均値，以下同様）及び AUCtau,ss はそれぞれ 1743.68 ng/mL，2333.44 ng· h/mL であり，フロセミド併用投与ではそれぞれ 1810.04 ng/mL，2328.82 ng· h/mL であった。

LCZ696 単独投与の定常状態の血漿中 sacubitrilat の Tmax,ss（中央値）は 2.00 時間であり，フロセミドとの併用投与（2.00 時間）で変化はなかった。LCZ696 単独投与の血漿中 sacubitrilat の Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 11835.71 ng/mL，79595.08 ng· h/mL であり，フロセミドとの併用投与ではそれぞれ 12728.21 ng/mL，86093.76 ng· h/mL であった。

LCZ696 単独投与の定常状態の血漿中バルサルタンの Tmax,ss（中央値）は 1.75 時間であり，フロセミドとの併用投与（1.50 時間）で大きな変化はなかった。LCZ696 単独投与の血漿中バルサルタンの Cmax,ss 及び AUCtau,ss はそれぞれ 3862.50 ng/mL，18908.85 ng· h/mL であり，フロセミドとの併用投与ではそれぞれ 4253.57 ng/mL，20953.01 ng· h/mL であった。

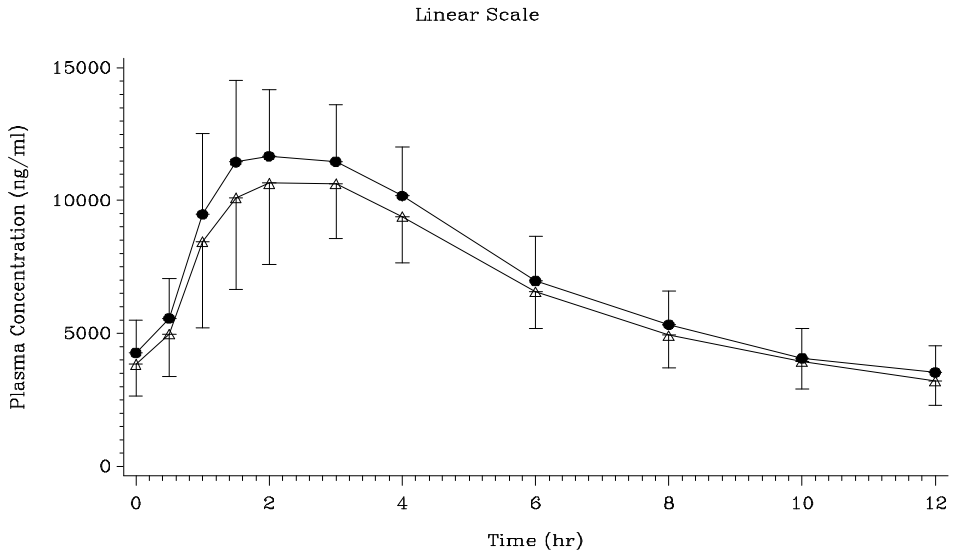
サクビトリル及び sacubitrilat の AUCtau 及び Cmax,ss の LCZ696 単独投与に対する LCZ696 とフロセミド併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内であり，サクビトリル及び sacubitrilat の PK は，フロセミドの併用投与による影響はみられなかった。バルサルタンの AUCtau,ss 及び Cmax,ss は LCZ696 を単独投与したときに比べていずれも約 16%上昇し，90%信頼区間の上限は生物学的同等性基準の上限を上回った。

Figure 2-2　LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの血漿中サクビトリル濃度の推移（B2116 試験，PK 解析対象集団）



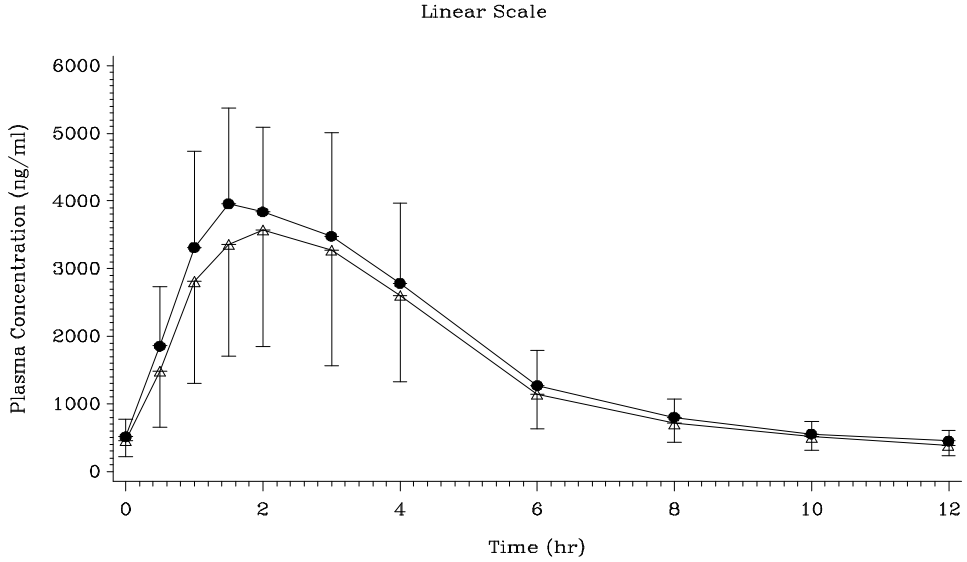
Source：B2116 試験-Figure 14.2-1.2
平均値 ± 標準偏差
△：LCZ696 200 mg，●：LCZ696 200 mg + フロセミド 40 mg

Figure 2-3　LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（B2116 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2116 試験-Figure 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差
△：LCZ696 200 mg，●：LCZ696 200 mg + フロセミド 40 mg

Figure 2-4　LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの血漿中バルサルタン濃度の推移（B2116 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2116 試験-Figure 14.2-1.4
平均値 ± 標準偏差
△：LCZ696 200 mg，●：LCZ696 200 mg + フロセミド 40 mg

Table 2-9　LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの定常状態の血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ（B2116 試験，PK 解析対象集団）

			LCZ696	LCZ696 + フロセミド
サクビトリル	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	2333.44 ± 580.170	2328.82 ± 518.057
		中央値	2377.97	2273.91
		最小値～最大値	817.90～4015.92	1457.96～4086.53
		CV%	24.9	22.2
	Cmax,ss (ng/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	1743.68 ± 801.260	1810.04 ± 796.681
		中央値	1605.00	1705.00
		最小値～最大値	453.00～4430.00	786.00～3990.00
		CV%	46.0	44.0
	Tmax,ss (h)	N	28	28
		中央値	0.52	0.50
		最小値～最大値	0.50～2.03	0.50～2.02
Sacubitrilat	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	79595.08 ± 16363.478	86093.76 ± 17083.156
		中央値	76855.72	81936.90
		最小値～最大値	53240.36～126138.45	59984.84～135755.76
		CV%	20.6	19.8

			LCZ696	LCZ696 + フロセミド
	Cmax,ss (ng/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	11835.71 ± 2262.615	12728.21 ± 2420.198
		中央値	11650.00	12100.00
		最小値～最大値	8290.00～17500.00	8820.00～19100.00
		CV%	19.1	19.0
	Tmax,ss (h)	N	28	28
		中央値	2.00	2.00
		最小値～最大値	1.08～4.00	1.50～4.00
バルサルタン	AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	18908.85 ± 8242.450	20953.01 ± 7392.176
		中央値	18037.79	19238.95
		最小値～最大値	5660.51～39736.32	8627.32～39495.37
		CV%	43.6	35.3
	Cmax,ss (ng/mL)	N	28	28
		平均値 ± 標準偏差	3862.50 ± 1714.817	4253.57 ± 1521.391
		中央値	3700.00	3965.00
		最小値～最大値	1040.00～8400.00	2010.00～7290.00
		CV%	44.4	35.8
	Tmax,ss (h)	N	28	28
		中央値	1.75	1.50
		最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～4.00

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.5

Table 2-10　LCZ696 200 mg を単独及びフロセミド 40 mg と併用で投与したときの定常状態における LCZ696 の血漿中 PK パラメータの比較（B2116 試験, PK 解析対象集団）

			N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696 + フロセミド /フロセミド）の推定値	90%信頼区間
サクビトリル	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	28	2254.95	1.01	0.96～1.07
		LCZ696 + フロセミド	28	2278.91		
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	28	1588.29	1.04	0.91～1.19
		LCZ696 + フロセミド	28	1657.33		
Sacubitrilat	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	28	78124.70	1.08	1.07～1.10
		LCZ696 + フロセミド	28	84644.93		
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	28	11635.58	1.08	1.03～1.12
		LCZ696 + フロセミド	28	12525.47		

			N	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比（LCZ696＋フロセミド/フロセミド）の推定値	90%信頼区間
バルサルタン	AUCtau,ss (ng·h/mL)	LCZ696	28	17050.14	1.16	1.02～1.31
		LCZ696＋フロセミド	28	19715.90		
	Cmax,ss (ng/mL)	LCZ696	28	3457.00	1.16	1.02～1.32
		LCZ696＋フロセミド	28	4006.10		

Source：B2116 試験-Table 14.2-1.9

対数変換した PK パラメータを従属変数とし，投与及び被験者を固定効果とした ANOVA モデルにより解析した。両投与の PK データを有する被験者を対象とした。

PD の結果

（1）尿中 Na 排泄量

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中 Na 排泄量の比較を Table 2-11 に示す。

フロセミド単独投与の平均尿中 Na 排泄量は，投与後 0～4 時間で 128.87 mmol，投与後 4～8 時間で 21.57 mmol，及び投与後 0～24 時間で 198.68 mmol であり，LCZ696 との併用投与では，それぞれ 92.15 mmol，20.09 mmol，及び 168.23 mmol に減少した。投与間の最小二乗平均値の差（LCZ696 併用投与－フロセミド単独投与）は，投与後 0～4 時間で−36.715 mmol，投与後 4～8 時間で−1.488 mmol，及び投与後 0～24 時間で−30.443 mmol であり，投与後 0～4 時間でフロセミド単独投与に比べて減少した。

Table 2-11　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中 Na 排泄量の比較（B2116 試験，PD 解析対象集団）

		N	最小二乗平均値	投与間の差（LCZ696＋フロセミド－フロセミド）	95%信頼区間
Ae0-4h (mmol)	フロセミド	28	128.87	−36.715	−50.341～−23.090
	LCZ696＋フロセミド	28	92.15		
Ae4-8h (mmol)	フロセミド	28	21.57	−1.488	−8.255～5.280
	LCZ696＋フロセミド	28	20.09		
Ae0-24h (mmol)	フロセミド	28	198.68	−30.443	−43.898～−16.987
	LCZ696＋フロセミド	28	168.23		

Source：B2116 試験-Table 14.2-2.3

（2）尿中 K 排泄量

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中 K 排泄量の比較を Table 2-12 に示す。

フロセミド単独投与の平均尿中 K 排泄量は，投与後 0～4 時間で 22.87 mmol，投与後 4～8 時間で 10.04 mmol，及び投与後 0～24 時間で 60.35 mmol であった。平均尿中 K 排泄量は，いずれの蓄尿間隔でも LCZ696 との併用投与による変化はなかった。

Table 2-12　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中 K 排泄量の比較（B2116 試験，PD 解析対象集団）

		N	最小二乗平均値	投与間の差（LCZ696 + フロセミド − フロセミド）	95%信頼区間
Ae0-4h (mmol)	フロセミド	28	22.87	0.332	−1.705～2.369
	LCZ696 + フロセミド	28	23.20		
Ae4-8h (mmol)	フロセミド	28	10.04	1.790	0.152～3.428
	LCZ696 + フロセミド	28	11.83		
Ae0-24h (mmol)	フロセミド	28	60.35	2.209	−1.970～6.389
	LCZ696 + フロセミド	28	62.56		

Source：B2116 試験-Table 14.2-2.3

(3) 尿中クレアチニン排泄量

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中クレアチニン排泄量の比較を Table 2-13 に示す。

フロセミド単独投与の平均尿中クレアチニン排泄量は，投与後 0～4 時間で 2.39 mmol，投与後 4～8 時間で 2.94 mmol，及び投与後 0～24 時間で 15.81 mmol であった。平均尿中クレアチニン排泄量は，いずれの蓄尿間隔でも LCZ696 併用投与による変化はなかった。

Table 2-13　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿中クレアチニン排泄量の比較（B2116 試験，PD 解析対象集団）

		N	最小二乗平均値	投与間の差（LCZ696 + フロセミド − フロセミド）	95%信頼区間
Ae0-4h (mmol)	フロセミド	28	2.39	0.158	0.065～0.251
	LCZ696 + フロセミド	28	2.55		
Ae4-8h (mmol)	フロセミド	28	2.94	−0.184	−0.352～−0.016
	LCZ696 + フロセミド	28	2.75		
Ae0-24h (mmol)	フロセミド	28	15.81	−0.881	−1.913～0.151
	LCZ696 + フロセミド	28	14.93		

Source：B2116 試験-Table 14.2-2.3

（4）尿量

フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿量の比較を Table 2-14 に示す。

フロセミド単独投与の平均尿量は，投与後 0～4 時間で 1640.00 mL，投与後 4～8 時間で 585.36 mL，及び投与後 24 時間で 3816.07 mL であった。LCZ696 併用投与では，平均尿量は投与後 0～4 時間で 1521.43 mL，4～8 時間で 461.07 mL，及び投与後 24 時間で 3807.61 mL であり，フロセミド単独投与に比べて投与後 0～4 時間及び 4～8 時間でわずかに減少したが，投与後 0～24 時間では変化はなかった。

Table 2-14　フロセミド 40 mg を単独及び LCZ696 200 mg と併用で投与したときの尿量の比較（B2116 試験，PD 解析対象集団）

		N	最小二乗平均値	投与間の差（LCZ696＋フロセミド－フロセミド）	95%信頼区間
尿量 0-4h (mL)	フロセミド	28	1640.00	−118.571	−308.263～71.120
	LCZ696＋フロセミド	28	1521.43		
尿量 4-8h (mL)	フロセミド	28	585.36	−124.286	−220.533～−28.038
	LCZ696＋フロセミド	28	461.07		
尿量 0-24h (mL)	フロセミド	28	3816.07	−8.464	−257.606～240.677
	LCZ696＋フロセミド	28	3807.61		

Source：B2116 試験-Table 14.2-2.3

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 B2123 試験（評価資料）

5.3.4.1-1-B2123 試験

試験の標題

A randomized, partially blinded, placebo-controlled crossover study to assess the effects of single therapeutic and supratherapeutic doses of LCZ696 on baseline- and placebo-corrected QTc intervals in healthy male volunteers

治験実施医療機関

1 施設（ドイツ）

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

健康男性被験者を対象に，治療用量又は過剰用量の LCZ［バルサルタン（VAL），LBQ657，及び AHU377］を投与したときの，QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）を評価する。

副次目的

- モキシフロキサシンのΔΔQTcF を評価することにより，本試験の分析感度を評価する。
- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の曝露量と QTcF 間隔の関連性を評価する。
- LCZ の治療用量又は過剰用量を単回投与したときの忍容性を評価する。
- 心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔）のベースラインからの変化量に対する LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の影響を評価し，プラセボ群と比較する。
- 心臓の再分極に関連した心電図の波形（ST セグメント及び T 波）に対する LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の影響を評価する。

探索目的

探索的な薬理遺伝学的検討を行うことに対して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，健康男性被験者を対象とした，ランダム化，陽性対照薬及びプラセボ対照，部分盲検，単回投与，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，ベースライン期及び試験期で構成された。ベースライン期及び試験期はそれぞれ 4 回繰り返した（ベースライン期 1～4 及び試験期 1～4）。

スクリーニング期（Day −21～−2）に組入れ基準を満たした被験者は，ベースライン期 1（Day −1）に移行し，24 時間ホルター心電図検査を含むベースライン時の検査を実施した。Day 1 に，組入れ基準を満たした被験者を双方向電話自動応答システム（IVRS）を用いて 4 期（試験期 1～4）クロスオーバー法に従った 12 通りの投与順序のいずれかにランダム化した（Table 3-1）。投与群は，LCZ 400 mg（LCZ 400 mg 群），LCZ 1200 mg（LCZ 1200 mg 群），モキシフロキサシン 400 mg（モキシフロキサシン群），及びプラセボ（プラセボ群）の 4 群で，ランダム化された投与順序に従いそれぞれの治験薬を単回経口投与した。LCZ 及びプラセボは盲検下で投与し，モキシフロキサシンは非盲検下で投与した。試験期 1～3 の後，少なくとも 4 日間をウォッシュアウト期間とした。最終投与（試験期 4）の 4～10 日後に試験終了時検査を実施した。

Table 3-1　　治験薬の投与順序（B2123 試験）

投与順序	試験期 1	試験期 2	試験期 3	試験期 4
1	A	B	C	D
2	D	A	B	C
3	C	D	A	B
4	B	C	D	A
5	A	D	B	C
6	D	C	A	B
7	C	B	D	A
8	B	A	C	D
9	A	C	D	B
10	D	B	C	A
11	C	A	B	D
12	B	D	A	C

Source：B2123 試験-Table 9-1
A（LCZ 400 mg 群）：LCZ 400 mg 錠 1 錠及び LCZ のプラセボ錠 2 錠を単回経口投与
B（LCZ 1200 mg 群）：LCZ 400 mg 錠 3 錠を単回経口投与
C（モキシフロキサシン群）：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を単回経口投与
D（プラセボ群）：LCZ のプラセボ錠 3 錠を単回経口投与

目標被験者数

目標組入れ被験者数：84 名

目標完了被験者数：73 名

被験者数設定の根拠

本試験の目標完了被験者数は 73 名とし，脱落率を 10%として目標組入れ被験者数を 84 名とした。目標完了被験者数は，ICH のガイドライン「非抗不整脈薬における QT / QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（ICH E14 Guidance for Industry，2005）に従い，LCZ が「QT / QTc 評価試験」において陰性であることを証明するために設定した。すなわち，ベースライン補正 QTcF 間隔の LCZ とプラセボの差（LCZ－プラセボ）の平均値の片側 95%信頼区間の上限が 10 msec 以下であることを証明するための被験者数とした。

2006 年から 2011 年にかけてノバルティス社で実施した「QT / QTc 評価試験」4 試験の成績より，本試験における LCZ とプラセボの差の標準偏差を 11.5 msec と仮定した。この仮定の基に，完了被験者数が 73 名であれば，ベースライン補正 QTcF 間隔の LCZ とプラセボの差が 4 msec 以下で，両側 90%信頼区間の上限が 10 msec 以下である場合の検出力は，80%以上となる。

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り同意を取得した者
- 年齢が 18～45 歳の健康な男性
- スクリーニング時及びランダム化前に既往歴，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
- 非喫煙者
- BMI が 18～28 kg/m^2 で体重が 60 kg を超える者
- 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℃，臥位収縮期血圧（SBP）が 90～140 mmHg，臥位拡張期血圧（DBP）が 50～90 mmHg，及び脈拍数が 50～90 bpm の者。体位変換による血圧変化の基準（臥位から起立した際に 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
- 主な除外基準
  - LCZ，モキシフロキサシン，又はそれらの構造類似薬に対し，過敏症の既往を有する者
  - モキシフロキサシンが禁忌の者又はモキシフロキサシンの使用上の注意に該当する者
  - 血管浮腫の既往を有する者
  - 臨床上意味がある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 200 ms 以上
    - QRS 間隔が 120 ms 以上
    - QTcF 間隔が 450 ms 以上
    - 明らかな U 波
    - 著明な心電図の形態的異常（T 波の非特異的変化を除く）

- 臨床的に意味がある心電図異常の既往又は心血管系の並存疾患（高血圧症，左室肥大など）を有する者
- トルサード ド ポアントの付加的なリスクとなる既往又は並存疾患（心不全，徐脈，低カリウム血症，症候性不整脈など）を有する者
- QT 延長症候群の既往がある家族，又は 50 歳以前に心臓に起因する突然死をした家族を有する者

- 体位変換による低血圧の既往又はスクリーニング時にその兆候を示した者

治験薬

治験薬をTable 3-2に示す。

Table 3-2　　治験薬（B2123 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 400 mg	錠剤
LCZ696 錠プラセボ	錠剤
モキシフロキサシン錠 400 mg	錠剤

Source：B2123 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

被験者を，以下の 4 群の 4 期クロスオーバー法に従った 12 通りの投与順序（Table 3-1）のいずれかにランダム化し，それぞれの治験薬を投与した。LCZ 及びプラセボは盲検下で投与し，モキシフロキサシンは非盲検下で投与した。

- A（LCZ 400 mg 群）：LCZ 400 mg の単回経口投与（LCZ 400 mg 錠 1 錠及び LCZ のプラセボ錠 2 錠）
- B（LCZ 1200 mg 群）：LCZ 1200 mg の単回経口投与（LCZ 400 mg 錠 3 錠）
- C（モキシフロキサシン群）：モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与（モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠）
- D（プラセボ群）：プラセボの単回経口投与（LCZ のプラセボ錠 3 錠）

被験者は，治験薬を 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 5 時間絶食した。服用後は 4 時間臥位を保持した。

用法・用量の設定根拠

本試験において，LCZ の用量として臨床用量の 400 mg 及び過剰用量の 1200 mg を選択した。健康成人において，LCZ 1200 mg 単回投与は，忍容性が良好であることが確認されている。LCZ 1200 mg 投与時の曝露量は臨床用量の 3 倍で，過剰の曝露量での QT 評価を推奨している ICH E14 のガイドラインと一致している。これまでに，重症の腎機能障害患者に LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときに最大の曝露量がみられており（A2205 試験において，LBQ657 の曝露量が 2.7 倍），LCZ 1200 mg でこれに匹敵する曝露量が得られると考えられた。また，LCZ の吸収，

分布，代謝及び排泄の特性，反復投与で蓄積がないこと，臨床的に重要な薬物相互作用がないことより，重症の腎機能障害患者でみられた曝露量を超えることはないと考えられた。

LCZ の血中分析物である VAL，LBQ657，及び AHU377 は反復投与で蓄積することはないことから，単回投与を選択した。ウォッシュアウト期間は，薬物動態及び薬力学のキャリーオーバー効果の消失，投与に関連する潜在的な安全性の追跡期間，並びに被験者への負担軽減を考慮して少なくとも 4 日とした。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールに従って実施された。

- 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 1：1 日間（Day −1）
- 試験期 1：2 日間（Day 1～2）
  - 治験薬単回投与（Day 1）
- ウォッシュアウト：4 日間（Day 3～6）以上
- ベースライン期 2：1 日間（Day 6）
- 試験期 2：2 日間（Day 7～8）
  - 治験薬単回投与（Day 7）
- ウォッシュアウト：4 日間（Day 9～12）以上
- ベースライン期 3：1 日間（Day 12）
- 試験期 3：2 日間（Day 13～14）
  - 治験薬単回投与（Day 13）
- ウォッシュアウト：4 日間（Day 15～18）以上
- ベースライン期 4：1 日間（Day 18）
- 試験期 4：2 日間（Day 19～20）
  - 治験薬単回投与（Day 19）
- 試験終了時検査：治験薬最終投与 4～10 日後

本試験の検査・観察スケジュールをTable 3-3に示す。

Table 3-3　検査・観察スケジュール（B2123 試験）

期	SCR	BS [a)]										WO
			試験期 1									
入院		X										
Day	−21〜−2	−1	1								2	3〜5
Visit	1	2	101								199	
		試験期 2										
Day		6	7								8	9〜11
Visit		201	202								299	
		試験期 3										
Day		12	13								14	15〜17
Visit		301	302								399	
		試験期 4										試験終了時検査
Day		18	19								20	24〜27
Visit		401	402								403	499
投与後時間（時間）			0 (投与前)	0.5	1	2	3	4	5	8	12	24	
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 [i)]
肝炎，HIV 検査	X												
アルコール検査，ニコチン検査，薬物検査	X	X											
治験薬投与			X										
身長	X												
体重，体温	X	X											X [i)]
血圧／脈拍数	X [b)]	X [b)]	X		X	X	X	X	X	X	X		X [i)]
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X										X	X [i)]
心電図（安全性）	X	X	X					X				X	X [i)]
24 時間ホルター心電図		X [h)]	X [h)]										
心電図収集時間		X [c),d),e)]	X [c),d)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X [c)]	
PK 用血液採取			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
食事記録		X	X									X	
立位心電図収集時間幅													
有害事象 [f)]		必要に応じて随時											
併用薬／併用療法	必要に応じて随時												
コメント	必要に応じて随時												
薬理遺伝学用血液採取 [g)]		X											

Source：B2123 試験-Table 9-4
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
a) ウォッシュアウト期間は 4 日以上 10 日間まで許容したが，すべての Day 番号は，ウォッシュアウト期間を 4 日間として符号した。ウォッシュアウト期間の最終日は次の試験期のベースライン期と同日とした。
b) 臥位の血圧測定に加えて，立位の血圧測定も実施した。
c) 心電図検査時間を治験実施計画書に規定した時間の 15 分前に開始した。
d) 投与前の心電図検査は−1 時間，−35 分，及び−15 分に実施した。
e) 投与前（0）及び投与 0.5，1，2，3，4，5，8，12，24 時間後。ベースラインの心電図検査は予定している投与時刻を起点に相対的に実施した。
f) 重篤な有害事象の調査は，最終評価日以降 30 日間実施した。
g) 薬理遺伝学用同意書に署名した被験者でのみ実施した。

h) 投与の 1.5 時間前に開始した。ベースラインの心電図検査は予定している投与時刻を起点に相対的に実施した。
i) 最終検査時のみで実施した。

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。
  - AUC0-24h，AUClast，Cmax，及び Tmax

PD

- 主要評価項目：12 誘導ホルター心電図（24 時間測定）による QTc 間隔（QTcF 間隔）のベースラインからの変化量
- 副次評価項目：QT 間隔，心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔

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：評価可能な血漿中薬物濃度が 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かったすべての被験者を対象とした。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データを有し，PD データに影響する治験実施計画書からの逸脱が認められなかっ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，投与群別に，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。記述統計量は投与群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。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。

（4）PK

- LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）の血漿中濃度は，投与群別，被験者別，測定時点別に示した。それぞれの血漿中濃度の記述統計量（平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値，及び最大値）を投与群別及び測定時点別に示した。
- PK パラメータは投与群別及び被験者別に算出した。PK パラメータの記述統計量は，平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値，及び最大値を含む。Tmax の記述統計量は，中央値，最小値，及び最大値を示した。

（5）PD

- PD の解析対象は PD 解析対象集団とした。
- 主要評価項目は LCZ 投与後の平均ΔΔQTcF とした。帰無仮説は，「LCZ 400 mg 及び 1200 mg 投与後の各測定時点（LCZ 投与 0.5，1，2，3，4，5，8，12，及び 24 時間後）におけるΔΔQTcF が 10 msec 以上である」とした。各測定時点において，ΔQTcF の LCZ 投与群とプラセボ群との差の 90%信頼区間の上限（両側）又は 95%信頼区間の上限（片側）が 10 msec 以内であれば，帰無仮説が棄却され，LCZ の QT 間隔への影響はないと判断できる。
- 対照薬であるモキシフロキサシン群とプラセボ群の比較における帰無仮説は，「モキシフロキサシン投与 1，2，3，及び 4 時間後のいずれかのΔQTcF のプラセボ群との差が 0 msec 以下である」とした。比較には片側 t 検定を用い，4 測定時点のうち少なくとも 1 時点で p 値が 0.0125 未満であれば，本試験の分析感度は確保されたと判断できる。
- QTc 間隔のベースラインからの変化量が，30 msec 超，及び 60 msec 超，並びに QTc 間隔が 450 msec 超，480 msec 超，及び 500 msec 以上のカテゴリー別に被験者数を集計した。
- 心臓病専門医の診断による心電図波形の形態学的解析を実施し，形態学的変化が認められた被験者数を測定時点別に集計した。

（6）PK/PD

- ICH E14 において推奨されているように，ΔQTcF と LCZ の血漿中濃度の関連を検討した。
  - LCZ 投与後におけるΔΔQTcF と LCZ の血漿中濃度のプロット図に，回帰直線と 90%信頼区間を加えた図を作成した。

- LCZ の血漿中濃度とΔΔQTcF の関連性を，線形混合効果モデルを用いて探索的に検討した。LCZ 400 mg 群及び LCZ 1200 mg 群におけるΔQTcF 及びΔΔQTcF の平均値とその 95%信頼区間と，それぞれの LCZ 投与群の Cmax の平均値の線形性を検討した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 3-4に示す。計 84 名の健康被験者が試験に組入れられ，うち 81 名が試験を完了した。中止は 3 名で，いずれも試験期 1 に中止した。

Table 3-4　　被験者の内訳（B2123 試験）

	LCZ 400 mg N = 82 n (%)	LCZ 1200 mg N = 82 n (%)	モキシフロキサシン 400 mg N = 81 n (%)	プラセボ N = 82 n (%)	全被験者 N = 84 n (%)
完了被験者数	81 (98.8)	81 (98.8)	81 (100.0)	81 (98.8)	81 (96.4)
中止被験者数	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)
主な中止理由					
服薬不遵守	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
被験者の希望	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

Source：B2123 試験-Table 14.1-1.2
N = 試験期に組入れられた被験者数

解析したデータセット

解析対象集団をTable 3-5に示す。ランダム化された全被験者が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。試験期 1 にプラセボを投与後中止した 1 名は評価可能な PK データがなく，PK 解析対象集団から除外されたため，PK 解析対象集団は 83 名となった。

Table 3-5　　解析対象集団（B2123 試験）

	全被験者 N = 84
ランダム化された被験者数	84
安全性解析対象集団（SAF）	84
PD 解析対象集団	84 [a)]
PK 解析対象集団	83

Source：B2123 試験-Table 14.1-2.1
a) PD 解析における「N」は，それぞれの測定時で解析可能な被験者数とした。

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 3-6に示す。全被験者の平均年齢は 32.8 歳，体重及び身長の平均値はそれぞれ 79.0 kg 及び 179.4 cm であった。平均 BMI は 24.5 kg/m^2 であった。性別はすべて男性で，人種は 81 名（96.4%）が白人で，黒人は 2 名（2.4%），アジア人は 1 名（1.2%）であった。

Table 3-6　主な人口統計学的特性及びその他の特性（B2123 試験，SAF）

		全被験者 N = 84
年齢 (歳) [a]	平均値 (標準偏差)	32.8 (7.44)
	中央値	32.0
	最小値～最大値	19～46
性別 – n (%)	男性	84 (100.0)
人種 – n (%)	白人	81 (96.4)
	黒人	2 (2.4)
	アジア人	1 (1.2)
体重 (kg) [b]	平均値 (標準偏差)	78.97 (8.813)
	中央値	78.60
	最小値～最大値	60.9～99.0
身長 (cm) [b]	平均値 (標準偏差)	179.4 (7.19)
	中央値	180.0
	最小値～最大値	159～193
BMI (kg/m^2) [c]	平均値 (標準偏差)	24.540 (2.2703)
	中央値	24.660
	最小値～最大値	18.19～27.94

Source：B2123 試験-Table 14.1-3.1
a) 年齢はスクリーニング日と生年月日から算出した。
b) 体重と身長はスクリーニング時のバイタルサイン測定値を用いた。
c) BMI は体重と身長の測定値より算出した。

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

治験薬投与被験者数をTable 3-7に示す。全被験者 84 名中 81 名は，4 群すべての投与を完了した。LCZ 400 mg，LCZ 1200 mg 及びプラセボの単回投与は 82 名に，モキシフロキサシンの単回投与は 81 名に行われた。

Table 3-7　　治験薬投与被験者数（B2123 試験，SAF）

投与群	投与（日）	投与被験者数
LCZ 400 mg	1	82
LCZ 1200 mg	1	82
モキシフロキサシン 400 mg	1	81
プラセボ	1	82

Source：B2123 試験-Listing 16.2.5-1.1

（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 3-8に示す。

有害事象は，全体で 84 名中 29 名（34.5%）に 57 件発現した。その内訳は，LCZ 400 mg 群で 82 名中 12 名（14.6%），LCZ 1200 mg 群で 82 名中 12 名（14.6%），モキシフロキサシン群で 81 名中 11 名（13.6%），及びプラセボ群で 82 名中 10 名（12.2%）であった。

SOC 別で比較的よくみられたのは，「神経系障害」が 12 名（14.3%），「感染症および寄生虫症」が 8 名（9.5%），「胃腸障害」が 7 名（8.3%）であった。

PT 別で最も多く発現した有害事象は，「頭痛」9 名（10.7%）で，次いで「鼻咽頭炎」4 名（4.8%），「悪心」，「体位性めまい」各 3 名（3.6%）であった。

Table 3-8　　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2123 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 82 n (%)	LCZ 1200 mg N = 82 n (%)	モキシフロキサシン 400 mg N = 81 n (%)	プラセボ N = 82 n (%)	全体 N = 84 n (%)
合計		12 (14.6)	12 (14.6)	11 (13.6)	10 (12.2)	29 (34.5)
耳および迷路障害						
合計		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
胃腸障害						
合計		1 (1.2)	3 (3.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	7 (8.3)
	悪心	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
	歯痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
合計		3 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	6 (7.1)
	カテーテル留置部位疼痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	適用部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	疲労	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	無力症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 82 n (%)	LCZ 1200 mg N = 82 n (%)	モキシフロキサシン 400 mg N = 81 n (%)	プラセボ N = 82 n (%)	全体 N = 84 n (%)
感染症および寄生虫症						
合計		3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	8 (9.5)
	鼻咽頭炎	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.8)
	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
	口腔ヘルペス	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
傷害，中毒および処置合併症						
合計		1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)
	交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	処置によるめまい	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害						
合計		1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.7)	6 (7.1)
	背部痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)
	四肢痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	筋骨格痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
神経系障害						
合計		5 (6.1)	5 (6.1)	5 (6.2)	2 (2.4)	12 (14.3)
	頭痛	4 (4.9)	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	9 (10.7)
	体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.6)
	浮動性めまい	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
合計		1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	鼻乾燥	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	鼻部不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害						
合計		1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
	そう痒症	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)

Source：B2123 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，同一投与群で，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 は全体の発現頻度の高い順に提示した。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 3-9に示す。

副作用は，全体で 84 名中 14 名（16.7%）に 25 件発現した。その内訳は，LCZ 400 mg 群で 82 名中 6 名（7.3%），LCZ 1200 mg 群で 82 名中 5 名（6.1%），モキシフロキサシン群で 81 名中 7 名（8.6%），及びプラセボ群で 82 名中 1 名（1.2%）であった。

SOC 別で比較的良くみられたのは，「神経系障害」が 8 名（9.5%），「胃腸障害」が 5 名（6.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 3 名（3.6%）であった。

PT 別で最も多く発現した副作用は，「頭痛」5 名（6.0%）で，次いで「悪心」3 名（3.6%），「浮動性めまい」，「体位性めまい」各 2 名（2.4%）であった。

Table 3-9　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率（B2123 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 82 n (%)	LCZ 1200 mg N = 82 n (%)	モキシフロキサシン 400 mg N = 81 n (%)	プラセボ N = 82 n (%)	全体 N = 84 n (%)
合計		6 (7.3)	5 (6.1)	7 (8.6)	1 (1.2)	14 (16.7)
胃腸障害						
合計		1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.7)	0 (0.0)	5 (6.0)
	下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	悪心	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
合計		2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.6)
	無力症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	疲労	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害						
合計		0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	四肢痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
神経系障害						
合計		3 (3.7)	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)	8 (9.5)
	浮動性めまい	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)
	頭痛	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.0)
	不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
合計		0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	鼻部不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

SOC	PT	LCZ 400 mg N = 82 n (%)	LCZ 1200 mg N = 82 n (%)	モキシフロキサシン 400 mg N = 81 n (%)	プラセボ N = 82 n (%)	全体 N = 84 n (%)
皮膚および皮下組織障害						
合計		1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)
	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

Source：B2123 試験-Table 14.3.1-1.3
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，同一投与群で，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 及び 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のうち重症度別でほとんどが軽度であり，中等度は 4 名に 4 件のみで重度は認められなかった。中等度の有害事象はすべて治験薬との関連を否定された。

（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，いずれも臨床的に意味のある変化とは判断されず，有害事象として報告されなかった。また，各測定時点のほとんどの平均値はすべての投与群で正常範囲内であった。

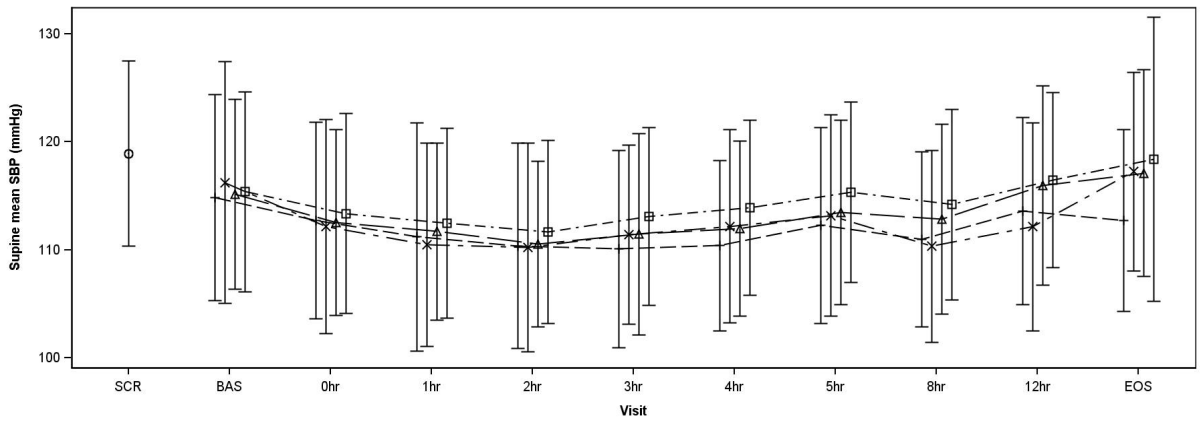
（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臥位血圧及び脈拍数において，治験実施計画書で規定した範囲からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある変化とは判断されず，有害事象として報告されなかった。

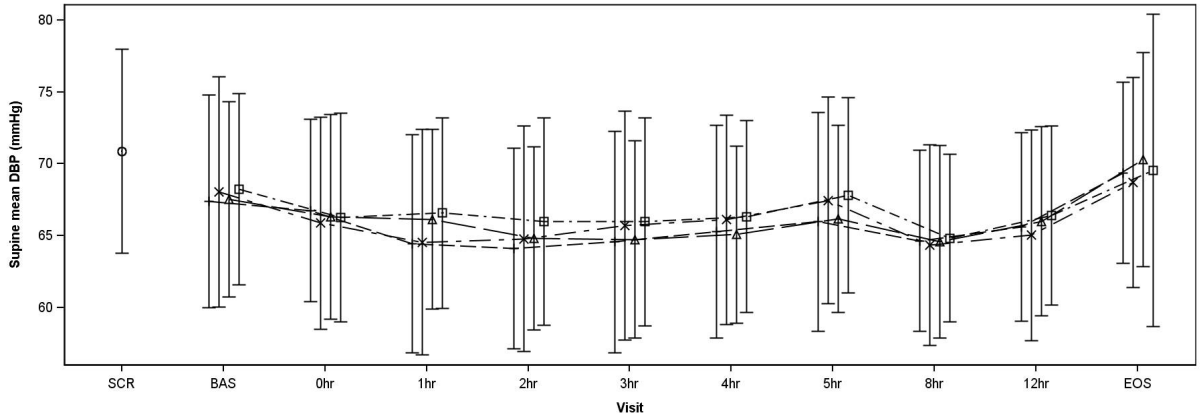
SBP，DBP，及び脈拍数の平均値（標準偏差）の推移を，それぞれFigure 3-1，Figure 3-2，及びFigure 3-3に示す。SBP の平均値は LCZ 400 mg 群及び LCZ 1200 mg 群で，投与後低下傾向がみられたが，DBP の平均値の変化はわずかであった。脈拍数の平均値はすべての投与群で投与後上昇した。特に，LCZ 400 mg 群及び LCZ 1200 mg 群で，臥位を保持する必要がなくなった投与後 8 時間及び 12 時間の時点で比較的大きく上昇した。

Figure 3-1　　臥位 SBP の平均値（標準偏差）の推移（B2123 試験，SAF）



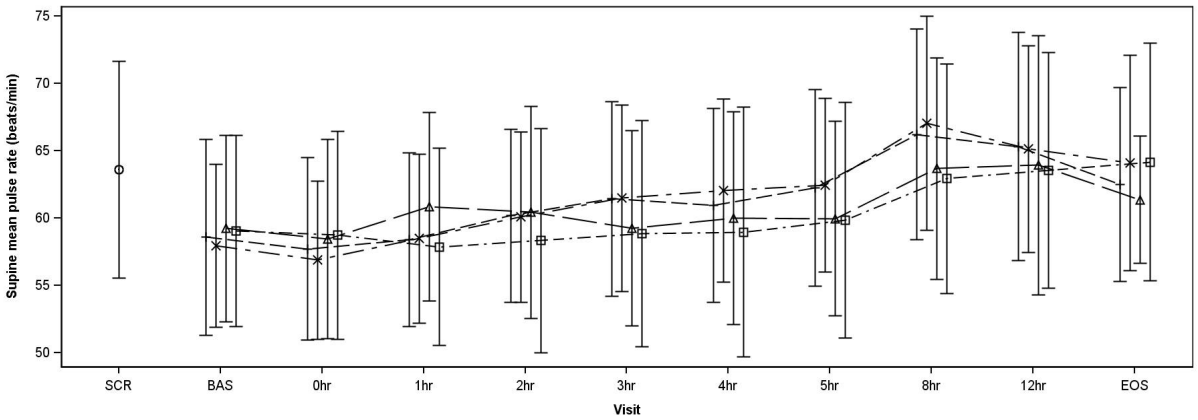
Source：B2123 試験-Figure 14.3-3.2
○：投与前，＋：LCZ 400 mg 群，×：LCZ 1200 mg 群，△：モキシフロキサシン群，□：プラセボ群

Figure 3-2　　臥位 DBP の平均値（標準偏差）の推移（B2123 試験，SAF）



Source：B2123 試験-Figure 14.3-3.2
○：投与前，＋：LCZ 400 mg 群，×：LCZ 1200 mg 群，△：モキシフロキサシン群，□：プラセボ群

Figure 3-3　　臥位脈拍数の平均値（標準偏差）の推移（B2123 試験，SAF）



Source：B2123 試験-Figure 14.3-3.2
○：投与前，+：LCZ 400 mg 群，×：LCZ 1200 mg 群，△：モキシフロキサシン群，□：プラセボ群

2）心電図

数名の被験者で心電図異常所見（QT 間隔が 450 ms 超え，QRS 間隔が 120 ms 超え）がみられたが，いずれも臨床的に意味のある変化とは判断されず，有害事象として報告されなかった。

PK の結果

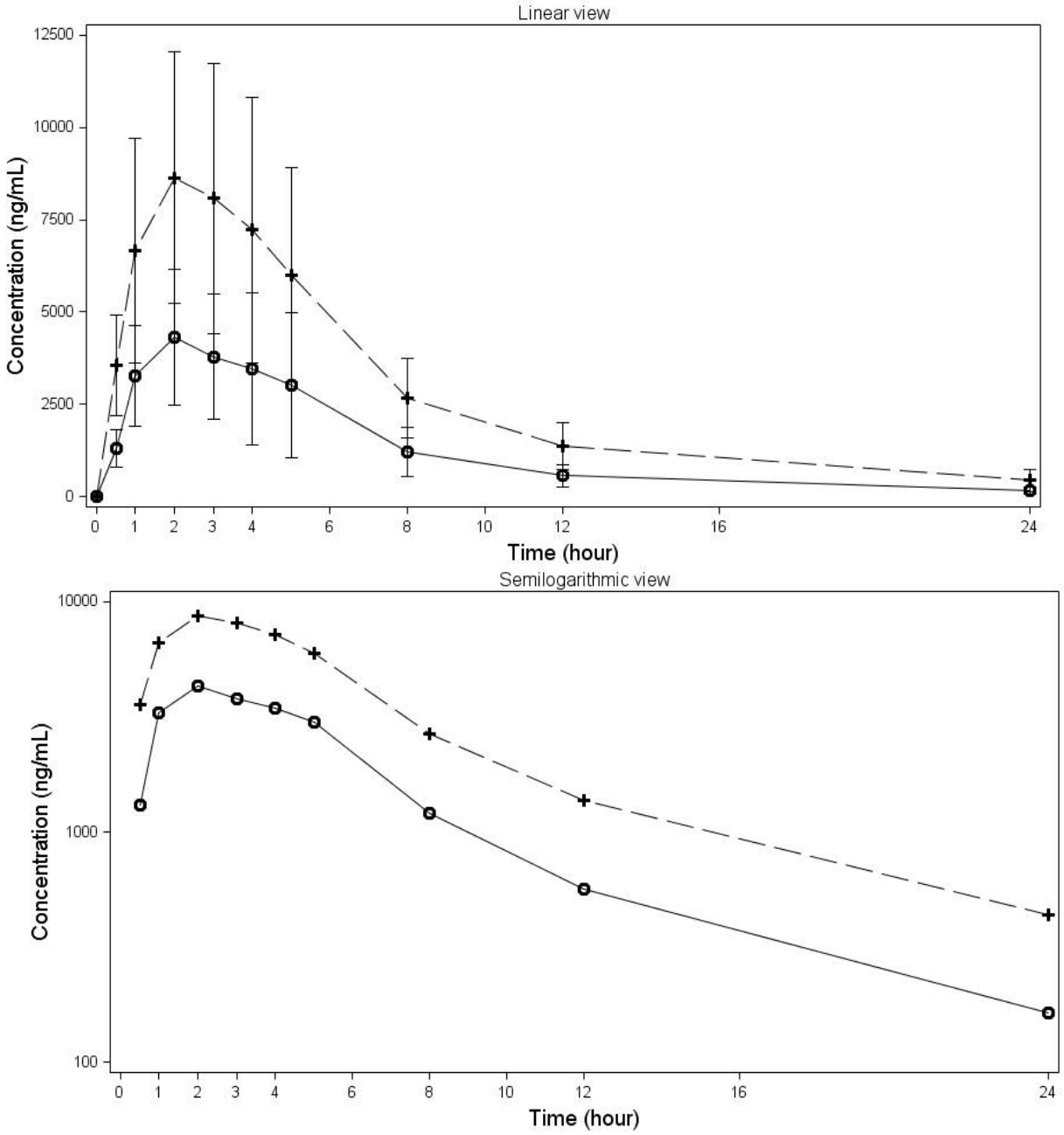
（1）LCZ の PK

1）VAL の PK パラメータ

LCZ 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度の推移をFigure 3-4に，VAL の PK パラメータをTable 3-10に示す。

VAL の Tmax の中央値はいずれの投与群でも 2.07 時間であった。LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群で，AUC0-24h の平均値はそれぞれ 30500 及び 66000 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 30300 及び 66000 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 4690 及び 9360 ng/mL であった。AUC0-24h，AUClast，及び Cmax は，LCZ の用量の増加に伴い増加したが，用量比を下回った。

Figure 3-4　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの血漿中 VAL 濃度推移（B2123 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg

Table 3-10　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（B2123 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 1200 mg
AUC0-24h (ng·h/mL)	n	81	82
	平均値 ± 標準偏差	30500 ± 14500	66000 ± 25400
	中央値	28500	63400
	最小値～最大値	7190～95500	16900～133000
	CV%	47.5	38.5
AUClast (ng·h/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	30300 ± 14500	66000 ± 25400
	中央値	27600	63500
	最小値～最大値	7190～95500	16900～133000
	CV%	47.9	38.5
Cmax (ng/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	4690 ± 2210	9360 ± 3790
	中央値	4410	8780
	最小値～最大値	624～15500	2960～21300
	CV%	47.1	40.5
Tmax (h)	n	82	82
	中央値	2.07	2.07
	最小値～最大値	1.05～5.07	1.03～4.07

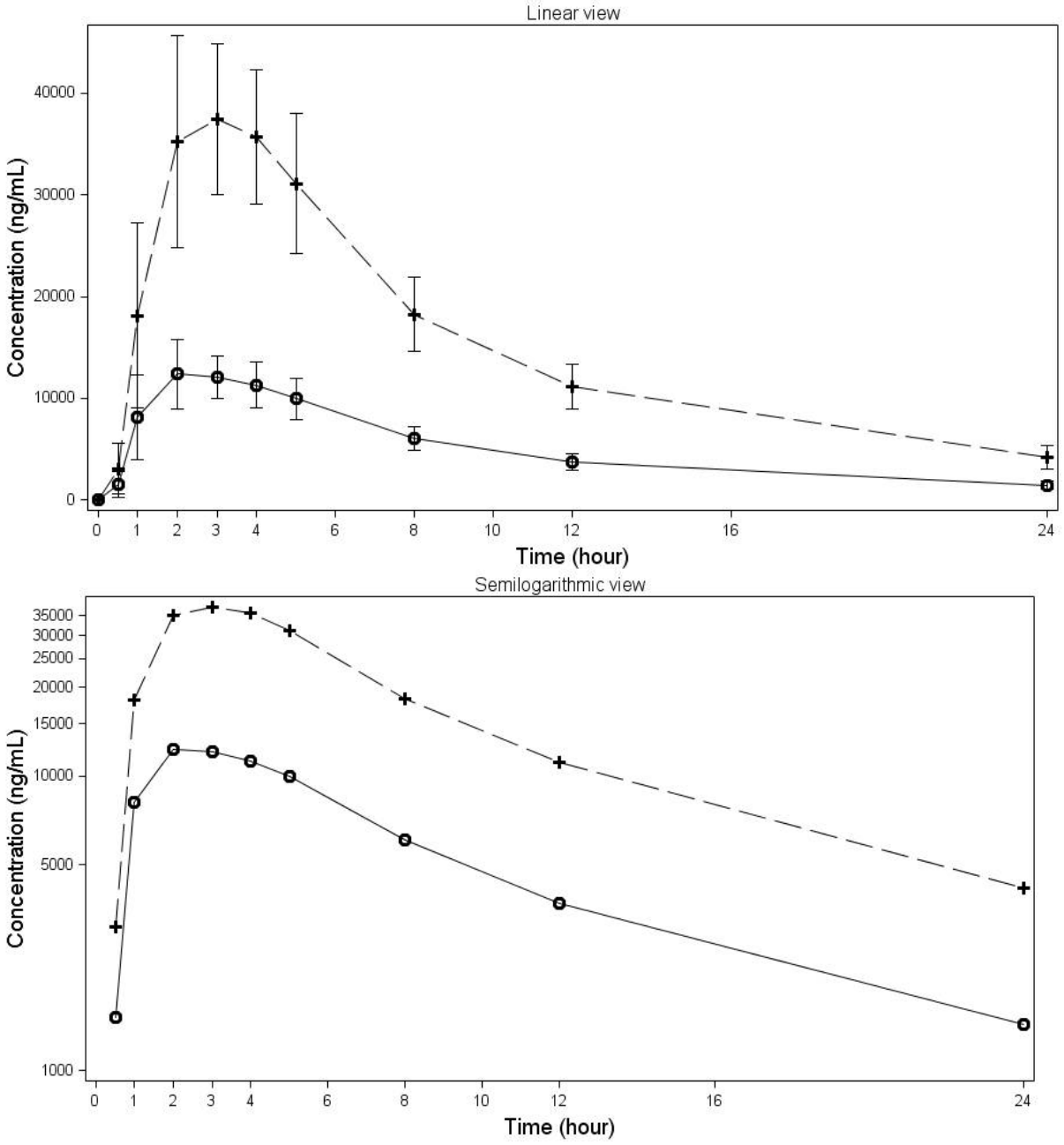
Source：B2123 試験-Table 14.2-1.2

2）LBQ657 の PK パラメータ

LCZ 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度の推移をFigure 3-5に，LBQ657 の PK パラメータをTable 3-11に示す。

LBQ657 の Tmax の中央値は，LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群でそれぞれ 2.07 及び 3.05 時間であった。LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群で，AUC0-24h の平均値はそれぞれ 122000 及び 364000 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 121000 及び 364000 ng·h/mL，Cmax の平均値はそれぞれ 13700 及び 40700 ng/mL であった。AUC0-24h，AUClast，及び Cmax は，ほぼ LCZ の用量の増加に比例して増加した。

Figure 3-5　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの血漿中 LBQ657 濃度推移（B2123 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg

Table 3-11　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（B2123 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 1200 mg
AUC0-24h (ng·h/mL)	n	81	82
	平均値 ± 標準偏差	122000 ± 19700	364000 ± 62300
	中央値	122000	359000
	最小値～最大値	83700～168000	233000～554000
	CV%	16.2	17.1
AUClast (ng·h/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	121000 ± 22200	364000 ± 62400
	中央値	121000	359000
	最小値～最大値	28600～168000	233000～555000
	CV%	18.3	17.1
Cmax (ng/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	13700 ± 2490	40700 ± 6990
	中央値	13600	40400
	最小値～最大値	6770～19600	28000～64600
	CV%	18.2	17.2
Tmax (h)	n	82	82
	中央値	2.07	3.05
	最小値～最大値	1.05～5.07	2.05～5.07

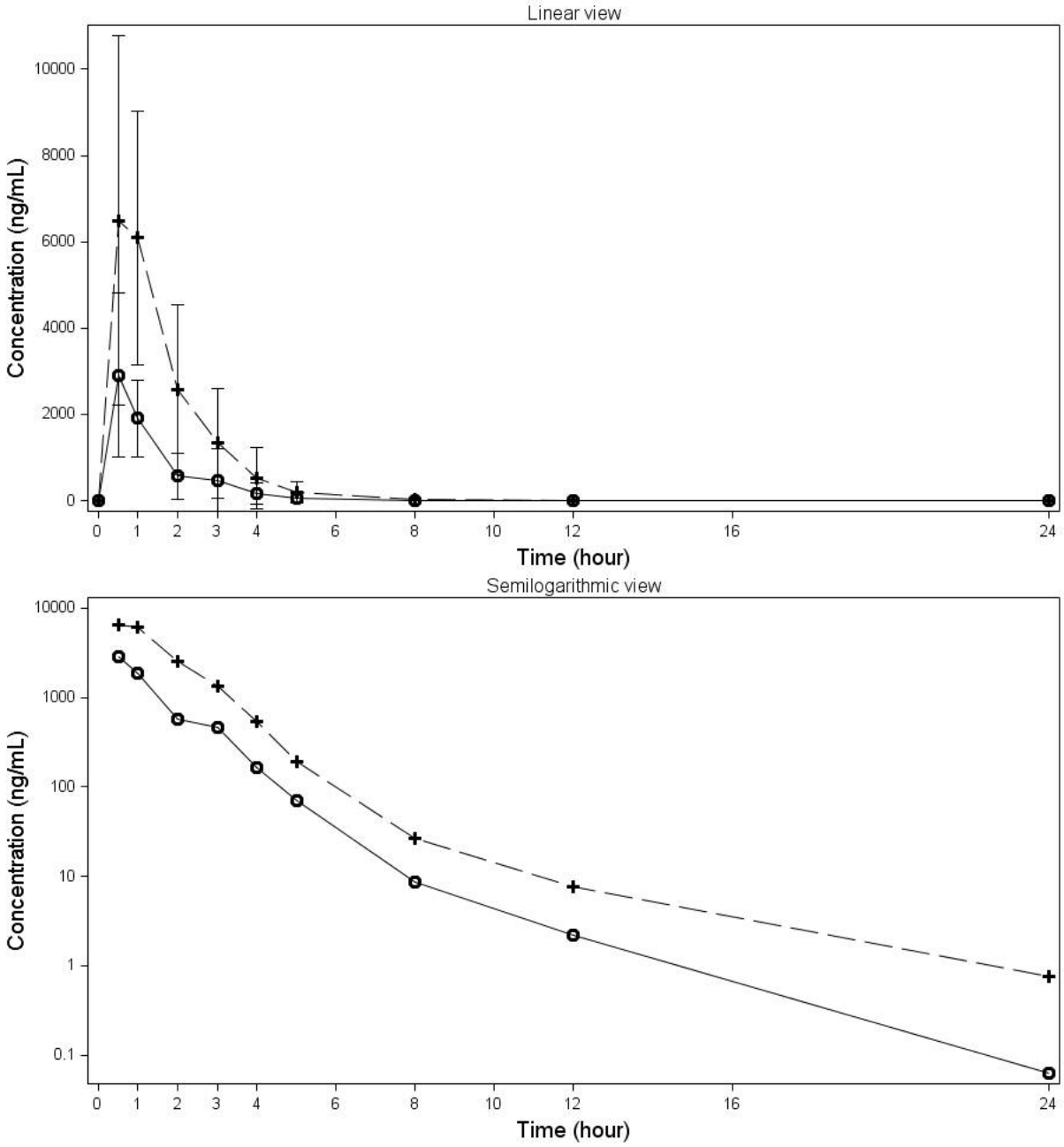
Source：B2123 試験-Table 14.2-1.2

3）AHU377 の PK パラメータ

LCZ 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときの平均血漿中 AHU377 濃度の推移をFigure 3-6に，AHU377 の PK パラメータをTable 3-12に示す。

AHU377 の Tmax の中央値は，LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群でそれぞれ 0.517 及び 1.05 時間であった。LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群で，AUC0-24h の平均値はそれぞれ 4400 及び 13200 ng·h/mL，AUClast の平均値はそれぞれ 4390 及び 13100 ng·h/mL であった。AUC0-24h 及び AUClast は，ほぼ LCZ の用量の増加に比例して増加した。Cmax の平均値は LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群でそれぞれ 3210 及び 7780 ng/mL であった。

Figure 3-6　　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの血漿中 AHU377 濃度推移（B2123 試験，PK 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg

Table 3-12　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの AHU377 の PK パラメータ（B2123 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 400 mg	LCZ 1200 mg
AUC0-24h (ng·h/mL)	n	81	82
	平均値 ± 標準偏差	4400 ± 1780	13200 ± 4640
	中央値	3970	12700
	最小値～最大値	1700～13200	6180～37200
	CV%	40.4	35.3
AUClast (ng·h/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	4390 ± 1760	13100 ± 4640
	中央値	4010	12700
	最小値～最大値	1690～13100	6180～37200
	CV%	40.2	35.3
Cmax (ng/mL)	n	82	82
	平均値 ± 標準偏差	3210 ± 1690	7780 ± 3830
	中央値	2680	6920
	最小値～最大値	938～7510	3120～23500
	CV%	52.6	49.2
Tmax (h)	n	82	82
	中央値	0.517	1.05
	最小値～最大値	0.500～3.08	0.483～4.02

Source：B2123 試験-Table 14.2-1.2

PD の結果

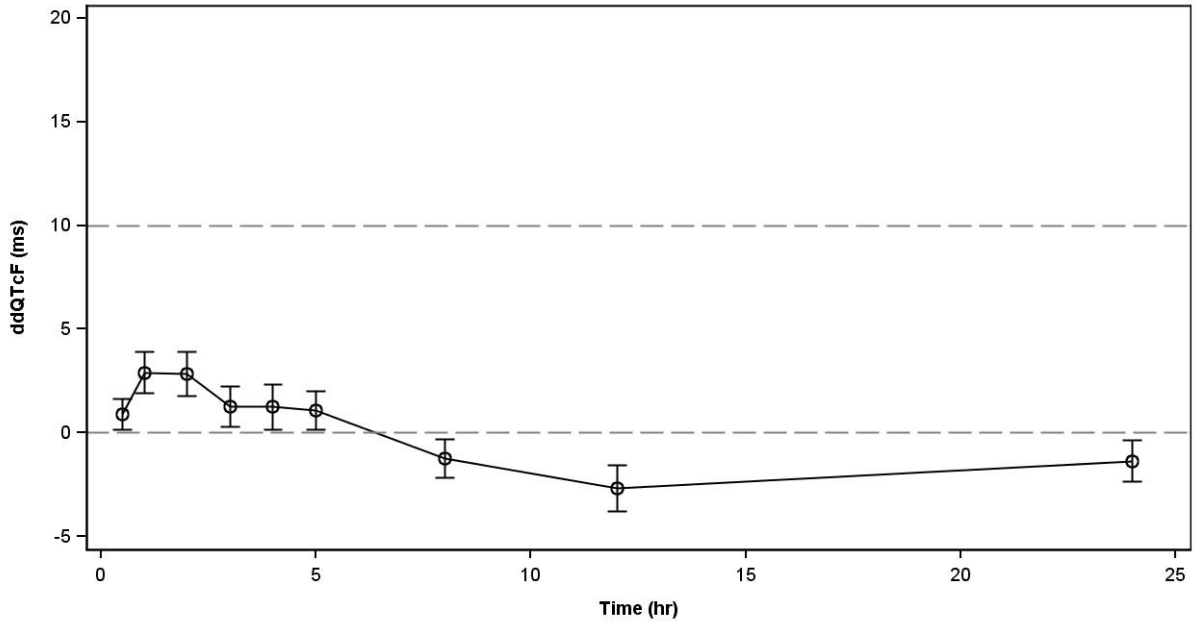
（1）主要評価項目：LCZ 400 mg 及び 1200 mg 投与時のΔΔQTcF

LCZ 400 mg 及び 1200 mg を単回投与したときののΔΔQTcF の 90%信頼区間の推移図をそれぞれ Figure 3-7及びFigure 3-8に，投与群，測定時点ごとのΔΔQTcF 及びΔΔQTcB をTable 3-13に示す。

LCZ 400 mg 及び 1200 mg 投与後のΔΔQTcF 推定値の両側 90%信頼区間の上限は，いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。すなわち，LCZ 400 mg 群では，ΔΔQTcF 推定値は投与 1 時間後の 2.90 ms が最大で，両側 90%信頼区間の上限は投与 2 時間後の 3.93 ms が最大であった。LCZ 1200 mg 群では，ΔΔQTcF 推定値は投与 1 時間後の 3.60 ms が最大で，両側 90%信頼区間の上限は投与 1 時間後の 4.48 ms が最大であった。このことから，LCZ は，治療用量及び過剰用量いずれにおいても QTcF 間隔延長作用はないことが確認された。

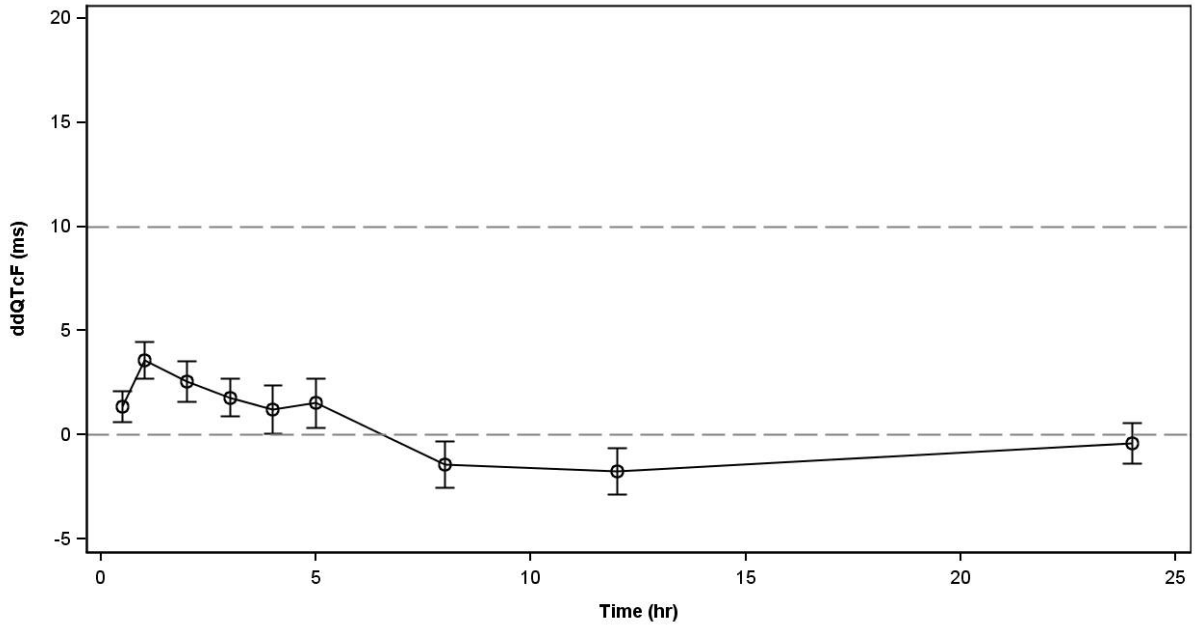
ΔΔQTcB においても，LCZ 400 mg 及び 1200 mg 投与後のΔΔQTcB 推定値の両側 90%信頼区間の上限の最大値は，それぞれ 7.66 ms（投与 2 時間後）及び 8.44 ms（投与 2 時間後）であり，いずれも 10 ms 未満であった。このことから，LCZ は，治療用量及び過剰用量いずれにおいても QTcB 間隔延長作用はないことが確認された。

Figure 3-7　　LCZ 400 mg を単回投与したときのΔΔQTcF の 90%信頼区間の推移（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.3.1
ベースライン：投与前−1 時間，−35 分，及び−15 分の平均値。すべての測定時点におけるΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限が 10 ms 未満である場合に QTc 間隔延長なしと結論付けた。

Figure 3-8　　LCZ 1200 mg を単回投与したときのΔΔQTcF の 90%信頼区間の推移（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.3.1
ベースライン：投与前−1 時間，−35 分，及び−15 分の平均値。すべての測定時点におけるΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限が 10 ms 未満である場合に QTc 間隔延長なしと結論付けた。

Table 3-13　LCZ 400 mg 及び LCZ 1200 mg を単回投与したときの投与群，測定時点ごとのΔΔQTcF 及びΔΔQTcB（B2123 試験，PD 解析対象集団）

		LCZ 400 mg － プラセボ			LCZ 1200 mg － プラセボ		
パラメータ	投与後時間（時:分）	差の推定値	標準誤差	90%信頼区間	差の推定値	標準誤差	90%信頼区間
QTcF (ms)	0:30	0.895	0.440	0.16～1.63	1.361	0.456	0.61～2.11
	1:00	2.902	0.609	1.89～3.91	3.598	0.532	2.71～4.48
	2:00	2.857	0.646	1.78～3.93	2.570	0.584	1.60～3.54
	3:00	1.265	0.576	0.31～2.22	1.786	0.542	0.88～2.69
	4:00	1.248	0.650	0.17～2.33	1.223	0.705	0.05～2.40
	5:00	1.084	0.556	0.16～2.01	1.537	0.707	0.36～2.71
	8:00	−1.246	0.554	−2.17～−0.32	−1.414	0.676	−2.54～−0.29
	12:00	−2.674	0.665	−3.78～−1.57	−1.752	0.661	−2.85～−0.65
	24:00	−1.371	0.599	−2.37～−0.37	−0.409	0.583	−1.38～0.56
QTcB (ms)	0:30	1.590	0.791	0.27～2.91	3.457	0.876	2.01～4.91
	1:00	4.511	0.982	2.89～6.14	6.357	0.748	5.11～7.60
	2:00	6.003	0.994	4.35～7.66	6.971	0.886	5.50～8.44
	3:00	4.697	0.894	3.21～6.18	6.578	0.949	5.00～8.16
	4:00	4.372	0.959	2.78～5.97	6.493	0.861	5.06～7.93
	5:00	4.597	0.951	3.01～6.18	5.870	1.021	4.17～7.57
	8:00	4.142	0.954	2.55～5.73	4.833	1.085	3.03～6.64
	12:00	0.836	1.126	−1.04～2.71	1.998	1.150	0.08～3.91
	24:00	−0.000	0.997	−1.66～1.66	1.714	0.865	0.28～3.15

Source：B2123 試験-Table 14.2-2.1.1
ベースライン：投与前−1 時間，−35 分，及び−15 分の平均値。すべての測定時点におけるΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限が 10 ms 未満である場合に QTc 間隔延長なしと結論付けた。

（2）副次評価項目

1）分析感度：モキシフロキサシン投与時のΔΔQTcF

モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの ΔΔQTcF の 90%信頼区間の推移図をFigure 3-9に，測定時点ごとのΔΔQTcF 及びΔΔQTcB をTable 3-14に示す。

本試験の分析感度を評価するため，陽性対照薬としてモキシフロキサシンを用いた。分析感度の基準は，モキシフロキサシン投与後のΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の下限が Day 1 の少なくとも 1 測定時点で 0 を超えること，及び，投与 1，2，3，及び 4 時間後のうち少なくとも 1 時点で片側 t 検定における p 値が 0.0125 未満（Bonferroni の補正）であることとした。

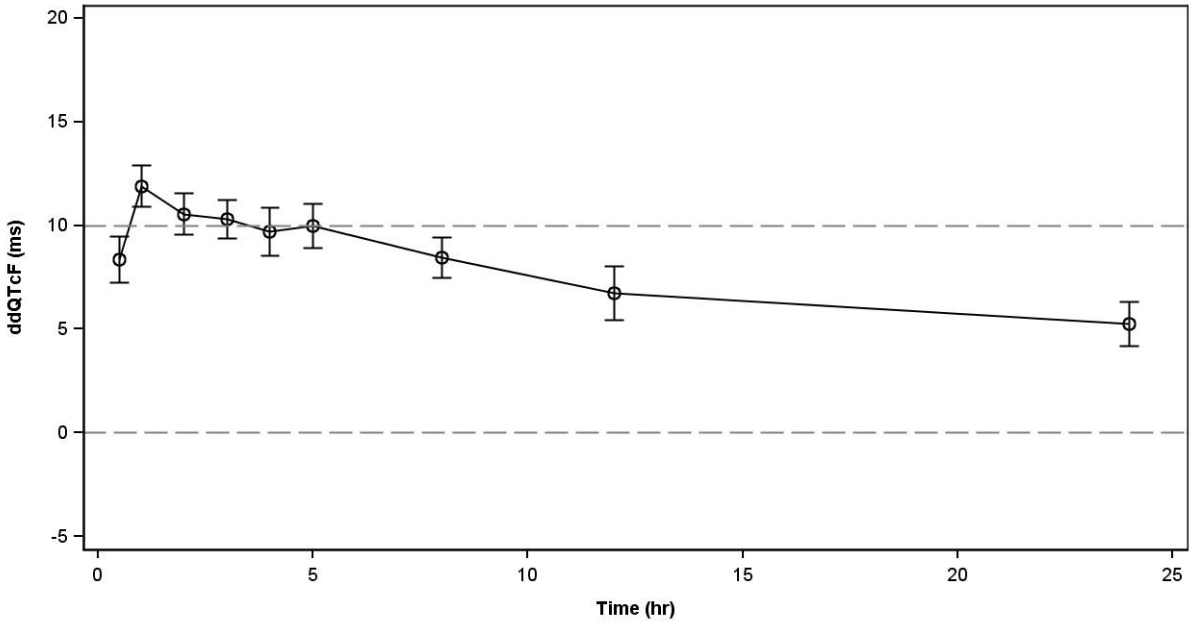
ΔΔQTcF の 90%信頼区間の下限は，モキシフロキサシン投与後の Day 1 のすべての測定時点で 0 ms を超えており，片側 t 検定による p 値は，Day 1 のすべての測定時点で 0.0125 未満であった。このことから，本試験における QTcF 間隔延長の分析感度が確認された。

また，モキシフロキサシン投与後の QTcF 間隔変化の程度及び時間経過はモキシフロキサシンの既知の PK / PD プロファイルと一致した。本試験でのモキシフロキサシン投与後のΔΔQTcF 推

定値の最大値は，投与 1 時間後に認められた 11.903 ms であり，対応する 90%信頼区間の下限値は 10.91 ms であった。

モキシフロキサシン投与後のΔΔQTcB の結果からも本試験の分析感度が確認された。すなわち，ΔΔQTcB の 90%信頼区間の下限は，モキシフロキサシン投与後の Day 1 のすべての測定時点で 0 ms を超えており，片側 t 検定による p 値は，Day 1 のすべての測定時点で 0.0125 未満であった。

Figure 3-9　モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときのΔΔQTcF の 90%信頼区間の推移（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.3.2
ベースライン：投与前−1 時間，−35 分，及び−15 分の平均値

Table 3-14　モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの測定時点ごとの ΔΔQTcF 及びΔΔQTcB（B2123 試験，PD 解析対象集団）

		モキシフロキサシン 400 mg － プラセボ			
パラメータ	投与後時間（時:分）	推定値	標準誤差	90%信頼区間	p 値
QTcF (ms)	0:30	8.360	0.661	7.26～9.46	<0.001
	1:00	11.903	0.602	10.91～12.90	<0.001
	2:00	10.555	0.608	9.54～11.57	<0.001
	3:00	10.311	0.551	9.39～11.23	<0.001
	4:00	9.703	0.691	8.55～10.85	<0.001
	5:00	9.986	0.648	8.91～11.06	<0.001
	8:00	8.450	0.577	7.49～9.41	<0.001
	12:00	6.726	0.779	5.43～8.02	<0.001
	24:00	5.268	0.640	4.20～6.33	<0.001
QTcB (ms)	0:30	11.019	1.060	9.26～12.78	<0.001
	1:00	16.603	1.021	14.91～18.29	<0.001
	2:00	12.238	0.956	10.66～13.82	<0.001
	3:00	11.235	0.876	9.78～12.69	<0.001
	4:00	9.738	1.059	7.99～11.49	<0.001
	5:00	10.018	0.905	8.51～11.52	<0.001
	8:00	9.688	0.868	8.24～11.13	<0.001
	12:00	7.313	0.951	5.73～8.89	<0.001
	24:00	4.783	0.962	3.18～6.38	<0.001

Source：B2123 試験-Table 14.2-2.2.1
ベースライン：投与前−1 時間，−35 分，及び−15 分の平均値

2）QT 間隔／QTC 間隔のカテゴリカル解析

QTcF 間隔，QTcB 間隔，及び QT 間隔のカテゴリカル解析における各カテゴリーの被験者数とその割合をそれぞれTable 3-15，Table 3-16，及びTable 3-17に示す。

QTcF 間隔，QTcB 間隔，及び QT 間隔において，それぞれのベースラインからの変化量が 30 ms を超えたか又は測定値で 450 ms を超えた被験者数は，LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群とプラセボ群はほぼ同数で，モキシフロキサシン群でわずかに多かった。

いずれの投与群においても QTcF 間隔，QTcB 間隔，及び QT 間隔が，それぞれのベースラインからの変化量で 60 ms を超えたか又は測定値で 480 ms 超えた被験者は認められなかった。

a）QTcF 間隔

QTcF 間隔がベースラインから 30 ms を超えて延長した被験者は，いずれの投与群においても認められなかった。

QTcF 間隔が 450 ms を超えたのはモキシフロキサシン群の 1 名のみであった。この被験者では，モキシフロキサシン投与 1 時間後から 5 時間後まですべての測定時で QTcF 間隔は 450 ms を超えていた。いずれの投与群においても，QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。

Table 3-15　QTcF 間隔延長のカテゴリカル解析における各カテゴリーの被験者数とその割合（B2123 試験，PD 解析対象集団）

	ΔQTcF			QTcF	
投与群	> 30 ms n / m (%)	> 60 ms n / m (%)	> 450 ms n / m (%)	> 480 ms n / m (%)	> 500 ms n / m (%)
LCZ 400 mg (N = 81)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
LCZ 1200 mg (N = 82)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)
モキシフロキサシン (N = 81)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	1 / 81 (1)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
プラセボ (N = 82)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)

Source：B2123 試験-Table 14.2-2.5.1
n：カテゴリーの基準に合致した被験者数
m：ベースライン及び投与後の測定値があり，リスクの検討が可能な被験者数
N：PD 解析対象集団の各投与群の全被験者数

b）QTcB 間隔

QTcB 間隔がベースラインから 30 ms を超えて延長した被験者数は，LCZ 400 mg 群 81 名中 2 名，LCZ 1200 mg 群 82 名中 1 名，プラセボ群 82 名中 1 名で，モキシフロキサシン群 81 名中 4 名より少なかった。これらの増加は投与後 12 時間以内にみられた。いずれの投与群においても，QTcB 間隔がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。

QTcB 間隔が 450 ms を超えたのは全被験者中 1 名で，この被験者では，LCZ 400 mg 投与 1 時間後，LCZ 1200 mg 投与 2 時間後，モキシフロキサシン投与 3 時間後，4 時間後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた。いずれの投与群においても，QTcB 間隔が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。

Table 3-16　QTcB 間隔延長のカテゴリカル解析における各カテゴリーの被験者数とその割合（B2123 試験，PD 解析対象集団）

	ΔQTcB			QTcB	
投与群	> 30 ms n / m (%)	> 60 ms n / m (%)	> 450 ms n / m (%)	> 480 ms n / m (%)	> 500 ms n / m (%)
LCZ 400 mg (N = 81)	2 / 81 (2)	0 / 81 (0)	1 / 81 (1)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
LCZ 1200 mg (N = 82)	1 / 82 (1)	0 / 82 (0)	1 / 82 (1)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)
モキシフロキサシン(N = 81)	4 / 81 (5)	0 / 81 (0)	1 / 81 (1)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
プラセボ (N = 82)	1 / 82 (1)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)

Source：B2123 試験-Table 14.2-2.5.1
n：カテゴリーの基準に合致した被験者数
m：ベースライン及び投与後の測定値があり，リスクの検討が可能な被験者数
N：PD 解析対象集団の各投与群の全被験者数

c）QT 間隔（補正なし）

QT 間隔がベースラインから 30 ms を超えて延長した被験者数は，モキシフロキサシン群 81 名中 2 名のみで，その他の投与群では認められなかった。いずれの投与群においても，QT 間隔がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。

QT 間隔が 450 ms を超えた被験者は，LCZ 400 mg 群に 81 名中 1 名，モキシフロキサシン群に 81 名中 3 名みられ，LCZ 400 mg 群よりモキシフロキサシン群で多かった。LCZ 1200 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。いずれの投与群においても，QT 間隔が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。

Table 3-17　QT 間隔延長のカテゴリカル解析における各カテゴリーの被験者数とその割合（B2123 試験，PD 解析対象集団）

	ΔQT		QT		
投与群	> 30 ms n / m (%)	> 60 ms n / m (%)	> 450 ms n / m (%)	> 480 ms n / m (%)	> 500 ms n / m (%)
LCZ 400 mg (N = 81)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	1 / 81 (1)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
LCZ 1200 mg (N = 82)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)
モキシフロキサシン(N = 81)	2 / 81 (2)	0 / 81 (0)	3 / 81 (4)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
プラセボ (N = 82)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)

Source：B2123 試験-Table 14.2-2.5.1
ΔQT：QT 間隔のベースラインからの変化量
n：カテゴリーの基準に合致した被験者数
m：ベースライン及び投与後の測定値があり，リスクの検討が可能な被験者数
N：PD 解析対象集団の各投与群の全被験者数

3）PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数

治験実施計画書で規定した PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数に臨床的に注目すべき変化がみられた被験者数とその割合をTable 3-18に示す。

これらのカテゴリー分類で変化が見られたのは，「QRS 間隔の 120 ms 超」でモキシフロキサシン及びプラセボ群に各 1 名のみであった。「PR 間隔 200 ms 超」，「心拍数 40 bpm 未満」，「心拍数 100 bpm 以上」に分類された被験者は認められなかった。

Table 3-18　PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数に臨床的に注目すべき変化がみられた被験者数とその割合（B2123 試験，PD 解析対象集団）

投与群	PR > 200 ms n / m (%)	QRS > 120 ms n / m (%)	心拍数 < 40 bpm n / m (%)	心拍数 > 100 bpm n / m (%)
LCZ 400 mg (N = 81)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
LCZ 1200 mg (N = 82)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)
モキシフロキサシン(N = 81)	0 / 81 (0)	1 / 81 (1.2)	0 / 81 (0)	0 / 81 (0)
プラセボ (N = 82)	0 / 82 (0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0)	0 / 82 (0)

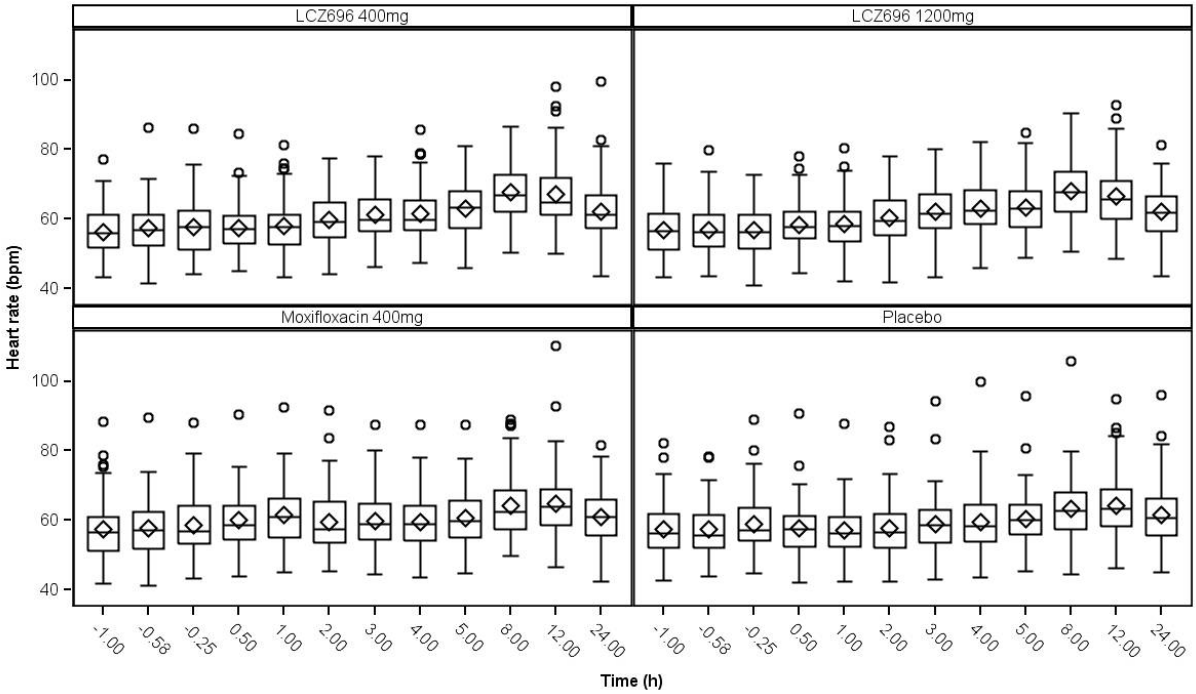
Source：B2123 試験-Table 11-8
心拍数（bpm） = 60 / RR（秒）
n：カテゴリーの基準に合致した被験者数
m：ベースライン及び投与後の測定値があり，リスクの検討が可能な被験者数
N：PD 解析対象集団の各投与群の全被験者数

心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔の推移を，それぞれFigure 3-10，Figure 3-11，及びFigure 3-12に示す。

心拍数は，LCZ 400 mg 群及び 1200 mg 群で投与 8 時間後に，最大の増加（それぞれ 10.48 bpm 及び 11.35 bpm）が認められた。一方で，モキシフロキサシン群及びプラセボ群では，心拍数の最大の増加は投与 12 時間後にみられ，それぞれ 6.92 bpm 及び 6.34 bpm であった。

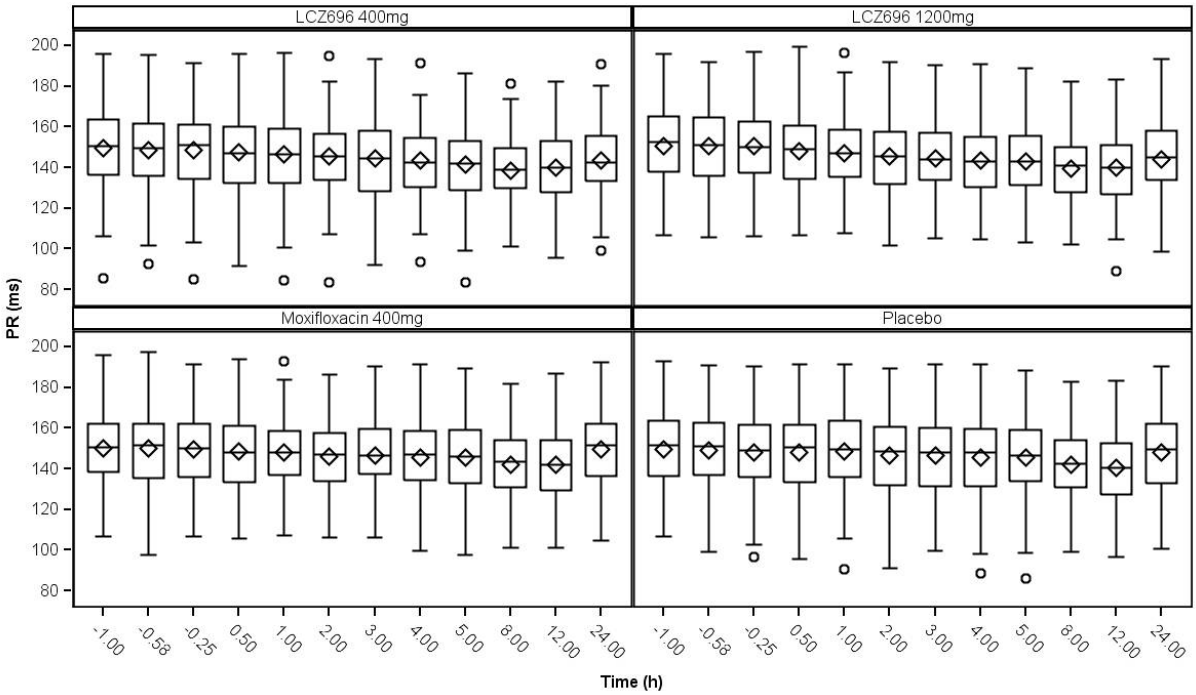
PR 間隔及び QRS 間隔の平均値は，いずれの投与群においても投与後の明らかな変化は認められなかった。

Figure 3-10　　心拍数の推移：ボックスプロット（B2123 試験，PD 解析対象集団）



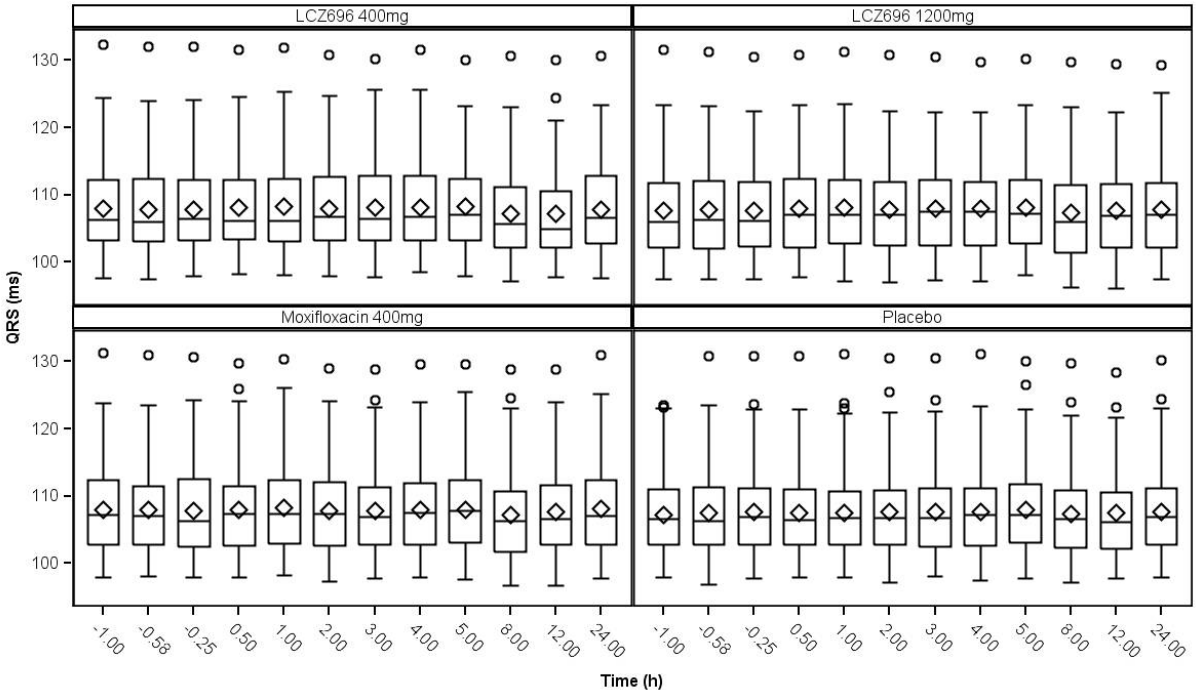
Source：B2123 試験-Figure 14.2-3.6
Day 1 のデータのみを図示した。

Figure 3-11　　PR 間隔の推移：ボックスプロット（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-3.6
Day 1 のデータのみを図示した。

Figure 3-12　　QRS 間隔の推移：ボックスプロット（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-3.6
Day 1 のデータのみを図示した。

4）心電図波形

試験期間中のホルター心電図において，ST セグメントの上昇も下降もみられなかった。

モキシフロキサシン群の 1 名において，投与 24 時間後に T 波の変化（2 相性 T 波；2 番目のコンポーネントとして少なくとも 0.1 mV の逆相を含む）がみられたが，臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

24 名の被験者に U 波がみられた。U 波異常の発現は，LCZ 400 mg 群 82 名中 10 名，LCZ 1200 mg 群 82 名中 14 名，モキシフロキサシン群 81 名中 11 名，及びプラセボ群 82 名中 13 名で，投与群間で同程度の発現であった。ほとんどの異常は治験薬投与前から観察されていた。

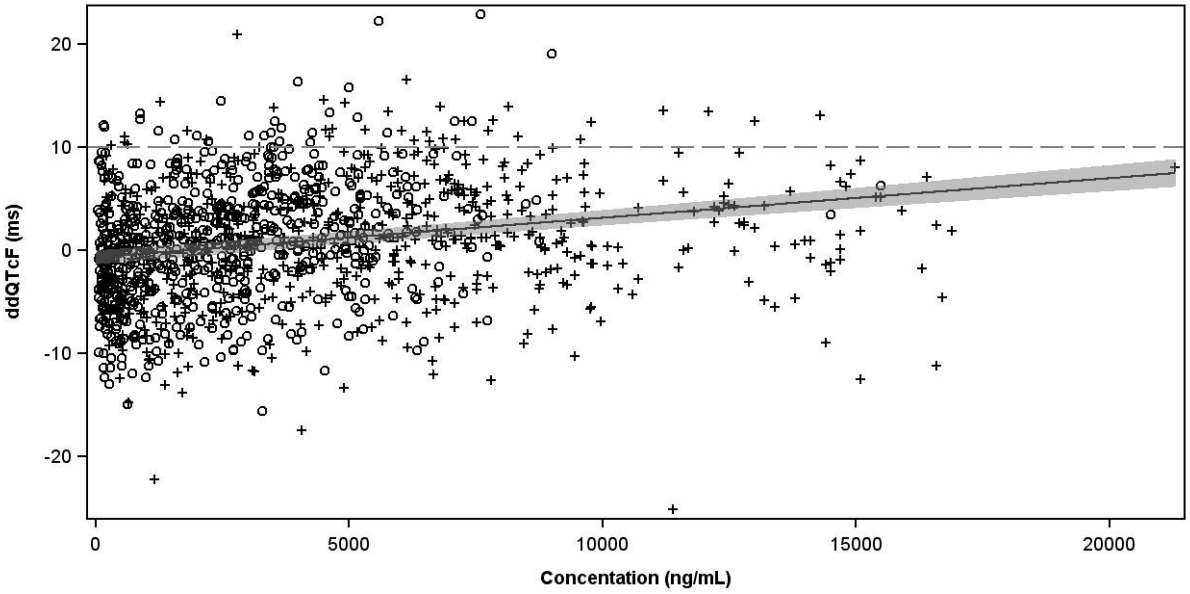
（3）ΔΔQTcF と血漿中 LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）濃度との関連性

ΔΔQTcF と血漿中 LCZ（VAL，LBQ657，及び AHU377）濃度との関連性をそれぞれFigure 3-13，Figure 3-14，及びFigure 3-15に示す。これらの図はΔΔQTcF に対する血漿中 VAL，LBQ657，及び AHU377 濃度の推定回帰直線を示し，網掛部分はその 90%信頼区間を示す。

VAL 及び LBQ657 では，回帰直線の 90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。AHU377 の血漿中濃度 15000 ng/mL 以下では，回帰直線の 90%信頼区間の上限は 10 ms を下回ったが，AHU377 の血漿中濃度が 15000 ng/mL より高くなると回帰直線の 90%信頼区間の上限は 10 ms を上回った。

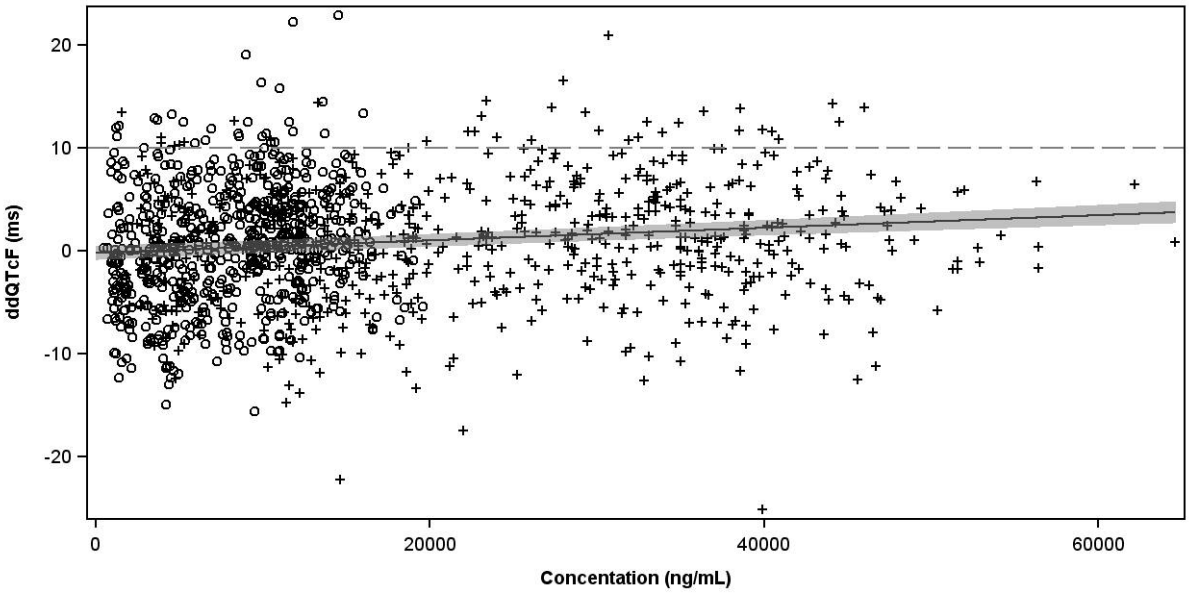
ただし，AHU377 の血漿濃度が 15000 ng/mL 以上であった時点のΔΔQTcF の実測値は 10 ms 未満であった。

Figure 3-13　ΔΔQTcF と血漿中 VAL 濃度との関連性（B2123 試験，PD 解析対象集団）



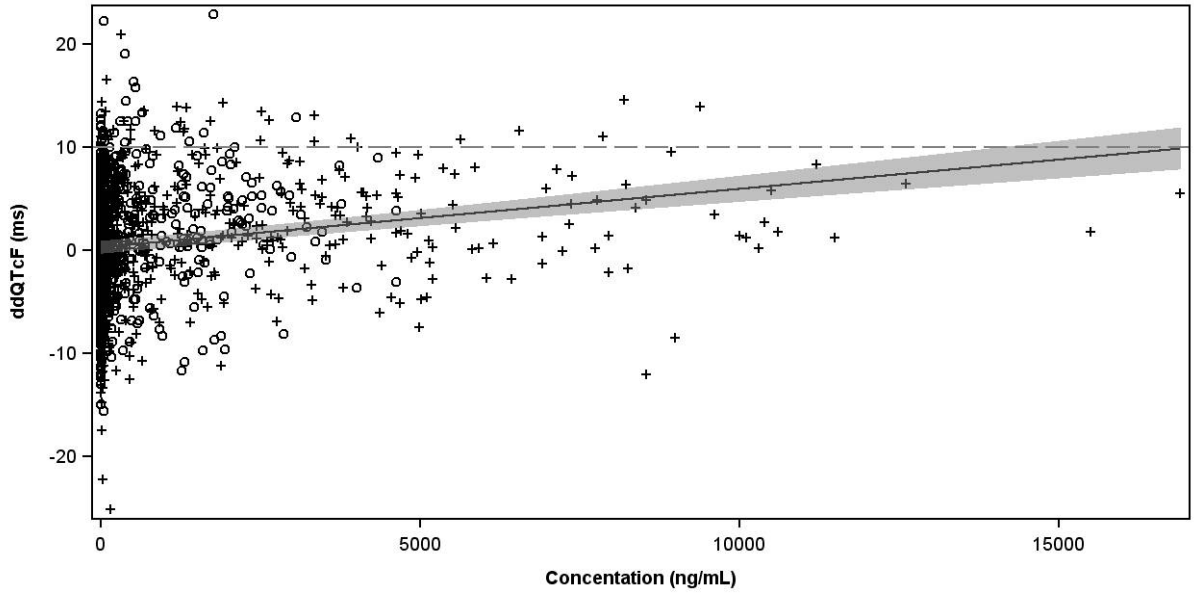
Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.4.2.1
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg，―：推定値，網掛け：90%信頼区間

Figure 3-14　ΔΔQTcF と血漿中 LBQ657 濃度との関連性（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.4.2.1
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg，―：推定値，網掛け：90%信頼区間

Figure 3-15　ΔΔQTcF と血漿中 AHU377 濃度との関連性（B2123 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2123 試験-Figure 14.2-2.4.2.1
○：LCZ 400 mg，＋：LCZ 1200 mg，―：推定値，網掛け：90%信頼区間

3.1.2 A2102 試験（参考資料）

5.3.4.1-2-A2102 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo controlled, time-lagged, parallel group, interwoven single- and multiple-ascending dose study to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers

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 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回経口投与したときの LCZ の安全性，忍容性，並びに薬物動態を評価する。
- LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの LCZ の安全性，忍容性，並びに薬物動態を評価する。

副次目的

- LCZ を反復経口投与したときの中性エンドペプチダーゼ阻害のバイオマーカー，及びレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系経路に与える影響を検討する。

試験方法

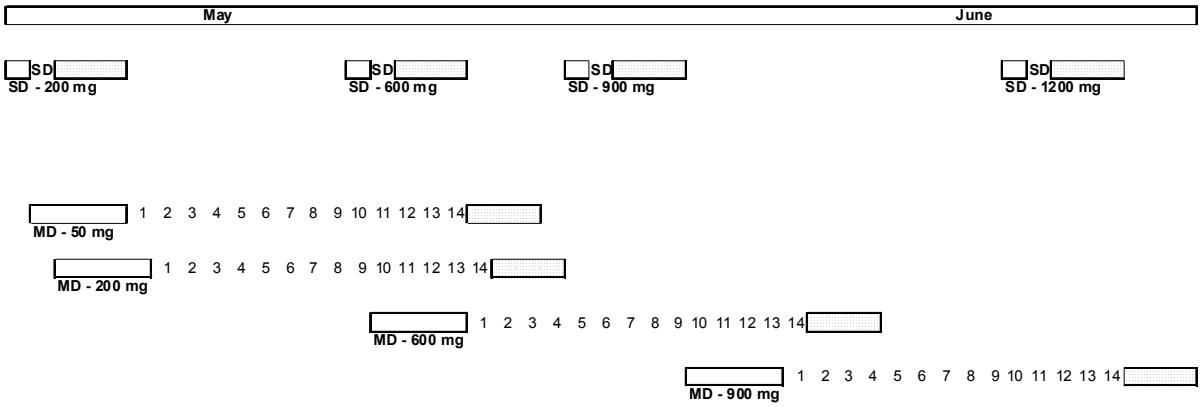
本試験は，健康被験者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量漸増，単回及び反復投与試験である。

本試験では，スクリーニング期，ベースライン期，試験期（単回投与及び反復投与），試験終了時で構成された。本試験では，単回投与期で 4 つの用量コホート（LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg）を設定し，反復投与期でも 4 つの用量コホート（LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg）を設定した。単回投与期における次の用量コホートへの移行は，移行前の用量コホートで少なくとも 8 名の被験者の投与後 24 時間までの安全性データに基づき決定することとした。反復投与期における次の用量コホートへの移行は，移行前の用量コホートで少な

くとも 8 名の被験者が治験薬を投与され，Day 7 までの安全性及び忍容性が確認された場合に行うこととした。ただし，反復投与期の LCZ 50 mg 及び 200 mg のみ同時期に開始した。

試験デザインをFigure 3-1に示す。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2102 試験）



Source：A2102 試験-Figure 9-1
SD：単回投与期，MD：反復投与期
無色のボックス：単回投与期のベースライン期，反復投与期の投与前入院期（食事制限用）を示す。
網掛けのボックス：投与終了から投与後 72 時間までの PK 測定及び観察期間を示す。
数字は投与期間（反復投与期は 14 日間）を示す。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：80 名［各用量コホート 10 名（LCZ 投与群 8 名，プラセボ群 2 名）］
目標完了被験者数：80 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，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）を受けた者又は閉経後 1 年以上経過している者。閉経後の女性では，過去 6 ヵ月間にホルモン補充療法を受けていない者。閉経後 2 年以内の女性は，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，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 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬（A2102 試験）

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

Source：A2102 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

単回投与期では，被験者は 10 時間以上絶食した後，朝（7：00～9：00）に治験薬を服用し，服用後 4 時間まで絶食した。

反復投与期では，被験者は朝（7：00～9：00）に治験薬を服用した。被験者は Day −4 から最終日の PK 評価後 24 時間まで，ナトリウム 1 日 3 g 以下及びカリウム 1 日 5 g 以下の食事を摂取した。

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。

単回投与期：

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 37～2 日以内（Day −37～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：投与後 72 時間（Day 1～4）
  治験薬の単回投与（Day 1）
- 試験終了時検査：治験薬投与 72 時間後（Day 4）

反復投与期：

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 40～5 日以内（Day −40～−5）
- 投与前入院期：3 日間（Day −4～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：16 日間（Day 1～16）
  - 治験薬投与 14 日間（Day 1～14）
- 試験終了時検査：治験薬最終投与 72 時間後（Day 17）

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

- 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。
  - AUC0-24h，AUC0-t，AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F，Vz/F，及び累積係数

PD

- 反復投与期にバイオマーカー用の採血を行い，以下のバイオマーカーを検討した。
  - 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），サイクリックグアノシン一リン酸（cGMP），アンジオテンシン II（Ang II），レニン，及び血漿レニン活性（PRA）

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。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：PK 測定を完了したすべての被験者を対象とした。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD 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事象を被験者別及び投与群別に示した。
- 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。
- 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 PK データを用いて，被験者を変量効果，投与群を固定効果とする線形混合効果モデルにより，PK パラメータの比及びその 90%信頼区間を算出した。
- 用量比例性の探索的な解析として，用量を固定効果とした線形混合効果モデル［$E(\ln(PK)) = \alpha + \beta \ln(dose)$］を用いた解析を行い，$\beta$ の 90%信頼区間及び用量線形性がみられる範囲を推定した。

（5）PD

- バイオマーカーのデータ（ベースラインからの変化量の対数変換値）を共分散分析により解析した。本モデルでは，投与群を因子，バイオマーカーのベースライン値（対数変換値）を共変量とした。LCZ とプラセボの比の点推定値及びその 95%信頼区間は，共分散分析から算出した平均対数値の差を逆変換することにより算出した。

試験成績

被験者の内訳

計 83 名の健康被験者が試験に組入れられ，治験薬を投与された。単回投与期に 32 名，反復投与期に 33 名が LCZ を投与された。LCZ 投与群では，反復投与期に 3 名（600 mg 群 1 名，900 mg 群 2 名）が試験を中止し，プラセボ群では 2 名が試験を中止した。中止理由は，管理上の問題（LCZ 600 mg 反復投与群 1 名，LCZ 900 mg 反復投与群 1 名），治験実施計画書からの逸脱（LCZ 900 mg 反復投与群 1 名），及び同意撤回（プラセボ群 2 名）であった。被験者の内訳を Table 3-2に示す。

Table 3-2　　被験者の内訳（A2102 試験）

	単回投与期				反復投与期				
	LCZ 投与群				LCZ 投与群				
	200 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	50 mg	200 mg	600 mg	900 mg	プラセボ群
組入れ及び投与被験者数	8	8	8	8	8	8	9	8	18
完了被験者数	8	8	8	8	8	8	8	6	16
中止被験者数	0	0	0	0	0	0	1	2	2
主な中止理由									
同意撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	2
管理上の問題	0	0	0	0	0	0	1	1	0
治験実施計画書からの逸脱 a)	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Source：A2102 試験- Table 10-1
a) スクリーニング時のバイタルサインが基準値範囲外だったため，Day10 投与後治験依頼者により中止とされた。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 3-3に示す。

Table 3-3　　解析対象集団（A2102 試験）

	単回投与期				反復投与期				
	LCZ 投与群				LCZ 投与群				
	200 mg N=8	600 mg N=8	900 mg N=8	1200 mg N=8	50 mg N=8	200 mg N=8	600 mg N=9	900 mg N=8	プラセボ群 N=18
安全性解析対象集団（SAF）	8	8	8	8	8	8	9	8	18
PK 解析対象集団	8	8	8	8	8	8	9	8	18
PD 解析対象集団 [a)]	0	0	0	0	8	8	9	8	9

Source：A2102 試験-Table 11-1
a) PD の解析は反復投与期にのみ実施した。

人口統計学的特性及びその他の特性

単回投与期では，全体で被験者の平均年齢は 33.0 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 175.7 cm，79.17 kg であった。BMI は 25.65 kg/m^2 であった。被験者はすべて男性であった。各投与群の人口統計学的データは類似していた。

反復投与期では，全体で被験者の平均年齢は 36.2 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 174.5 cm，78.02 kg であった。BMI は 25.62 kg/m^2 であった。被験者は男性 97.6%（41/42 名），女性 2.4%（1/42 名）であった。各投与群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

単回投与期に LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，1200 mg，又はプラセボを単回投与し，反復投与期に LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与した。

（2）有害事象

1）有害事象

単回投与期及び反復投与期の投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 3-4及びTable 3-5に示す。

単回投与期では，有害事象は，全体で 41 名中 4 名（9.8%）に計 4 件発現した。その内訳は，LCZ 200 mg 群で 8 名中 2 名に 2 件，LCZ 600 mg 群で 8 名中 1 名に 1 件，LCZ 900 mg 群で 8 名中 1 名に 1 件であった。最高用量の LCZ 1200 mg 群及びプラセボ群では，有害事象は認められなかった。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，「浮動性めまい」であった。単回投与期では，有害事象の発現率に明らかな用量依存性はみられなかった。

反復投与期では，有害事象は，全体で 42 名中 19 名（45.2%）に計 48 件発現した。その内訳は，LCZ 投与群で 33 名中 16 名に 42 件，プラセボ群で 9 名中 3 名に 6 件であった。LCZ の用量別では，LCZ 50 mg 群で 8 名中 3 名に 4 件，LCZ 200 mg 群で 8 名中 2 名に 8 件，LCZ 600 mg 群で 9 名中 4 名に 15 件，LCZ 900 mg 群で 8 名中 7 名に 15 件であった。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，「起立性頻脈症候群」，「頭痛」，「起立性低血圧」，及び「浮動性めまい」であった。

Table 3-4　単回投与期の投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2102 試験，SAF）

		LCZ 投与群				プラセボ	
		200 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	群	合計
		N=8	N=8	N=8	N=8	N=9	N=41
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)
筋骨格系および結合組織障害	合計	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	背部痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	合計	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)
	浮動性めまい	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
	血管迷走神経性失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

Source：A2102 試験-Table 14.3.1-1.1

Table 3-5　反復投与期の投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2102 試験，SAF）

		LCZ 投与群				プラセボ	
		50 mg	200 mg	600 mg	900 mg	群	合計
		N=8	N=8	N=9	N=8	N=9	N=42
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		3 (37.5)	2 (25.0)	4 (44.4)	7 (87.5)	3 (33.3)	19 (45.2)
心臓障害	合計	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (62.5)	1 (11.1)	8 (19.0)
	起立性頻脈症候群	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (62.5)	1 (11.1)	8 (19.0)
耳および迷路障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
	聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
眼障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.8)
	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.4)

		LCZ 投与群				プラセボ群	合計
		50 mg N=8	200 mg N=8	600 mg N=9	900 mg N=8	N=9	N=42
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
	羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	合計	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	5 (11.9)
	上腹部痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
	消化不良	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	鼓腸	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
	悪心	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	医薬品の苦情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	合計	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (11.1)	7 (16.7)
	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.5)
	頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (11.1)	5 (11.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.4)
血管障害	合計	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (11.9)
	起立性低血圧	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (11.9)

Source：A2102 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

単回投与期では，副作用は LCZ 900 mg 群でのみ 1 件発現した。

反復投与期では，副作用は 42 名中 13 名に 32 件発現した。その内訳は，LCZ 投与群で 33 名中 12 名に 31 件，プラセボ群で 9 名中 1 名に 1 件であった。LCZ の用量別では，LCZ 50 mg 群で 8 名中 2 名に 2 件，LCZ 200 mg 群で 8 名中 1 名に 6 件，LCZ 600 mg 群で 9 名中 4 名に 14 件，LCZ 900 mg 群で 8 名中 5 名に 9 件であった。

3）重症度別の有害事象

単回投与期では，報告された有害事象はすべて軽度であった。有害事象の重症度に明らかな用量依存性はみられなかった。

反復投与期では，報告された有害事象は 48 件中 46 件が軽度，2 件が中等度であった。中等度の有害事象の内訳は，「浮動性めまい」及び「起立性頻脈症候群」（各 1 件，いずれも LCZ 600 mg 群）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。

試験期間中，多くの被験者の臨床検査値に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異常とは判断されず，また治験薬の投与中止に至るものではなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

反復投与期に，起立性の自他覚症状が 13 名（LCZ 投与群 12 名，プラセボ群 1 名）に認められた。その内訳は，低血圧を伴わない症候性の起立性頻脈が 8 名（LCZ 投与群 7 名，プラセボ群 1 名），無症候性の起立性低血圧が 5 名（すべて反復投与期の LCZ 投与群）であった。起立性低血圧はいずれも一過性で，処置を必要とするものではなかった。

2）心電図

試験期間中，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

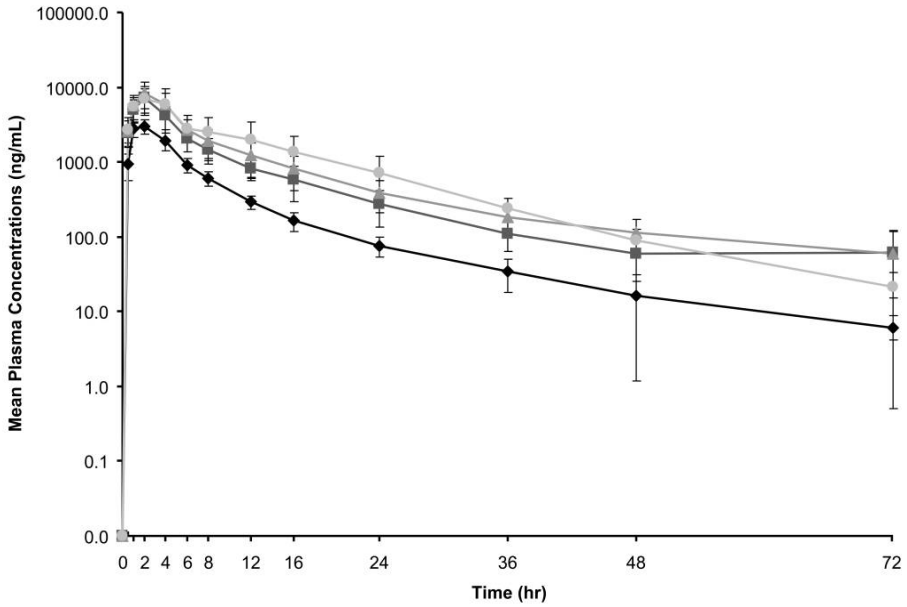
1）血漿中濃度推移及び PK パラメータ

a）VAL の血漿中濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 3-2に，VAL の PK パラメータをTable 3-6に示す。

血漿中 VAL 濃度は 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg の各用量で投与 2.0 時間後（中央値）に最高値に到達し，その後は 8.9～16.6 時間（平均値）の半減期で消失した。AUC0-24h は各用量でそれぞれ 16970.4 ± 3034.6 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），40645.3 ± 13896.3 ng·h/mL，52567.5 ± 17813.1 ng·h/mL，及び 60118.4 ± 29541.2 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 3308.8 ± 598.2 ng/mL，7268.8 ± 3002.9 ng/mL，8373.8 ± 3188.3 ng/mL，及び 7447.5 ± 2797.0 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の変動係数（CV%）はそれぞれ 18%～49%及び 18%～41%であった。

Figure 3-2　LCZ を単回投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-1A
平均値 ± 標準偏差
◆：LCZ 200 mg 単回投与（n = 8），■：LCZ 600 mg 単回投与（n = 8），▲：LCZ 900 mg 単回投与（n = 8），
●：LCZ 1200 mg 単回投与（n = 8）

Table 3-6　LCZ を単回投与したときの VAL の PK パラメータ（A2102 試験，PK 解析対象集団）

		200 mg n=8	600 mg n=8	900 mg n=8	1200 mg n=8
AUC0-t (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	18240.2 ± 2659.7	45468.9 ± 13544.6	59845.1 ± 18471.7	69168.8 ± 33388.5
	中央値	18146.8	46464.9	54853.8	54954.0
	最小値～最大値	15034.4～23760.8	24649.5～59732.6	35540.3～91750.2	37874.1～122355.8
	CV%	14.6	29.8	30.9	48.3
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	16970.4 ± 3034.6	40645.3 ± 13896.3	52567.5 ± 17813.1	60118.4 ± 29541.2
	中央値	17375.4	40797.6	45768.2	47939.5
	最小値～最大値	12399.1～22588.2	17751.1～54992.4	33388.6～83425.7	31655.7～105286.0
	CV%	17.9	34.2	33.9	49.1
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	3308.8 ± 598.2	7268.8 ± 3002.9	8373.8 ± 3188.3	7447.5 ± 2797.0
	中央値	3215.0	6205.0	7170.0	7585.0
	最小値～最大値	2350.0～4230.0	3150.0～11600.0	4660.0～13700.0	3710.0～10700.0
	CV%	18.1	41.3	38.1	37.6
Tmax (h)	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0
	最小値～最大値	1.0～2.1	1.0～2.0	2.0～4.0	1.0～4.0
T1/2	平均値 ± 標準偏差	11.7 ± 6.9	16.6 ± 11.3	14.9 ± 5.9	8.9 ± 1.8

		200 mg n=8	600 mg n=8	900 mg n=8	1200 mg n=8
(h)	中央値	8.4	11.6	13.9	8.7
	最小値～最大値	6.7～25.3	6.4～38.6	8.9～22.2	7.1～12.6
	CV%	58.8	67.8	39.5	19.9
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	5.7 ± 0.7	7.0 ± 2.1	8.2 ± 2.5	10.7 ± 4.5
	中央値	5.7	6.5	8.0	11.3
	最小値～最大値	4.3～6.5	5.1～10.3	5.0～13.0	5.0～16.3
	CV%	12.2	30.5	30.8	42.1
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	98.5 ± 66.8	180.6 ± 144.2	172.1 ± 70.8	137.7 ± 61.3
	中央値	65.4	137.3	182.8	151.8
	最小値～最大値	52.0～235.9	48.8～410.3	70.5～265.3	62.8～231.4
	CV%	67.8	79.8	41.1	44.5

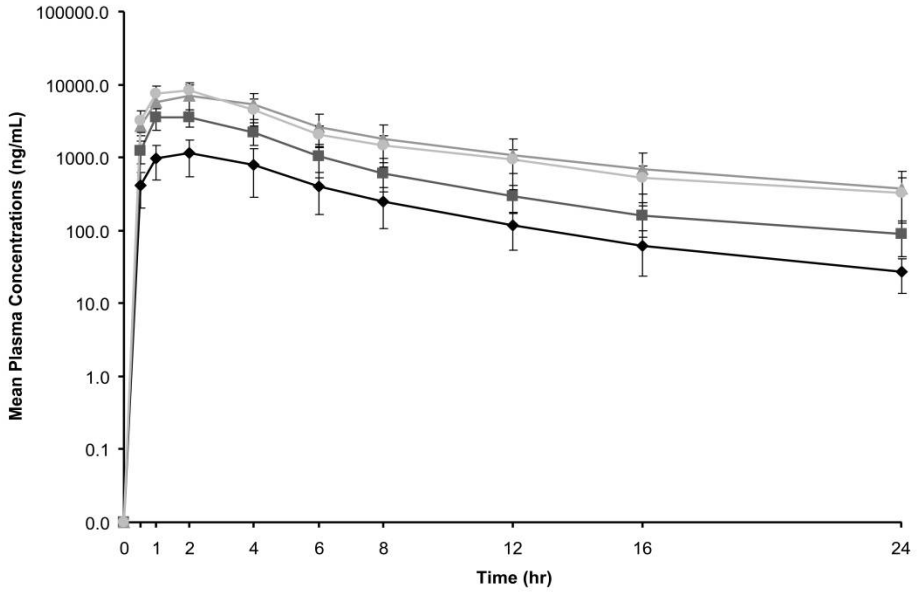
Source：A2102 試験-16.2-Table 39, Table 42, Table 45, 及び Table 48

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の平均血漿中 VAL 濃度推移をFigure 3-3及びFigure 3-4に，VAL の PK パラメータをTable 3-7に示す。

Day 14 の血漿中 VAL 濃度は 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg の各用量で投与 2.0～2.1 時間後（中央値）に最高値に達し，その後は 15.0～22.6 時間（平均値）の半減期で消失した。AUC0-24h は各用量でそれぞれ 6934.5 ± 1939.9 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），21078.8 ± 4087.4 ng·h/mL，58875.6 ± 34188.9 ng·h/mL，及び 54920.1 ± 15954.0 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 1232.9 ± 325.3 ng/mL，3990.0 ± 684.5 ng/mL，8562.5 ± 2651.9 ng/mL，及び 8960.0 ± 3012.0 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV%はそれぞれ 19%～58%及び 17%～34%であった。

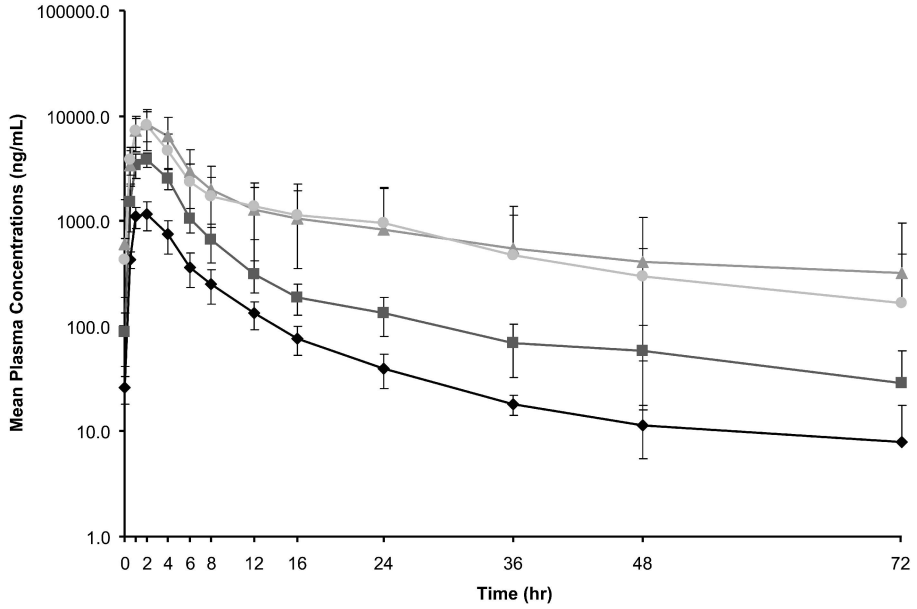
いずれの用量でも VAL の臨床的に問題となる累積は認められなかった（Day 1 と Day 14 の AUC 及び Cmax の比較）。

Figure 3-3　　LCZ を反復投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（Day 1）（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-1B
平均値 ± 標準偏差
◆：LCZ 50 mg 反復投与（n = 8），■：LCZ 200 mg 反復投与（n = 8），▲：LCZ 600 mg 反復投与（n = 9），●：LCZ 900 mg 反復投与（n = 8）

Figure 3-4　　LCZ を反復投与したときの平均血漿中 VAL 濃度推移（Day 14）（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-1C
平均値 ± 標準偏差
◆：LCZ 50 mg 反復投与（n = 8），■：LCZ 200 mg 反復投与（n = 8），▲：LCZ 600 mg 反復投与（n = 8），●：LCZ 900 mg 反復投与（n = 7）

Table 3-7 LCZ を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の VAL の PK パラメータ（A2102 試験，PK 解析対象集団）

		Day 1				Day 14			
		50 mg n=8	200 mg n=8	600 mg n=9	900 mg n=8	50 mg n=8	200 mg n=8	600 mg n=8	900 mg n=7
AUC0-t (ng·h/mL)	平均値±標準偏差	6711.0 ± 3520.6	19293.8 ± 6107.8	47652.8 ± 21483.6	45246.9 ± 11126.9	7680.6 ± 1794.3	24097.2 ± 4680.0	81638.9 ± 68332.9	72743.2 ± 28929.2
	中央値	7932.8	16858.9	39027.4	44175.0	8046.3	22550.6	56256.7	72674.4
	最小値～最大値	1031.3～ 10553.5	13830.5～ 31348.9	21130.0～ 89878.9	33154.5～ 65409.5	4853.7～ 9533.6	18200.6～ 33509.5	38046.4～ 245834.8	40471.7～ 123064.8
	CV%	52.5	31.7	45.1	24.6	23.4	19.4	83.7	39.8
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値±標準偏差	6714.7 ± 3522.4	19310.8 ± 6115.7	47680.0 ± 21504.6	45281.8 ± 11140.2	6934.5 ± 1939.9	21078.8 ± 4087.4	58875.6 ± 34188.9	54920.1 ± 15954.0
	中央値	7934.8	16870.1	39049.0	44208.1	7381.3	21388.5	45550.1	54078.7
	最小値～最大値	1032.6～ 10562.1	13836.2～ 31369.5	21147.9～ 89955.2	33181.8～ 65448.1	3695.9～ 9065.5	15686.6～ 27865.0	27822.0～ 133778.2	32728.1～ 77279.1
	CV%	52.5	31.7	45.1	24.6	28.0	19.4	58.1	29.0
Cmax (ng/mL)	平均値±標準偏差	1214.3 ± 599.9	3888.8 ± 990.1	7301.1 ± 2762.8	8722.5 ± 2531.7	1232.9 ± 325.3	3990.0 ± 684.5	8562.5 ± 2651.9	8960.0 ± 3012.0
	中央値	1450.0	3615.0	6250.0	9465.0	1315.0	4240.0	8050.0	8640.0
	最小値～最大値	132.0～ 1860.0	2690.0～ 5570.0	4010.0～ 12600.0	4810.0～ 11700.0	640.0～ 1600.0	3040.0～ 4810.0	5250.0～ 12500.0	3390.0～ 12700.0
	CV%	49.4	25.5	37.8	29.0	26.4	17.2	31.0	33.6
Tmax (h)	中央値	2.0	1.1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.0
	最小値～最大値	1.0～4.0	1.0～2.0	1.0～4.0	1.1～2.1	1.0～2.0	1.0～2.1	1.3～4.1	1.0～24.1
T1/2 (h)	平均値±標準偏差	4.9 ± 0.9	6.1 ± 1.8	8.0 ± 3.6	6.8 ± 2.5	15.2 ± 9.4	22.1 ± 16.5	22.6 ± 21.8	15.0 ± 5.6
	中央値	4.9	5.9	7.0	5.9	10.7	16.6	13.9	13.0
	最小値～最大値	3.6～6.4	3.8～9.5	4.9～17.2	5.5～12.9	6.6～34.3	8.1～55.4	6.0～65.6	9.3～23.0
	CV%	18.5	29.1	45.2	36.4	61.9	74.6	96.4	37.3

		Day 1				Day 14			
		50 mg n=8	200 mg n=8	600 mg n=9	900 mg n=8	50 mg n=8	200 mg n=8	600 mg n=8	900 mg n=7
CL/F (L/h)	平均値±標準偏差	6.3 ± 6.7	5.5 ± 1.5	6.9 ± 2.5	10.1 ± 2.5	3.4 ± 0.8	4.2 ± 0.7	4.8 ± 2.3	7.0 ± 3.0
	中央値	3.2	6.0	7.4	10.0	3.2	4.3	5.3	6.0
	最小値～最大値	2.4～22.2	3.1～7.3	3.1～11.6	6.5～13.2	2.7～4.7	2.9～4.9	0.8～8.1	3.1～11.2
	CV%	106.8	26.7	36.4	24.9	22.4	16.2	48.5	43.2
Vz/F (L)	平均値±標準偏差	49.5 ± 64.2	46.9 ± 13.5	86.5 ± 77.8	94.7 ± 22.0	79.7 ± 61.9	133.3 ± 115.0	110.9 ± 77.2	147.8 ± 83.6
	中央値	19.0	48.0	65.7	93.4	48.0	93.6	89.9	109.4
	最小値～最大値	14.4～203.9	31.1～70.6	33.6～288.4	59.5～121.3	25.7～207.3	52.1～391.2	39.6～279.8	74.5～313.1
	CV%	129.8	28.8	90.0	23.3	77.7	86.3	69.6	56.6

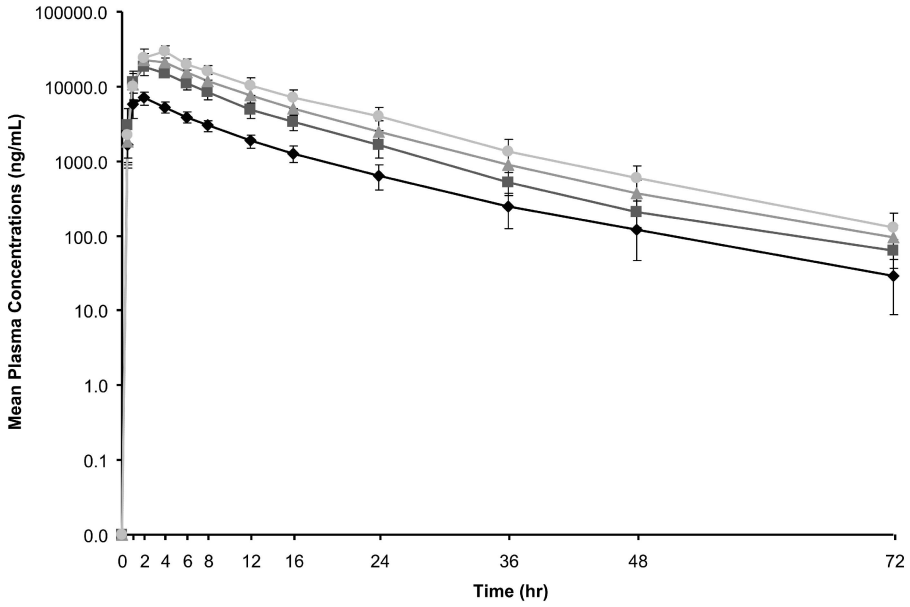
Source：A2102 試験-16.2-Table 53, Table 54, Table 59, Table 60, Table 65,Table 66, Table 71, 及び Table 72

b）LBQ657 の血漿中濃度推移及び PK パラメータ

LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 3-5に，LBQ657 の PK パラメータをTable 3-8に示す。

血漿中 LBQ657 濃度は 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg の各用量で投与 2.0～4.0 時間（中央値）に最高値に到達し，その後は 9.9～11.1 時間（平均値）の半減期で消失した。AUC0-24h は各用量でそれぞれ 60754.1 ± 10613.1 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），161145.9 ± 18753.8 ng·h/mL，222614.2 ± 52160.3 ng·h/mL，及び 290920.3 ± 58014.4 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 7132.5 ± 1405.6 ng/mL，18725.0 ± 3777.3 ng/mL，23500.0 ± 4804.2 ng/mL，及び 30050.0 ± 5495.7 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV%はそれぞれ 12%～23%及び 18%～20%であった。

Figure 3-5　LCZ を単回投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-5A
平均値 ± 標準偏差
◆：LCZ 200 mg 単回投与（n = 8），■：LCZ 600 mg 単回投与（n = 8），▲：LCZ 900 mg 単回投与（n = 8），
●：LCZ 1200 mg 単回投与（n = 8）

Table 3-8　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（A2102 試験，PK 解析対象集団）

		200 mg n=8	600 mg n=8	900 mg n=8	1200 mg n=8
AUC0-t (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	70107.3 ± 14281.7	181949.9 ± 24324.9	256190.2 ± 64144.4	342996.2 ± 75261.8
	中央値	70206.6	182497.7	257215.1	360937.8
	最小値～最大値	50115.0～87727.2	141487.2～218657.9	158774.7～371307.9	220567.7～428928.7
	CV%	20.4	13.4	25.0	21.9
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	60754.1 ± 10613.1	161145.9 ± 18753.8	222614.2 ± 52160.3	290920.3 ± 58014.4
	中央値	61822.3	162691.5	227370.3	302398.1
	最小値～最大値	45869.4～73189.3	125962.8～186673.7	142322.9～308924.0	199742.8～372649.5
	CV%	17.5	11.6	23.4	19.9
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	7132.5 ± 1405.6	18725.0 ± 3777.3	23500.0 ± 4804.2	30050.0 ± 5495.7
	中央値	7440.0	17550.0	25050.0	30350.0
	最小値～最大値	4470.0～8660.0	14300.0～25800.0	16100.0～28600.0	21500.0～40200.0
	CV%	19.7	20.2	20.4	18.3
Tmax (h)	中央値	2.1	2.0	2.0	4.0
	最小値～最大値	1.0～2.1	2.0～6.0	2.0～4.0	2.0～4.0
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	11.1 ± 1.8	9.9 ± 2.4	10.7 ± 1.3	10.0 ± 1.0
	中央値	10.2	9.7	10.3	10.2
	最小値～最大値	9.2～14.1	6.8～15.0	9.3～12.4	8.1～11.5
	CV%	15.9	24.3	11.9	9.7
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値～最大値	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0
	CV%	-	-	-	-
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値～最大値	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0
	CV%	-	-	-	-

Source：A2102 試験-16.2-Table 38, Table 41, Table 44, 及び Table 47

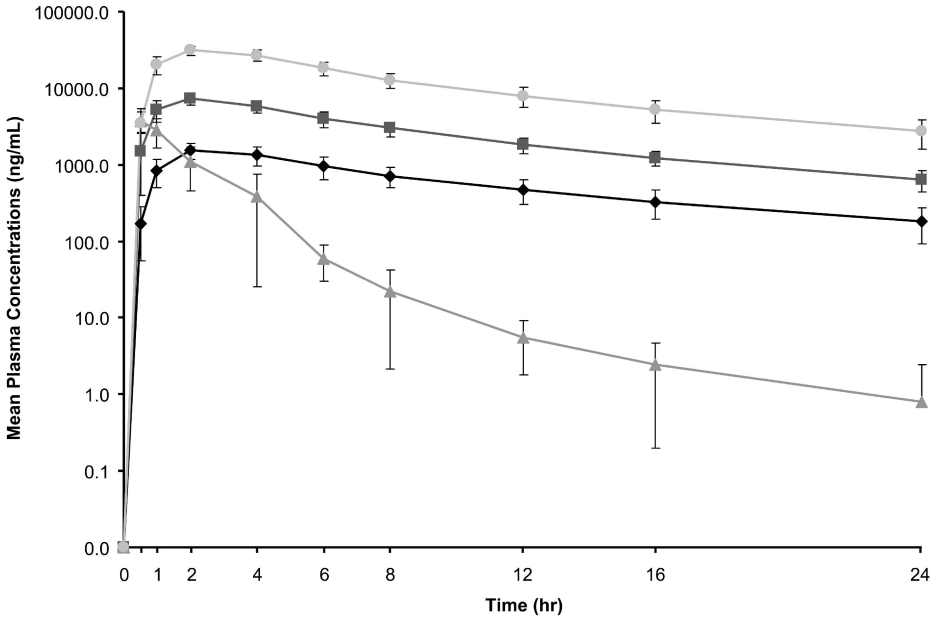
LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の平均血漿中 LBQ657 濃度推移をFigure 3-6及びFigure 3-7に，LBQ657 の PK パラメータをTable 3-9に示す。

Day 14 の血漿中 LBQ657 濃度は 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg の各用量で投与 2.0～2.1 時間（中央値）に最高値に到達し，その後は 12～15 時間（平均値）の半減期で消失した。AUC0-24h は各用量でそれぞれ 18771.0 ± 4871.1 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），70449.6 ± 12622.6 ng·h/mL，215365.9 ± 22554.4 ng·h/mL，及び 326627.6 ± 71017.3 ng·h/mL，また，

Cmax は各用量でそれぞれ 2093.8 ± 447.5 ng/mL，8528.8 ± 1658.7 ng/mL，23512.5 ± 3175.5 ng/mL，及び 38257.1 ± 9619.9 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV%はそれぞれ 11%～26%及び 14%～25%であった。

いずれの用量でも LBQ657 の累積係数（Day 1 に対する Day 14 の AUC 及び Cmax から算出）は 1.2 であった。

Figure 3-6　　LCZ を反復投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（Day 1）（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-5B
平均値 ± 標準偏差
◆：LCZ 50 mg 反復投与（n = 8），■：LCZ 200 mg 反復投与（n = 8），▲：LCZ 600 mg 反復投与（n = 8），●：LCZ 900 mg 反復投与（n = 8）